

单倍型造血干细胞移植治疗非恶性血液病研究进展

付海霞 黄晓军

Advances in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant hematological diseases

Fu Haixia, Huang Xiaojun

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematological Diseases, Peking University-Tsinghua University Joint Center for Life Sciences, Beijing 100044, China. Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治疗多种恶性血液病及非恶性重症血液系统疾病的有效乃至根治方法。然而,仅有不到30%的患者能找到HLA相合的亲缘供者;在无关人群中找到相合供者的概率为1/10万~2/10万,甚至更低。HLA单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)使超过90%的患者在最短时间内找到合适供者,为无HLA相合供者的患者带来福音。近年来,haplo-HSCT在治疗急性白血病等恶性血液病方面已取得长足进步,尤其是“北京方案”haplo-HSCT采用G-CSF动员的非体外去T细胞移植方案,疗效已接近HLA相合同胞移植^[1-3]。相对于恶性血液病,haplo-HSCT治疗非恶性血液病方面的进展仍十分缓慢。笔者就haplo-HSCT在治疗获得性重型再生障碍性贫血(SAA)、范可尼贫血(FA)、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、重型地中海贫血和先天性代谢缺陷病(IMD)等非恶性血液病方面的进展进行综述。

一、haplo-HSCT治疗SAA

(一)haplo-HSCT治疗SAA的可行性探索

SAA是一种危及患者生命的严重疾病,allo-HSCT是其有效治疗手段之一。同胞全相合及非血缘HSCT在治疗SAA方面已取得较好疗效。在2016年英国血液学标准委员会(BCSH)发布的指南推荐同胞全相合HSCT作为年轻SAA患者的一线治疗选择^[4]。在没有同胞全相合供者的情况下,非血缘HSCT也可以作为儿童SAA的一线选择。但是,许多需要接受allo-HSCT的SAA患者并没有合适的同胞或非血缘全相合供者。haplo-HSCT治疗SAA是否是一个合适的选

择,国内外学者进行了积极探索。

欧洲骨髓移植协作组(EBMT)的SAA工作组数据显示,20例SAA患者接受>1个HLA位点不相合的haplo-HSCT,这些患者采取了非统一的预处理方案,+100 d植入失败率为25%,5年总生存(OS)率为30%^[5]。另一个来自西雅图的报道^[6]中,31例SAA患者接受了非体外去T细胞haplo-HSCT,其中15例采用环磷酰胺(Cy)50 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d的预处理方案,但仅4例患者达到稳定植入,所有患者均未长期存活;随后他们改用以下预处理方案: Cy 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹×2 d+全身放疗(TBI)12 Gy,16例患者中8例达到稳定植入并长期存活。2013年Im等^[7]报道,12例儿童或青少年SAA患者均行体外T细胞清除(CD3⁺T细胞清除1例、CD3⁺/CD19⁺T细胞清除11例),中位随访14.3(4.1~40.7)个月。1例原发植入失败,2例在植入后很快出现排斥,这3例患者在二次移植后获得稳定植入,9例首次移植成功的患者中3例发生急性移植物抗宿主病(aGVHD),所有患者均存活且脱离输血。

既往这些研究局限于病例数较少,而且植入率及最终疗效并不理想。本中心改进既往方案,采取以下预处理方案(即“北京方案”):白消安(Bu)3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹×2 d、Cy 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d+兔抗胸腺细胞球蛋白(ATG)2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d(Bu/Cy+ATG),并给予环孢素(CsA)、霉酚酸酯(MMF)和短程甲氨蝶呤(MTX)预防GVHD,输注G-CSF动员的非体外去T细胞的骨髓和外周血干细胞。2012年,我们报道了本中心19例接受该方案的SAA患者的临床结果^[8],19例患者全部获得100%供者嵌合,中性粒细胞植入中位时间为12(10~29)d,血小板植入中位时间为18(8~180)d,Ⅱ~Ⅳ度aGVHD累积发生率为42.1%,慢性GVHD(cGVHD)累积发生率为56.2%,6例患者发生移植相关死亡。中位随访746(90~1970)d,OS率为64.6%。尽管病例数较少且患者接受haplo-HSCT前是否经历免疫抑制治疗(IST)也不统一,但其良好结果仍提示haplo-HSCT治疗SAA是可行的。

2012至2015年,本中心牵头进行了“北京方案”haplo-HSCT治疗SAA的多中心前瞻性临床研究^[9]。全国共11家移植中心参与,所有入组患者均为既往IST治疗失败且无同胞或非血缘全相合供者的SAA患者。最终,101例SAA患者接受haplo-HSCT的挽救性治疗,患者中位年龄19(2~45)岁,中位随访18.3(3.0~43.6)个月。中性粒细胞、血小板植入率分别为96%、94%,中位植入时间分别为12(9~25)d、15(7~101)d。与同期IST失败后接受同胞全相合HSCT的SAA患者(47例)对比,虽然接受haplo-HSCT的SAA患者的Ⅱ~Ⅳ度aGVHD(33.7%对4.2%, $P<0.001$)和cGVHD

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.08.018

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81530046);国家自然科学基金创新研究群体科学基金(81621001)

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室,北大-清华生命科学联合中心

通信作者:黄晓军, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

(29.6%对10.7%, $P=0.014$)的发生率明显升高,但最终OS率(89%对91%, $P>0.05$)和无植入失败存活率(FFS)(86.8%对80.3%, $P>0.05$)与同胞全相合患者相比并无显著差异。这说明,作为SAA的挽救性治疗,采用“北京方案”haplo-HSCT的疗效值得肯定。

既往在同胞全相合和非血缘HSCT研究中发现,HSCT治疗SAA的疗效与患者年龄明显相关,越年轻的SAA患者,HSCT的疗效越好^[10]。但上述前瞻性研究中并未将不同年龄段SAA患者区分开。那么haplo-HSCT在儿童及成人SAA是否都能达到很好疗效呢?我们近期分别报道了“北京方案”haplo-HSCT挽救性治疗儿童及成人SAA的临床疗效。在haplo-HSCT治疗儿童SAA的研究^[11]中,55例SAA患者纳入研究,中位年龄9(2~17)岁,中位随访24.8(3.3~109.8)个月,96.2%的患者在中位13(10~21)d获得中性粒细胞植入,90.4%的患者在中位14(7~180)d获得血小板植入。Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生率为39.2%,cGVHD的发生率为34.2%。3年OS率、无事件生存(EFS)率分别为84.5%、82.7%。2011至2016年,本中心共入组51例成人SAA患者,接受“北京方案”haplo-HSCT,中位年龄25(18~45)岁,所有存活超过28d的49例患者均达到了完全供者细胞植入,中性粒细胞、血小板植入中位时间分别为13(10~21)d、17.5(7~101)d^[12]。Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生率为20%,3年cGVHD发生率为25.9%。中位随访21个月,3年OS率、EFS率均为83.5%。

上述结果提示,无论对于儿童还是成人SAA患者,“北京方案”haplo-HSCT作为挽救性治疗均取得了令人满意的效果,对于IST失败且没有HLA全相合同胞及非血缘供者的SAA患者,haplo-HSCT是一个安全且有效的选择。

(二)haplo-HSCT可否作为SAA的一线治疗选择?

目前,haplo-HSCT主要作为IST失败SAA患者的挽救性治疗选择^[4]。IST治疗SAA疗效确定,但有效病例仍会发生复发、克隆演变、转化为骨髓增生异常综合征(MDS)或白血病。2014年Jeong等^[13]报道马ATG+CsA治疗SAA的10年复发率为7%,10年内克隆演变(转化为MDS、白血病或PNH)发生率为6%,而免ATG+CsA组10年复发率高达15%。Tichelli等^[14]报道了EBMT 56个中心的临床研究结果,ATG或CsA或二者联用对于<50岁SAA患者的有效率为57%,5年OS率为72%,复发率为10%~35%;首次IST治疗失败的患者,二次IST的疗效很差,EFS率仅11%,而替代供者移植的疗效明显优于二次IST。在Kosaka等^[15]报道的一项多中心前瞻性研究中,201例无同胞相合供者的SAA儿童行IST,首次IST失败的60例患者中,31例行替代供者HSCT(无关供者HSCT 25例、haplo-HSCT 4例、脐血干细胞移植2例),无合适供者的患者行二次IST。两组5年OS率无明显差异,HSCT组EFS率显著高于IST组(84%对9%, $P=0.001$),且IST组大多数患者出现持续骨髓衰竭。

作为挽救性治疗,既然haplo-HSCT治疗SAA已经取得了良好疗效,那么我们能否更积极一步,将haplo-HSCT作为

SAA患者的一线选择呢?

2017年,我们报道了本中心89例SAA患者接受采用“北京方案”haplo-HSCT作为一线治疗的结果^[16]。这些患者的中位年龄22(4~51)岁,与同期一线选择同胞全相合供者移植的SAA患者相比,其中性粒细胞植入率、血小板植入率并无显著差异(97.7%对97.1%, $P=0.528$;96.6%对95.6%, $P=0.989$),虽然Ⅱ~Ⅳ度aGVHD及1年cGVHD的发生率明显升高(30.3%对1.5%, $P<0.001$;30.6%对1.4%, $P<0.001$),但3年OS率、EFS率与同胞全相合移植组相似(86.1%对91.3%, $P=0.358$;85.0%对89.8%, $P=0.413$)。另外,近期本中心还报道了儿童SAA患者分别接受haplo-HSCT及IST作为一线治疗的疗效比较结果^[17]:haplo-HSCT组(28例)、IST组(24例)中位年龄分别为6(4~16)岁、8(2~17)岁,尽管haplo-HSCT组极重型再生障碍性贫血(VSAA)占比更高、病程更长,但最终10年OS率差异无统计学意义(89.3%对73.4%, $P=0.806$),haplo-HSCT组10年EFS率、血常规完全正常生存率显著优于IST组(89.3%对52.6%, $P=0.008$;96%对55%, $P=0.003$)。

这些研究结果说明,haplo-HSCT作为SAA患者的一线治疗选择也取得了令人满意的结果。在中国最新的SAA治疗推荐中,对于没有合适同胞及非血缘供者的年轻患者,haplo-HSCT可以考虑作为一线治疗方案^[18]。

综合以上研究结果,我们得出结论:采用包含Bu/Cy+ATG预处理方案的“北京方案”haplo-HSCT作为挽救性治疗甚至一线治疗方案,是SAA患者的一个安全有效的治疗手段。

二、haplo-HSCT治疗FA

FA是一种以先天发育畸形、进行性骨髓功能障碍以及白血病或其他实体恶性肿瘤发生风险高为特点的罕见常染色体隐性遗传病,目前已知唯一挽救造血功能的方法为造血干细胞移植^[19-20]。对于存在中重度全血细胞减少或存在病态造血(<10%)或存在提示较差预后细胞遗传学异常(+3q,-7q、复杂异常、RUNX1突变等)的FA患者以及已经演变为MDS或急性髓系白血病(AML)的患者,如果没有同胞全相合或非血缘10/10相合供者,可以考虑haplo-HSCT^[21]。最早,Elhasid等^[22]在2000年报道了1例haplo-HSCT治疗的FA病例,患者接受TBI为基础的预处理方案,但该患者在首次移植时并未获得供者细胞植入。FA患者对烷化剂耐受性差、GVHD和继发恶性肿瘤发生率高。近期的报道中,haplo-HSCT治疗FA大多采用包含Flu的减低剂量预处理方案,输注体外去T细胞的骨髓或外周血干细胞,患者的预处理毒性下降,植入率上升,OS率达80%^[23-24]。近年来,“移植后环磷酰胺(PTCy)”的应用促进了haplo-HSCT患者的植入率,并降低了GVHD的发生率^[25]。Thakar等^[26]报道了6例FA患者接受含PTCy的haplo-HSCT,预处理:Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹×5 d,移植前Cy 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹×2 d,TBI 2 Gy,输注非体外去T细胞的骨髓干细胞,移植后Cy 25 mg·kg⁻¹·d⁻¹×2 d。最终,2例患者死于感染,其余4例患者获得完全供者细胞植入及长期

存活。最近, Bonfim 等^[27]报道了 30 例 haplo-HSCT 治疗儿童 FA 的研究结果, 预处理方案为 Flu 150 mg/m² + TBI 2 ~ 3 Gy ± Cy 10 mg/kg ± 兔 ATG 4 ~ 5 mg/kg, 并接受 PTCy 25 mg·kg⁻¹·d⁻¹×2 d; 最终 1 年 OS 率达 73%。笔者所在中心采用非体外去 T 细胞及不含 PTCy 的 haplo-HSCT 模式, 预处理方案为 Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹×5 d + Cy 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d + 兔 ATG 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d。我们近期报道的 5 例选择性供者移植中, 有 2 例为 haplo-HSCT, 这 2 例患者均获得 100% 供者细胞植入, 最终 1 例患者长期存活, 1 例患者死于移植相关并发症^[28]。

上述研究结果初步说明, 对于没有 HLA 全相合同胞及非血缘供者的 FA 患者, 以 Flu 作为预处理方案基础的 haplo-HSCT 可能也是一个安全有效的选择。

三、haplo-HSCT 治疗 PNH

PNH 是一种由于 1 个或几个造血干细胞经获得性体细胞 PIG-A 基因突变导致的非恶性克隆性疾病, PIG-A 突变造成糖基磷脂酰肌醇 (glycosyl phosphatidyl inositol, GPI) 合成异常, 导致由 GPI 锚接在细胞膜上的一组膜蛋白 (CD55、CD59 等) 丢失。大部分患者临床表现轻微且惰性发展, 但部分患者可发生危及生命的严重骨髓衰竭、反复发生血栓形成、演变为 MDS 或急性白血病等^[29]。目前, PNH 已进入了补体抑制剂 (如 C5 单抗 Eculizumab) 治疗时代, 但是补体抑制治疗对骨髓衰竭却疗效不佳^[30], allo-HSCT 是唯一根治 PNH 的有效手段^[31]。allo-HSCT 被推荐用于有潜在骨髓异常、危及生命的并发症或难治性输血依赖的溶血性贫血的 PNH 患者^[32-33]。但是对于具有 allo-HSCT 适应证, 但没有 HLA 相合同胞及非血缘供者的 PNH 患者, haplo-HSCT 是否也是一个合适选择, 目前仍研究较少。

Brodsky 等^[34]报道了 3 例 PNH 患者接受包含减低剂量预处理及 PTCy 的 haplo-HSCT。预处理方案为 Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹×5 d + Cy 14.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹×2 d + TBI 2 Gy, 并给予 PTCy 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹×2 d, 最终 1 例患者死于感染, 2 例患者获得完全供者细胞植入并长期存活。近期 Tian 等^[35]报道了 18 例 allo-HSCT 治疗 PNH 的研究结果, 其中 haplo-HSCT 患者 10 例, 采用非体外去 T 细胞及非 PTCy 模式, 预处理方案: Ara-C (4 g·m⁻²·d⁻¹, -10、-9 d) + Bu (4 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -8 ~ -6 d) + Cy (1.8 g·m⁻²·d⁻¹, -5、-4 d) + 兔 ATG (2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5 ~ -2 d) + G-CSF 动员的骨髓及外周血干细胞输注。9 例患者获得完全供者细胞植入, 4 例患者发生 II ~ IV 度 aGVHD, 6 例患者发生 cGVHD, 获得完全供者细胞植入的 9 例患者均脱离血液输注并长期存活。

上述研究结果表明, 对于缺乏 HLA 相合同胞及非血缘供者的 PNH 患者, haplo-HSCT 也可以是一个治疗选择, 虽然仍需更多数据支持。

四、haplo-HSCT 治疗地中海贫血

地中海贫血是最常见遗传性血液病之一, 其发生的主要原因为血液中血红蛋白的珠蛋白肽链合成出现障碍, 导致血红蛋白生成减少, 进而引发贫血。allo-HSCT 可通过克服受

者免疫屏障, 将供者造血干细胞作为基因载体植入受者体内替代造血, 纠正受者基因缺陷, 实现永久基因替代而根治地中海贫血。在过去几十年间, 同胞全相合 allo-HSCT 治疗地中海贫血取得了令人满意的疗效, 患者的长期存活率达 80% ~ 90%^[36-37]。如果没有同胞全相合供者, 非血缘 HLA 全相合供者及非血缘脐血干细胞移植也是合适选择。李春富教授团队采用非血缘 HLA 全相合供者移植治疗地中海贫血 (预处理方案包含 Cy、Flu 和噻替哌), 3 年 OS 率、EFS 率分别为 92.3%、90.4%, 达到同胞全相合供者移植相似的疗效^[38]。但对于没有 HLA 全相合同胞及非血缘供者的重度地中海贫血患者, haplo-HSCT 是否也是一个安全有效的治疗办法, 研究数据仍比较有限。

Gaziev 等^[39]在 2000 年报道了 29 例 haplo-HSCT 治疗地中海贫血的结果。患者中位年龄 6 (1.1 ~ 33) 岁, 预处理方案为 Bu/Cy, 部分患者联合 TBI 或全淋巴结照射 (TLI) 或抗淋巴瘤细胞球蛋白 (ALG)。GVHD 预防方案: MTX 4 例, CsA + MTX + 甲泼尼龙 22 例, CsA + 甲泼尼龙 3 例。最终 29 例患者中 13 例 (44.8%) 获得供者细胞稳定植入, 原发植入失败发生率为 55%, II ~ IV 度 aGVHD、cGVHD 的发生率分别为 47.3%、37.5%; 存活患者中位随访 7.5 (0.6 ~ 17.0) 年, OS 率、EFS 率分别为 65%、21%, 移植相关死亡率为 34%, GVHD (50%) 和感染 (30%) 为主要死因。植入失败或移植排斥、GVHD 和感染仍是 haplo-HSCT 治疗地中海贫血亟待解决的问题。

2010 年, Sodani 等^[40]报道了 22 例儿童地中海贫血患者接受体外去 T 细胞 (TCD) 移植 haplo-HSCT 的结果, 6 例患者发生移植排斥, 2 例患者发生移植相关死亡, 最终无地中海贫血生存 (TFS) 率为 61%。在 2011 年, 该团队将数据更新为 31 例患者, 移植排斥率为 23%, 非排斥死亡率 7%, OS 率 93%, TFS 率 70%。但是移植排斥 TCD 并不是一个简便易行、可大规模推广的移植方式^[41]。

Anurathapan 等^[42]报道了 31 例地中海贫血患者接受非体外去 T 外周血干细胞的 haplo-HSCT 的疗效, 患者中位年龄为 10 (2 ~ 20) 岁。所有患者移植前接受 2 个疗程的 Flu + 地塞米松的免疫抑制治疗, 移植预处理方案包括 Flu + Bu + 兔 ATG。GVHD 预防措施包括移植 +3 d 和 +4 d 的 PTCy 和 +5 d 开始的他克莫司/西罗莫司以及短疗程 MMF。31 例患者中 29 例获得完全供者细胞植入, 2 例患者原发植入失败, 中性粒细胞中位植入时间为 14 (11 ~ 18) d, 9 例患者发生 II 度 aGVHD, 5 例患者发生 cGVHD, 2 年 OS 率、TFS 率分别为 95%、94%。

上述研究结果显示, 当地中海贫血患者没有合适的同胞或非血缘供者时, haplo-HSCT 可能是一个安全有效的选择, 但仍需更大规模的研究证实。

五、haplo-HSCT 治疗 IMD

IMD 是一组由遗传缺陷引起的异质性疾病, 主要包括溶酶体酶生成缺陷和过氧化物酶体功能异常, 可导致患者器官进行性衰竭并最终死亡。最常见的 IMD 为黏多糖病 (MPS)

和肾上腺脑白质营养不良(ALD)。MPS是由于溶酶体水解酶缺陷,造成酸性黏多糖(葡糖氨基聚糖)降解受阻,黏多糖在体内积聚,表现为大脑、心脏、角膜、软骨和其他器官的损伤;ALD是一种过氧化物酶体病,主要累及肾上腺和脑白质,由于参与神经鞘脂水解代谢的溶酶体酸性水解酶缺陷,导致中枢和外周神经的脱髓鞘改变。相对于酶学替代治疗以及其他新型治疗方式,allo-HSCT则通过正常供者细胞取代患者体内异常细胞而实现持续的酶学替代治疗,是唯一可能根治IMD的方法^[43],甚至对于部分IMD(如Hurler综合征和早期ALD)患者,allo-HSCT是标准治疗方案^[44]。国际血液和骨髓移植研究中心(CIBMTR)的数据显示,1983至2013年,全世界已有超过2 000例IMD患者(主要为Hurler综合征和X-ALD)获益于allo-HSCT^[44-47]。对于IMD患者来说,早期诊断、及时治疗对于预后意义重大,但是许多患者并没有HLA全相合同胞或非血缘供者。对于这些患者,haplo-HSCT是否也是他们的合适选择呢?

最近,Fernandes等^[48]报道了haplo-HSCT治疗9例ALD患者的结果,预处理方案:Flu 150 mg/m² + Cy 29 mg/kg + TBI 2 Gy±ATG,并给予PTCy 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹,+3 d,+4 d。1例患者死于原发植入失败,其余8例患者获得完全供者细胞植入及长期存活(移植后随访17~37个月)。自2014年起,笔者所在移植中心开展了haplo-HSCT治疗儿童IMD的研究,采用非体外去T细胞及非PTCy方案。预处理方案:Bu 9.6 mg/kg+Flu 90 mg/m²+Cy 200 mg/kg+ATG 10 mg/kg。至今共6例IMD患者接受haplo-HSCT(MPS 2例,ALD 4例),中位年龄6(5~7)岁,获得100%中性粒细胞及血小板植入,随访至今所有患者均存活^[49]。

这些有限的数据提示我们,对于需要紧急移植而没有合适同胞及非血缘供者的IMD患者,或许haplo-HSCT也是一个合适的治疗选择,尽管仍需更多数据支持。

六、结语

haplo-HSCT(尤其“北京方案”haplo-HSCT)在治疗SAA方面取得了令人满意的疗效,对于没有HLA全相合同胞及非血缘供者的SAA患者,haplo-HSCT是一个安全有效的治疗选择。在有经验的移植中心,haplo-HSCT甚至可以作为SAA患者的一线治疗选择。对于FA、PNH、重度地中海贫血、IMD等非恶性血液病,haplo-HSCT也显示出良好疗效,对于缺乏合适同胞及非血缘供者且需要紧急allo-HSCT的患者,haplo-HSCT也是一个可供选择的治疗方案。

参考文献

- [1] Mo XD, Xu LP, Zhang XH, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia: no difference in the high- and low-risk groups [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136 (7): 1697-1707. DOI: 10.1002/ijc.29146.
- [2] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical versus matched-sibling transplant in adults with philadelphia-negative high-risk acute lymphoblastic leukemia: a biologically phase iii randomized study [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (14): 3467-3476. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2335.
- [3] Wang Y, Wang HX, Lai YR, et al. Haploidentical transplant for myelodysplastic syndrome: registry-based comparison with identical sibling transplant [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (10): 2055-2063. DOI: 10.1038/leu.2016.110.
- [4] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(2): 187-207. DOI: 10.1111/bjh.13853.
- [5] Passweg JR, Pérez WS, Eapen M, et al. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37(7): 641-649. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705299.
- [6] Wagner JL, Deeg HJ, Seidel K, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia from genotypically HLA-non-identical relatives. an update of the Seattle experience [J]. *Transplantation*, 1996, 61(1): 54-61.
- [7] Im HJ, Koh KN, Choi ES, et al. Excellent outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19 (5): 754-759. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.01.023.
- [8] Xu LP, Liu KY, Liu DH, et al. A novel protocol for haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47 (12): 1507-1512. DOI: 10.1038/bmt.2012.79.
- [9] Xu LP, Wang SQ, Wu DP, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study [J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(2):265-274. DOI: 10.1111/bjh.14225.
- [10] Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia [J]. *Blood*, 2017, 129 (11): 1428-1436. DOI: 10.1182/blood-2016-08-693481.
- [11] Xu LP, Zhang XH, Wang FR, et al. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52 (3):381-387. DOI: 10.1038/bmt.2016.281.
- [12] Xu LP, Xu ZL, Wang FR, et al. Unmanipulated haploidentical transplantation conditioning with busulfan, cyclophosphamide and anti-thymoglobulin for adult severe aplastic anaemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53 (2):188-192. DOI: 10.1038/bmt.2017.237.
- [13] Jeong DC, Chung NG, Cho B, et al. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (4): 664-671. DOI: 10.3324/haematol.2013.089268.
- [14] Tichelli A, Socié G, Henry-Amar M, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party [J]. *Ann Intern Med*,

- 1999, 130(3): 193-201.
- [15] Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia[J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1054-1059.
- [16] Xu LP, Jin S, Wang SQ, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 25. DOI: 10.1186/s13045-017-0398-y.
- [17] Cheng Y, Xu Z, Zhang Y, et al. First-line choice for severe aplastic anemia in children: Transplantation from a haploidentical donor vs immunosuppressive therapy [J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(2): e13179. DOI: 10.1111/ctr.13179.
- [18] Xu L, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China- recommendations from the Chinese Society of Hematology [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 33. DOI: 10.1186/s13045-018-0564-x.
- [19] MacMillan ML, Wagner JE. Haematopoietic cell transplantation for Fanconi anaemia - when and how?[J]. *Br J Haematol*, 2010, 149(1): 14-21. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08078.x.
- [20] Smetsers SE, Smiers FJ, Bresters D, et al. Four decades of stem cell transplantation for Fanconi anaemia in the Netherlands[J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(6): 952-961. DOI: 10.1111/bjh.14165.
- [21] Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(1): 32-47. DOI: 10.1111/bjh.14615.
- [22] Elhasid R, Ben Arush MW, Katz T, et al. Successful haploidentical bone marrow transplantation in Fanconi anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26(11): 1221-1223. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702701.
- [23] Zecca M, Strocchio L, Pagliara D, et al. HLA-haploidentical T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with Fanconi anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(4): 571-576. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.01.015.
- [24] Mehta PA, Davies SM, Leemhuis T, et al. Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional study [J]. *Blood*, 2017, 129(16): 2308-2315. DOI: 10.1182/blood-2016-09-743112.
- [25] Robinson TM, O'Donnell PV, Fuchs EJ, et al. Haploidentical bone marrow and stem cell transplantation: experience with post-transplantation cyclophosphamide[J]. *Semin Hematol*, 2016, 53(2): 90-97. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.01.005.
- [26] Thakar MS, Bonfim C, Walters MC, et al. Dose-adapted post-transplant cyclophosphamide for HLA-haploidentical transplantation in Fanconi anemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(4): 570-573. DOI: 10.1038/bmt.2016.301.
- [27] Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Fanconi Anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(2): 310-317. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.11.006.
- [28] 汪文静, 孙于谦, 唐菲菲, 等. 替代供者异基因造血干细胞移植治疗范可尼贫血五例分析[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(1): 54-56. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.01.010.
- [29] Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology [J]. *Lancet*, 1996, 348(9027): 573-577. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)12360-1.
- [30] Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011: 21-29. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.21.
- [31] Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) [J]. *Haematologica*, 2010, 95(6): 983-988. DOI: 10.3324/haematol.2009.017269.
- [32] Ge M, Li X, Shi J, et al. Clinical features and prognostic factors of Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from a single center in China [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(7): 1121-1128. DOI: 10.1007/s00277-012-1413-6.
- [33] Young NS, Meyers G, Schrezenmeier H, et al. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients [J]. *Semin Hematol*, 2009, 46(1 Suppl 1): S1-S16. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2008.11.004.
- [34] Brodsky RA, Luznik L, Bolaños-Meade J, et al. Reduced intensity HLA-haploidentical BMT with post transplantation cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(8): 523-527. DOI: 10.1038/bmt.2008.203.
- [35] Tian H, Liu L, Chen J, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplant in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(4): 835-841. DOI: 10.3109/10428194.2015.1068309.
- [36] Bernardo ME, Piras E, Vacca A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan [J]. *Blood*, 2012, 120(2): 473-476. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423822.
- [37] Mathews V, George B, Viswabandya A, et al. Improved clinical outcomes of high risk β thalassemia major patients undergoing a HLA matched related allogeneic stem cell transplant with a treosulfan based conditioning regimen and peripheral blood stem cell grafts [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61637. DOI: 10.1371/journal.pone.0061637.
- [38] Li C, Wu X, Feng X, et al. A novel conditioning regimen improves outcomes in β -thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2012, 120(19): 3875-3881. DOI: 10.1182/blood-2012-

03-417998.

[39] Gaziev D, Galimberti M, Lucarelli G, et al. Bone marrow transplantation from alternative donors for thalassemia: HLA-phenotypically identical relative and HLA-nonidentical sibling or parent transplants[J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25(8): 815-821. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702242.

[40] Sodani P, Isgrò A, Gaziev J, et al. Purified T-depleted, CD34⁺ peripheral blood and bone marrow cell transplantation from haploidentical mother to child with thalassemia [J]. Blood, 2010, 115(6): 1296-1302. DOI: 10.1182/blood-2009-05-218982.

[41] Sodani P, Isgrò A, Gaziev J, et al. T cell-depleted hla-haploidentical stem cell transplantation in thalassemia young patients[J]. Pediatr Rep, 2011, 3 Suppl 2: e13. DOI: 10.4081/pr.2011.s2.e13.

[42] Anurathapan U, Hongeng S, Pakakasama S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for homozygous β -thalassemia and β -thalassemia/hemoglobin E patients from haploidentical donors [J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51 (6): 813-818. DOI: 10.1038/bmt.2016.7.

[43] Krivit W, Lockman LA, Watkins PA, et al. The future for treatment by bone marrow transplantation for adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, globoid cell leukodystrophy and Hurler syndrome[J]. J Inherit Metab Dis, 1995,18(4): 398-412.

[44] Boelens JJ, Orchard PJ, Wynn RF. Transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives [J]. Br J Haematol, 2014, 167(3): 293-303. DOI: 10.1111/bjh.13059.

[45] Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure [J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 40(3): 225-233. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705718

[46] Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease [J]. N Engl J Med, 2005, 352(20): 2069-2081. DOI: 10.1056/NEJMoa042604

[47] Rodgers NJ, Kaizer AM, Miller WP, et al. Mortality after hematopoietic stem cell transplantation for severe mucopolysaccharidosis type I: the 30- year University of Minnesota experience [J]. J Inherit Metab Dis, 2017, 40 (2): 271-280. DOI: 10.1007/s10545-016-0006-2.

[48] Fernandes JF, Bonfim C, Kerbauy FR, et al. Haploidentical bone marrow transplantation with post transplant cyclophosphamide for patients with X-linked adrenoleukodystrophy: a suitable choice in an urgent situation [J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(4): 392-399. DOI: 10.1038/s41409-017-0015-2.

[49] Chen Y, Xu LP, Zhang XH, et al. Busulfan, Fludarabine, and Cyclophosphamide (BFC) conditioning allowed stable engraftment after haplo- identical allogeneic stem cell transplantation in children with adrenoleukodystrophy and mucopolysaccharidosis [J]. Bone Marrow Transplant, 2018. DOI: 10.1038/s41409-018-0175-8.

(收稿日期:2018-04-24)

(本文编辑:徐茂强)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

顾问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿

名誉总编辑 王建祥

总编辑 黄晓军

副总编辑 胡豫 马军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎

编辑委员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强
 陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程涛 董文革 方美云 冯建明 付蓉 高春记
 高子芬 韩明哲 侯健 侯明 胡豫 胡灯明 胡建达 黄河 黄慧强 黄晓军
 纪春岩 江明 江倩 金洁 克晓燕 赖永榕 李娟 李薇 李晓 李艳
 李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘红 刘林 刘霆 刘代红 刘开彦
 刘启发 刘卓刚 罗建民 马军 牛挺 裴雪涛 彭军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿
 沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王椿 王敏 王欣 王季石 王健民 王景文
 王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于力 张梅
 张曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周晋
 周道斌 周剑峰 朱军 竺晓凡

通讯编委(按汉语拼音排序) 白海 常春康 崔久嵬 杜欣 冯四洲 韩冰 韩艳秋 胡炯
 贾永前 姜尔烈 李剑 刘兵 刘澎 钱文斌 邱林 汝昆 施均 宋玉琴
 孙春艳 唐晓文 佟红艳 王迎 王昱 王宏伟 魏辉 吴彤 肖扬 许兰平
 俞文娟 张磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲