

减低剂量环磷酰胺的预处理方案 对重型再生障碍性贫血同胞全相合 外周血造血干细胞移植疗效的影响

黄勇 何祎 刘欣 杨栋林 张荣莉 姜尔烈 马巧玲 魏嘉璘 冯四洲 韩明哲

【摘要】 目的 分析减量环磷酰胺(Cy)的联合预处理方案对接受同胞全相合外周血造血干细胞移植(MSD-PBSCT)的重型再生障碍性贫血(SAA)患者疗效的影响。方法 51例获得性SAA患者接受MSD-PBSCT,预处理方案含两种减量Cy(150 mg/kg或120 mg/kg)联合氟达拉滨(Flu)和抗胸腺细胞球蛋白(ATG)。比较两组患者生存率、植入情况、移植物抗宿主病(GVHD)和感染发生率间的差异。结果 预处理含150 mg/kg Cy组(Cy150组)患者与含120 mg/kg Cy组(Cy120组)比较,5年总生存与无失败生存率相近(93.5%对90.0%, $\chi^2=0.170$, $P=0.680$;90.3%对85.0%, $\chi^2=0.285$, $P=0.594$)。但是多因素分析结果显示,Cy120组急性GVHD($HR=3.89$,95% CI 1.21~12.53, $P=0.023$)及慢性GVHD($HR=4.48$,95% CI 1.40~14.32, $P=0.011$)发生风险均显著高于Cy150组。而两组间的机会性感染发生率及移植排斥率差异均无统计学意义。结论 与120 mg/kg相比,150 mg/kg的Cy联合Flu和ATG的预处理方案更能改善接受MSD-PBSCT治疗的获得性SAA患者的总体疗效。

【关键词】 贫血,再生障碍性; 造血干细胞移植; 环磷酰胺; 移植预处理

Improved outcome by optimized conditioning regimens with an increased dose of cyclophosphamide in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for severe aplastic anemia Huang Yong, He Yi, Liu Xin, Yang Donglin, Zhang Rongli, Jiang Erlie, Ma Qiaoling, Wei Jialin, Feng Sizhou, Han Mingzhe. Transplantation Center, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Han Mingzhe, Email: mingzhe@yahoo.com

【Abstract】 Objective To respectively analyze the impact of conditioning regimens with a dose-decreased cyclophosphamide (Cy) on the outcome in fully matched sibling donor (MSD) peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) for severe aplastic anemia (SAA). **Methods** Two conditioning regimens with different doses of Cy (150 mg/kg or 120 mg/kg) in combination with fludarabine (Flu) and antithymocyte globulin (ATG) for MSD-PBSCT were investigated in 51 patients with acquired SAA. **Results** Overall survival and failure-free survival in patients received 150 mg/kg of Cy (Cy150 cohort) or 120 mg/kg (Cy120 cohort) were 93.5% vs 90.0% ($\chi^2=0.170$, $P=0.680$) and 90.3% vs 85.0% ($\chi^2=0.285$, $P=0.594$) respectively. However, either acute or chronic graft-versus-host disease risks were higher in Cy120 cohort than in Cy150 cohort ($HR=3.89$, 95% CI 1.21–12.53, $P=0.023$; $HR=4.48$, 95% CI 1.40–14.32, $P=0.011$, respectively). No difference was found for opportunistic infections or graft failure between two cohorts. **Conclusion** Cy at a dose of 150 mg/kg, in combination with Flu and ATG, was more effective than that of 120 mg/kg Cy to produce improved clinical outcome in the setting of acquired SAA patients after MSD-PBSCT.

【Key words】 Anemia, aplastic; Hematopoietic stem cell transplantation; Cyclophosphamide; Transplantation conditioning

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗重型

再生障碍性贫血(SAA)的目标是在获得稳定植入的同时尽量避免发生移植物抗宿主病(GVHD)^[1]。以环磷酰胺(Cy)、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或全身放疗(TBI)为基础的清髓性方案能极大地降低SAA的移植排斥率。但是强烈预处理可增加GVHD发生风险,同时也可导致脏器功能严重损伤,增加移

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.003

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院造血干细胞移植中心

通信作者:韩明哲,Email:mingzhe.han@yahoo.com

植相关死亡率(TRM)^[2]。传统方案中Cy总量达到200 mg/kg^[3],许多研究者尝试使用减低剂量的Cy联合其他免疫抑制剂的预处理方案,但是Cy的最适合剂量尚存在争议^[3-8]。此外,在选择移植物时,欧美常将骨髓作为首选,因为相对于外周血造血干细胞移植(PBSCT),骨髓移植GVHD发生率低。然而骨髓移植后造血重建相对较慢,致使感染和(或)移植排斥风险增加^[9]。我国多采用PBSCT治疗SAA,更需要优化预处理方案以降低GVHD风险。我们进行了一项有关同胞全相合(MSD)-PBSCT治疗获得性SAA的回顾性研究,预处理方案为两种减量Cy+氟达拉滨(Flu)+ATG。结果发现Cy总量为150 mg/kg的预处理方案较Cy总量为120 mg/kg而言,更能有效地降低患者GVHD风险,提高移植后总生存(OS)率。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2008年4月至2016年3月间在我中心接受MSD-PBSCT治疗的51例获得性SAA患者。男31例,女20例,中位年龄23(4~45)岁。预处理方案:兔抗人ATG(法国赛诺菲公司产品)(总量10 mg/kg, -9~-6 d)、Flu(30 mg·m⁻²·d⁻¹, -9~-5 d)和Cy(总量150 mg/kg或120 mg/kg, -4~-2 d)。31例接受Cy总量150 mg/kg,为Cy150组;20例接受Cy总量120 mg/kg,为Cy120组。两组患者的一般特征见表1,差异均无统计学意义,具有可比性。采用环孢素A+短疗程甲氨蝶呤预防GVHD。

2. 随访及相关定义:随访截止时间为2016年12月31日,存活患者中位随访29.4(9.8~104.1)个月,其中Cy150组中位随访22.2(9.8~104.1)个月,Cy120组中位随访33.8(18.1~86.7)个月。随访内容包括移植后生存、植入、GVHD、感染、移植排斥、继发肿瘤、预处理相关毒性和死亡原因。OS期指自移

植当天到死亡或随访截止时间;无失败生存(FFS)指移植后存活且无移植排斥或继发肿瘤事件。粒细胞植入定义为中性粒细胞绝对计数连续3 d $\geq 0.5 \times 10^9/L$,血小板植入定义为至少7 d不输注血小板的情况下 $PLT \geq 20 \times 10^9/L$,网织红细胞植入定义为网织红细胞绝对计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 。急性GVHD诊断根据分级系统临床分为0~IV级^[10],慢性GVHD诊断根据Seattle标准分为局限和广泛型^[11]。移植排斥指植入后又出现造血功能衰竭、且失去完全供者嵌合^[12-13];完全供者嵌合定义为受者白细胞中供者嵌合水平超过95%。移植当天至移植后第30天为移植早期,移植后第31天至移植后第100天为移植中期,移植100 d后为移植后期。感染包括确诊的细菌血流感染(BSI)、病毒感染以及临床诊断或确诊的侵袭性真菌病(IFD)。预处理毒性观察至移植后42 d,按常见不良反应事件评价标准(Common Toxicity Criteria for Adverse Events, CTCAE version 4.0)评价。

3. 统计学处理:采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,采用GraphPad Prism 6.01软件绘制生存曲线。连续资料的组间比较采用Wilcoxon检验, χ^2 检验用于分类变量或等级变量的频数比较;Kaplan-Meier曲线用于估算生存率、GVHD累积发生率及移植排斥累积发生率,采用Cox比例风险模型对GVHD的风险因素进行单因素及多因素分析。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 整体治疗转归:全部51例SAA患者移植后5年预期OS和FFS率分别为92.2%(标准误:3.8%)和88.2%(标准误:4.5%),4例发生移植相关死亡。所有病例获得原发植入,2例发生移植排斥,预期排斥率为4%(标准误:2.7%)。无继发肿瘤发生。I~

表1 预处理方案含环磷酰胺总量150 mg/kg与120 mg/kg MSD-PBSCT的重型再生障碍性贫血患者一般特征比较

组别	例数	移植时年龄 [岁, M(范围)]	男性 [例(%)]	诊断至移植间期 [月, M(范围)]	移植前1个月内 活动性感染 [例(%)]	女供男 [例(%)]	输注MNC数 [$\times 10^8/kg$, M(范围)]	输注CD34 ⁺ 细胞数 [$\times 10^6/kg$, M(范围)]
Cy150组	31	20(4~45)	18(58.1)	3(1~20)	2(6.5)	11(35.5)	8.45(6.17~16.35)	2.66(1.96~5.98)
Cy120组	20	25(6~44)	12(60.0)	3(1~84)	3(15.0)	9(45.0)	8.00(6.07~19.82)	2.65(1.97~6.56)
χ^2 值/z值		0.947	0.019	0.030	0.977	0.462	0.274	0.030
P值		0.331	0.891	0.862	0.323	0.497	0.600	0.862

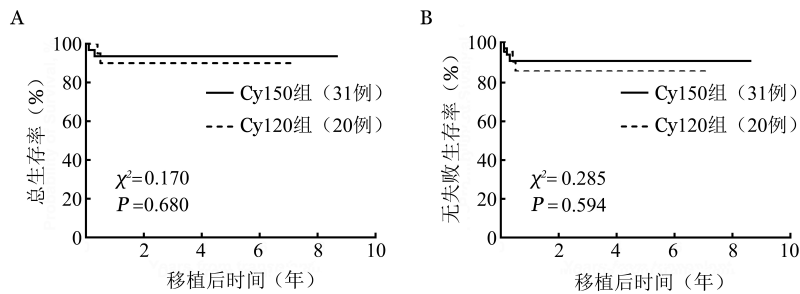
注:MSD-PBSCT:同胞全相合外周血造血干细胞移植;Cy150组:环磷酰胺总量150 mg/kg;Cy120组:环磷酰胺总量120 mg/kg;MNC:单个核细胞

IV、II~IV和III~IV度aGVHD 100 d累积发生率分别为28.0%(标准误:6.3%)、14.0%(标准误:4.9%)和8.0%(标准误:3.8%);cGVHD 2年累积发生率为29.7%(标准误:6.7%),其中广泛型为8.0%(标准误:4.6%)。27例(52.9%)患者移植后发生感染,移植早期、中期和后期感染发生率分别为31.4%、26.0%和10.0%;细菌BSI、临床诊断的IFD和病毒感染的发生率分别为27.5%、7.8%和29.4%。

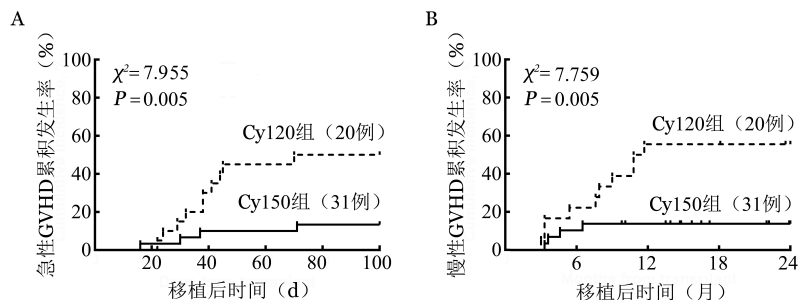
2. Cy150和Cy120两组比较结果: Cy150和Cy120两组的5年预期OS率分别是93.5%(标准误:4.4%)和90.0%(标准误:6.7%),差异无统计学意义($\chi^2=0.170, P=0.680$)(图1A)。Cy150组中2例分别死于侵袭性毛霉菌病和CMV肠病;Cy120组中2例分别死于中枢神经系统真菌感染和脑出血。Cy150组和Cy120组的5年预期FFS率分别为90.3%(标准误:5.3%)和85.0%(标准误:8.0%),差异无统计学意义($\chi^2=0.285, P=0.594$,图1B)。移植后7周内5例发生3级预处理相关毒性事件。Cy150组为1例不完全肠梗阻、1例口腔黏膜炎;Cy120组为1例心脏毒性事件(心功能不全)和2例胃肠道毒性事件(1例肝酶升高、1例不完全肠梗阻)。Cy150和Cy120组间植入时间相近,两组粒细胞、血小板和网织红细胞的中位植入时间分别为12(10~19)d对12(10~20)d($z=0.504, P=0.478$)、14(12~23)d对13(8~29)d($z=$

0.767, $P=0.381$)、15(11~115)d对14(9~146)d($z=0.668, P=0.184$)。两组各有1例发生移植排斥,均通过再次移植获得造血重建。Cy120组aGVHD累积发生率显著高于Cy150组[50.0%(标准误:11.2%)对13.3%(标准误:6.2%), $\chi^2=7.960, P=0.005$](图2A)。同样,Cy120组2年cGVHD累积发生率也显著高于Cy150组[54.5%(标准误:11.7%)对13.8%(标准误:6.4%), $\chi^2=7.759, P=0.005$](图2B)。Cy150组与Cy120组移植后感染发生率分别为48.4%与60.0%,差异无统计学意义($\chi^2=0.658, P=0.417$);细菌BSI(29.0%对25.0%, $\chi^2=0.099, P=0.753$)、病毒感染(22.6%对40.0%, $\chi^2=1.777, P=0.183$)、IFD(6.5%对10.0%, $\chi^2=0.207, P=0.649$)发生率差异均无统计学意义;移植后早期(32.3%对30.0%, $\chi^2=0.029, P=0.865$)、中期(20.0%对35.0%, $\chi^2=1.403, P=0.236$)、后期(6.7%对15.0%, $\chi^2=0.904, P=0.342$)感染发生率差异均无统计学意义。

3. GVHD风险因素分析:采用Cox比例风险回归模型对移植时年龄(<20岁/ ≥ 20 岁)、诊断至移植间期(<6个月/ ≥ 6 个月)、是否为女供男、Cy总量(150 mg/kg/120 mg/kg)、输注MNC数(< 8×10^8 /kg/ $\geq 8 \times 10^8$ /kg)以及移植后是否发生病毒感染或IFD 6个变量进行分析。单因素分析结果见表2,发生aGVHD的高危因素包括Cy总量为120 mg/kg及女



Cy150:环磷酰胺总量150 mg/kg;Cy120:环磷酰胺总量120 mg/kg;MSD-PBSCT:同胞全相合外周血造血干细胞移植
图1 预处理方案含Cy120和Cy150重型再生障碍性贫血患者MSD-PBSCT后预期总生存(A)及无失败生存(B)曲线



Cy150:环磷酰胺总量150 mg/kg;Cy120:环磷酰胺总量120 mg/kg;MSD-PBSCT:同胞全相合外周血造血干细胞移植

图2 预处理方案含Cy120和Cy150重型再生障碍性贫血患者MSD-PBSCT后急性(A)及慢性(B)移植物抗宿主病(GVHD)累积发生率

供男;发生cGVHD的高危因素包括Cy总量为120 mg/kg及移植后发生病毒感染或IFD。将单因素分析有统计学意义的变量纳入多因素分析后显示,Cy总量为120 mg/kg ($HR=3.89, 95\% CI 1.21 \sim 12.53, P=0.023$)和女供男 ($HR=4.62, 95\% CI 1.44 \sim 14.86, P=0.010$)是aGVHD发生的独立危险因素,Cy总量为120 mg/kg ($HR=4.48, 95\% CI 1.40 \sim 14.32, P=0.011$)是cGVHD发生的独立危险因素。

表2 影响重型再生障碍性贫血患者MSD-PBSCT后移植物抗宿主病(GVHD)的单因素分析(%)

因素	急性GVHD		慢性GVHD	
	100 d 累积发生率(标准误)	P值	2年累积发生率(标准误)	P值
移植时年龄		0.708		0.083
< 20岁	25.0(9.7)		15.6(8.3)	
≥ 20岁	30.0(8.4)		39.9(9.4)	
诊断至移植间期		0.700		0.282
< 6个月	28.9(7.4)		33.9(8.0)	
≥ 6个月	25.0(12.5)		16.7(10.8)	
Cy总量		0.005		0.005
150 mg/kg	13.3(6.2)		13.8(6.4)	
120 mg/kg	50.0(11.2)		54.5(11.7)	
是否为女供男		0.001		0.708
是	52.6(11.5)		37.0(12.0)	
否	12.9(6.0)		25.8(7.9)	
移植物有核细胞数		0.115		0.094
< $8 \times 10^8/kg$	15.0(8.0)		16.2(8.6)	
≥ $8 \times 10^8/kg$	36.7(8.8)		38.7(9.2)	
移植后病毒感染或IFD		0.269		0.030
否	24.3(7.1)		20.0(6.8)	
是	38.5(13.5)		56.7(14.4)	

注:MSD-PBSCT:同胞全相合外周血造血干细胞移植;Cy:环磷酰胺;IFD:侵袭性真菌病

讨 论

我们对51例接受MSD-PBSCT的获得性SAA病例进行了分析,预处理采用减量Cy联合Flu和ATG方案。结果发现Cy减量至150 mg/kg与减量至120 mg/kg相比较,OS、FFS以及植入情况相当,但Cy150组患者的GVHD累积发生率低于Cy120组。

强烈预处理方案能有效克服SAA移植排斥,MSD-HSCT患者的OS率达到77%~95%^[3-5]。但是预处理毒性常导致脏器功能不全、增加感染发生率,并进一步增加GVHD发生率,危及生命。一项多中心研究报告94例接受MSD骨髓移植的SAA患

者,以200 mg/kg Cy + ATG为预处理方案,II~IV度aGVHD和cGVHD发生率分别为29%和32%,TRM为12%,主要死亡原因是感染和GVHD^[5]。本组病例接受减量Cy的预处理方案,尽管移植物源于PBSC,长期随访仍然显示了相当的生存率(OS率为92.2%、FFS率为88.2%),II~IV度aGVHD和cGVHD也能控制在14.0%和29.7%。韩国的一个allo-HSCT治疗儿童SAA的系列研究也显示将Cy剂量由200 mg/kg降至100 mg/kg后,TRM由37.0%降至5.3%,而移植排斥率仍维持在4.5%的低水平^[7,14]。

当然刻意减少Cy用量可能增加移植排斥风险,目前而言Cy最适剂量仍不确定。一项前瞻对照研究报道了17例接受MSD或相合无关脐血移植的儿童SAA患者,预处理方案是Cy(200 mg/kg或60 mg/kg)+Flu+ATG,结果全部3例发生移植排斥的病例均来自60 mg/kg Cy组^[8]。美国一项无关供者骨髓移植的I/II期多中心研究(BMT STN 0301)报道,预处理方案是Cy+Flu+ATG+低剂量TBI,Cy剂量有150、100、50、0 mg/kg四个递减水平,结果较高量组(150 mg/kg)和无Cy组分别因极高的致死性预处理毒性和移植排斥发生率而终止试验;其他两组经短期随访(1年)显示,50 mg/kg组较100 mg/kg组疗效占优(OS率:97.4%对80.5%,移植排斥率:11.7%对14.6%)^[6,15]。我们的研究比较了两个减量水平的Cy联合方案,结果显示较高量(150 mg/kg)的Cy联合方案相对于较低量(120 mg/kg)而言,可以显著降低GVHD发生风险,而且并不增加预处理毒性及机会性感染风险,长期随访预期OS率有增高趋势,虽然差异无统计学意义。显然我们的结论与美国的I/II期试验截然不同,可能的原因除了移植物来源和供者来源不同之外,考虑美国这个无关供者移植的预处理方案中还包括了TBI,因此在联合较高剂量Cy后,脏器毒性增加。

Cy是SAA移植预处理不可或缺的药物。Cy在体内的代谢产物磷酸铵氮芥和丙烯醛能造成高增殖细胞(包括宿主免疫细胞)DNA交联而破坏^[16]。因此大剂量Cy不仅发挥清髓效应以利移植物植入,而且能清除宿主免疫细胞而在一定程度上削弱了GVHD的发生基础。由此不难理解,在本组病例中,预处理使用较高量Cy(150 mg/kg)的患者GVHD累积发生率明显低于较低量组(120 mg/kg);而且多因素分析也显示了较低量Cy可能带来GVHD高风险。

此外,与较低量Cy相比,较高量Cy预处理并不延缓或削弱移植后免疫功能重建。体现在Cy150组的病毒感染或IFD(免疫缺陷患者易感的机会感染)的发生率甚至略低于Cy120组、移植中后期(即免疫重建期)的感染发生率甚至也略低于Cy120组。因此,较高量Cy组患者表现出的感染发生率较低与GVHD风险较低相一致,进一步体现了较高量Cy预处理更利于移植后的免疫重建。这种免疫重建-GVHD-感染之间的关联也见于其他研究报告^[7,14]。

综上所述,我们的数据表明,Cy减量的ATG+Flu+Cy预处理方案可能改善获得性SAA患者的MSD-PBSCT疗效。尤其是在两个减量方案中,Cy为150 mg/kg的方案可能显著降低GVHD发生率,同时机会性感染风险也趋于降低。然而本研究是较小样本的回顾性研究,还需要多中心、随机对照试验来印证。

志谢:感谢王玫、周征、翟文静、赵英新老师在干细胞采集、分析上作出的贡献

参考文献

- [1] Aljurf M, Al-Zahrani H, Van Lint MT, et al. Standard treatment of acquired SAA in adult patients 18-40 years old with an HLA-identical sibling donor [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48 (2):178-179. DOI: 10.1038/bmt.2012.223.
- [2] Young ME, Potter V, Kulasekararaj AG, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anaemia [J]. *Curr Opin Hematol*, 2013, 20 (6):515-520. DOI: 10.1097/MOH.0b013e328365af83.
- [3] Storb R, Etzioni R, Anasetti C, et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia [J]. *Blood*, 1994, 84(3):941-949.
- [4] Maury S, Bacigalupo A, Anderlini P, et al. Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA- identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine- based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen [J]. *Haematologica*, 2009, 94 (9):1312- 1315. DOI: 10.3324/haematol.2009.006916.
- [5] Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2001, 7(1): 39-44.
- [6] Tolar J, Deeg HJ, Arai S, et al. Fludarabine-based conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in severe aplastic anemia: early results of a cyclophosphamide dose deescalation study show life- threatening adverse events at predefined cyclophosphamide dose levels [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18 (7):1007- 1011. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.04.014.
- [7] Chung NG, Lee JW, Jang PS, et al. Reduced dose cyclophosphamide, fludarabine and antithymocyte globulin for sibling and unrelated transplant of children with severe and very severe aplastic anemia [J]. *Pediatr Transplant*, 2013, 17(4):387-393. DOI: 10.1111/ptr.12073.
- [8] McGuinn C, Geyer MB, Jin Z, et al. Pilot trial of risk-adapted cyclophosphamide intensity based conditioning and HLA matched sibling and unrelated cord blood stem cell transplantation in newly diagnosed pediatric and adolescent recipients with acquired severe aplastic anemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61 (7):1289- 1294. DOI: 10.1002/pbc.24976.
- [9] Kumar R, Kimura F, Ahn KW, et al. Comparing Outcomes with Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cells as Graft Source for Matched Sibling Transplants in Severe Aplastic Anemia across Different Economic Regions [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22 (5):932- 940. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.01.012.
- [10] Przepiora D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6):825-828.
- [11] Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long- term clinicopathologic study of 20 Seattle patients [J]. *Am J Med*, 1980, 69 (2):204-217.
- [12] Treleaven J, Barrett AJ. Hematopoietic stem cell transplantation: in clinical practice//Potter M. Graft failure [M]. 1st ed. Churchill Livingstone, Mass: Elsevier, 2009: 381-385.
- [13] Antin JH, Yolin Raley D. Manual of stem cell and bone marrow transplantation//Antin JH, Yolin Raley D. Graft rejection and failure [M]. 1st ed. Cambridge University, 2009: 120-122.
- [14] Kang HJ, Shin HY, Park JE, et al. Successful engraftment with fludarabine, cyclophosphamide, and thymoglobulin conditioning regimen in unrelated transplantation for severe aplastic anemia: A phase II prospective multicenter study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16 (11):1582- 1588. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.05.010.
- [15] Anderlini P, Wu J, Gersten I, et al. Cyclophosphamide conditioning in patients with severe aplastic anaemia given unrelated marrow transplantation: a phase 1-2 dose de- escalation study [J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2 (9):e367- e375. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00147-7.
- [16] Hassan M, Andersson BS. Role of pharmacogenetics in busulfan/ cyclophosphamide conditioning therapy prior to hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14 (1): 75-87. DOI: 10.2217/pgs.12.185.

(收稿日期:2017-01-20)

(本文编辑:刘爽)