

单倍型造血干细胞移植治疗儿童获得性重型再生障碍性贫血的临床研究

唐湘凤¹ 井远方¹ 卢伟¹ 黄友章² 吴南海¹ 栾佐¹

¹解放军总医院第六医学中心儿科,北京 100037;²解放军总医院第六医学中心血液科实验室,北京 100037

通信作者:唐湘凤,Email:m18600317816@163.com

【摘要】 目的 探讨单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)治疗儿童获得性重型再生障碍性贫血(SAA)的疗效。方法 回顾性分析2011年12月1日至2017年12月1日接受haplo-HSCT的59例SAA患者。结果 ①全部59例SAA患儿中男37例、女22例,中位年龄4.5(1.2~14.8)岁,中位体重43(12~80)kg;SAA-I型47例,SAA-II型12例,26例为极重型再生障碍性贫血(VSAA);首次移植56例,二次移植3例。②预处理选用白消安+环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)方案或白消安+氟达拉滨+环磷酰胺+ATG方案;采用环孢素A(CsA)+霉酚酸酯+甲氨蝶呤方案预防急性GVHD;回输单个核细胞中位数为15.60(7.74~21.04) $\times 10^8$ /kg,CD34⁺细胞中位数为4.86(3.74~7.14) $\times 10^6$ /kg。③全部59例患儿均获得中性粒细胞和血小板植入。中性粒细胞植入中位时间为13(10~19)d,血小板植入中位时间为19(9~62)d。④I~II、III/IV度急性GVHD发生率分别为45.76%(27/59)、13.56%(8/59),慢性GVHD发生率为8.47%(5/59)。巨细胞病毒血症发生率为59.32%(35/59)、EB病毒血症发生率为28.81%(17/59)。⑤中位随访时间30(8~80)个月,57例无病存活,2例死亡(均死于GVHD),5年总生存率、无失败生存率均为(96.4 \pm 2.5)%。结论 haplo-HSCT是儿童SAA疗效较好的治疗方法。

【关键词】 单倍型造血干细胞移植; 重型再生障碍性贫血; 儿童; 无病生存

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.007

A clinical study of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric patients with acquired severe aplastic anemia: single center experience

Tang Xiangfeng¹, Jing Yuanfang¹, Lu Wei¹, Huang Youzhang², Wu Nanhai¹, Luan Zuo¹

¹Department of Paediatrics, Sixth Medical Center of PLA General Hospital of the People Liberation Army, Beijing 100048, China; ²Hematology Department Laboratory, Sixth Medical Center of PLA General Hospital of the People Liberation Army, Beijing 100048, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy of haplotype hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of acquired severe aplastic anemia (SAA) in children. **Methods** The clinical characteristics of 59 pediatric patients with SAA, including 26 cases VSAA, 37 males and 22 females, 47 cases type I and 12 cases type II, underwent haplo-HSCT in our hospital between December 1st, 2011 and December 1st, 2017 were retrospectively analyzed. Among 59 patients, 56 patients with a median age of 4.5(1.2-14.8) years and median weight of 43(12-80) kg underwent their first HSCT and 3 patients underwent their second HSCT. All patients received the following conditioning regimen: busulfan, cyclophosphamide, and rabbit ATG or Bu(-, CTX), fludarabine and rabbit ATG. The prophylaxis of acute graft versus host disease (aGVHD) was cyclosporine (CsA), MMF and methotrexate. All patients received bone marrow transfusion on day 01 and peripheral stem cell transfusion on day 02 from haploid donor. The median dose of donor mononuclear cell counts was 15.60(7.74-21.04) $\times 10^8$ /kg of recipient weight and CD34⁺ cell counts was 4.86(3.74-7.14) $\times 10^6$ /kg of recipient weight. **Results** Neutrophils and platelets of all 59 children were implanted. The median implantation time of granulocytes and platelets were 13(10-19)d, 19(9-62)d, respectively. The incidence of grade I-II aGVHD was 45.76%(27 cases) and grade III/IV 13.56%(8 cases), The incidence of chronic GVHD was 8.47%(5 cases), The incidences of CMV and EBV viremia were 59.32%(35 cases) and 28.81%(17 cases), respectively. The median follow-up was 30(8-80) months, 57 patients survived with disease free, 2 patients died of GVHD.

Both of the estimated 5-year OS and DFS rates were $(96.4 \pm 2.5)\%$. **Conclusion** Haplo-HSCT could improve the outcomes of SAA children.

【Key words】 Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation; Severe aplastic anemia; Children; Disease-free survival

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.007

重型再生障碍性贫血(SAA)是儿童常见的严重血液病之一,严重感染和颅内出血为常见致死原因。目前治疗方法有免疫抑制治疗(IST)和异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)^[1]。IST后复发率达20%~50%,无病存活率为40%~60%^[2],且部分患儿因严重感染而无法行IST,此时需要紧急行allo-HSCT。为了观察单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)治疗儿童重型SAA的疗效,我们对59例接受haplo-HSCT治疗的儿童SAA进行回顾性分析。

病例与方法

1. 病例:59例于2011年12月1日至2017年12月1日期间在解放军总医院第六医学中心(原海军总医院)儿科接受haplo-HSCT的SAA患儿纳入本研究。男37例,女22例,中位年龄4.5(1.2~14.8)岁,中位体重43(12~80)kg;SAA-I型47例,SAA-II型12例,其中26例为极重型再生障碍性贫血(VSAA);1例合并乙型肝炎,5例合并EB病毒(EBV)感染,2例合并巨细胞病毒(CMV)感染,1例合并糖尿病,1例合并多发性硬皮病。所有患者均按照文献[1,3]标准进行SAA诊断。6例为抗胸腺细胞球蛋白(ATG)治疗后无效或复发,14例以环孢素A(CsA)±司坦唑醇治疗3个月,其他病例移植前仅进行短期CsA或输血治疗;首次移植56例,二次移植3例[首次移植分别为HLA配型9/10相合非血缘供者、单倍型、全相合同胞供者(MSD)]。起病至移植间隔中位时间为5.3(3~36)个月。所有患儿在移植前均无活动性感染。具体临床资料见表1。

2. 供者:所有患儿供者均为父母,年龄<50周岁,优选HLA配型相合点位数多者;若配型相同,选择血型相同者;若血型均不同,首选父亲^[4]。排除:①乙型肝炎病毒表面抗原阳性。②丙型肝炎病毒抗体阳性。③艾滋病病毒抗体阳性。④梅毒试验阳性。⑤有精神心理障碍性疾病。⑥有风湿病及心脑血管疾病病史。所有供者以重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)5~10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$ 皮下注射动员干细胞。回输单个核细胞中位数为15.60

表1 59例接受单倍型造血干细胞移植重型再生障碍性贫血患者及其供者资料

指标	结果
性别(例)	
男	37
女	22
移植年龄[岁, M(范围)]	4.5(1.2~14.8)
移植前输血量[U, M(范围)]	
红细胞	8(1~60)
血小板	10(2~96)
移植前治疗(例)	
ATG	6
环孢素A±司坦唑醇	14
HLA高分辨位点不合数(例)	
0	1
1	17
2	22
3	19
供受者关系(例)	
父供子	25
母供子	12
父供女	14
母供女	8
供受者血型(例)	
相合	20
主要不合	18
次要不合	14
主次均不合	7

注:ATG:抗胸腺细胞球蛋白

$(7.74 \sim 21.04) \times 10^8/\text{kg}$, CD34⁺细胞中位数为 $4.86 (3.74 \sim 7.14) \times 10^6/\text{kg}$ 。

3. 预处理方案:采用非清髓性预处理方案:①白消安(Bu)3.2~4.0 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 1 \text{ d}$ 或2d;环磷酰胺(CTX)50 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$;ATG 2.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$ 。②白消安3.2~4.0 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 1 \text{ d}$ 或2d;氟达拉滨40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$;CTX 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$;ATG 2.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$ 。

4. 急性GVHD预防:采用CsA、霉酚酸酯(MMF)和甲氨蝶呤预防急性GVHD。CsA从移植前3d(-3d)开始按照2.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 持续24h静脉滴注,监测其血药浓度(荧光偏振免疫测定法),

维持稳态浓度 $2.0 \sim 2.5 \mu\text{g/L}$,待肠道恢复正常时改为口服给药,维持谷浓度 $1.2 \sim 1.5 \mu\text{g/L}$,未发生GVHD者于移植后12个月开始减量,半年内减停。从-11 d开始给予MMF $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服,粒细胞植入后减量,+30 d停用。甲氨蝶呤+1 d 15 mg/m^2 ,+3 d,+6 d,+11 d 10 mg/m^2 。

急性GVHD的一线治疗药物选用甲泼尼龙,必要时将CsA改为他克莫司;部分出现Ⅲ/Ⅳ度肠道GVHD的患者,予脐带间充质干细胞(MSC)输注 $[(2 \sim 3) \times 10^6/\text{kg}]$ 。

5. 并发症预防和支持治疗:所有患儿均在百级层流病房接受预处理直至中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$,从预处理开始给予水化、碱化、止吐、保肝、护心、保护黏膜和预防感染;移植前静脉滴注更昔洛韦、移植后口服阿昔洛韦预防CMV感染;予前列腺素E1和低分子肝素预防肝静脉闭塞症(VOD)。移植后定期输注静脉丙种球蛋白。酌情给予脂肪乳、氨基酸、人血白蛋白等营养支持治疗;输注机采血小板和红细胞悬液维持 $\text{PLT} > 20 \times 10^9/\text{L}$ 、 $\text{HGB} > 70 \text{ g/L}$,血制品输注前经 ^{60}Co 照射(20 Gy)及过滤处理。自+5 d开始给予应用G-CSF至 $\text{WBC} > 10 \times 10^9/\text{L}$ 停药。

6. 移植证据的检测:移植后 $\text{WBC} \geq 2 \times 10^9/\text{L}$ 和1、2、3、6、12、24、36个月时采集骨髓标本。供受者性别不同者采用性染色体核型鉴定,HLA不相合者,采用PCR-SSO方法检测不同位点基因分型,HLA全相合且性别相同者采用荧光标记复合扩增短串联重复位点(PCR-STR)检测。完全供者型嵌合指供者造血细胞 $> 95\%$,混合嵌合指供者造血细胞占 $5\% \sim 95\%$ 。

7. 主要观察指标:①造血重建:粒细胞植入是指外周血ANC连续3 d $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$,血小板植入是指 $\text{PLT} \geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 连续7 d且脱离血小板输注;②预处理相关毒性^[5];③GVHD发生情况:急性GVHD和慢性GVHD评价标准参照文献[6-7];④并发症情况。

8. 随访:采用电话、查阅门诊和住院病历的方式进行随访。随访截止时间为2018年8月31日。中位随访时间30(8~80)个月。无失败生存(FFS):移植治疗有效且存活;总生存(OS)时间:造血干细胞回输至随访截止或死亡(任何原因)时间。原发性植入失败:+28 d粒细胞未植入;继发性植入失败:植入后再次出现 $\text{ANC} < 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 且排除GVHD所致;植入功能不良:完全供者型嵌合情况下, $\text{ANC} <$

$0.5 \times 10^9/\text{L}$ 和 $\text{PLT} < 20 \times 10^9/\text{L}$ 持续2周^[8];移植相关死亡(TRM):非疾病进展的死亡;早期死亡:+60 d内的死亡。

9. 统计学处理:采用SPSS 19.0软件进行数据分析,用Kaplan-Meier方法进行OS率分析、以Log-rank检验对各组进行比较。进行急性GVHD分析时排除未植入者;+100 d内死亡病例不纳入慢性GVHD分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 预处理相关毒性:所有患儿均按计划完成预处理,有恶心呕吐,经对症治疗后均缓解,9例发生黏膜炎,对症处理后控制。未发生心脏和肾脏毒性,13例患儿出现丙氨酸转氨酶增高(未超过150 U/L),1例出现胆红素增高,经保肝治疗降至正常,未发生VOD。

2. 造血重建:全部59例患儿均获得粒细胞和血小板植入。粒细胞中位植入时间为13(10~19)d,其中SAA-I型患者为12(10~18)d,SAA-II型患者为13(11~19)d,差异无统计学意义($P = 0.65$);血小板植入中位时间为19(9~62)d,其中SAA-I型患者为13(9~23)d,SAA-II型患者为35(22~62)d($P = 0.020$)。移植后 $\text{WBC} \geq 2 \times 10^9/\text{L}$ 采集骨髓标本进行移植证据分析,均为完全供者型嵌合,随后定期检测均为稳定型完全供者型嵌合。血型持续稳定转为供者型。未发生原发性和继发性植入失败,2例SAA-II患者发生植入功能不良,+60 d血常规恢复正常。

3. GVHD的发生和治疗情况:①急性GVHD:Ⅰ~Ⅱ度急性GVHD 27例(45.76%),Ⅱ~Ⅳ度21例(35.59%),给予甲泼尼龙后缓解;Ⅲ/Ⅳ度8例(13.56%),5例予甲泼尼龙和CD25单抗后控制,2例进展为肠道GVHD后予4剂MSC输注后好转,1例+23 d出现肝脏急性GVHD,将CsA改为他克莫司并予以甲泼尼龙、CD25单抗、血浆置换及脐带MSC输注,疗效差,进展为肝脏慢性GVHD。②慢性GVHD:存活超过+100 d的59例患儿中,5例(8.47%)发生慢性GVHD,其中1例患儿移植后6个月自行停用CsA,3个月后发生全身性慢性GVHD;4例(6%)为局限型(皮肤型3例,肝脏型1例)。

4. 并发症:59例患儿中,35例(59.32%)发生CMV血症,予膦甲酸钠、更昔洛韦、CMV特异性免疫球蛋白等治疗,未发生间质性肺炎;17例(28.81%)发生EBV血症,其中3例进展为EBV相

关移植后淋巴细胞增殖性疾病(PTLD),给予3剂CD20单抗治疗,现仍存活,其余患者抗病毒治疗后EBV血症得到控制。6例出现病毒性肠炎(5例单纯疱疹Ⅵ型,1例CMV),予对症及抗病毒治疗后控制。5例发生严重溶血性贫血,4例予甲泼尼龙控制,1例患有糖尿病者予以4剂CD20单克隆抗体后控制。3例患儿发生出血性膀胱炎,予大量水化碱化治疗治愈。

5. 生存分析:至随访截止,全部59例患儿中死亡2例:1例+30 d出现肝脏GVHD,于移植后11个月死于肝功能衰竭;1例于移植后6个月院外自行停用CsA,3个月后出现全身GVHD,于移植后10个月死于呼吸功能衰竭死亡。存活的57例患儿均为无病生存(包括二次移植3例、乙型肝炎相关SAA 1例、并发糖尿病、多发性硬皮病各1例),均为完全供者型嵌合,转为供者型血型,血常规三系正常,无复发,未发生继发性克隆性疾病。无早期死亡,TRM为3.39%(2/59),移植后5年FFS率、OS率均为(96.4±2.5)%。

讨 论

再生障碍性贫血是一种骨髓衰竭性疾病,以贫血、出血和感染为主要症状,我国发病率为(6~9)/百万^[9]。SAA在儿童AA中占比高达74.07%^[10]。

SAA治疗方法有IST和allo-HSCT。欧洲血液学组指南^[11]推荐首选MSD-HSCT;缺乏MSD的患儿首选IST。SAA患儿IST后6个月有效率达55%~60%,治疗后10年克隆演变发生率达5%~6%,复发率达15%^[12]。故对于生命预期周期长的儿童,需要一个更合理的治疗方式。近年来,allo-HSCT在儿童SAA治疗中占有重要地位。对没有MSD的患者,单倍型移植在供者选择和伦理方面有显著优势且依从性高,可随时进行后续二次采集。北京大学人民医院采用haplo-HSCT治疗儿童SAA,3年OS率、FFS率分别为(84.5±5.0)%、(82.7±5.2)%,与MSD移植组OS和FFS无明显差异^[13-14]。Hamidieh等^[15]的研究结果显示在无MSD的情况下,haplo-HSCT可以作为SAA的替代治疗选择。

本组59例SAA患儿接受haplo-HSCT,粒细胞和血小板植入率均为100.0%,未发生原发性和继发性植入不良,粒细胞、血小板植入中位时间分别为+13 d、+19 d,与文献^[15]结果一致。Xu等^[14]采用haplo-HSCT治疗儿童52例SAA,3例发生植入失

败。allo-HSCT治疗SAA植入失败的发生率约为10%,植入失败与移植前输血量、诊断和移植间隔时间等因素有关^[16]。Perez-Albuern等^[17]分析接受非血缘骨髓移植治疗的195例SAA患者,移植前病程>4年后的患者具有较高的早期死亡率($OR=2.61, P=0.04$)。输血次数多为植入失败的危险因素之一,因为长期反复输血可导致患者体内产生强阳性的供者特异性抗HLA抗体(DSA)。以往研究结果显示,患者移植前DSA强度与植入失败有正相关性^[18-20],故在选择供者时,DSA是重要指标之一。因此为了降低移植失败率,建议缩短移植前病程。如果患者体内检出DSA,尽量另选供者或移植前给予降低DSA滴度治疗。为了降低排异、促进植入,尤其对于输血次数多者,我们在预处理方案加入白消安,同时为了减轻CTX的心脏毒性,适当加用氟达拉滨,患儿均能良好耐受。

本组病例Ⅰ~Ⅱ、Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD发生率分别为45.76%(27/59)、13.56%(8/59),慢性GVHD发生率为8.47%(5/59)。Xu等^[14]采用haplo-HSCT治疗52例儿童SAA,Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD发生率为(39.2±0.5)%,Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD发生率为(13.7±0.2)%,慢性GVHD发生率为(34.2±0.5)%。本组病例急性GVHD发生率与上述研究相当,但慢性GVHD发生率较低,可能与本组患者年龄较低有关。

儿童SAA的治疗目标不仅是挽救生命,还应兼顾生存质量。本组患儿通常是在移植后1~1.5年停用免疫抑制剂,未发生复发和继发性克隆性疾病,表明haplo-HSCT是儿童SAA比较理想的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(2): 103-106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.02.006.
- [2] Peinemann F, Bartel C, Grouven U. First-line allogeneic hematopoietic stem cell transplantation of HLA-matched sibling donors compared with first-line ciclosporin and/or antithymocyte or antilymphocyte globulin for acquired severe aplastic anemia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (7):CD006407. DOI: 10.1002/14651858.CD006407.pub2.
- [3] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2009, 147(1): 43-70. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x.

- [4] Wang Y, Chang YJ, Xu LP, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype- mismatched transplant? [J]. *Blood*, 2014, 124(6):843-850. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563130.
- [5] Marks R, Potthoff K, Hahn J, et al. Reduced-toxicity conditioning with fludarabine, BCNU, and melphalan in allogeneic hematopoietic cell transplantation: particular activity against advanced hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2008, 112 (2): 415-425. DOI: 10.1182/blood-2007-08-104745.
- [6] Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease [J]. *Lancet*, 2009, 373(9674):1550-1561. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3.
- [7] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11 (12): 945- 956. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
- [8] Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy-- The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience [J]. *Semin Hematol*, 2000, 37(1):69-80.
- [9] Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP) [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2015, 55 (1):40- 47. DOI: 10.1016/j.bcmd.2015.03.007.
- [10] Howard SC, Naidu PE, Hu XJ, et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 43(5):545-551. DOI: 10.1002/pbc.20131.
- [11] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(1):43-70. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Hamidieh AA, Mozafari M, Noshad S, et al. Matched related donor hematopoietic stem cell transplantation results in a long-term follow-up of a pediatric acquired severe aplastic anemia subset: A stem cell source perspective [J]. *Pediatr Transplant*, 2015, 19(4):399-407. DOI: 10.1111/ptr.12458.
- [16] Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens [J]. *Blood*, 2007, 109 (10):4582-4585. DOI: 10.1182/blood-2006-10-052308.
- [17] Perez- Albuerne ED, Eapen M, Klein J, et al. Outcome of unrelated donor stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia [J]. *Br J Haematol*, 2008, 141 (2):216-223. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07030.x.
- [18] Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, et al. The detection of donor- directed, HLA- specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure [J]. *Blood*, 2010, 115 (13): 2704-2708. DOI: 10.1182/blood-2009-09-244525.
- [19] Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, et al. Complement-binding donor-specific anti- HLA antibodies and risk of primary graft failure in hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (8):1392- 1398. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.001.
- [20] Kongtim P, Cao K, Ciurea SO. Donor specific anti- HLA antibody and risk of graft failure in haploidentical stem cell transplantation [J]. *Adv Hematol*, 2016, 2016: 4025073. DOI: 10.1155/2016/4025073.

(收稿日期:2018-09-16)

(本文编辑:徐茂强)