

异基因造血干细胞移植相关血栓性微血管病 16例报告并文献复习

韩伟 韩悦 陈佳 马骁 陈峰 吴小津 戚嘉乾 仇惠英 孙爱宁 吴德沛

【摘要】 目的 分析异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)相关血栓性微血管病(TA-TMA)患者临床特征、疗效及转归。方法 回顾性分析2013年1月至2015年6月于苏州大学附属第一医院接受allo-HSCT后发生TA-TMA的16例患者临床资料。结果 纳入研究的852例allo-HSCT患者,16例(1.9%)发生TA-TMA,中位随访时间14个月,1年累计发生率为(2.3±0.6)%。16例患者中,男7例,女9例,中位年龄41(12~54)岁,中位发病时间为移植后72(21~525)d,PLT中位数为20(11~36)×10⁹/L,HGB中位数为74(56~99)g/L,LDH中位水平为762(309~1 049)U/L,外周血破碎红细胞比例中位数为3%(2%~13%),所有患者ADAMTS13活性均>60%。10例出现精神症状,7例肌酐水平升高。TA-TMA确诊后的主要治疗措施为钙调磷酸酶抑制剂、激素及血浆置换疗法,8例经治疗后病情得以控制,治疗有效;8例患者治疗无效死亡。治疗无效组8例患者中5例合并急性肠道移植物抗宿主病(GVHD),治疗有效组患者无一例合并肠道GVHD;8例治疗无效患者中5例外周血破碎红细胞比例>5%,而治疗有效组破碎红细胞比例最高为4%;治疗无效患者LDH及肌酐中位水平均高于治疗有效组,分别为826(674~1 310)U/L对636(309~941)U/L及127(70~215)μmol/L对56(22~101)μmol/L。结论 TA-TMA是allo-HSCT后的一类严重并发症,可导致全身多器官功能损伤,即使采取治疗早期病死率仍较高,疗效与病情轻重及有无并发症有关。

【关键词】 造血干细胞移植; 血栓性微血管病; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81270591);江苏省自然科学基金(BK20131167);江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102);江苏省科技厅生命健康科技专项(BL2012005)

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy: 16 cases report and literature review Han Wei, Han Yue, Chen Jia, Ma Xiao, Chen Feng, Wu Xiaojin, Qi Jiaqian, Qiu Huiying, Sun Aining, Wu Depei. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University, Suzhou 215006, China
Corresponding author: Han Yue, Email: hanyue@suda.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics, treatment and prognosis of 16 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) patients. **Methods** The clinical data of 16 TA-TMA cases in 852 patients following allo-HSCT from Jan. 2013 to Jun. 2015 in the First Affiliated Hospital of Soochow University were retrospectively analyzed. **Results** Of all the 852 allo-HSCT recipients, 16 patients were diagnosed as TA-TMA and the 1-year cumulative incidence of TA-TMA was (2.3±0.6)%. Among them, there were 9 males and 7 females, the median age was 41-year-old (12-54), and the median times of diagnosis of TA-TMA were 72 (21-525) days after HSCT. Additionally, the median platelet counts, hemoglobin, percentage of schistocytes and Lactate dehydrogenase (LDH) levels were 20 (11-36)×10⁹/L, 74 (56-99) g/L, 3% (2%-13%) and 762 (309-1 049) U/L, respectively. All 16 cases have normal ADAMTS13 level (over 60%), 10 patients had neurologic dysfunction and elevated creatinine were seen in 7. The major treatment of TA-TMA was withdrawn of calcineurin inhibitors, plasma exchange and corticosteroids. Finally, 8 patients achieved response after treatment and the other patients died of poor response. Compared with TA-TMA who achieved remission after therapy, those who got no response after interventions presented acute GVHD

and they had higher schistocytes (62.5% cases > 5% vs all cases ≤4%), LDH [826 (674–1 310) U/L vs 636 (309–941) U/L] and serum creatinine levels [127 (70–215) μmol/L vs 56 (22–101) μmol/L].

Conclusion TA-TMA was a severe complication after allo-HSCT, it could progress to multi-organ injury and was associated with poor outcome, the therapeutic efficacy depends on disease severity and coexisted complications.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Thrombotic microangiopathies; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81270591); Natural Science Foundation of Jiangsu (BK20131167); Jiangsu Province's Key Medical Center (ZX200102); Jiangsu Province Science and Technology Department of Life and Health Science and Technology Projects (BL2012005)

血栓性微血管病(TMA)是内皮细胞损伤及凝血异常引起的以微血管性溶血、血小板减少、微血管血栓形成和多器官功能衰竭为主要表现的临床综合征,主要包括血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、溶血尿毒综合征(HUS)等。移植相关性血栓性微血管病(TA-TMA)是造血干细胞移植(HSCT)后严重并发症之一,其起病隐匿,进展迅速,患者常有脏器功能损害,病死率极高,早期诊断困难且治疗手段有限^[1]。本研究中我们总结分析了16例TA-TMA患者临床特征、疗效及转归,现报道如下。

病例与方法

1. 病例资料:回顾性分析2013年1月至2015年6月于苏州大学附属第一医院行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者共852例(连续性资料),其中16例发生TA-TMA,诊断参照“Probable-TMA”标准^[2]。

2. 实验室检查:常规实验室检查包括外周血常规、外周血涂片(计算破碎红细胞比例)、Coombs试验、血红蛋白结合试验、血生化等。

3. 抗血管性血友病因子裂解蛋白酶(ADAMTS13)活性测定:①待测血浆37℃解冻后与荧光缓冲液按1:25混匀,以健康志愿者的混合血浆作为标准样本,分别按1:12.5、1:25、1:50、1:100、1:200、1:400浓度与荧光缓冲液稀释,作为标准曲线。②将上述标准样本及待测标本加入96孔半量板中,同时每孔中加入50 μl荧光标记底物FRET-S-VWF73,与待测血浆进行酶切反应。③放入酶标仪进行检测,荧光激发/发射波长为485/530 nm,读取吸光度(A)值。④将数据进行曲线拟合,得到双对数直线回归方程,将待测血浆的斜率分别代入以上对数直线回归方程,与1:25浓度正常混合血浆相比即可得到待测样本ADAMTS13活性(%),正常值参考范围为50%~150%。

4. 治疗方案及疗效评价:一旦发生TA-TMA,立

即停用钙调磷酸酶抑制剂环孢素A(CsA)或他克莫司(FK506),采用血浆置换术、激素、利妥昔单抗、血浆输注等治疗。疗效评价参照文献[3]标准:患者治疗后HGB、PLT、LDH、血肌酐水平及精神症状逐渐恢复到诊断前状态或PLT较前提高1倍评估为治疗有效;HGB、PLT较前提高不足1倍或进行性下降,LDH、血肌酐水平进行性升高,病情持续进展评估为治疗无效。

5. 随访:所有病例均随访至2015年12月31日,中位随访14(1~36)个月,随访资料来源于患者门诊、住院病例、电话随访记录及医院登记系统。主要随访指标包括患者外周血常规、外周血分类、血生化(含LDH水平)、T细胞亚群、CMV-DNA及EBV-DNA拷贝数,原发病情况,有无感染、移植物抗宿主病(GVHD)表现及生存状态。

结 果

1. TA-TMA患者移植资料:全部852例allo-HSCT患者中16例(1.9%)发生TA-TMA,1年累计发生率为(2.3±0.6)%,基本移植资料见表1。男7例,女9例,中位年龄41(12~54)岁。疾病类型:急性髓系白血病(AML)11例,急性淋巴细胞白血病1例,骨髓增生异常综合征1例,重型再生障碍性贫血2例,阵发性睡眠血红蛋白尿症1例。移植方式:同胞全相合、无关全相合、亲缘半相合移植各5例,脐血移植1例,预处理方案含改良白消安(BU)+环磷酰胺(CY)5例,改良BU/CY联合抗胸腺细胞球蛋白(ATG,美国健赞公司产品)10例,氟达拉滨(Flu)/CY联合ATG1例。亲缘半相合及无关供者移植患者在短程小剂量甲氨蝶呤(MTX)、CsA基础上联合霉酚酸酯(MMF)预防GVHD,同胞全相合及脐血移植患者接受MTX联合长程CsA预防GVHD。回输单个核细胞(MNC)中位数为7.04(0.72~16.15)×10⁸/kg,CD34⁺细胞中位数为3.39(0.57~7.03)×10⁶/kg。此外,供受者血型相合10例,不相合6例。

表1 16例移植相关血栓性微血管病(TA-TMA)患者基本临床资料

例号	性别	年龄(岁)	疾病类型	移植方式	预处理方案	GVHD预防	干细胞来源	ABO血型相合情况	回输MNC计数($\times 10^8/kg$)	回输CD34 ⁺ 细胞数($\times 10^6/kg$)
1	女	38	SAA	同胞全相合	BU/CY	CsA+MTX	外周血	相合	10.08	6.41
2	女	55	AML	无关全相合	BU/CY+ATG	CsA+MTX+MMF	外周血	不相合	6.92	5.92
3	男	19	AML	单倍型	BU/CY+ATG	CsA+MTX+MMF	骨髓+外周血	相合	5.01	5.03
4	女	22	SAA	脐血	FLU/CY+ATG	CsA+MTX	脐血	不相合	0.72	0.57
5	女	50	AML	单倍体	BU/CY+ATG	CsA+MTX+MMF	外周血	不相合	7.22	2.81
6	男	34	MDS	无关全相合	BU/CY+ATG	CsA+MTX+MMF	外周血	相合	7.15	2.87
7	女	51	AML	无关全相合	BU/CY+ATG	CsA+MTX+MMF	外周血	相合	6.71	2.17
8	女	47	AML	同胞全相合	BU/CY	CsA+MTX	外周血	相合	4.68	1.72
9	男	49	AML	同胞全相合	BU/CY	CsA+MTX	外周血	相合	8.98	5.21
10	女	38	AML	同胞全相合	BU/CY	CsA+MTX	外周血	不相合	9.38	7.03
11	男	54	PNH	单倍型	BU/CY+ATG	CsA+MTX+MMF	骨髓	不相合	5.65	4.32
12	男	27	AML	无关全相合	BU/CY+ATG	CsA+MTX+MMF	外周血	相合	5.08	3.61
13	女	48	AML	同胞全相合	BU/CY	CsA+MTX	外周血	相合	10.13	3.12
14	女	44	ALL	同胞全相合	BU/CY	CsA+MTX	外周血	相合	16.15	3.45
15	男	12	ALL	单倍型	BU/CY+ATG	CsA+MTX+MMF	骨髓	不相合	8.32	2.96
16	男	26	AML	单倍型	BU/CY+ATG	CsA+MTX+MMF	骨髓	相合	6.01	3.32

注:SAA:重型再生障碍性贫血;AML:急性髓系白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;ALL:急性淋巴细胞白血病;BU:白消安;CY:环磷酰胺;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;Flu:氟达拉滨;GVHD:移植物抗宿主病;CsA:环孢素A;MTX:甲氨蝶呤;MMF:霉酚酸酯;MNC:单个核细胞

16例患者TA-TMA发病时均已获得造血重建,粒细胞中位植入时间为14(12~17)d,血小板中位植入时间为21(16~24)d。

2. TA-TMA患者发病时的临床特征:16例TA-TMA患者中,9例移植至TA-TMA发病时间 ≤ 100 d,7例移植至TA-TMA发病时间 > 100 d,中位发病时间为移植后72(21~525)d。TA-TMA确诊时PLT中位数为 $20(11\sim 36)\times 10^9/L$,HGB中位数为 $74(56\sim 99)g/L$,LDH水平中位数为 $762(309\sim 1\ 049)U/L$,中位外周血破碎红细胞比例为3%(2%~13%);16例患者ADAMTS13活性均 $> 60\%$,处于正常范围内。15例患者发病时使用免疫抑制剂抗GVHD治疗,其中10例患者接受FK506抗GVHD治疗,TA-TMA发病前末次中位血清药物谷浓度为 $15.1(3.8\sim 30.2)\mu g/L$,5例患者接受CsA抗GVHD治疗,发病前末次中位血清药物谷浓度为 $180.6(128.7\sim 309.4)\mu g/L$ 。9例同时合并急、慢性GVHD,7例存在感染,13例患者出现终末微血栓累及器官表现,其中10例患者出现精神症状,7例肌酐水平升高(表2)。

3. TA-TMA患者的治疗及转归:14例TA-TMA确诊后均予停止CsA或FK506抗GVHD治疗,在免疫抑制剂减停的基础上,16例患者均采取血浆置换

疗法,中位血浆置换次数4(2~7)次,14例患者予激素治疗,3例予利妥昔单抗治疗。16例TA-TMA患者中,8例经治疗后血常规PLT、HGB逐渐回升,LDH水平、破碎红细胞比例下降,病情得以控制;另外8例患者治疗无效死亡,中位病死时间为TA-TMA发病后8(4~21)d,主要死因是GVHD、多器官功能衰竭。8例治疗有效组患者中3例分别于发病后5、7、12个月死于重度排异、复发及感染,截至随访终点5例患者存活,未有病情反复。8例治疗无效TA-TMA患者中5例同时合并急性肠道GVHD,治疗有效组患者无合并肠道GVHD,5例治疗无效组患者外周血破碎红细胞比例 $> 5\%$,而有效组破碎红细胞比例最高为4%。此外,治疗无效组患者LDH及肌酐中位水平均高于治疗有效组,分别为 $826(674\sim 1\ 310)U/L$ 对 $636(309\sim 941)U/L$ 及 $127(70\sim 215)\mu mol/L$ 对 $56(22\sim 101)\mu mol/L$ 。由于样本量过低,未行统计学处理。

4. 治疗相关并发症:血浆置换过程中未发生置管相关感染及血栓事件。

讨 论

TA-TMA是HSCT后严重并发症,是一系列临

表2 16例移植相关血栓性微血管病(TA-TMA)患者发病时临床特征、疗效及转归

例号	移植至TA-TMA 发生时间(d)	HGB (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	破碎红细 胞比例(%)	LDH (U/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	ADAMTS13 活性	神经系 统症状	免疫抑制剂	其他合并症	治疗 效果	转归
1	23	56	22	0.03	622	101	0.72	有	他克莫司	肺部感染	有效	死亡
2	40	87	16	0.04	484	46	0.81	有	环孢素A	急性皮肤排异	有效	死亡
3	47	57	30	0.05	864	215	0.80	有	他克莫司	急性肠道排异、血流感染	无效	死亡
4	70	89	11	0.03	890	123	0.80	有	他克莫司	急性肠道排异	无效	死亡
5	79	72	28	0.03	941	55	0.92	有	环孢素A	肺部感染	有效	生存
6	300	88	19	0.02	589	60	0.77	有	他克莫司	慢性肝脏排异	有效	生存
7	525	79	29	0.13	866	123	0.88	有	他克莫司	慢性肝脏皮肤排异	无效	死亡
8	42	63	19	0.05	763	70	0.70	无	他克莫司	急性肠道排异	无效	死亡
9	21	76	32	0.02	309	66	0.90	无	环孢素A	无	有效	死亡
10	334	67	17	0.08	788	134	0.87	无	他克莫司	慢性肝脏排异	无效	死亡
11	290	85	19	0.03	781	56	0.93	有	激素	肺部感染	有效	生存
12	303	66	15	0.04	674	131	0.85	有	他克莫司	急性肠道排异肺部感染	无效	死亡
13	118	76	21	0.05	1 310	121	0.78	无	他克莫司	肺部感染	无效	死亡
14	53	64	19	0.03	679	43	0.88	无	环孢素A	无	有效	生存
15	74	87	19	0.04	651	22	0.76	有	环孢素A	无	有效	生存
16	110	67	28	0.03	760	208	0.89	无	他克莫司	急性肠道排异,肺部感染	无效	死亡

床异常的血管损伤与血栓形成,病理特点是各种因素导致的全身多器官微血管内皮损伤,临床表现为溶血性贫血、血小板减少、LDH进行性升高、外周血中破碎红细胞出现,累及器官以肾脏最为常见,其他包含肠道、肺、脑和心脏^[3-4]。目前国际公认的TA-TMA诊断标准主要包括国际工作小组^[5],血液、骨髓移植临床实验网络毒性委员会^[6]和“Probable-TMA”标准^[2],由于诊断标准不统一,既往文献报道其发生率为0.5%~63.6%^[7],近期Jodele等^[8]临床分析研究发现高血压、蛋白尿及补体指标激活作为微血栓累及肾脏损害的早期标志,将其纳入并推出新的TA-TMA的诊断标准。本组16例TA-TMA患者均按照Probable-TMA诊断标准,1年累计发生率为(2.3±0.6)%;除外实验室指标诊断外,13例患者出现终末微血栓累及器官表现,其中有10例患者出现神经精神症状,7例出现肌酐水平升高。目前TA-TMA的发生危险因素主要包括高强度的预处理方案、allo-HSCT、钙调磷酸酶体抑制剂、GVHD及感染^[9]。本研究中15例患者发病时使用CsA或FK506抗GVHD治疗,9例发病时同时合并急、慢性GVHD,7例存在感染,这些均为TA-TMA发生的高危因素。

由于TA-TMA的发病机制复杂且尚未完全明确,尚无最佳治疗手段,目前主要的治疗手段包括

减停钙调磷酸酶体抑制剂、血浆置换、利妥昔单抗及支持治疗等。钙调磷酸酶体抑制剂本身是TA-TMA的发病危险因素,故早期减停刻不容缓,既往研究发现减停CsA可减缓TMA病情的进展^[7],但由于部分TA-TMA发病时合并GVHD,因此需权衡利弊后个体化减停并更换其他免疫抑制剂。血浆置换是TTP患者的首选治疗手段^[10],然而血浆置换对于TA-TMA患者效果不确切,一方面是由于TA-TMA患者本身并无ADAMTS13活性明显下降,另一方面其发病机制系内皮损伤所致。利妥昔单抗治疗可能主要起免疫调节作用,抑制抗体及补体产生,Marr等^[11]报道利妥昔单抗联合血浆置换治疗可使部分患者病情缓解。本组16例TA-TMA患者中,通过减停钙调磷酸酶体抑制剂,给予血浆置换及激素等治疗后,8例患者病情进展得以控制。TA-TMA病情进展迅速,尽管采取治疗,其病死率仍较高,归因于其导致的多器官功能损伤。此外TA-TMA患者易同时合并GVHD、感染等并发症,部分患者即使经早期干预治疗后好转,但微血栓导致的慢性肾脏等器官损害也严重影响患者生活质量^[12]。本研究中外周破碎红细胞比例>5%、较高的LDH水平、肌酐水平升高与合并Ⅲ~Ⅳ度急性肠道GVHD的TA-TMA患者治疗效果不佳,且这些患者转归极差,均提示治疗有效性取决于病情的进展程度及有无

并发症,因此只有早期诊断与治疗才更有意义。去纤苷具有抗栓、溶栓和纤溶作用,国外已成为肝小静脉闭塞症患者治疗的有效药物,用于TA-TMA患者也有肯定的疗效^[13]。过去十年随着对TTP及非典型HUS的病因、发病机制、临床特点及治疗研究的新突破,现此类患者的预后已大大改善。关于TA-TMA的诊治进展,近几年Laskin等^[14]发现TA-TMA患者肾脏中存在补体C4d的沉积,随后Jodele等^[8]在TA-TMA患者中发现补体H基因突变及抗体的产生,发现补体系统的异常激活可引起内皮细胞的损伤,同时可溶性补体活化产物C3a, C5a可能也通过细胞表面受体直接激活内皮细胞。艾库组单抗(Eculizumab)作为截断补体激活阻止内皮细胞进一步损伤的药物,目前被认为是最有前景靶向治疗TA-TMA,且早期足量给药可以改善多血管受累的危重患者,然而其缺点在于价格昂贵而且难以达到治疗浓度^[15]。此外,我们对16例TA-TMA患者ADAMTS13活性进行测定,其活性均>60%,处于正常范围之内,虽然TA-TMA和TTP存在相似临床表现,但TA-TMA通常ADAMTS13活性正常,提示TA-TMA的病理特点有别于TTP,但同样需要大样本研究加以证实。

综上所述,TA-TMA是HSCT后严重的并发症之一,即使采取治疗其早期病死率仍较高,其治疗效果与病情轻重及并发症的存在都直接相关,早期诊疗对减缓TA-TMA病情进展及改善预后至关重要。

参考文献

- [1] George JN, Li X, McMinn JR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma [J]. *Transfusion*, 2004, 44(2):294-304.
- [2] Cho BS, Yahng SA, Lee SE, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *Transplantation*, 2010, 90(8):918-926. doi: 10.1097/TP.0b013e3181f24e8d.
- [3] Kennedy GA, Kearey N, Bleakley S, et al. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: effect of concomitant GVHD on efficacy of therapeutic plasma exchange [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(4):699-704. doi: 10.1038/bmt.2009.233.
- [4] Inamoto Y, Ito M, Suzuki R, et al. Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 44(1):43-49. doi: 10.1038/bmt.2008.419.
- [5] Ho VT, Cutler C, Carter S, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: Thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11: 571.
- [6] Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: Results of a consensus process by an International Working Group [J]. *Haematologica*, 2007, 92: 95.
- [7] Laskin BL, Goebel J, Davies SM, et al. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Blood*, 2011, 118(6):1452-1462. doi: 10.1182/blood-2011-02-321315.
- [8] Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury [J]. *Blood Rev*, 2015, 29(3):191-204. doi: 10.1016/j.blre.2014.11.001.
- [9] 韩悦, 吴德沛, 阮长耿. 造血干细胞移植相关的血栓性微血管病研究进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2007, 28(8):574-576. doi: 10.3760/j.issn:0253-2727.2007.08.019.
- [10] George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010 [J]. *Blood*, 2010, 116(20):4060-4069.
- [11] Marr H, McDonald EJ, Merriman E, et al. Successful treatment of transplant-associated microangiopathy with rituximab [J]. *N Z Med J*, 2009, 122(1292):72-74.
- [12] Jodele S, Licht C, Goebel J, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Blood*, 2013, 122(12):2003-2007. doi: 10.1182/blood-2013-05-501445.
- [13] Gerbitz A, Nickoloff BJ, Olkiewicz K, et al. A role for tumor necrosis factor- α -mediated endothelial apoptosis in the development of experimental idiopathic pneumonia syndrome [J]. *Transplantation*, 2004, 78(4):494-502.
- [14] Laskin BL, Maisel J, Goebel J, et al. Renal arteriolar C4d deposition: a novel characteristic of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Transplantation*, 2013, 96(2):217-223. doi: 10.1097/TP.0b013e31829807aa.
- [15] Jodele S, Fukuda T, Vinks A, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(4):518-525. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.12.565.

(收稿日期:2015-12-23)

(本文编辑:董文革)