·论著·

脾肿大对慢性粒-单核细胞白血病异基因造血干细胞移植预后的影响

赵晨[1]　黄晓军[1,2]　赵晓甦[1]　王昱[1,2]　闫晨华[1]　许兰平[1]　张晓辉[1]　刘开彦[1]　孙于谦[1]

[1]北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、国家血液系统疾病临床医学研究中心、造血干细胞移植北京市重点实验室　100044;[2]血液学协同创新中心,北京大学　100871

通信作者:孙于谦,Email:sunyuqian83@hotmail.com

【摘要】　目的　探讨脾肿大对慢性粒-单核细胞白血病(CMML)异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)预后的影响。**方法**　对2004年至2018年在北京大学血液病研究所接受allo-HSCT后的25例CMML患者进行回顾性分析,根据预处理前2周是否伴有脾脏肿大分为脾肿大组和非脾肿大组,比较两组患者在植入、移植物抗宿主病(GVHD)、复发以及生存方面的差异。**结果**　①脾肿大组15例(男8例,女7例),中位年龄45(23~61)岁;非脾肿大组10例(男、女各5例),中位年龄39(12~56)岁。两组患者基线特征差异无统计学意义($P>0.05$)。②脾肿大组、非脾肿大组粒细胞植入率分别为93.3%(14/15)、100.0%(10/10),中位植入时间分别为17(11~20)d、14(11~18)d($\chi^2=5.303$,$P=0.021$);脾肿大组、非脾肿大组血小板植入率分别为80.0%(12/15)、90.0%(9/10)($P=0.212$),中位植入时间分别为17(12~33)d、15(12~19)d($\chi^2=0.470$,$P=0.493$)。③脾肿大组5例发生急性GVHD(Ⅰ/Ⅱ度4例,Ⅲ/Ⅳ度1例),非脾肿大组6例发生急性GVHD(Ⅰ/Ⅱ度5例,Ⅲ/Ⅳ度1例)($\chi^2=0.204$,$P=0.652$)。脾肿大组、非脾肿大组移植后100 d的急性GVHD累积发生率分别为33.3%(95%*CI* 14.9%~51.7%)、20.0%(95%*CI* 2.8%~37.2%)($P=0.635$)。脾肿大组5例发生慢性GVHD(广泛型3例),非脾肿大组未发生慢性GVHD($P=0.041$)。④脾肿大组、非脾肿大组3年累积复发率分别为(42.7±2.6)%、(11.1±1.2)%($\chi^2=1.824$,$P=0.122$),3年总生存率分别为(61.5±13.5)%、(68.6±15.1)%($\chi^2=0.351$,$P=0.554$),3年无白血病生存率分别为(56.3±14.8)%、(80.0±17.9)%($\chi^2=1.148$,$P=0.284$)。**结论**　脾肿大可致CMML患者allo-HSCT后粒细胞植入延迟,对生存及复发无影响。

【关键词】　慢性粒单核细胞白血病;　异基因造血干细胞移植;　脾肿大

基金项目:北京市科学技术委员会资助项目(Z191100006619054)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.008

Impact of splenomegaly on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukemia

Zhao Chen[1], Huang Xiaojun[1,2], Zhao Xiaosu[1], Wang Yu[1,2], Yan Chenhua[1], Xu Lanping[1], Zhang Xiaohui[1], Liu Kaiyan[1], Sun Yuqian[1]

[1]Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China; [2]Hematology Collaborative Innovation Center, Peking University, Beijing 100871, China

Corresponding author: Sun Yuqian, Email: sunyuqian83@hotmail.com

【Abstract】　Objective　To retrospectively analyzed the impact of splenomegaly on outcomes in patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML) receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods**　Clinical data of 25 patients with CMML receiving allo-HSCT at Peking University Institute of Hematology from 2004-2018 were retrospectively analyzed. Engraftment, graft versus host disease (GVHD), relapse, survival were compared between patients with or without splenomegaly before transplantation. **Results**　There were 15 splenomegaly patients including 8 males and 7 females with a median age of 45 (23-61) years, and 10 non-splenomegaly patients including 5 males and 5 females with a median age of 39 (12-56) years. Clinical characteristics at baseline were comparable in two groups ($P>0.05$). The neutrophil engraftment rates in splenomegaly and non-splenomegaly patients

were 93.3%（14/15）and 100.0%（10/10), and with a median time of 17（11-20）days and 14（11-18）days respectively（$\chi^2=5.303$, $P=0.021$）. The platelet engraftment rates in splenomegaly and no-splenomegaly patients were 80.0%（12/15）and 90.0%（9/10）（$P=0.212$), and the median time of engraftment was 17（12-33）days and 15（12-19）days respectively（$\chi^2=0.470$, $P=0.493$）. Five patients with splenomegaly developed acute GVHD（aGVHD）（4 patients with grade Ⅰ/Ⅱ, 1 with grade Ⅲ/Ⅳ), and 6 patients developed aGVHD in non-splenomegaly group（5 with grade Ⅰ/Ⅱ, 1 with grade Ⅲ/Ⅳ）（$\chi^2=0.204$, $P=0.652$）. The cumulative incidences of aGVHD at 100 days between two groups were 33.3%（95% *CI* 14.9%-51.7%）and 20.0%（95% *CI* 2.8%-37.2%）respectively（$P=0.635$）. Five patients in splenomegaly group developed chronic GVHD（cGVHD）including 3 patients with extensive cGVHD. None in non- splenomegaly group reported cGVHD（$P=0.041$）. The 3- year cumulative incidences of relapse in splenomegaly and non- splenomegaly patients were（42.7±2.6）% and（11.1±1.2）%（$P=0.122$), and the 3-year overall survival rates were（61.5±13.5）% and（68.6±15.1）%（$\chi^2=0.351$, $P=0.554$）. In addition, the leukemia-free survival rates were（56.3±14.8）% and（80.0±17.9）% respectively（$\chi^2=1.148$, $P=0.284$）. **Conclusion** In CMML patients receiving allo-HSCT, splenomegaly may have an impact on the time of neutrophil engraftment, but not affecting disease relapse and survival.

【**Key words**】 Chronic myelomonocytic leukemia; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; splenomegaly

Fund Programs: Beijing Municipal Science & Technology Commission（Z191100006619054）

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.008

慢性粒-单核细胞白血病（CMML）是一类少见的血液系统恶性肿瘤，同时具有骨髓增生异常（MD）和骨髓增殖性（MP）特征。CMML的年发病率约为4/100 000，预后较差，中位总生存（OS）时间约为17个月[1]。目前，CMML的治疗选择包括羟基脲、去甲基化药物、细胞毒药物化疗和异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）等[2-3]。约43%的CMML患者伴脾肿大[4-5]。由于其他手段治疗CMML疗效较差，且大部分患者移植前未接受治疗，因此多数患者在allo-HSCT前有脾肿大症状。既往有研究表明脾肿大是骨髓纤维化、急性髓系白血病（AML）、骨髓增生异常综合征（MDS）等疾病allo-HSCT预后不良的危险因素[6-7]。在CMML患者中脾肿大是否有相似的影响，目前尚无相关研究。本研究我们对25例接受allo-HSCT的CMML患者进行回顾性分析，探讨脾肿大对CMML患者allo-HSCT预后的影响。

病例与方法

1. 病例：纳入2004年1月至2018年6月期间在北京大学血液病研究所接受allo-HSCT且具有移植前脾脏资料的25例CMML患者，所有病例资料从病案数据库中查询获得。参考WHO（2016）诊断标准[8]将CMML分为CMML-0、CMML-1和CMML-2。

2. 移植、预处理方案：移植方案见文献[9]。单倍型移植预处理采用北京方案[10-11]：阿糖胞苷（Ara-C）4 g·m^{-2}·d^{-1}静脉滴注，-10、-9 d；白消安（Bu）0.8 mg/kg静脉滴注，每6 h 1次，-8 d～-6 d；环磷酰胺（Cy）1.8 g·m^{-2}·d^{-1}静脉滴注，-5、-4 d；司莫司汀250 mg/m^{2}口服，-3 d；抗胸腺细胞球蛋白（ATG）2.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}静脉滴注，-5 d～-2 d。全相合移植预处理方案：羟基脲800 mg/kg口服，-10 d；阿糖胞苷2 g/m^{2}静脉滴注，-9 d；白消安0.8 mg/kg静脉滴注每6 h 1次，-8 d～-6 d；环磷酰胺1.8 g·m^{-2}·d^{-1}静脉滴注，-5、-4 d；司莫司汀250 mg/m^{2}口服，-3 d。

3. 定义：采用超声检查测量脾脏大小（精确到0.1 cm），采用文献[12-13]标准判定脾肿大（长度＞12 cm或厚度＞4 cm）。粒细胞植入：中性细胞绝对计数（ANC）≥0.5×10^9/L连续3 d；血小板植入：血小板计数≥20×10^9/L连续7 d且脱离血小板输注。原发性血小板植入延迟：移植后60 d内未达到血小板植活标准（PLT＜20×10^9/L）[14]。继发性血小板植入失败：移植后PLT＜20×10^9/L连续7 d及以上，或需要血小板输注维持PLT≥20×10^9/L[15]。急性及慢性GVHD诊断参照文献[16-17]标准。

4. 随访：随访资料来自电话随访、住院/门诊病历。随访截止日期：2018年10月30日。OS时间：移植物末次回输至随访截止或死亡的日期。无白血病生存（LFS）时间：移植物末次回输至复发或死亡的日期，未发生者到随访截止。

5. 统计学处理：分类变量采用χ^2检验或fisher精确检验，连续变量采用Student's *t* 检验或Mann-Whitney *U* 检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，OS、LFS率的组间比较采用Log-rank检验。采用SPSS软件进行数据分析。复发、移植相关死亡为竞争风险，采用R软件cmprsk包进行竞争风险生存模型的比较。

结　果

1. 一般资料：根据预处理前2周是否伴有脾脏肿大将25例患者分为2组：①脾肿大组：15例（男8例，女7例），中位年龄45（23～61）岁，无巨脾（脾缘超过脐水平线以下或超过前正中线）患者，其中1例移植前接受脾切除术；②非脾肿大组：10例（男、女各5例），中位年龄39（12～56）岁。两组患者基线特征差异无统计学意义（表1）。

表1　25例行异基因造血干细胞移植慢性粒-单核细胞白血病（CMML）患者的基线特征

指标	脾肿大组（15例）	非脾肿大组（10例）	*P*值
中位年龄[岁，*M*（范围）]	45（23～61）	39（12～56）	0.734
性别[例（%）]			0.870
男	8（53.3）	5（50.0）	
女	7（26.7）	5（50.0）	
WHO分型[例（%）]			0.771
CMML-0	3（20.0）	2（20.0）	
CMML-1	7（46.7）	3（30.0）	
CMML-2	5（33.3）	5（50.0）	
移植前病程[月，*M*（范围）]	6.2（2～19）	5.9（1～14）	0.251
染色体[例（%）]			0.451
低危	10（66.7）	7（70.0）	
中危	2（13.3）	0（0.0）	
高危	3（20.0）	3（30.0）	
CPSS评分[例（%）]			0.427
低危	1（6.7）	0（0.0）	
中危-1	2（13.3）	0（0.0）	
中危-2	8（53.3）	8（80.0）	
高危	4（26.7）	2（20.0）	
MDAPS评分[例（%）]			0.730
低危	4（26.7）	1（10.0）	
中危-1	2（13.3）	1（10.0）	
中危-2	4（26.7）	4（40.0）	
高危	5（33.3）	4（40.0）	
供者类型[例（%）]			0.174
单倍型	8（53.3）	8（80.0）	
同胞全合	6（26.7）	2（20.0）	
治疗[例（%）]			0.188
HMA或其他化疗	5（33.3）	6（60.0）	
无	10（66.7）	4（40.0）	
移植前疾病完全缓解[例（%）]	2（13.3）	3（30.0）	0.307
供者[例（%）]			0.622
男	9（60.0）	5（50.0）	
女	6（40.0）	5（50.0）	
回输MNC	7.83	8.15	0.463
[$\times10^8$/kg，*M*（范围）]	（6.73～9.56）	（5.98～11.76）	
回输$CD34^+$细胞	2.72	4.95	0.324
[$\times10^6$/kg，*M*（范围）]	（1.09～4.37）	（1.65～8.87）	

注：CPSS：CMML特定预后积分系统；MDAPS：MD Anderson预后评分；HMA：去甲基化药物；MNC：单个核细胞

2. 造血重建：脾肿大组1例患者因移植预处理毒性死亡。脾肿大组、非脾肿大组粒细胞植入率分别为93.3%（14/15）、100.0%（10/10），中位植入时间分别为17（11～20）d、14（11～18）d（$\chi^2=5.303$，$P=0.021$）；脾肿大组、非脾肿大组血小板植入率分别为80.0%（12/15）、90.0%（9/10）（$P=0.212$），中位植入时间分别为17（12～33）d、15（12～19）d（$\chi^2=0.470$，$P=0.493$）。脾肿大组1例（6.7%）患者发生原发性血小板植入延迟，3例（20.0%）患者发生继发性血小板植入失败；非脾肿大组1例（10.0%）患者发生继发血小板植入失败。

3. GVHD发生情况：脾肿大组5例患者发生急性GVHD（Ⅰ/Ⅱ度4例，Ⅲ/Ⅳ度1例），中位发生时间为移植后51（16～96）d；非脾肿大组6例患者发生急性GVHD（Ⅰ/Ⅱ度5例，Ⅲ/Ⅳ度1例），中位发生时间为移植后45（14～80）d。两组急性GVHD发生率差异无统计学意义（$\chi^2=0.204$，$P=0.652$）。脾肿大组、非脾肿大组移植后100 d的急性GVHD累积发生率分别为33.3%（95% *CI* 14.9%～51.7%）、20.0%（95% *CI* 2.8%～37.2%）（$P=0.635$）。脾肿大组5例患者发生慢性GVHD（广泛型3例），非脾肿大组未发生慢性GVHD（$\chi^2=3.590$，$P=0.041$）。

4. 感染：脾肿大组、非脾肿大组分别有9例（60.0%）、3例（30.0%）患者发生细菌感染（$\chi^2=0.416$，$P=0.556$），4例（26.7%）、3例（30.0%）发生真菌感染（$\chi^2=0.003$，$P=0.572$），5例（33.3%）、4例（40.0%）发生巨细胞病毒（CMV）感染（$\chi^2=0.490$，$P=0.484$）。非脾肿大组1例（10.0%）发生EB病毒（EBV）感染，脾肿大组未发生EBV感染。无进展为CMV或EBV相关疾病病例。

5. 复发：脾肿大组6例患者复发，中位复发时间为移植后669（93～1 525）d，3年累积复发率为（42.7±2.6）%，非脾肿大组有1例复发，3年累积复发率为（11.1±1.2）%，两组3年累积复发率差异无统计学意义（$\chi^2=1.824$，$P=0.122$）。脾肿大组6例复发患者中1例放弃治疗，于3个月后死亡，3例接受化疗加供者淋巴细胞输注（DLI），2例接受二次移植。至随访截止，脾肿大组6例复发患者中只有1例存活。非脾肿大患者中1例复发，放弃治疗，于1个月后死亡。

6. 移植相关死亡：脾肿大组8例死亡，其中3例为移植相关死亡（感染2例、脑出血1例），3年移植相关死亡率（TRM）为（21.7±1.4）%；非脾肿大组3例患者死亡，其中2例为移植相关死亡（均死于感

染），3年TRM为（22.8±2.4）%，两组3年TRM差异无统计学意义（$\chi^2=1.342$，$P=0.608$）。

7. 生存分析：至随访截止，脾肿大组、非脾肿大组各有7例患者存活，3年OS率分别为（61.5±13.5）%、（68.6±15.1）%（$\chi^2=0.351$，$P=0.554$）（图1A），3年LFS率分别为（56.3±14.8）%、（80.0±17.9）%（$\chi^2=1.148$，$P=0.284$）（图1B）。

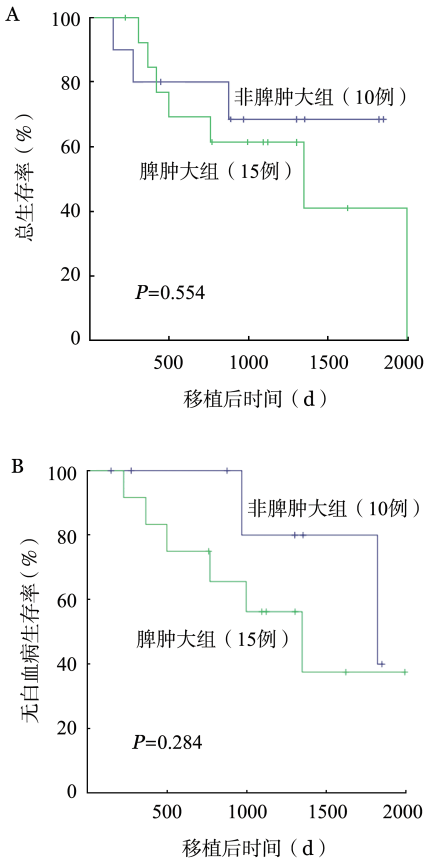

图1　脾肿大组与非脾肿大组慢性粒-单核细胞白血病患者异基因造血干细胞移植后总生存（A）与无白血病生存（B）曲线

讨　论

allo-HSCT是CMML患者的唯一治愈手段，移植后5年OS率为30%～50%[17]，但脾肿大对于其预后影响的相关报道较少。Hart等[18]研究表明，脾肿大可导致造血干细胞归巢延迟，并破坏外周血干细胞。Rohrer等[19]也证实在造血干细胞归巢后，增大的脾可破坏正常的外周血干细胞，从而导致植入延迟。Zhao等[20]研究显示脾脏肿大是血液病患者原发性植入功能不良的危险因素。Shimomura等[6]研究发现，脾肿大可导致AML/MDS患者allo-HSCT后粒细胞和血小板植入率降低、OS率下降。Gergis等[7]研究发现脾肿大可影响骨髓纤维化患者植入率，Alchalby等[21]也在100例骨髓纤维化患者中证明了脾肿大可导致植入功能不良。本研究尽管未发现脾肿大对3年OS率有影响，但脾肿大组粒细胞植入延迟。尽管血小板植入率和植入时间差异无统计学意义，但本研究脾肿大组1例患者因血小板输注无效死于脑出血。需要注意的是：①本研究为单中心回顾性研究，样本量较少，可能存在偏倚。由于CMML的发病率较低，因此进行多中心、大规模的临床研究具有重要意义。②本研究结果显示脾肿大导致粒细胞植入延迟，而对血小板植入没有影响，出现这种差异的原因除需考虑样本量小导致偏倚外，还有可能与CMML患者脾脏病理改变与骨髓纤维化和MDS不完全相同有关。Steensma等[4]研究发现CMML患者的脾脏组织中普遍存在克隆性单核细胞，部分存在髓外造血，而骨髓纤维化患者脾肿大通常是髓外造血表现。

脾肿大患者是否需要在移植前进行脾脏处理仍存在争议。脾肿大的治疗措施包括脾切除术、脾区放疗、化疗或新型药物等。在骨髓纤维化患者中，大量研究提示脾切除术和脾区放疗有助于改善移植预后，然而在CMML中尚缺乏相关研究。CMML患者脾切除术并发症发生率、手术相关死亡率分别为13%、41%[22]。因此脾切除术是否能够使CMML患者获益，一方面需要明确脾肿大对于移植预后的影响，另一方面需要评估脾切除术相关风险是否超过获益，要回答这一问题还需要进一步研究。去甲基化药物治疗及JAK抑制剂相对而言更为安全，但疗效并不理想。印度一项应用地西他滨治疗CMML的多中心Ⅱ期临床研究结果显示，20%的脾肿大患者脾脏显著缩小[23]。Geissler等[24]在1例脾肿大CMML患者中应用JAK2抑制剂取得较好的效果。Padron等[25]应用芦可替尼治疗9例伴脾肿大CMML患者，5例患者脾脏显著缩小。

总之，本组病例结果初步显示，移植前伴有脾肿大可导致CMML患者allo-HSCT后粒细胞植入延迟，对生存及复发无显著影响。上述结论尚需进行大样本临床研究加以验证。

参考文献

[1] Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification and management [J]. Am J Hematol, 2018, 93(6): 824-840. DOI: 10.1002/ajh.25104.

[2] Solary E, Itzykson R. How I treat chronic myelomonocytic

leukemia[J]. Blood, 2017, 130(2): 126-136.DOI: https://DOI.org/10.1182/blood-2017-04-736421.

[3] Hunter AM, Zhang L, Padron E. Current management and recent advances in the treatment of chronic myelomonocytic leukemia [J]. Curr Treat Options Oncol, 2018, 19(12): 67. DOI: 10.1007/s11864-018-0581-6.

[4] Steensma DP, Tefferi A, Li CY. Splenic histopathological patterns in chronic myelomonocytic leukemia with clinical correlations: reinforcement of the heterogeneity of the syndrome [J]. Leuk Res, 2003, 27(9): 775-782. DOI: 10.1016/s0145-2126(03)00006-7.

[5] Kourelis TV, Chen D, White JG, et al. Myeloid malignancy presenting with a platelet storage pool disorder [J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(8): 1800-1801. DOI: 10.3109/10428194.2012.753448.

[6] Shimomura Y, Hara M, Katoh D, et al. Enlarged spleen is associated with low neutrophil and platelet engraftment rates and poor survival after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. Ann Hematol, 2018, 97(6): 1049-1056. DOI: 10.1007/s00277-018-3278-9.

[7] Gergis U, Kuriakose E, Shore T, et al. Allogeneic transplantation for patients with advanced myelofibrosis: splenomegaly and high serum LDH are adverse risk factors for successful engraftment[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016, 16(5): 297-303. DOI: 10.1016/j.clml.2016.02.004.

[8] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.

[9] Sun Y, Beohou E, Labopin M, et al. Unmanipulated haploidentical versus matched unrelated donor allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myelogenous leukemia in first remission: a retrospective pair-matched comparative study of the Beijing approach with the EBMT database[J]. Haematologica, 2016, 101(8): e352-354. DOI: 10.3324/haematol.2015.140509.

[10] 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.

[11] Zhang C, Kong PY, Li S, et al. Donor-derived CAR-T cells serve as a reduced-intensity conditioning regimen for haploidentical stem cell transplantation in treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: case report and review of the literature[J]. J Immunother, 2018, 41(6): 306-311. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000233.

[12] Pozo AL, Godfrey EM, Bowles KM. Splenomegaly: investigation, diagnosis and management[J]. Blood Rev, 2009, 23(3): 105-111. DOI: 10.1016/j.blre.2008.10.001.

[13] Robertson F, Leander P, Ekberg O. Radiology of the spleen[J]. Eur Radiol, 2001, 11(1): 80-95. DOI: 10.1007/s003300000528.

[14] Akahoshi Y, Kimura SI, Gomyo A, et al. Delayed platelet recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Association with chronic graft-versus-host disease and survival outcome[J]. Hematol Oncol, 2018, 36(1): 276-284. DOI: 10.1002/hon.2427.

[15] Kong Y, Chang YJ, Wang YZ, et al. Association of an impaired bone marrow microenvironment with secondary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(10): 1465-1473. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.07.014.

[16] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading[J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6): 825-828.

[17] 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.

[18] Hart C, Klatt S, Barop J, et al. Splenic pooling and loss of VCAM-1 causes an engraftment defect in patients with myelofibrosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Haematologica, 2016, 101(11): 1407-1416.

[19] Rohrer C, Arni U, Deubelbeiss KA. Influence of the spleen on the distribution of blood neutrophils. Quantitative studies in the rat[J]. Scand J Haematol, 1983, 30(2): 103-109. DOI: 10.1111/j.1600-0609.1983.tb01451.x.

[20] Zhao Y, Gao F, Shi J, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(9): 1898-1907. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.05.036.

[21] Alchalby H, Yunus DR, Zabelina T, et al. Incidence and risk factors of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(9): 1223-1227. DOI: 10.1038/bmt.2016.98.

[22] Pophali P, Horna P, Lasho TL, et al. Splenectomy in patients with chronic myelomonocytic leukemia: Indications, histopathological findings and clinical outcomes in a single institutional series of thirty-nine patients[J]. Am J Hematol, 2018, 93(11): 1347-1357. DOI: 10.1002/ajh.25246.

[23] Santini V, Allione B, Zini G, et al. A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia [J]. Leukemia, 2018, 32(2): 413-418. DOI: 10.1038/leu.2017.186.

[24] Geissler K, Jäger E, Barna A, et al. In vitro and in vivo effects of JAK2 inhibition in chronic myelomonocytic leukemia[J]. Eur J Haematol, 2016, 97(6): 562-567. DOI: 10.1111/ejh.12773.

[25] Padron E, Dezern A, Andrade-Campos M, et al. A multi-institution phase I trial of ruxolitinib in patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML)[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(15): 3746-3754. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2781.

（收稿日期：2020-01-10）

（本文编辑：徐茂强）