

含地西他滨预处理方案异基因造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征/慢性粒-单核细胞白血病的疗效及安全性

赵小利 姜尔烈 翟卫华 马巧玲 庞爱明 魏嘉璘 何祎 杨栋林
冯四洲 韩明哲

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),天津 300020

通信作者:杨栋林,Email: yangdonglin@ihcams.ac.cn

【摘要】 目的 探讨含地西他滨预处理方案异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗骨髓增生异常综合征(MDS)、MDS转变急性髓系白血病(MDS-AML)及慢性粒-单核细胞白血病(CMML)的疗效及安全性。方法 回顾性分析2013年3月1日至2015年5月25日接受包含地西他滨预处理allo-HSCT治疗的22例MDS、CMML、MDS-AML患者的临床资料。结果 ①全部22例患者中男14例、女8例,中位年龄42.5(24~56)岁;MDS 14例,CMML、MDS-AML各4例。②15例采用地西他滨($20\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$)+白消安+环磷酰胺+氟达拉滨+阿糖胞苷预处理方案,7例采用地西他滨+白消安+氟达拉滨+阿糖胞苷预处理方案。无关供者移植、单倍型移植预处理加用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG) $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$ 。③22例(100%)患者均获得粒细胞植入,中位植入时间为13(12~18)d;21例(95.5%)患者获得血小板植入,中位植入时间为16(13~81)d。④急性GVHD、Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD发生率分别为(41.3±10.6)%、(18.4±9.7)%;慢性GVHD、广泛型慢性GVHD发生率分别为(56.4±11.3)%、(36.4±12.1)%。⑤8例发生巨细胞病毒(CMV)血症;18例发生感染,其中6例发生于骨髓抑制期,12例发生于造血重建后;2年、3年非复发死亡率分别为(13.9±7.4)%、(24.3±9.5)%。⑥随访至2018年3月31日,14例患者存活,2年、3年总生存率分别为(77.3±8.9)%、(67.9±10.0)%;2年、3年无复发生存率分别为(72.7±9.5)%、(63.6±10.3)%。结论 对于MDS、CMML和MDS-AML患者而言,包含地西他滨预处理allo-HSCT是一种安全可行的治疗方法。

【关键词】 地西他滨; 预处理; 骨髓增生异常综合征; 异基因造血干细胞移植

基金项目:国家自然科学基金(81670171);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-3-023)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.004

Decitabine-based conditioning regimen is feasible and effective in the treatment of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia

Zhao Xiaoli, Jiang Erlic, Zhai Weihua, Ma Qiaoling, Pang Aiming, Wei Jialin, He Yi, Yang Donglin, Feng Sizhou, Han Mingzhe

Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Yang Donglin, Email: yangdonglin@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To assess the efficacy and toxicity of decitabine-based conditioning regimen in patients with myelodysplastic syndrome (MDS), acute myeloid leukemia secondary to MDS (MDS-AML) or chronic myelomonocytic leukemia (CMML). **Methods** From March 1, 2013 to May 25, 2015, 22 patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) with decitabine-based conditioning regimen were analyzed retrospectively. **Results** ①22 patients, 14 males and 8 females with a median age of 42.5 (24–56) years old, were diagnosed as MDS ($n=14$), CMML ($n=4$), MDS-AML ($n=4$). ②15 patients were treated with the conditioning regimen of decitabine combined with busulfan, cyclophosphamide, fludarabine, and cytarabine, the other 7 cases were treated with decitabine, busulfan, fludarabine, and cytarabine. The dose of decitabine was $20\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ for 5 days.

Rabbit anti-human anti-thymocyte globulin ($2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ for 4 days) was involved in conditioning regimen in patients with unrelated donor or haploidentical transplantation. ③ Except 1 patient died of infection in 2 months after transplantation, the other patients were engrafted successfully. The median time of granulocyte engraftment was 13 (12–18) days, and the median time of platelet engraftment was 16 (13–81) days. ④ The incidence of acute graft versus host disease (aGVHD) was $(41.3 \pm 10.6)\%$, and severe aGVHD (grade of III-IV) was $(18.4 \pm 9.7)\%$. The incidence of chronic graft versus host disease (cGVHD) was $(56.4 \pm 11.3)\%$, and extensive cGVHD was $(36.4 \pm 12.1)\%$. ⑤ 8 patients were suffered with cytomegalovirus (CMV) viremia. Among the 18 patients with definitely infection, 6 occurred during myelosuppression and 12 cases occurred after hematopoietic reconstruction. The 2-year and 3-year non-relapse mortality was $(13.9 \pm 7.4)\%$ and $(24.3 \pm 9.5)\%$, respectively. ⑥ The 2-year and 3-year overall survival (OS) was $(77.3 \pm 8.9)\%$ and $(67.9 \pm 10.0)\%$, respectively. The 2-year and 3-year relapse-free survival (RFS) was $(72.7 \pm 9.5)\%$ and $(63.6 \pm 10.3)\%$, respectively. **Conclusions** allo-HSCT with decitabine-based conditioning regimen is feasible in the treatment of MDS, MDS-AML or CMML.

【Key words】 Decitabine; Conditioning regimen; Myelodysplastic syndrome; Chronic

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81670171); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences(2016-I2M-3-023)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.004

高危骨髓增生异常综合征(MDS)、MDS转变急性髓系白血病(MDS-AML)及慢性粒-单核细胞白血病(CMML)患者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后复发率较高^[1-3]。预处理方案是影响复发的重要因素。在不增加治疗相关死亡率情况下,适当强化或调整预处理方案能增加清除肿瘤细胞的深度、增强移植物抗肿瘤作用,进而提高移植成功率。地西他滨是一种DNA甲基化抑制剂,对多种实体瘤及血液系统肿瘤有效^[4]。目前地西他滨主要用于MDS患者移植前诱导缓解、巩固、桥接治疗,或者移植后复发的预防以及再诱导治疗^[5-6],加入预处理方案的报道较少。以往研究显示,包括“10天地西他滨”预处理方案的HSCT在治疗MDS及AML时,没有增加非复发相关死亡率(27%),同时可以控制移植后复发率(27%)^[2]。目前,单药地西他滨“5天方案”治疗高危MDS、CMML疗效及安全性优于“10天方案”^[7],但是缺乏“5天地西他滨”方案用于预处理的报道。本研究中,我们对接受含“5天地西他滨”方案预处理allo-HSCT的22例血液病患者进行回顾性分析,评估该预处理方案在MDS、MDS-AML及CMML患者allo-HSCT中的可行性。

病例与方法

1. 病例:本研究对我院于2013年3月1日至2015年5月25日期间行含地西他滨预处理allo-HSCT治疗的22例MDS、CMML或MDS-AML患者进行回顾性研究。

2. 预处理方案:–17 d或–19 d开始地西他滨 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$ 。–7 d开始白消安+氟达拉滨+阿糖

胞苷方案或–9 d开始白消安+环磷酰胺+氟达拉滨+阿糖胞苷方案进行预处理。具体剂量:白消安 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$,氟达拉滨 $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$,阿糖胞苷 $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$,环磷酰胺 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$ 。无关供者移植、单倍型移植加用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$ 。

3. 移植后主要并发症防治:采用环孢素A或他克莫司联合短疗程甲氨蝶呤±霉酚酸酯预防GVHD。GVHD的诊断及分级见文献[8-9]。所有患者均入住百级层流病房,移植前予复方磺胺甲恶唑($2.0 \text{ g/d} \times 7 \text{ d}$)预防卡氏肺孢子虫肺炎;予更昔洛韦($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$)预防巨细胞病毒(CMV)感染;移植后给予米卡芬净一级预防真菌感染,泊沙康唑二级预防真菌感染。

4. 监测指标:以短串联重复序列(STR)、性染色体荧光原位杂交等判定植入情况。粒细胞植入:中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 连续3 d;血小板植入:PLT $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 连续7 d且脱离血小板输注。干细胞植活后每周检测2次血浆CMV-DNA, $> 1 \times 10^3$ 拷贝/ml定义为CMV血症,给予更昔洛韦或膦甲酸钠注射液抢先清除病毒治疗。

5. 随访:以查阅病历资料和电话方式进行随访。随访截止日期为2018年3月31日,中位随访39.0(2.1~58.0)个月。总生存(OS)时间:造血干细胞回输至随访截止或任何原因导致死亡的时间;无复发生存(RFS)时间:造血干细胞回输至随访截止或任何原因死亡或复发时间。

6. 统计学处理:应用SPSS 19.0软件分析数据。计量资料以中位数(范围)表示;生存率、

GVHD 发生率及复发率以 Kaplan-Meier 曲线进行描述。

结 果

1. 一般资料:全部 22 例患者中男 14 例、女 8 例,中位年龄 42.5(24~56)岁。疾病类型:MDS 14 例(RCMD 1 例、RAEB-I 4 例、RAEB-II 9 例),CMML 4 例,MDS-AML 4 例。MDS 患者根据国际预后积分系统修订版(IPSS-R)分层,中危组 1 例、高危组 8 例、极高危组 5 例。诊断至移植中位时间 3.7(1.3~16.0)个月。同胞全相合移植 18 例、无关全相合移植 1 例、单倍型移植 3 例。所有患者均回输 G-CSF 动员的供者外周血造血干细胞。患者具体临床特征见表 1。

2. 造血重建:22 例(100%)患者均获得粒细胞植入,中位植入时间为 13(12~18)d;21 例(95.5%)患者获得血小板植入(1 例患者移植后 2 个月死于感染,死亡时血小板未植入),中位植入时间为 16(13~81)d。移植后 28 d 所有患者骨髓中的供者细胞嵌合度均 > 95%。

3. 主要并发症:22 例患者中 9 例发生急性 GVHD,发生率为(41.3±10.6)%,中位发生时间为移植后 31(13~66)d,其中 I/II 度 6 例、III/IV 度 3 例,III/IV 度急性 GVHD 发生率为(18.4±9.7)%;在存活大于 100 d 的 20 例患者中,11 例发生慢性 GVHD,发生率为(56.4±11.3)%,中位发生时间为移植后 6(3~13)个月,其中广泛型 6 例,广泛型慢性 GVHD 发生率为(36.4±12.1)%。

22 例患者中 8 例发生 CMV 血症,中位发生时间为移植后 2.0(1.3~3.8)个月。经膦甲酸钠(或更昔洛韦)±静脉丙种球蛋白治疗,8 例患者 CMV 血症均转阴。

22 例患者中 18 例发生感染,其中 6 例发生于骨髓抑制期,12 例发生于造血重建后,中位发生时间为移植后 4.2(0.5~16.0)个月;肺感染 11 例,肛周感染 3 例,唇周软组织感染 3 例,下肢软组织感染 2 例,肾周软组织感染 1 例,血流感染 3 例,肝念珠菌病 1 例,乙型肝炎病毒复燃 1 例。7 例病原菌类型明确:铜绿假单胞菌 2 例,大肠埃希菌 2 例,粪肠球菌、白色念珠菌、嗜麦芽窄食单胞菌各 1 例。死于肺感染、腹腔感染各 1 例。

4. 复发:22 例患者中 4 例复发,累积复发率为(21.4±9.7)%,中位复发时间为移植后 10.5(2~38)

表 1 22 例接受含地西他滨预处理异基因造血干细胞移植 MDS、CMML 和 MDS-AML 患者的临床特征

临床特征	结果
年龄[岁, M(范围)]	42.5(24~56)
性别[例(%)]	
男	14(63.6)
女	8(36.4)
诊断[例(%)]	
MDS-RCMD	1(4.5)
MDS-RAEB-I	4(18.2)
MDS-RAEB-II	9(40.9)
CMML	4(18.2)
MDS-AML	4(18.2)
细胞遗传学分层[例(%)]	
好	13(59.1)
中等	4(18.2)
差	5(22.7)
MDS 患者 IPSS-R 分层[例(%)]	
中危	1(7.1)
高危	8(57.1)
极高危	5(35.7)
移植前治疗反应 ^a [例(%)]	
有反应	5(22.7)
无反应	10(45.5)
仅支持治疗 ^b	7(31.8)
诊断至移植时间[月, M(范围)]	3.7(1.3~16.0)
预处理方案[例(%)]	
地西他滨+白消安+达拉滨+阿糖胞苷	7(31.9)
地西他滨+白消安+环磷酰胺+氟达拉滨+阿糖胞苷	15(68.1)
移植类型[例(%)]	
同胞相合	18(81.8)
无关相合	1(4.5)
单倍型	3(13.6)
CD34 ⁺ 细胞输注量[×10 ⁶ kg, M(范围)]	2.5(2.0~7.0)
单个核细胞输注量[×10 ⁸ kg, M(范围)]	7.1(6.0~13.6)

注:MDS:骨髓增生异常综合征;MDS-AML:MDS 转变急性髓系白血病;CMML:慢性粒-单核细胞白血病;RCMD:难治性血细胞减少伴多系发育异常;RAEB:难治性贫血伴原始细胞增多;IPSS-R:修订版国际预后积分系统。^a移植前治疗包括沙利度胺、地西他滨、地西他滨联合 CAG 方案化疗;^b支持治疗包括对症、输血和雄激素治疗;^c无关供者移植和单倍型移植的预处理加用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d

个月。中枢神经系统复发 1 例,血液学复发 3 例。其中 1 例经地西他滨联合供者淋巴细胞输注(DLI)治疗再次获得完全缓解,其余 3 例均死于复发。

5. 生存分析:至随访截止,22 例患者中 8 例死亡,2 年、3 年 OS 率分别为(77.3±8.9)%、(67.9±10.0)% (图 1A);2 年、3 年 RFS 率分别为(72.7±9.5)%、(63.6±10.3)% (图 1B)。3 例死于复发,2 年、

3年复发相关死亡率均为(10.3±6.9)%。非复发死亡患者5例,2例死于感染,2例死于慢性GVHD,1例死于急性GVHD,2年、3年非复发相关死亡率分别为(13.9±7.4)%、(24.3±9.5)%。

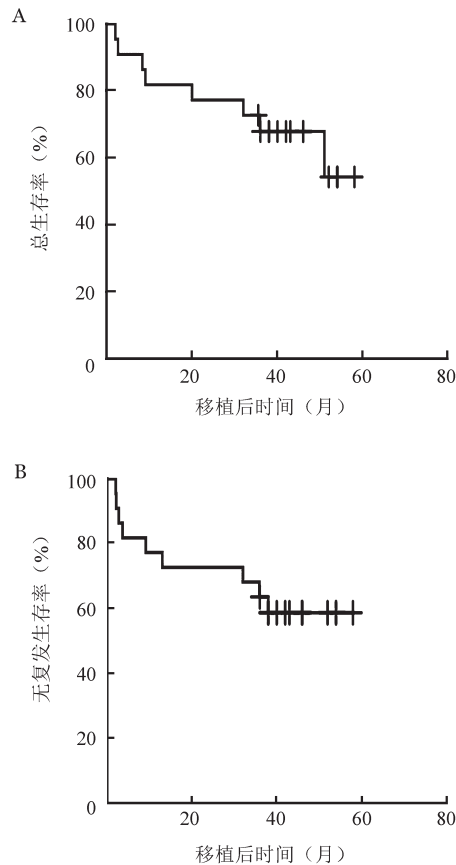


图1 预处理方案含地西他滨异基因造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征/慢性粒-单核细胞白血病总生存曲线(A)和无复发生存曲线(B)

讨 论

本组患者包括IPSS-R高危/极高危MDS患者13例、IPSS-R中危MDS-EB-2患者1例、CMML 4例、MDS-AML 4例。该组患者肿瘤细胞负荷大,复发风险高,移植难度大。地西他滨一方面可以通过去甲基化作用促进肿瘤细胞分化;另一方面,地西他滨可以通过上调因表观遗传学异常导致表达沉默的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAA)水平,增加肿瘤细胞的免疫原性,从而增强T细胞对肿瘤细胞的免疫活性^[2, 10-11]。而移植前使用小剂量化疗或地西他滨诱导缓解可能会增加感染和死亡风险,因此设计在传统减低毒性清髓预处理方案中加用地西他滨,以达到进一步降低肿瘤细胞负荷,增强移植抗白血病(GVL)效应,减少移植后复发率,改善生存的目的。

但是目前仍缺乏地西他滨作为移植前预处理药物,尤其是“5天地西他滨”在MDS移植预处理中的研究资料。早在2003年,de Lima等^[12]探讨了大剂量地西他滨(总量400~800 mg/m²)联合白消安、环磷酰胺预处理allo-HSCT治疗高危恶性血液系统疾病(包括高危AML 12例、CMML 1例、急性淋巴细胞白血病1例、慢性髓性白血病9例),获得了高于历史对照的缓解率并且未增加治疗相关死亡率。另外,该研究发现预处理-8 d、-7 d应用地西他滨可影响造血重建^[12]。2015年,Zhang等^[13]报道了采用地西他滨(15 mg·m⁻²·d⁻¹, -9 d~-5 d)联合尼莫司汀、阿糖胞苷、白消安、环磷酰胺、G-CSF预处理治疗1例难治AML患者,至随访截止该患者无病生存期已达6个月。Crujisen等^[2]采用含“10天地西他滨”(20 mg·m⁻²·d⁻¹, -11 d~-2 d)预处理方案allo-HSCT治疗MDS(11例)、AML(17例)、CMML(2例)患者,所有患者均获得造血重建,随访443 d, OS率为53%, RFS率为47%,复发相关死亡率为20%,非复发相关死亡率为27%。

考虑治疗的有效性及其安全性,本组病例地西他滨剂量为20 mg·m⁻²·d⁻¹×5 d,5 d后再给予下一阶段预处理。除1例患者因感染早期死亡外,其余患者均获得造血重建,2年、3年OS率分别为(77.3±8.9)%、(67.9±10.0)%, RFS率分别为(72.7±9.5)%、(63.6±10.3)%。与袁景等^[14]报道的结果类似,两组患者均采用以白消安/氟达拉滨为基础的预处理方案,但我们所纳入患者中位年龄大,高危及以上患者占比较高,间接提示地西他滨治疗有效。但是,上述结论有待前瞻性随机对照研究进一步验证。

在本组患者中,急性GVHD发生率为(41.3±10.6)%, III/IV度急性GVHD发生率为(18.4±9.7)%;慢性GVHD发生率为(56.4±11.3)%,广泛型慢性GVHD发生率为(36.4±12.1)%。急性GVHD发生率与国内外其他研究组的报道^[1-2, 14-16]类似。本组患者慢性GVHD发生率偏高,与Crujisen等^[2]报道的结果类似。以往研究结果显示:①地西他滨不增加健康组织(肠道、肝脏、皮肤等)TTA表达^[2];②地西他滨增加机体调节性T细胞数量,有助于减少或减轻GVHD的发生^[17]。本组患者广泛型慢性GVHD发生率偏高,可能与复发/高危患者免疫抑制剂减停速度、移植后部分患者行DLI治疗相关。另外,包含“5天地西他滨”预处理方案并未增加移植过程中非复发相关死亡率[(24.3±9.5)%]^[16]。

去甲基化药物也可纳入移植后维持治疗或复

发后再诱导治疗方案。本组患者累积复发率为(21.4±9.7)%。3例患者复发后再次给予地西他滨治疗,其中1例获得缓解并无病生存至今,指示在含“5天地西他滨”预处理方案移植后复发患者中,地西他滨治疗仍然有效。

本研究结果初步显示,包含“5天地西他滨”预处理 allo-HSCT 治疗 MDS、CMML 是可行的。

参考文献

- [1] Hemmati PG, Pfeifer K, Vuong LG, et al. Allogeneic stem cell transplantation for non-de novo AML or advanced myelodysplastic syndromes: influence of GvHD and donor lymphocyte infusions on long-term outcome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(1):101-103. DOI: 10.1038/bmt.2017.215.
- [2] Crujisen M, Hobo W, van der Velden WJFM, et al. Addition of 10-day decitabine to fludarabine/total body irradiation conditioning is feasible and induces tumor-associated antigen-specific T cell responses [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(6): 1000-1008. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.02.003.
- [3] 孙于谦, 许兰平, 刘代红, 等. 异基因造血干细胞移植治疗慢性粒-单核细胞白血病 12 例报道 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(2):113-116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.02.006.
- [4] Nie J, Liu L, Li X, et al. Decitabine, a new star in epigenetic therapy: the clinical application and biological mechanism in solid tumors [J]. *Cancer Lett*, 2014, 354(1):12-20. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.08.010.
- [5] Flotho C, Sommer S, Lübbert M. DNA-hypomethylating agents as epigenetic therapy before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 51:68-79. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.10.011.
- [6] Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(1):60-87.
- [7] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Blood*, 2007, 109(1):52-57. DOI: 10.1182/blood-2006-05-021162
- [8] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 consensus conference on acute gvhd grading [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6):825-828.
- [9] 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.
- [10] Jing Y, Jin X, Wang L, et al. Decitabine-based chemotherapy followed by haploidentical lymphocyte infusion improves the effectiveness in elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Oncotarget*, 2016, 8(32):53654-53663. DOI: 10.18632/oncotarget.11183.
- [11] Wang LX, Mei ZY, Zhou JH, et al. Low dose decitabine treatment induces CD80 expression in cancer cells and stimulates tumor specific cytotoxic T lymphocyte responses [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62924. DOI: 10.1371/journal.pone.0062924.
- [12] de Lima M, Ravandi F, Shahjahan M, et al. Long-term follow-up of a phase I study of high-dose decitabine, busulfan, and cyclophosphamide plus allogeneic transplantation for the treatment of patients with leukemias [J]. *Cancer*, 2003, 97(5): 1242-1247. DOI: 10.1002/cncr.11184.
- [13] Zhang C, Chen XH, Liu J, et al. Decitabine as a conditioning regimen in haploidentical stem cell transplantation for refractory acute myeloid leukaemia [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2015, 40(3): 336-338. DOI: 10.1111/jcpt.12251.
- [14] 袁景, 任汉云, 邱志祥, 等. 白消安联合增量氟达拉滨为主预处理方案进行异基因造血干细胞移植治疗 MDS 和 MDS-AML 的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(6): 475-479. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.06.006.
- [15] 卢岳, 吴彤, 赵艳丽, 等. 不同异基因造血干细胞移植方式治疗 167 例中高危骨髓增生异常综合征疗效比较 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(4): 301-306. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.008.
- [16] Saber W, Cutler CS, Nakamura R, et al. Impact of donor source on hematopoietic cell transplantation outcomes for patients with myelodysplastic syndromes (MDS) [J]. *Blood*, 2013, 122(11): 1974-1982. DOI: 10.1182/blood-2013-04-496778.
- [17] Choi J, Ritchey J, Prior JL, et al. In vivo administration of hypomethylating agents mitigate graft-versus-host disease without sacrificing graft-versus-leukemia [J]. *Blood*, 2010, 116(1):129-139. DOI: 10.1182/blood-2009-12-257253.

(收稿日期:2018-09-11)

(本文编辑:徐茂强)