

儿童及青少年血液病患者单倍型造血干细胞移植后合并出血性膀胱炎临床分析

谢云霞 王昱 黄晓军 许兰平 张晓辉 刘开彦 闫晨华
王峰蓉 孙于谦 孔军 高雁群 史红鱼 刘朵平 程翼飞

【摘要】 目的 观察儿童及青少年血液病患者单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)后出血性膀胱炎(HC)的临床特征并探讨其影响因素。方法 回顾性分析 2015 至 2016 年接受 haplo-HSCT 的 89 例儿童及青少年血液病患者的临床资料。结果 全部 89 例患者中,≤14 岁 62 例(儿童组)、>14~<18 岁 27 例(青少年组);男 56 例,女 33 例;中位移植年龄 10(1~17)岁;急性淋巴细胞白血病(ALL)44 例,急性髓系白血病(AML)33 例,急性混合细胞白血病(AHL)3 例,骨髓增生异常综合征(MDS)9 例。移植物来源均为骨髓+外周血干细胞。全部 89 例患者中 32 例(36%)发生 HC,其中迟发型 31 例,早发型 1 例;I 度 6 例、II 度 16 例、III 度 8 例、IV 度 2 例;HC 发病中位时间为移植后 25(2~55)d,中位持续时间为 19(3~95)d;所有患儿均获得治愈。儿童组 HC 发病率低于青少年组[27.4%(17/62)对 55.6%(15/27), $\chi^2=6.466, P<0.05$]。儿童组中<5 岁组 HC 发生率低于 5~14 岁组[0(0/12)对 34%(17/50), $\chi^2=4.043, P<0.05$]。结论 HC 是儿童及青少年血液病患者 haplo-HSCT 的常见并发症,总体预后良好,年龄是其发生的影响因素。

【关键词】 单倍型造血干细胞移植; 出血性膀胱炎; 危险因素

Clinical analysis of hemorrhagic cystitis in children and adolescents with hematological diseases post haplo-hematopoietic stem cell transplantation Xie Yunxia, Wang Yu, Huang Xiaojun, Xu Lanping, Zhang Xiaohui, Liu Kaiyan, Yan Cenhu, Wang Fengrong, Sun Yuqian, Kong Jun, Gao Yanqun, Shi Hongyu, Liu Duoping, Cheng Yifei. Institute of Hematology, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China

【Abstract】 Objective To investigate the incidence and clinical features to probe the risk factors of hemorrhagic cystitis (HC) in children and adolescents with hematological diseases post haplo-hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT). **Methods** Medical records of 62 children and 27 adolescents with hematological diseases treated with haplo-HSCT between 2015 and 2016 were analyzed. **Results** Of 89 cases (56 boys and 33 girls), 44 patients were diagnosed with ALL, 33 AML, 3 AHL and 9 MDS. HC occurred in 32 of the 89 patients with an incidence of 36%, including 6 with grade I, 16 with grade II, 8 with grade III, 2 with grade IV HC, respectively. The median time of HC onset was 25 days (range 2-55 days) after haplo-HSCT with the median duration as 19 days (range 3-95 days), all of them were cured. The incidence of HC was lower in the group of children than that in the group of adolescents (27.4% vs 55.6%, $\chi^2=6.466, P<0.05$), and the incidence of HC was higher in the group of patients who were ≥ 5 years old than that in the group of patients who were <5 years old (0 vs 34%, $\chi^2=4.043, P<0.05$). **Conclusion** HC is one of common complications in children and adolescents with hematological diseases post haplo-HSCT, older age was associated with increased mortality.

【Key words】 Haplo-hematopoietic stem cell transplantation; Hemorrhagic cystitis; Risk factors

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.009

作者单位:100044 北京大学人民医院,北京大学血液病研究所[谢云霞(现在山西医学科学院山西大医院血液内科)、王昱、黄晓军、许兰平、张晓辉、刘开彦、闫晨华、王峰蓉、孙于谦、孔军、高雁群、史红鱼、刘朵平、程翼飞]

通信作者:程翼飞, Email:chengyifei182@sina.com

出血性膀胱炎(HC)是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的常见并发症,临床表现为镜下或肉眼血尿,可伴尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状,严重者可引起尿路梗阻、肾衰竭。儿童allo-HSCT后HC的发生率为10%~70%^[1-2],可能与各中心对HC的定义、分级标准不同及预处理期间预防措施不同有关。目前国内外关于成人HC发生率、危险因素及防治策略的文献较多,但儿童及青少年血液病患者,尤其是单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)并发HC的报道很少。本研究对2015至2016年在我院接受haplo-HSCT的89例儿童及青少年血液病患者进行回顾性分析,观察HC的发生情况及临床特征。

病例与方法

1. 病例:本研究纳入2015年7月至2016年12月在北京大学人民医院血液病研究所接受haplo-HSCT的89例儿童及青少年血液病患者,均为首次移植。全部89例患者中,≤14岁62例(儿童组)、>14~<18岁27例(青少年组);男性56例,女性33例;移植中位年龄为10(1~17)岁;病种分布:急性淋巴细胞白血病(ALL)44例,急性髓系白血病(AML)33例,急性混合细胞白血病(AHL)3例,骨髓增生异常综合征(MDS)9例。移植来源均为骨髓+外周血干细胞。

儿童组中男38例、女24例;ALL 25例,AML 29例,AHL 2例,MDS 6例;57例为父亲供者;2例为母亲供者;3例为同胞供者;中位移植年龄7(1~14)岁。

青少年组中男18例、女9例;ALL 19例,AML 4例,AHL 1例,MDS 3例;23例为父亲供者,1例为母亲供者,3例为同胞供者;中位移植年龄16(15~17)岁。

2. 移植危险度分层:参照文献[3]标准,将以下患者定义为高危:①移植前原发病状态处于第1次或第2次完全缓解(CR₁/CR₂),但有不良细胞遗传学标志;②移植前原发病状态≥第3次完全缓解(CR₃)、未缓解、复发状态。不符合以上条件者定义为标危。

3. 预处理及GVHD预防:所有病例均采用改良Bu/Cy+ATG预处理方案:白消安(Bu)0.8 mg/kg 每6 h 1次×3 d,环磷酰胺(Cy)1.8 g·m⁻²·d⁻¹×2 d,兔抗人胸腺细胞球蛋白(rATG)2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d,卡莫司汀(BCNU)250 mg/m²。GVHD预防方案:环孢素

A+霉酚酸酯+短疗程甲氨蝶呤。

4. 病毒的监测、预防及治疗:预处理期间,常规予更昔洛韦5 mg/kg 每12 h 1次静脉滴注,共用8 d;回输干细胞后,予阿昔洛韦口服。移植后,常规行巨细胞病毒(CMV)及EB病毒监测,2次/周,CMV-DNA > 1 000 拷贝/ml且病毒拷贝数有上升趋势时,给予更昔洛韦和/或磷甲酸钠抗病毒治疗,若病毒定量持续阳性,予巨细胞病毒特异性杀伤T淋巴细胞(CMV-CTL)输注。当合并HC时,即时监测CMV-DNA,同时筛查腺病毒、BK病毒及JC病毒。

5. HC的诊断、分度及分型:本组患者HC的诊断标准符合文献[4]:镜下或肉眼血尿,伴或不伴尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状,排除泌尿系感染、结石、肿瘤等疾病。参照文献[5]标准,血尿严重程度分为I度(镜下血尿)、II度(肉眼血尿)、III度(肉眼血尿伴血凝块)和IV度(血凝块致尿道梗阻)。I、II度为轻度,III、IV度为重度。预处理期间及其后72 h内发生者为早发型HC,预处理结束72 h后发生者为迟发型HC^[6]。

6. HC的预防、治疗及疗效判定:预防方案:应用Cy期间应用美司那(剂量为Cy的1.6~2倍,分别于Cy后0、4、8 h分3次给予)解救,同时予充分水化、碱化及利尿等治疗。每日补液量2 000~2 500 ml/m²,维持24 h输注,尿量维持2~3 ml·kg⁻¹·h⁻¹,尿pH值维持7~8。

HC的治疗方式取决于疾病的严重程度及进展速度,通常以保守治疗为主,包括水化、碱化、利尿、解痉止痛及血小板输注等。症状不缓解和(或)合并病毒(包括CMV、腺病毒、BK病毒及JC病毒)感染者,予免疫抑制剂减量和抗病毒(CMV感染予更昔洛韦、磷甲酸钠单独或联合应用,其他病毒感染时以支持治疗为主,必要时予相应抗病毒治疗)治疗。有尿路梗阻症状者,予留置导尿并持续膀胱冲洗。对于合并GVHD者,同时予抗GVHD治疗;对于抗病毒治疗后病毒转阴但HC未缓解者,给予糖皮质激素治疗(地塞米松或甲泼尼龙,等效泼尼松1 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。对于保守治疗无效的重度HC患者,给予膀胱镜下止血、动脉栓塞、膀胱造瘘及输尿管支架等外科干预。血尿及尿路刺激症状消失为完全缓解。

7. 统计学处理:应用SPSS 20.0软件进行统计学分析。对于连续变量的比较用*t*检验,率的比较用χ²检验。*P* < 0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. HC 发生情况:全部 89 例患者中 32 例(35.9%)发生 HC,其中迟发型 HC 31 例(96.9%),早发型 HC 1 例(3.1%),中位发病时间为移植后 25(2~55)d,HC 持续的中位时间为 19(3~95)d。其中 I 度 6 例、II 度 16 例、III 度 8 例、IV 度 2 例。HC 发病中位年龄为 10.5(5~17)岁,重度 HC 发病中位年龄为 13(7~16)岁。

儿童组 62 例患者中 17 例发生 HC,其中 I 度 4 例、II 度 8 例、III 度 4 例、IV 度 1 例,中位发病年龄为 7(5~11)岁,重度 HC 患儿中位发病年龄为 8(7~11)岁;青少年组 27 例患者中 15 例发生 HC,其中 I 度 2 例、II 度 8 例、III 度 4 例、IV 度 1 例,中位发病年龄为 16(15~17)岁,重度 HC 患儿发病中位发病年龄为 15(15~16)岁。

2. 儿童组与青少年组发生 HC 患者的临床资料比较:儿童组及青少年组 HC 发生率分别为 27.4%(17/62)、55.6%(15/27),两者差异有统计学意义($\chi^2 = 6.466, P < 0.05$);重度 HC 发病率分别为 8.1%(5/62)、18.5%(5/27),差异无统计学意义($\chi^2 = 2.061, P > 0.05$)。HC 同时合并病毒(包括 CMV、腺病毒、JC 病毒、BK 病毒)、急性 GVHD 的比率分别为

87.5%(28/32)、68.8%(22/32),发生 HC 前激素使用率为 84.3%(27/32),使用激素的患者中后续有 24 例合并了病毒感染。

儿童组与青少年组 HC 病例中 CMV 感染率分别为 58.1%(36/62)、77.8%(21/27),急性 GVHD 发生率分别为 72.6%(45/62)、85.2%(23/27)。儿童组 17 例 HC 患者中 10 例合并急性 GVHD;14 例合并病毒感染(其中 CMV 9 例、BK 病毒 4 例、腺病毒 1 例、JC 病毒 1 例,其中 3 例同时存在 CMV 及 BK 病毒感染,1 例同时合并 CMV、BK 病毒及 JC 病毒感染),占 82.4%;17 例中 13 例在发生 HC 前曾使用糖皮质激素。青少年组 15 例 HC 患者中 12 例合并急性 GVHD,14 例合并病毒感染者(其中 12 例为 CMV 感染),其中有 14 例在发生 HC 前曾使用糖皮质激素。

儿童组与青少年组 HC 患者临床特点见表 1。两组在原发病病种、患儿性别、移植 MNC 及 CD34⁺细胞数、中性粒细胞及血小板植入时间、HC 发生及持续时间、HC 分度、是否合并 CMV 感染及 GVHD 方面差异均无统计学意义。

3. 儿童及青少年 HC 发生危险因素分析:对儿童及青少年血液病患者年龄、性别、病种、供受者性别是否相合、供受者血型是否相合、急性 GVHD 的发生、移植后病毒感染情况的各项单因素进行分

表 1 儿童组与青少年组出血性膀胱炎(HC)患者临床资料比较

临床特征	儿童组(17例)	青少年组(15例)	统计量	P值
年龄[岁, M(范围)]	7(5~11)	16(15~17)	-19.512(<i>t</i> 值)	-0.001
男性[例(%)]	9(52.9)	11(73.3)	1.414(χ^2 值)	0.234
原发病[例(%)]			0.000(χ^2 值)	1.000
白血病	14(82.4)	13(86.7)		
非白血病	3(17.6)	2(13.3)		
供受者性别相同[例(%)]	11(64.7)	11(73.3)	0.021(χ^2 值)	0.886
供受者血型相同[例(%)]	9(52.9)	11(73.3)	1.414(χ^2 值)	0.234
MNC输注[$\times 10^6$ /kg, M(范围)]	8.43(6.64~13.60)	8.77(7.31~12.02)	-0.190(<i>t</i> 值)	0.851
CD34 ⁺ 细胞输注[$\times 10^6$ /kg, M(范围)]	3.17(1.10~5.18)	2.54(0.47~5.14)	1.093(<i>t</i> 值)	0.283
中性粒细胞植入时间[d, M(范围)]	13(11~24)	14(11~20)	0.025(<i>t</i> 值)	0.980
血小板植入时间[d, M(范围)]	14(8~86)	23.5(11~145)	-1.253(<i>t</i> 值)	0.221
HC发生时间[d, M(范围)]	26.5(2~55)	24(15~53)	0.093(<i>t</i> 值)	0.927
HC持续时间[d, M(范围)]	18(3~38)	19(10~95)	-1.426(<i>t</i> 值)	0.165
HC分度[例(%)]			0.000(χ^2 值)	1.000
轻度(I、II度)	12(70.6)	10(66.7)		
重度(III、IV度)	5(29.4)	5(33.3)		
HC合并病毒感染[例(%)]	14(82.4)	14(93.3)	0.161(χ^2 值)	0.688
HC合并CMV感染[例(%)]	9(52.9)	12(80.0)	2.586(χ^2 值)	0.108
HC合并GVHD[例(%)]	10(58.8)	12(80.0)	0.824(χ^2 值)	0.364

注:儿童组及青少年组各有 3 例血小板植入不良,儿童组有 1 例 CD34⁺细胞计数缺失,均被排除;MNC:单个核细胞;CMV:巨细胞病毒

析,比较各组HC发生率的情况,结果显示:儿童组HC发生率低于青少年组[27.4%(17/62)对55.6%(15/27), $\chi^2 = 6.466, P = 0.011$],儿童组中年龄 < 5 岁组HC的发生率(0/12, 0%)低于 ≥ 5 岁组(17/50, 34%, $\chi^2 = 4.043, P = 0.044$)。儿童及青少年发生HC的单因素分析见表2。

表2 儿童及青少年血液病患者单倍型造血干细胞移植后发生出血性膀胱炎(HC)危险因素的单因素分析

影响因素	总例数	发生 HC [例数/发生率(%)]	χ^2 值	P值
性别			0.004	0.951
男	56	20/35.7		
女	33	12/36.4		
年龄			15.063	0.001
> 14 岁	27	15/55.6		
5~14岁	50	17/34		
< 5 岁	12	0/0		
原发病			0.858	0.354
白血病	80	27/33.8		
非白血病	9	5/55.6		
供受者性别			0.728	0.394
相合	56	22/39.3		
不合	33	10/30.3		
供受者血型			1.476	0.224
相合	48	20/41.7		
不合	41	12/29.3		
GVHD				
I~IV度	62	22/35.5	0.020	0.888
II~IV度	31	12/38.7	0.157	0.692
III~IV度	10	4/40.0	0.080	0.777
CMV感染			0.054	0.816
有	57	21/36.8		
无	32	11/34.3		

注:GVHD:抑制物抗宿主病;CMV:巨细胞病毒

4. 治疗结果:所有患者确诊HC后即采用综合性治疗:32例儿童及青少年患者均予水化、碱化、利尿等一般治疗;21例在HC时检测到CMV感染,使用更昔洛韦、磷甲酸钠单药或联合抗病毒治疗;4例予留置尿管膀胱冲洗;经过一线治疗无效、病毒检测为阴性或经抗病毒治疗后转阴的10例患儿予糖皮质激素治疗,9例症状得以缓解,另外1例予输尿管支架植入。所有患者均获得治愈,无一例死于HC。

儿童组与青少年组相比,水化、碱化、利尿等一般治疗的完全缓解率分别为35.3%(6/17)、20.0%(3/15),差异无统计学意义($P > 0.05$),但青少年组

中有1例经内科治疗无效接受了外科干预(置入输尿管支架)方获得缓解,儿童组中无接受外科干预病例。

讨 论

allo-HSCT是血液系统恶性疾病的唯一治愈手段,haplo-HSCT的兴起很大程度上解决了供者来源困难的问题,但haplo-HSCT较HC总体发生率及重度HC的发生率均明显高于同胞全相合移植^[7]。HC发生的病理基础为各种因素直接或间接引起膀胱黏膜损伤,促其充血、水肿,形成溃疡,进而出血、坏死。早发型HC与预处理方案中大剂量烷化剂的使用、放疗损伤及血小板减少等因素有关;迟发型HC的发病机制则较为复杂,影响因素多样,各中心报道不一。

Kloos及Laskin等^[8-9]报道儿童HSCT后HC的发生率为19%,Seber等^[10]报道约5%的患者会发生重度HC;国内学者徐宏贵等^[11]报道HC发生率为20.8%,其中重度占9.4%。本研究中儿童及青少年血液病患者haplo-HSCT后HC总体发生率为36%,其中 ≤ 14 岁儿童患者HC发生率(27.4%,17/62)高于文献报道,重度HC的发生率(8.1%,5/62)则与文献相接近。本组病例HC发生率较高,考虑与以下因素有关:①本组均为haplo-HSCT,预处理方案中包含Bu、Cy、ATG^[12-13];②GVHD发生率较高;③病毒感染率较高。此外,本研究中儿童组HC的发生率(27.4%,17/62)低于青少年组(55.6%,15/27),而本单位既往研究显示,成年人haplo-HSCT患者HC、重度HC的发生率分别为45.6%、11.2%^[7],提示儿童HC的发生率低于成年人。

HC的发生除预处理药物因素外,还有许多其他重要危险因素。国内外文献报道,年长患儿HC发生率明显高于年幼患儿^[8,11,14],本研究亦得出同样的结果,年龄 < 5 岁组HC的发生率(0%,0/12)低于 ≥ 5 岁组(34%,17/50)及青少年组($\chi^2 = 15.063, P < 0.01$),三者比较差异有统计学意义。而且我们发现,12例年龄 < 5 岁儿童中未发生HC,且年长儿更易发生重度HC[重度HC的中位年龄为13(7~16)岁]。可能与年幼儿童泌尿系统及中枢神经系统发育不成熟,排尿频繁导致药物在膀胱内停留时间缩短,减少毒性代谢产物对膀胱黏膜的刺激与损伤,从而降低了HC的发生率。也有学者认为,年幼儿童较年长儿童病毒感染率低,使得因病毒感染引起的HC发生率减低^[8,11]。我们的数据中,儿童组

CMV 感染率为 58.1%，青少年组 CMV 的感染率高达 77.8%，而 BK 病毒、JC 病毒在未发生 HC 组不作为常规监测项目，无法做统计学分析。

几乎所有文献报道病毒感染与迟发型 HC 的发生密切相关。我国及亚洲多个临床研究中心的统计结果显示 CMV 感染是发生迟发型 HC 的高危因素^[15-16]。徐宏贵等^[11]的研究结果亦提示 CMV 感染儿童 HC 发生率高于未感染组，可能与移植后细胞免疫异常及供者 T 淋巴细胞的去毒导致病毒活化或复制增加，通过病毒血症或尿道逆行感染，从而损伤膀胱黏膜。国外学者则更多聚焦于 BK 病毒感染与 HC 关系的研究。Laskin 等^[9]、Gaziev 等^[17]、Au 等^[18]报道 HC 患者中 BK 病毒的感染率可高达 80% 以上，Oshrine 等^[19]的回顾性分析结果显示 BK 病毒血症的儿童更容易出现严重的 HC。BK 病毒感染激发的机体特异性细胞免疫反应在 HC 的发生中有着重要作用^[20]。Bieloria 等^[21]研究结果提示 CMV 感染可能会促进 BK 病毒扩增，导致 HC 的发生。而腺病毒^[22]、JC 病毒^[23]也是与 HC 发生相关的常见病毒。我们的研究显示，单独 CMV 感染不是 HC 发生的危险因素，与 Kloos 等^[8]报道一致，但儿童与青少年 32 例 HC 患者中有 28 例 (87.5%) 合并有病毒感染 (包括 CMV、腺病毒、JC 病毒、BK 病毒)，说明病毒感染在 HC 的发生中有着重要作用。而 32 例患者中有 27 例在发生 HC 前曾因各种原因使用糖皮质激素，其中 24 例合并有病毒感染，提示无论是儿童、青少年或成人，糖皮质激素-病毒感染-HC 发生间可能确有一定联系，其具体机制及各病毒在 HC 致病中的作用需继续探索。

急性 GVHD 与 HC 的关系迄今为止尚不明确。研究显示，GVHD 是并发 HC 的重要危险因素。膀胱是 GVHD 的靶器官之一，免疫抑制剂和糖皮质激素对病毒复制具有促进作用而参与 HC 的发病^[10-14]。也有研究显示 HC 的发生与 GVHD 无相关性^[8-9]。本研究中 GVHD 阳性组与阴性组 HC 的发生率差异并无统计学意义，但有 10 例 HC 患者在水化碱化、抗病毒治疗无效情况下应用糖皮质激素，无论使用激素时病毒是否为阳性 (其中 4 例在加用激素时 CMV 为阳性)，其中 9 例均获得治愈，只有 1 例大于 14 岁的青少年组患者后续行输尿管支架置入术，提示免疫损伤可能是 HC 发病机制之一。

综上，HC 是儿童及青少年 haplo-HSCT 的常见并发症之一，年龄 < 5 岁组 HC 的发生率显著低于 ≥ 5 岁组及青少年组，年龄是 HC 发生的影响因素，其

发病机制可能与免疫损伤有关。如何早期识别 HC 的危险因素、进行有效的预防以降低其发生率、改善疗效有待进一步研究与探索。

参考文献

- [1] Vögeli TA, Peinemann F, Burdach S, et al. Urological treatment and clinical course of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis in children after bone marrow transplantation [J]. *Eur Urol*, 1999, 36(3):252-257. DOI: 10.1159/000068007.
- [2] Hassan Z, Remberger M, Svenberg P, et al. Hemorrhagic cystitis: a retrospective single-center survey [J]. *Clin Transplant*, 2007, 21(5):659-667. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2007.00705.x.
- [3] Liu D, Huang X, Liu K, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for treatment of hematological malignancies in children [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14 (4):469-477. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.02.007.
- [4] Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11 (10): 797-804. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.06.007.
- [5] Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis [J]. *Urology*, 1982, 20(3):256-258.
- [6] Russell SJ, Vowels MR, Vale T. Haemorrhagic cystitis in paediatric bone marrow transplant patients: an association with infective agents, GVHD and prior cyclophosphamide [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1994, 13(5):533-539.
- [7] 郑凤美, 付海霞, 韩婷婷, 等. 亲属单倍型与同胞全合异基因造血干细胞移植后患者出血性膀胱炎的临床特征比较 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (8) : 656-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.002.
- [8] Kloos RQ, Boelens JJ, de Jong TP, et al. Hemorrhagic cystitis in a cohort of pediatric transplantations: incidence, treatment, outcome, and risk factors [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(8):1263-1266. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.05.014.
- [9] Laskin BL, Denburg M, Furth S, et al. BK viremia precedes hemorrhagic cystitis in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19 (8): 1175-1182. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.05.002.
- [10] Seber A, Shu XO, Defor T, et al. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 23(1):35-40. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701523.
- [11] 徐宏贵, 方建培, 黄绍良, 等. 儿童造血干细胞移植并发出血性膀胱炎的危险因素分析与防治研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(2):126-130. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2006.02.014.
- [12] Morgan M, Dodds A, Atkinson K, et al. The toxicity of busulphan and cyclophosphamide as the preparative regimen for bone marrow transplantation [J]. *Br J Haematol*, 1991, 77 (4): 529-

534. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb08621.x.
- [13] Lu DP, Dong L, Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation [J]. Blood, 2006, 107(8): 3065-3073. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2146.
- [14] Cesaro S, Brugiolo A, Faraci M, et al. Incidence and treatment of hemorrhagic cystitis in children given hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the Italian association of pediatric hematology oncology- bone marrow transplantation group [J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 32 (9): 925- 931. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704252.
- [15] Xu LP, Zhang HY, Huang XJ, et al. Hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and association with CMV reactivation and graft-versus-host disease [J]. Chin Med J (Engl), 2007, 120 (19): 1666-1671.
- [16] Arai Y, Maeda T, Sugiura H, et al. Risk factors for and prognosis of hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation: retrospective analysis in a single institution [J]. Hematology, 2012, 17 (4): 207- 714. DOI: 10.1179/1607845412Y.0000000010.
- [17] Gaziev J, Paba P, Miano R, et al. Late-onset hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia and sickle cell anemia: a prospective evaluation of polyoma (BK) virus infection and treatment with cidofovir [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16 (5): 662- 671. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.12.009.
- [18] Au JK, Graziano C, Elizondo RA, et al. Urologic outcomes of children with hemorrhagic cystitis after bone marrow transplant at a single institution [J]. Urology, 2017, 101: 126- 132. DOI: 10.1016/j.urology.2016.10.030.
- [19] Oshrine B, Bunin N, Li Y, et al. Kidney and bladder outcomes in children with hemorrhagic cystitis and BK virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19 (12):1702- 1707. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.09.007.
- [20] Koskenvuo M, Dumoulin A, Lautenschlager I, et al. BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis among pediatric allogeneic bone marrow transplant recipients: treatment response and evidence for nosocomial transmission [J]. J Clin Virol, 2013, 56(1): 77-81. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.09.003.
- [21] Bielora B, Shulman LM, Rechavi G, et al. CMV reactivation induced BK virus-associated late onset hemorrhagic cystitis after peripheral blood stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2001, 28 (6): 613- 614. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703187.
- [22] Nakazawa Y, Saito S, Yanagisawa R, et al. Recipient seropositivity for adenovirus type 11 (AdV11) is a highly predictive factor for the development of AdV11-induced hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(5): 737-739. DOI: 10.1038/bmt.2012.206.
- [23] Mischitelli M, Fioriti D, Anzivino E, et al. Viral infection in bone marrow transplants: is JC virus involved [J]. J Med Virol, 2010, 82(1):138-145. DOI: 10.1002/jmv.21558.

(收稿日期:2018-02-25)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄原稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部