

• 论 著 •

异基因造血干细胞移植治疗急性淋巴细胞白血病 25 例的临床分析

苗 巧,汪 晶,蒋 曲,邓雪梅,刘香君,张红宾[△]
(重庆医科大学附属第一医院血液内科 400016)

摘要:目的 回顾性分析异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)的疗效。方法 收集 2009 年 3 月至 2015 年 8 月该院行 allo-HSCT 的 25 例 ALL 患者,其中费城染色体阳性(Ph⁺)ALL 7 例,Ph⁻ ALL 18 例;移植前处于第一次完全缓解(CR1)21 例,第二次完全缓解(CR2)2 例,第二次复发部分缓解(PR)1 例,未缓解(UR)1 例。其中同胞全相合 7 例,无关供者全相合 3 例,亲缘单倍体 15 例;2 例骨髓移植(BMT)+外周血干细胞移植(PBSCT),23 例 PBSCT。预处理方案:以白消安/环磷酰胺(Bu/Cy)为主 16 例,全身照射(TBI)/Cy 者 8 例,氟达拉滨(Flu)/Bu 者 1 例。常规采用环孢菌素 A(CsA)、吗替麦考酚酯(MMF)、短程甲氨蝶呤(MTX)+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)预防急性移植物抗宿主病(aGVHD)。结果 移植后 25 例患者均获得造血重建,中位随访时间为 12 月。随访结束有 14 例无病生存 8.5~45.0 月,1 例移植后复发 2 次,目前仍在继续随访中;总生存率为 60%;有 10 例(40%)死于 aGVHD、感染、移植相关的血栓性微血管病等相关并发症及疾病复发;非复发病死率为 24%。结论 allo-HSCT 是治疗急性淋巴细胞白血病患者的有效方法,但需进一步探索避免移植后复发及严重并发症的方案。

关键词:异基因造血干细胞移植; 急性淋巴细胞白血病; 复发; 移植物抗宿主病; 突变

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.09.022 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)09-1262-04

The clinical analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation treatment in 25 patients with acute lymphoblastic leukemia

MIAO Qiao, WANG Jing, JIANG Qu, DENG Xuemei, LIU Xiangjun, ZHANG Hongbin[△]

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To study the effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** A total of 25 patients, including 7 cases with positive Philadelphia chromosome (Ph⁺) ALL and 18 cases with Ph⁻ ALL, were treated with allo-HSCT in our hospital from March 2009 to August 2015. All cases included 21 cases in complete remission(CR)1, 2 cases in CR2, 1 cases in partial remission(PR) and 1 cases in un-remission(UR) before allo-HSCT treatment. Seven cases were HLA-identical sibling, three cases were HLA-matched unrelated volunteer and 15 cases were haploidentical sibling. Two patients underwent bone marrow transplantation (BMT) and peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). Conditioning regimen: 16 cases received busulfan/cytosine (Bu/Cy), 8 cases received total body irradiation (TBI)/Cy and 1 case received Flu/Bu. Cyclosporine A (CsA), mycophenolate mofetil (MMF), antithymocyte globulin (ATG) and methotrexate (MTX) were used to prevent acute graft versus host disease (aGVHD). **Results** All patients achieved hematopoietic reconstitution after allo-HSCT. With a follow-up of 12 months, there were 14 cases with disease-free survival (DFS) for 8.5 to 45.0 months after allo-HSCT treatment. Overall survival rate was 60%. The mortality was 40% (10/25) owing to aGVHD, disseminated infection, TA-TMA, relapse and other complications. **Conclusion** Allo-HSCT is an effective way for the treatment of ALL, and methods that could reduce the relapse and severe complications after allo-HSCT needs further research.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; acute lymphoblastic leukemia; relapse; graft versus host disease; mutation

急性淋巴细胞性白血病(ALL)是一种起源于 B 系或 T 系淋巴祖细胞的恶性克隆性疾病。随着酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的问世及应用,费城染色体(Ph)阳性 ALL 患者预后得到了很大改善^[1],但对于年轻患者,尤其是化疗后未缓解、微小残留病灶(MRD)阳性、高白细胞计数或伴预后不良细胞遗传学异常的 B-ALL, T-ALL 高危患者,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)仍是治疗的有效手段,现将本院近年来 25 例 ALL 患者行 allo-HSCT 总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院自 2009 年 3 月至 2015 年 8 月行 allo-HSCT 的 ALL 患者 25 例,回顾性分析 allo-HSCT 治疗 ALL 的疗效。患者中男 12 例,女 13 例;年龄 8~57 岁,平均 21 岁;Ph⁺ ALL 共 7 例,Ph⁻ ALL 共 18 例;移植前处于第一次完全缓解(CR1)21 例,第二次完全缓解(CR2)2 例,第二次复

发部分缓解(PR)1 例,未缓解(UR)1 例;ABO 血型不合 12 例,相合 13 例;无关供者相合 3 例,同胞全相合 7 例,亲缘单倍体 15 例。预处理方案,以白消安/环磷酰胺(Bu/Cy)为主 16 例,全身照射(TBI)/Cy 者 8 例,氟达拉滨(Flu)/Bu 者 1 例(注:所有 Ph⁺ ALL 一经诊断均开始使用伊马替尼 400~600 mg/d 治疗,若不耐受或治疗 4~6 月无效,则换为 2 代酪氨酸激酶抑制剂。移植前转阴则停用酪氨酸激酶抑制剂,若移植前 Ph 仍未转阴,移植后继续酪氨酸激酶抑制剂维持治疗直至连续两次监测 Ph 均为阴性)。

1.2 造血干细胞动员及采集 所有供者均接受重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员,剂量为 8~10 μg/(kg·d),皮下注射 5 d,在第 5、6 天时采集供者外周血造血干细胞。另外 2 例单倍体移植供者第 1 天采集骨髓干细胞,第 2 天采集外周血干细胞。输注单个核细胞数平均为 13.76(3.53,24.90)×10⁸/

kg。CD34 平均数为 $5.92(1.26, 16.79) \times 10^6/\text{kg}$ 。

1.3 预处理方案 以 Cy 和 TBI 为主的 TBI/Cy 8 例[包括 1 例无关供者全相合加用依托泊苷(VP-16)]。以 Bu 和 Cy 为主的 Bu/Cy 共 16 例;Flu、阿糖胞苷(Ara-C)及 Bu/Cy 预处理的 FLAG+Bu/Cy 8 例;Bu/Cy/VP-16 5 例;Bu/Cy 2 例,GIAC^[2] 1 例。减低剂量预处理 Flu/Bu 共 1 例。见表 1(用药时间中, - 表示移植前)。

表 1 预处理方案

预处理方案	用药时间	剂量	途径
TBI/Cy			
TBI	-5~-4 d	4.5 Gy/d	-
Cy	-3~-2 d	60 mg/(kg·d)	静脉滴注
TBI/Cy+VP-16			
TBI	-7~-6 d	4.5 Gy/d	-
VP-16	-5~-4 d	300 mg/m ²	静脉滴注
Cy	-3~-2 d	60 mg/(kg·d)	静脉滴注
FLAG+Bu/Cy			
Flu	-10~-7 d	30 mg/(m ² ·d)	静脉滴注
Ara-C	-10~-7 d	2 g/(m ² ·d)	静脉滴注
Bu	-6~-4 d	3.2 mg/(kg·d)	静脉滴注
Cy	-3~-2 d	60 mg/(kg·d)	静脉滴注
Bu/Cy+VP-16			
VP-16	-7~-4 d	100~150 mg/(m ² ·d)	静脉滴注
Bu	-6~-4 d	3.2 mg/(kg·d)	静脉滴注
Cy	-3~-2 d	60 mg/(kg·d)	静脉滴注
Bu/Cy			
Bu	-7~-4 d	3.2 mg/(kg·d)	静脉滴注
Cy	-3~-2 d	60 mg/(kg·d)	静脉滴注
GIAC			
洛莫司汀(CCNU)	-9 d	250 mg/(m ² ·d)	口服
Ara-C	-8~-7 d	4 g/(m ² ·d)	静脉滴注
Bu	-6~-4 d	3.2 mg/(kg·d)	静脉滴注
Cy	-3~-2 d	60 mg/(kg·d)	静脉滴注
Flu/Bu			
Flu	-6~-2 d	30 mg/(m ² ·d)	静脉滴注
Bu	-5~-2 d	3.2 mg/(kg·d)	-

注: - 表示无数据。

1.4 急性移植物抗宿主病(aGVHD)预防方案 采用经典的环孢菌素 A(CsA)+吗替麦考酚酯(MMF)+短程甲氨蝶呤(MTX)方案,具体方案:CsA 2~3 mg/(kg·d),24 h,维持至移植后 3~4 周肠道功能恢复后改为 5 mg/(kg·d)口服,每周监测 CsA 浓度 2 次,维持血药浓度在 200~400 ng/mL;MMF 20 mg/(kg·d),口服 30~45 d;MTX 15 mg/m²(+1 d),10 mg/m²(+3 d/+6 d/+11 d) 静脉推注。无关供者及亲缘单倍体移植加用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或抗人 T 淋巴细胞免疫球蛋白(ATG-F),前者总量 5~10 mg/kg,-4~-2 d,后者总量 15~20 mg/kg,-4~-2 d。根据患者经济情况其中 6 例使用间充质干细胞(MSC)1~2 次,3~6 U(注:药物使用时间中,+ 表示移植后;- 表示移植前)。

1.5 感染的预防及其他支持治疗 移植前常规全面检查,肠道准备,药浴,中性粒细胞绝对值(ANC)<0.5×10⁹/L 时或出现发热,常规给予广谱抗菌药物抗感染治疗。予以丹参注射液、低分子右旋糖酐预防肝静脉闭塞病(VOD),复方磺胺甲噁唑(SMZ)预防卡式肺孢子菌肺炎(PCP),美司钠预防出血性膀

胱炎(HC),移植前予以更昔洛韦预防巨细胞病毒(CMV)感染,移植后于+1 d 换为膦甲酸钠和每周大剂量静脉用丙种球蛋白(HD-IVIG)预防病毒感染,同时每周监测 CMV-DNA,若为阳性但无临床症状,则给予更昔洛韦 5 mg/kg,静脉滴注,每 12 小时 1 次,同时给予 HD-IVIG 抗 CMV 治疗。血红蛋白小于 60 g/L,血小板小于 20×10⁹/L,根据患者贫血及出血临床风险及时输注悬浮红细胞、单采血小板支持治疗。

1.6 造血重建观察指标 移植后每日监测血常规,定期复查血型、骨髓、流式、Ph 拷贝数及短串联重复序列(STR)的多态性等检查观察患者植入情况。未输血情况下连续 3 d ANC 大于或等于 0.5×10⁹/L,血小板大于或等于 20×10⁹/L 作为植活依据。

1.7 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行总生存及无病生存的 Kaplan-meier 生存曲线分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距表示 [*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 造血重建情况及输血量 25 例患者全部获得造血重建,连续 3 d ANC ≥ 0.5×10⁹/L 的时间为 15(11,27) d;血小板大于或等于 20×10⁹/L 的时间为 14(11,26) d。造血重建前平均输注红细胞悬液 520(0,2 400)mL,血小板 4(1,8)U。

2.2 移植后并发症

2.2.1 感染 移植后发生肺部感染 7 例,其中真菌感染 3 例(2 例为 PCP),1 例并发闭塞性细支气管炎(BO)所致呼吸衰竭死亡;尿路感染 1 例;口腔真菌感染 1 例;CMV 感染 2 例;带状疱疹病毒感染 7 例;乙型肝炎病毒再激活 2 例(1 例供者为乙型肝炎大三阳,HBV-DNA 定量阴性,移植后 12.0 月出现乙型肝炎病毒大量复制导致急性肝衰竭死亡;1 例受者为乙型肝炎小三阳,HBV-DNA 定量阴性,移植后 2 月乙型肝炎病毒大量复制,HBV-DNA 定量每毫升大于 10⁷ 拷贝,予以抗病毒治疗后明显下降,目前仍在随访中)。

2.2.2 移植物抗宿主病 GVHD 诊断标准参考西雅图 Glucksberg 分级系统。共 3 例发生 aGVHD,其中 2 例发生皮肤及肠道 III~IV aGVHD,先后予以激素、CD25 单抗(舒莱)、他克莫司等抗排斥后疗效欠佳,后因感染、骨髓及全身衰竭死亡,1 例轻度皮肤 aGVHD 经激素治疗后缓解。7 例(广泛型 2 例,局限型 5 例)发生慢性移植物抗宿主病(cGVHD),其中皮肤 4 例,肝脏 2 例,皮肤合并肝脏 1 例,激素治疗后均好转;1 例广泛型肝脏 cGVHD,经激素及美罗华治疗后明显缓解。

2.2.3 复发 1 例 Ph⁺ ALL 患者于移植后 2 月早期复发,且检测到 T315I 突变,再诱导未缓解后放弃治疗死亡;3 例移植后 6 月内复发短期死亡;1 例移植后 6 月复发,目前正予以复发后再化疗。

2.2.4 其他相关并发症 移植后 9 例发生 II~III 度 HC(分级标准见参考文献[3]),经抗病毒、碱化、水化、利尿、膀胱冲洗等对症治疗后均好转。1 例在移植后 16 d 发生中重度 VOD 后合并 Evans 综合征,经去纤苷及激素治疗后症状控制,后因复发死亡。1 例在移植后 12 月继发移植后淋巴增殖性疾病(PTLD),病理检测提示:梭形细胞肉瘤,后因包块压迫出现肾衰死亡。1 例在移植后 1 月发生移植相关的血栓性微血管病(TA-TMA)死亡。1 例在移植后反复发生自身免疫性溶血性贫血,先后予以激素、他克莫司、硫唑嘌呤、利妥昔单抗(美罗华)治疗后缓解,使用他克莫司时曾出现可逆性脑白质综合征(PRES),停药后好转。

2.3 随访 所有患者自移植后开始随访至 2016 年 4 月 31 日,随访时间为 12 月。随访结束有 14 例无病生存 8.5~45 月,总生存率为 60%,无病生存率为 56%;有 10 例(40%)死于 aGVHD、感染、TA-TMA 等相关并发症及疾病复发;非复发病死率(NRM) 24%,复发病死率为 16%,治疗相关病死率为 16%。比较 Ph⁺ ALL 与 Ph⁻ ALL 两组、预处理方案 Bu/Cy 为主和 TBI/Cy 为主的总生存率差异无统计学意义(*P* 值分别为 0.630、0.454)。本组患者中总复发率为 20%。比较 Ph⁺ ALL 与 Ph⁻ ALL 两组、预处理方案 Bu/Cy 为主和 TBI/Cy 为主的总复发率差异无统计学意义(*P* 值分别为 0.663、0.529)。7 例 Ph⁺ ALL 除 1 例移植后 2 月复发并 T315I 突变死亡,其余 6 例患者 Ph 定量均在移植前至移植后 6.5 月内转阴(即在口服 TKI 4~15 月转阴,1 例因使用格列卫无效换为尼洛替尼过敏后停用,但移植后 1.5 月 Ph 转阴),其中 1 例并发 TA-TMA 死亡,其余均无病生存。

3 讨 论

allo-HSCT 是目前唯一可能治愈血液系统恶性肿瘤的治疗方法,尤其是对 Ph⁺ 高危 ALL 或复发难治性急性淋巴细胞白血病(RR-ALL)患者,allo-HSCT 更是改善预后、提高长期生存的重要手段。且近年来随着单倍体移植的临床应用,解决了供者来源问题同时 aGVHD 无明显增加,证明了临床的有效性和可行性^[4]。本组患者移植后均获得造血重建。一项回顾性研究^[5]显示 TKI 联合化疗及 allo-HSCT 治疗 Ph⁺ ALL 与 Ph⁻ ALL 的 3 年总生存率、无病生存率、累积复发率及非复发病死率、急慢性移植物抗宿主病发生率差异均无统计学意义(*P*>0.05),提示 TKI 联合 allo-HSCT 可逆转 Ph⁺ 这一不良预后因素。本组患者 Ph⁺ ALL 与 Ph⁻ ALL 两组的总生存率无统计学差异,与上述报道一致^[5],但本组 Ph⁺ ALL 病例数太少,TKI 使用后较理想的 Ph 阴转率并联合 allo-HSCT 可能导致差异无统计学意义。另一项研究报道^[6],伊马替尼联合 allo-HSCT 可提高 Ph⁺ ALL 的诱导缓解率、加深分子学反应及降低复发率从而改善预后,本组 7 例 Ph⁺ ALL 中 1 例因使用格列卫无效换为尼洛替尼过敏后停用,但移植后 1.5 月 Ph 转阴,这与此报道相似,虽多篇文献报道 TKI 联合化疗或 HSCT 可提高 Ph⁺ ALL 的预后^[1,5-6],但因 TKI 只针对 Ph 靶向治疗,一旦停药后将难以保证疗效及预后,且目前尚没有大量临床研究表明 TKI 可替代 allo-HSCT,故作者认为 TKI 联合化疗及 allo-HSCT 是 Ph⁺ ALL 目前较理想的治疗方案。

移植后复发是影响患者预后的重要因素,因此强化清髓的预处理方案及 MRD 的监测尤为重要,但需平衡强化清髓和由此所致严重不良反应。有研究报道显示^[7],对于 Ph⁺ ALL 清髓性移植和降低预处理方案的移植总体生存率差异无统计学意义,考虑可能与 TKI 的使用及移植前 MRD 转阴有关。移植后早期需密切随访,复发后再诱导缓解、新型靶向化疗药物联合供者淋巴细胞输注(DLI)、二次移植等是复发后的主要治疗手段^[8]。本组患者中 5 例复发均发生在移植后 6 月内,其中 1 例 Ph⁺ ALL 患者移植前 Ph 定量检测仍为阳性,移植后 2 月复发并检测到 T315I 突变,患者使用 TKI 治疗后拷贝数较初诊时明显下降,考虑突变发生在移植后。初诊高白细胞及 Ph⁺ 加之 T315I 突变对一、二代 TKI 均耐药提示患者高危预后不良因素。虽然第三代酪氨酸激酶抑制剂普纳替尼在 2012 年 12 月被美国食品药品监督管理局(FDA)批准治疗对一代和二代 TKIs 均耐药的慢性粒细胞白血病(CML)和 Ph⁺ ALL 患者,但 2013 年 10 月 31 日因普纳替尼在上市后的临床应用中出现严重的不良事件被 FDA 叫停^[9]。有文献报道 allo-HSCT 治

疗 T315I 突变的白血病有一定的疗效^[10],但移植后复发合并 T315I 突变的国内外均很少报道,对于这类患者治疗需进一步探讨。近年来肿瘤免疫疗法取得突破性进展,一项单中心 I 期临床试验报道了嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗 RR-ALL 取得不错的疗效^[11],目前认为 CAR-T 可能是连接白血病患者与 allo-HSCT 的桥梁,CAR-T 治疗达 CR 后联合 allo-HSCT 有望提高 RR-ALL 预后,但 CAR-T 所导致的严重的细胞因子释放综合征(sCRS)、神经系统毒性等风险有待深入研究并降低其发生率。

移植相关并发症所致死亡是移植失败的主要因素,本组患者非复发病死率达 24%,主要死因包括急性移植物抗宿主病、移植相关的血栓性微血管病、闭塞性细支气管炎、移植后淋巴增殖性疾病、乙肝病毒感染所致急性肝衰竭。GVHD 的发生与多因素相关,主要机制为活化的 T 细胞及细胞因子所致一系列病变,主要累及皮肤、肠道和肝脏。目前针对 aGVHD 的治疗主要为一线激素治疗,对激素耐药的二线疗法如:新型免疫抑制剂(西罗莫司)、CD25 单抗、肿瘤坏死因子(TNF- α)抑制剂、间充质干细胞、体外光化学疗法等虽有报道^[12],但对于 III~IV 度 aGVHD 且累及多个靶器官总体疗效欠佳、预后不良。李晓红等^[13]报道了国产 CD25 单抗治疗激素耐药的 aGVHD 有较好的效果,且费用相对较低,这对经济困难患者提供了更多选择。有研究表明一些细胞因子,如 IL-2、IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)升高及调节性 T 细胞(Treg)绝对值下降,可帮助早期诊断 aGVHD 从而早期干预^[14],以期降低移植后重度 aGVHD 的发生,但有待进一步临床实践证实。TA-TMA 是多种因素所致内皮损伤,血小板活化导致微血管内血栓形成引起微循环闭塞致多系统损害的临床综合征,以肾脏损害为主。主要表现为蛋白尿大于 30 mg/mL,可溶性补体激活产物(sC5b-9)升高,外周血涂片破碎红细胞、外周血血小板和血红蛋白进行性下降、乳酸脱氢酶及胆红素升高等。目前治疗主要有停用或减量可能诱发 TA-TMA 的药物、Eculizumab 抑制 sC5b-9 形成、血浆置换、美罗华、去纤苷、免疫及生物治疗等,但总体反应及预后均差,TA-TMA 发病率不高但病死率较高,所以预防和早期诊断及干预尤为重要^[15-16]。PTLD 为移植后一类少见并发症,本组 1 例患者移植后 1 年继发盆腔包块,予以 CHOP 方案化疗后包块缩小,但仍有反复,活检示梭形细胞肉瘤,因包块压迫输尿管导致肾衰死亡。目前认为 PTLD 与 EB 病毒感染、免疫抑制的使用及 GVHD 的发生、基础疾病(淋巴系统肿瘤)等因素有关,儿童发病率高于成人,治疗尚无标准方法,包括停用免疫抑制剂、美罗华、DLI、化疗、放疗、抗病毒等治疗^[17-18]。因发病率不高及其他因素,国内报道较少,但进展快、病死率高、预后差,临床上需高度重视此类并发症。本组 1 例移植后 1 年乙肝病毒感染所致急性肝衰竭,其供者乙型肝炎大三阳,虽然 DNA 定量阴性,且移植前给予供者抗病毒治疗,但移植后免疫重建缓慢加之供者病毒学指标阳性可能为患者感染高危因素。可定期输注丙种球蛋白增强免疫,预防性抗病毒治疗,同时密切监测病原学(CMV、EBV、HBV 等)感染指标,避免病毒大量复制。

综上所述,allo-HSCT 是改善 ALL 患者预后的重要手段,但移植后复发及相关致死性并发症是影响移植成功及威胁患者长期生存的主要因素,且移植后严重并发症往往较难控制。如何有效预防移植后相关并发症,仍是一大难题。需多中心临床研究探索高效预防复发、GVHD、感染、TA-TMA 等并发症的方案从而提高患者的远期预后,细胞免疫疗法可能是未来肿瘤的研究治疗方向。

参考文献

[1] Brissot E, Labopin M, Beckers MM, et al. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2015, 100(3):392-399.

[2] Huang XJ, Chang YJ. Unmanipulated HLA-Mismatched/Haploidentical Blood and Marrow Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(2):197-204.

[3] 吴德沛, 孙爱宁. 临床造血干细胞移植[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2010:283-290.

[4] Yan CH, Jiang Q, Huang XJ, et al. Superior survival of unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation compared with chemotherapy alone used as post-remission therapy in adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(9):1314-1321.

[5] 胡健, 王莉红, 李渊, 等. 酪氨酸激酶抑制剂联合化疗后行异基因造血干细胞移植治疗 Ph⁺ ALL 急性淋巴细胞白血病与异基因造血干细胞移植治疗 Ph⁻ 急性淋巴细胞白血病的疗效比较[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 35(7):593-597.

[6] 程珍, 赵澜, 陈广华, 等. 伊马替尼联合化疗或异基因造血干细胞移植治疗成人 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病的临床研究[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(2):114-119.

[7] Bachanova V, Marks DI, Zhang MJ, et al. Ph⁺ ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease[J]. *Leukemia*, 2014, 28(3):658-665.

[8] Chen R Z, Campbell JL, Chen BA. Prophylaxis and treatment of acute lymphoblastic leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Oncotargets Ther*, 2015, 8:405-412.

[9] Frankfurt O, Licht JD. Ponatinib a step forward in overco-

ming resistance in chronic myeloid leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(21):5828-5834.

[10] Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias[J]. *Blood*, 2011, 118(20):5697-5700.

[11] Davila ML, Riviere I, Wang XY, et al. Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6(224):224-225.

[12] Zhang HM, Chen RZ, Cheng J, et al. Systematic review and meta-analysis of prospective studies for ECP treatment in patients with steroid-refractory acute GVHD[J]. *Patient Pref Adhere*, 2015, 9:105-111.

[13] 李晓红, 高春记, 吴晓雄, 等. 重组抗 CD25 人源化单克隆抗体治疗激素耐药急性移植抗宿主病的临床研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(6):1535-1540.

[14] 谭亚敏. 异基因造血干细胞移植后急性移植抗宿主病防治策略及其关键 T 细胞和细胞因子研究[D]. 浙江: 浙江大学, 2014.

[15] Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults [J]. *Blood*, 2014, 124(4):645-653.

[16] 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.

[17] Kasahara H, Mori T, Kato J, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder of the adrenal gland after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report of two cases and literature review[J]. *Transplant Infectious Disease*, 2015, 17(6):909-914.

[18] Luo L, Zhang L, Gao CJ, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience [J]. *Ann Transplant*, 2014, 19:6-12.

(收稿日期:2016-12-21 修回日期:2017-01-26)

(上接第 1261 页)

flow cytometer[J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4:25530.

[10] Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(1):13-21.

[11] Aroldi A, Lampertico P, Montagnino G, et al. Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients[J]. *Transplantation*, 2005, 79(9):1132-1136.

[12] Wang H, Hou L, Li A, et al. Expression of serum exosomal microRNA-21 in human hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2014(2):864894.

[13] Sugimachi K, Matsumura T, Hirata H, et al. Identification of a bona fide microRNA biomarker in serum exosomes that predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(3):532-

538.

[14] Liu WH, Ren LN, Wang X, et al. Combination of exosomes and circulating microRNAs May serve as a promising tumor marker complementary to alpha-fetoprotein for early-stage hepatocellular carcinoma diagnosis in rats[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(10):1767-1778.

[15] 陈加贵, 邓敬桓, 何敏. 肝癌细胞外泌体的分离与鉴定[J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(5):737-743.

[16] Hu B, Tian X, Sun J, et al. Evaluation of individual and combined applications of serum biomarkers for diagnosis of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(12):23559-23580.

(收稿日期:2017-01-03 修回日期:2017-02-20)