

• 临床研究 •

含克拉屈滨的预处理方案造血干细胞移植治疗儿童重型地中海贫血疗效和安全性

陆婧媛 洪秀理 庄燕红 颜秀珍 石洁 陈亚玫 胡嘉升 鹿全意

厦门大学附属中山医院血液科 361004

通信作者:鹿全意,Email: quanyilu@hotmail.com

【摘要】 目的 探讨含克拉屈滨的预处理方案在异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗儿童重型地中海贫血中的疗效和安全性。方法 分析 2017 年 3 月至 2018 年 7 月在厦门大学附属中山医院完成的 12 例重型地中海贫血受者异基因干细胞移植的临床资料。受者中位年龄 5 岁(2~13 岁),其中 HLA 全相合无关供者 8 例,HLA 位点 8/10 相合无关供者 1 例,亲缘 HLA 全合同胞供者 2 例,亲缘 HLA 半相合单倍体供者 1 例。所有受者均采用环磷酰胺+克拉屈滨+白消安+抗人胸腺细胞球蛋白的预处理方案。移植时输注单个核细胞中位数为 $10.97 \times 10^8/\text{kg}$ ($5.72 \sim 12.49 \times 10^8/\text{kg}$), $\text{CD}34^+$ 细胞中位数为 $12.2 \times 10^6/\text{kg}$ ($6.7 \sim 22 \times 10^6/\text{kg}$)。移植后采用环孢素 A+短疗程甲氨蝶呤+吗替麦考酚酯预防移植物抗宿主病(GVHD)。结果 移植后 11 例受者获得造血重建,1 例植入失败。11 例受者中性粒细胞植入的中位时间为 11 d(8~17 d),血小板植入的中位时间为 13 d(8~37 d)。移植后 6 例发生 II 度以下急性 GVHD,1 例移植后 35 d 发生 IV 度肠道 GVHD,后因合并严重感染于移植后 70 d 死于多器官衰竭,慢性 GVHD 2 例。巨细胞病毒血症发生率为 25%,未出现巨细胞病毒病、肝静脉闭塞症、败血症等严重移植相关并发症。中位随访时间 15 个月(8~18 个月),死亡 1 例,失败 1 例,10 例受者健康生存并脱离输血。结论 克拉屈滨为基础的预处理方案在儿童重型地中海贫血的干细胞移植中是安全有效的,但由于强烈的免疫抑制有可能导致移植后感染和病毒激活的风险增高。

【关键词】 造血干细胞移植;地中海贫血;预处理

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.10.011

Efficacy and security of a new cladribine-based conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with major thalassemia

Lu Jingyuan, Hong Xiuli, Zhuang Yanhong, Yan Xiuzhen, Shi Jie, Chen Yamei, Hu Jiasheng, Lu Quanyi

Department of Hematology, Affiliated Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen 361004, China

Corresponding author: Lu Quanyi, Email: quanyilu@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To observe the efficacy and safety of intensive cladribine-based conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in children with major thalassemia. **Methods** Retrospective analysis was performed for the clinical data of 12 children with major thalassemia undergoing allo-HSCT from March 2017 to July 2018. All of them were diagnosed definitely and the median age at transplantation was 5 years (range: 2-13 years), including HSCT from HLA-matched unrelated donor ($n = 8$), HLA8/10-matched unrelated donor ($n = 1$), HLA-matched sibling donor ($n = 2$) and haploidentical donor ($n = 1$). They received a new intensive conditioning regimen of cyclophosphamide (CTX), cladribine, busulfan (Bu) and antithymocytic globulin. The median doses of mononuclear cell (MNC) and $\text{CD}34^+$ positive cell were $10.97 \times 10^8/\text{kg}$ (range: $5.72 \sim 12.49 \times 10^8/\text{kg}$) and $12.2 \times 10^6/\text{kg}$ (range: $6.7 \sim 22 \times 10^6/\text{kg}$). Graft-versus-host disease (GVHD) was prevented by cyclosporine A (CSA), methotrexate (MTX) and mycophenolate mofetil (MMF). **Results** Engraftment succeeded ($n = 11$) and failed ($n = 1$). The median time of neutrophil and platelet engraftment was 11 days (range: 8-17 days) and 13 days (range: 8-37 days) respectively. There were grade II acute GVHD ($n = 6$) and grade IV intestinal acute GVHD ($n = 1$) at 35 days post-transplantation. The latter one finally died of severe infection at 70 days post-transplantation. Two recipients of DLI developed limited chronic GVHD. Three cases

(25%) developed cytomegaloviremia. None suffered from severe transplantation-related complications, such as cytomegalovirus diseases, hepatic veno-occlusive disease (HVOD), hemorrhagic cystitis or septicemia, etc. The median follow-up time was 15(8-18) months. Among 11 survivors, ten became transfusion-independent. **Conclusions** Cladribine-based conditioning regimen is both safe and effective for allo-HSCT in children with major thalassemia. However, vigorous immunosuppression may increase the risks of infection and viral activation after transplantation.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Thalassemia; Pretreatment
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.10.011

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是唯一治愈重型地中海贫血的方法。目前,对于不同 Pesaro 危险度的地中海贫血患儿,HLA 全相合异基因造血干细胞移植后的患儿的总生存分别为 91%、84%、80%^[1]。地中海贫血患儿其骨髓增生活跃、免疫系统完整,清髓性的化疗预处理方案成了标准的移植预处理模式,由于地中海贫血患儿在移植前有大量的输血史及铁过载,心、肝、脾等重要脏器功能下降,因此,预处理化疗相关的并发症和原发性的干细胞植入失败成为影响受者生存的主要因素,植入失败率为 10%~20%^[2],探讨新的预处理模式对于改善地中海贫血患儿的生存具有重要意义^[3]。

以氟达拉滨为主的预处理方案用于地中海贫血的造血干细胞移植中已经得到了广泛的使用,显著改善了地中海贫血受者的移植结果^[4-6]。克拉屈滨是与氟达拉滨结构类似的化合物,比氟达拉滨具有更强的免疫抑制效应,毒副作用更小,已用于白血病的异基因干细胞移植预处理^[7-8]。因此,在预处理方案中采用克拉屈滨替代氟达拉滨已成为新型的移植预处理方案^[9]。我们推测,由于克拉屈滨具有更强免疫抑制效应,用于地中海贫血移植的预处理可能有利于供者干细胞的植入和减轻移植后的移植物抗宿主病(GVHD)。所以,我们在儿童地中海贫血异基因干细胞移植中使用克拉屈滨为基础新的预处理

新方案,显示了较好的临床效果,现报告如下。

资料与方法

一、临床资料

2017 年 3 月至 2018 年 7 月在厦门大学附属中山医院因重型 β 地中海贫血接受 allo-HSCT 患儿 12 例,其中男性 5 例,女性 7 例,中位年龄为 5(2~13)岁,铁蛋白中位水平为 3471.5 ng/ml(550.9~7833.0 ng/ml),12 例供者中,7 例来自中华骨髓库,2 例为亲缘供者(同胞),2 例来自台湾慈济骨髓库,1 例为亲缘半相合母供子单倍体供者。采用高分辨 HLA 配型方法,其中 1 例台湾慈济骨髓库来源干细胞供受者 HLA 位点 8/10 相合,其他 10 例均为 HLA10/10 相合,1 例亲缘半相合母供子单倍体供者为 HLA5/10 相合。本研究得到医院伦理委员会审批及受者监护人知情同意,受者具体资料见表 1。

二、移植前预处理方案

移植前 3 个月起开始大剂量输血,口服羟基脲 30 mg·kg⁻¹·d⁻¹、硫唑嘌呤 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹,强化祛铁等措施。预处理方案采用克拉屈滨、白消安和环磷酰胺方案:环磷酰胺(CTX)55 mg·kg⁻¹·d⁻¹,移植前 9 d 到前 8 d;克拉屈滨 5 mg·m⁻²·d⁻¹,移植前 7 d 到前 3 d;白消安(Bu)3.2~4 mg·kg⁻¹·d⁻¹,移植前 4 d 到前 2 d;抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,移植前 3 d 到前 1 d。

表 1 重型 β 地中海贫血接受异基因造血干细胞移植的患儿病例资料

病例	年龄	性别	铁蛋白(μ g/L)	Pesaro 危险分层	肝脾肿大	HLA 配型
1	5	女	1 665	1	无	亲缘全相合供者
2	2	男	3 236	1	无	非血缘全相合供者
3	5	女	7 833	2	无	非血缘全相合供者
4	5	男	1 776	2	脾大	亲缘全相合供者
5	6	女	4 292	2	无	非血缘全相合供者
6	6	女	3 707	2	无	非血缘全相合供者
7	4	女	4 023	2	无	非血缘全相合供者
8	3	女	1 690	1	无	非血缘全相合供者
9	4	女	551	1	无	HLA8/10 相合无关供者
10	13	男	6 177	3	肝脾肿大	非血缘全相合供者
11	2	男	2 712	1	无	非血缘全相合供者
12	10	男	6 624	3	肝脾肿大	HLA5/10 单倍体供者

三、干细胞输注

受者输注单个核细胞(MNC)中位数为 $10.97 \times 10^8/\text{kg}$ ($5.72 \sim 12.49 \times 10^8/\text{kg}$), $\text{CD}34^+$ 细胞中位数为 $12.2 \times 10^6/\text{kg}$ ($6.7 \sim 22 \times 10^6/\text{kg}$), 移植后 5 d 开始使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF) $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 皮下注射至白细胞计数 $>4 \times 10^9/\text{L}$ 停用。

四、移植相关并发症的防治

1. GVHD 的预防: 预防方案由环孢素 A (CsA)、吗替麦考酚酯 (MMF)、短程甲氨蝶呤 (MTX) 和 ATG 组成, 其中 CsA 于移植前 10 d 至 0 d 口服应用, 剂量为 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 移植后 1 d 将 CsA 调整为持续 24 h 静脉输注, 剂量为 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 根据全血 CsA 浓度调整用量, 维持血 CsA 浓度(谷浓度)为 $100 \sim 150 \mu\text{g}/\text{L}$, 造血重建后可耐受再改口服 ($6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 分 2 次服用) 移植后 100 d 开始逐渐减量, 移植后 8~12 个月停药。移植后 1 d 开始每日分两次口服 MMF, 剂量为 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 无 GVHD 症状于移植后 60~100 d 停药。移植前 3 d 至移植前 1 d 应用 ATG, 剂量为 $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。MTX 分别于移植后 1、3、6、11 d 静脉注射 4 次, 剂量分别为 15、10、10 和 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。

2. 感染的预防: 预处理前 20 d 给予更昔洛韦预防病毒感染, 头孢类抗菌素及小檗碱、制霉菌素片口服廓清肠道感染。移植后 1 d 开始口服泊沙康唑预防真菌感染, 丙种球蛋白免疫保护。达到造血重建 1 周后再次给予更昔洛韦预防性抗病毒治疗 1 周, 每周 2 次口服复方磺胺甲恶唑片预防卡氏肺囊虫感染直至停用免疫抑制剂。

3. 肝静脉闭塞病 (VOD) 的预防: 移植前 10 d 至移植后 14 d 应用肝素 24 h 持续泵入预防 VOD, 剂量为 $300 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 口服熊去氧胆酸 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$

至移植后 30 d。

五、植活及移植疗效的评定

连续 72 h 中性粒细胞 $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ 的首日定义为粒细胞植入日, 连续 7 d 以上血小板计数 $>20 \times 10^9/\text{L}$ 且未输注血小板的首日定义为血小板植入日。在移植后 30 d 送检受者外周血短串联重复序列 (short tandem repeats, STR) 证实植活情况, 此后每个月复查 STR 水平直至移植后 6 个月。

结 果

一、干细胞植入

11 例受者植入成功, 1 例植入失败, 植入成功率 91.7%。中性粒细胞植入的中位时间为 11 d (8~17) d, 血小板植入的中位时间为 13 d (8~37) d。采用 PCR 方法检测供、受者 STR 监控干细胞移植结果, 9 例受者移植后 30 d STR 检测结果均为 95% 以上供者型, 此后每个月监测一次 STR, 至移植后 6 个月 STR 结果维持 99% 左右停止。2 例在 30 d STR 达到 90% 后逐渐下降, 移植后 45 d STR 降至 86%, 给予供者淋巴细胞输注 (DLI), 2 周后复查 STR $>95%$ 并持续稳定, 目前随访时间达 11 个月。1 例在移植后 15 d 和移植后 30 d 检测 STR 提示供者型仅 1%, 同时血红蛋白无回升, 考虑原发性植入失败, 给予减停免疫抑制剂并补充输注供者淋巴细胞输注, 尚未复查 STR。受者具体移植及植入情况见表 2。

二、GVHD 情况

7 例发生急性 GVHD, II 度以下 6 例, 均为皮肤型, 表现为皮肤充血, 局部皮疹, 经治疗后均达到缓解。1 例移植后 35 d 发生 IV 度肠道 GVHD 表现为严重腹痛、腹泻, 20~30 次/24 h, 总量 3 L/24 h, 伴随发

表 2 重型 β 地中海贫血接受异基因造血干细胞移植的患儿移植情况及随访情况

病例	单个核细胞 ($\times 10^8/\text{kg}$)	$\text{CD}34^+$ ($\times 10^6/\text{kg}$)	中性粒细胞 植入时间(d)	血小板植入 时间(d)	移植后 30 d 外周血短串联 重复序列检测(供者型)	供者淋巴细胞 输注(是/否)	随访时间 (月)
1	11.0	21.5	17	17	86.36%(移植后 45 d)	是	18
2	6.7	13.0	11	16	86.93%(移植后 45 d)	是	18
3	12.0	7.8	10	13	$>95%$	否	16
4	5.7	13.9	13	37	$>95%$	否	16
5	9.6	11.4	8	16	$>95%$	否	15
6	12.5	6.7	11	11	$>95%$	否	15
7	5.9	8.7	10	10	$>95%$	否	14
8	10.9	10.9	12	12	$>95%$	否	10
9	11.4	13.0	11	16	$>95%$	否	12
10	12.2	14.4	10	10	$>95%$	否	12
11	11.7	22.0	8	8	$>95%$	否	9
12	5.8	9.4	-	-	1%	是	8

热,给予大剂量激素冲击、巴利昔单抗、莫夫利西单抗、环磷酰胺、间充质干细胞、口服布地奈德和芦可替尼治疗无效,移植后 70 d 死于多器官功能衰竭。2 例曾接受 DLI 的受者存在皮肤慢性 GVHD,呈局限性。

三、移植后感染及其他并发症

1. 细菌感染:移植过程中性粒细胞缺乏期 12 例受者均发生细菌感染,其中口腔感染 9 例,皮肤软组织感染 1 例,呼吸道感染 4 例,无合并败血症等严重感染,经过抗感染治疗、造血重建后细菌感染均得到有效控制。

2. 病毒感染:1 例感染疱疹病毒,治愈。5 例于移植后监测中发现巨细胞病毒(CMV)血清 DNA 载量升高,其中 3 例(25%)CMV 载量 $>1 \times 10^3$ 拷贝数/ml($1.16 \times 10^3 \sim 9.33 \times 10^4$ 拷贝数/ml),达到 CMV 血症诊断标准^[10],给予免疫抑制剂减量,丙种球蛋白联合更昔洛韦抗病毒治疗后 DNA 载量降至 1×10^3 拷贝数/ml 以下。2 例未达到 CMV 血症诊断标准受者未处理,监测复查 CMV 载量自行降至 400 拷贝数/ml 以下。

3. 其他并发症:移植过程中无一例发生肝静脉闭塞、肝肾功能损害、出血性膀胱炎等治疗相关并发症。

四、生存情况

截至 2019 年 3 月 15 日,中位随访时间 15 个月(8~18 个月),干细胞植入率为 91.7%,无发生移植排斥,因 IV 度肠道 GVHD 及严重肠道感染死亡 1 例,总存活率 91.7%(11/12),无地中海贫血存活率 83.3%(10/12),III~IV 度 GVHD 发生率为 8.3%,巨细胞病毒血症发生率为 25%。

讨 论

目前,异基因造血干细胞移植仍是治愈重型地中海贫血的唯一的疗法,以白消安和环磷酰胺组成的清髓性预处理方案成为地中海贫血干细胞移植预处理的金标准。尽管传统的预处理方案可以使 80% 的受者获得长期无地中海贫血生存,但是仍有部分受者由于预处理相关的肝脏毒性、心脏毒性和肝静脉闭塞等并发症导致移植失败,因此减低预处理剂量已成为地中海贫血患儿干细胞移植的趋势。大量的临床研究结果证实,以氟达拉滨和噻替派组成的减低强度的预处理方案用于地中海贫血患儿的干细胞移植显著改善了地中海贫血患儿的生存状况^[4,11],探讨新的强效、低毒的非清髓的预处理方案对于改善地中海贫血患儿的生存状况是必要的^[12]。

氟达拉滨是嘌呤类似物,对于淋巴细胞,尤其是 CD4⁺ 的 T 淋巴细胞清除作用显著,具有很强的免疫抑制作用^[13],在移植早期对促进干细胞植入和加强受者免疫抑制起重要作用^[14]。克拉屈滨是和氟达拉滨结构类似的嘌呤核苷类似物,可选择性的引起淋巴细胞的死亡,对于静止期和分裂期的淋巴细胞均有细胞毒作用,因此具有更强烈的免疫抑制效应,此外,克拉屈滨还可以抑制 DNA 甲基化转移酶(DNMT)发挥去甲基化作用,在恶性血液病的预处理方案中具有独特的优势^[15],同时长期随访结果显示,不增加第二肿瘤的发生^[16]。因此使用克拉屈滨取代氟达拉滨组成新预处理方案治疗儿童重型地中海贫血,理论上能够在强化免疫抑制的同时降低预处理强度,进一步促进干细胞植入、减少治疗相关并发症,改善受者的远期预后。本文结果表明,接受移植的患儿干细胞植入成功率 91.7%,发生原发性植入失败 1 例,移植过程中未发生严重的并发症,提示用克拉屈滨取代氟达拉滨的新预处理方案用于地中海贫血干细胞移植疗效肯定。

重度移植物抗宿主病(GVHD)是影响地中海贫血受者生存的主要因素,根据欧洲骨髓移植中心(EBMT)统计,在氟达拉滨为主的预处理中 III~IV 度急性 GVHD 的发生率为 9%^[4],国内多中心的统计数据显示重型地中海贫血受者移植后 II~IV 度急性 GVHD 的发生率为 13.6%^[17]。本文中仅有 1 例发生了 IV 度肠道 GVHD,其他受者均为 II 度以下皮肤 GVHD,对症治疗后缓解,重度 GVHD 发生频率低于国内外移植中心报道的水平,但需要更多的病例进行随访观察。

强烈的免疫抑制是导致移植后 CMV 感染和再激活的高危因素之一^[18],在恶性血液病中造血干细胞移植后 CMV 血症的发生率为 60%,其中发展为有症状巨细胞病毒病的占 30%^[19]。林雨^[20]统计的 233 例移植后地中海贫血受者 CMV 血症的发生率为 25.8%,本文结果显示 CMV 血症的发生率为 25%,与目前报道的发生率相仿。部分报道提示克拉屈滨方案较氟达拉滨方案 CMV 感染风险增高^[21],因此在移植过程中需要加强对于移植后 CMV 感染的预防和监测。本文观察到 CMV 血症的 3 例受者经过抗病毒治疗后病毒滴度下降,其中 1 例出现 IV 度 GVHD 和重度感染,最终死于多器官功能衰竭, GVHD 的发生与 CMV 感染存在双向诱导作用^[22]。需要更多的病例积累以及更长的随访时间来验证克拉屈滨与 CMV 感染的相关性。

综上所述,克拉屈滨为基础的预处理方案在儿童重型地中海贫血的干细胞移植中是安全有效的,该方案加强预处理的免疫抑制效果,减少预处理相关的毒副作用,有望在儿童非恶性血液疾病的干细胞移植中使用,但是否由于强烈的免疫抑制导致移植后感染和病毒激活的风险增高,仍需要更多的病例验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Gaziev J, Lucarelli G. Hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2011, 6(2): 162-169. DOI: 10. 2174/157488811795495413.
- [2] Satwani P, Jin Z, Duffy D, et al. Transplantation-related mortality, graft failure, and survival after reduced-toxicity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in 100 consecutive pediatric recipients [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(4): 552-561. DOI: 10. 1016/j. bbmt. 2012. 12. 005.
- [3] Anurathapan U, Pakakasama S, Mekjaruskul P, et al. Outcomes of thalassemia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation by using a standard myeloablative versus a novel reduced-toxicity conditioning regimen according to a new risk stratification[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12): 2066-2071. DOI: 10. 1016/j. bbmt. 2014. 07. 016.
- [4] Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia; a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010 [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(4): 536-541. DOI: 10. 1038/bmt. 2015. 293.
- [5] Chunfu Li, Yuelin He, Xuedong Wu, et al. Complementary transplantation with haploidentical stem cells and unrelated cord blood in thalassemia major[J]. *Blood*, 2016, 128(22): 848.
- [6] 王大明, 刘春辰, 甄建新, 等. 地中海贫血造血干细胞移植供体及预处理方案选择的研究进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2017, 40(3): 254-258. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-419X. 2017. 03. 014.
- [7] Halaburda K, Marianska B, Warzocha K, et al. Clinical evaluation of busulfan, cladribine and alemtuzumab as reduced intensity conditioning for stem cell transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2009, 14(2): 7-12. DOI: 10. 1111/j. 1600-6143. 2009. 02584. x.
- [8] Larsen JT, Hogan WJ, Micaleff IN, et al. A phase I/II trial of reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplant for hematologic malignancies using cladribine, thiotepe and rabbit antithymocyte globulin[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(8): 1713-1718. DOI: 10. 3109/10428194. 2012. 753444.
- [9] Wang J, Zhao J, Fei X, et al. A new intensive conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(17): e0228. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000010228.
- [10] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国实体器官移植受者巨细胞病毒感染诊疗指南(2016版)[J]. *中华器官移植杂志*, 2016, 37(9): 561-565. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1785. 2016. 09. 010.
- [11] Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease [J]. *Blood*, 2003, 101(6): 2137-2143. DOI: 10. 1182/blood-2002-07-2090.
- [12] Bernardo ME, Piras E, Vacca A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major; results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan [J]. *Blood*, 2012, 120(2): 473-476. DOI: 10. 1182/blood-2012-04-423822.
- [13] Khouri IF, Keating M, Körbling M, et al. Transplant-lite; induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(8): 2817-2824. DOI: 10. 1200/JCO. 1998. 16. 8. 2817.
- [14] 郭梅, 余长林, 王丹红, 等. 氟达拉滨和非氟达拉滨预处理方案在非清髓异基因造血干细胞移植中的比较[J]. *中华血液学杂志*, 2003, 24(8): 413-415. DOI: 10. 3760/j. issn: 0253-2727. 2003. 08. 006.
- [15] Halpern AB, Othus M, Huebner EM, et al. Phase 1/2 trial of GCLAM with dose-escalated mitoxantrone for newly diagnosed AML or other high-grade myeloid neoplasms[J]. *Leukemia*, 2018, 32(11): 2352-2362. DOI: 10. 1038/s41375-01118-0135-8.
- [16] Spurgeon S, Yu M, Phillips JD, et al. Cladribine; not just another purine analogue? [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(8): 1169-1181. DOI: 10. 1517/13543780903071038.
- [17] Li XY, Sun X, Chen J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for children with β -thalassemia major; multicenter experience in China[J]. *World J Pediatr*, 2018, 14(1): 92-99. DOI: 10. 1007/s12519-017-0107-5.
- [18] Nemeckova S, Sroller V, Stastna-Markova M. Evolution of human cytomegalovirus-seronegative donor/-seropositive recipient high-risk combination frequency in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at Institute of Hematology and Blood Transfusion during 1995-2014[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(2): 297-301. DOI: 10. 1111/tid. 12508.
- [19] Lin HC, Han SM, Hwang WL, et al. Cytomegalovirus infection and treatment in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; a retrospective study from a single institution in an endemic area [J]. *Turk J Hematol*, 2017, 34(2): 159-166. DOI: 10. 4274/tjh. 2016. 0225.
- [20] 林雨. 重型地中海贫血患者同胞异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的危险因素分析[D]. 广西医科大学, 2017.
- [21] Halaburda K, Marianska B, Warzocha K, et al. Clinical evaluation of busulfan, cladribine and alemtuzumab as reduced intensity conditioning for stem cell transplantation [J]. *Ann Transplant*, 2009, 14(2): 7-12. DOI: 10. 1111/j. 1600-6143. 2009. 02584. x.
- [22] 谢玮鑫, 黄文发, 涂三芳, 等. 移植抗宿主病与巨细胞病毒感染关系的研究进展[J]. *中国实验血液学*, 2016, 24(1): 303-306. DOI: 10. 7534/j. issn. 1009-2137. 2016. 01. 059.

(收稿日期: 2019-03-27)