

异基因造血干细胞移植后移植物功能不良的危险因素分析

马荣冰 孙海英 刘 琼 赵婷婷 李春雨 王之玮 于佳雯

摘要 目的 探讨异基因造血干细胞移植后 (allo-HSCT) 移植物功能不良 (poor graft function, PGF) 的危险因素。方法 回顾性分析 232 例 allo-HSCT 患者临床资料及移植情况, 将所有患者分为 PGF 和移植物功能良好 (GGF) 组, 采用 χ^2 检验及 Logistic 回归对可能影响 PGF 的因素进行分析; Kaplan-Meier 生存分析比较两组间的生存差异。结果 232 例 allo-HSCT 的患者中, 有 40 例发生了 PGF (17.2%)。单因素及多因素分析结果显示, 高血清铁蛋白 (SF) 水平 ($SF \geq 800 \mu\text{g/L}$, $P < 0.01$), 移植中低剂量 $CD34^+$ 细胞 ($CD34^+ < 5.0 \times 10^6/\text{kg}$, $P < 0.01$), 非同体全合供者是发生 PGF 的独立危险因素。Kaplan-Meier 生存曲线显示, PGF 组的总生存率 (OS) 明显低于 GGF 组 (25.0% vs 72.4%, $P < 0.01$)。结论 移植中低剂量 $CD34^+$ 细胞 ($CD34^+ < 5.0 \times 10^6/\text{kg}$), 移植前高血清铁蛋白 ($SF \geq 800 \mu\text{g/L}$) 水平, 非同体全合供者与 PGF 的发生密切相关。

关键词 异基因造血干细胞移植 移植物功能不良 危险因素

中图分类号 R457.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.021

Risk Factors of Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. MA Rongbing, SUN Haiying, LIU Qiong, et al. Department of Hematology, Xu Zhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To investigate the risk factors of poor graft function (PGF) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** The clinical data from 232 patients who received allo-HSCT were analyzed retrospectively. All patients were divided into two groups. chi-square test and Logistic regression were used for analysis. Kaplan-Meier was used to compare the survival difference between the two groups. **Results** Among the 232 patients who underwent allo-HSCT, 40 developed PGF (17.2%). Univariate and multivariate analyses showed the level of serum ferritin before transplantation ($SF \geq 800 \mu\text{g/L}$, $P < 0.01$), $CD34^+$ cells ($CD34^+ < 5.0 \times 10^6/\text{kg}$, $P < 0.01$) and Haploid transplantation were identified as three independent risk factors for PGF. **Conclusion** Recipients receiving low $CD34^+$ cells ($CD34^+ < 5.0 \times 10^6/\text{kg}$) in the graft, having the high SF level ($SF \geq 800 \mu\text{g/L}$) and Haploid transplantation before transplantation should be monitored for developing PGF after allo-HSCT, and effective therapies need to be explore.

Key words Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Poor graft function; Risk factors

随着标准及大剂量化疗药物、去甲基化药物、免疫调节剂等治疗方法的应用, 白血病、骨髓增生异常综合征 (MDS)、重型再生障碍性贫血 (SAA) 等疾病在治疗上虽取得了显著进展, 但仍无法根治。异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 仍是此类难治性血液系统疾病患者目前获得长期生存的唯一方法^[1]。判定 allo-HSCT 成功与否的关键在于造血重建, 若供者造血干细胞完全嵌合但外周血细胞数量未能恢复, 即把它称作移植物功能不良 (poor graft function, PGF)。PGF 是 allo-HSCT 的严重并发症, 通常会发生严重感染和出血, 影响患者生存。目前研究对 PGF

的发生率、危险因素并未完全阐明。本研究回顾性分析了 232 例 allo-HSCT 患者临床资料, 探究移植后 PGF 的发生率和危险因素。希望能帮助识别高危 PGF 人群, 制定 PGF 预防和治疗策略。

对象与方法

1. 病历资料: 回顾性分析 2014 年 1 月 ~ 2019 年 12 月在笔者医院接受 allo-HSCT 的患者共 232 例, 其中急性白血病 (AL) 144 例, 慢性白血病 (CL) 25 例, MDS 35 例, SAA 28 例。根据移植后血象恢复情况分为 PGF 组 ($n=40$) 和 GGF 组 ($n=192$)。

2. PGF 与 GGF 定义: (1) PGF 的标准尚未达成共识, 但是最近的研究已经定义了 PGF。PGF 包括原发性 PGF 和继发性 PGF。原发性 PGF 是指 allo-HSCT 后超过 28 天仍有 ≥ 3 天至少 2 系血细胞计数减少 ($ANC < 0.5 \times 10^9/\text{L}$, $PLT < 20 \times 10^9/\text{L}$ 或 $Hb < 70\text{g/L}$)^[2];

基金项目: 江苏省徐州市科技创新项目 (KC17092)

作者单位: 221000 徐州医科大学附属医院血液科

通信作者: 孙海英, 电子信箱: haiyingsun168@163.com

继发性 PGF 是指造血重建后再次出现 ≥ 30 天至少 2 系的血细胞计数减少 ($ANC < 0.5 \times 10^9/L$, $PLT < 20 \times 10^9/L$, $Hb < 70g/L$); 二者骨髓细胞形态学检查均提示骨髓增生减低, 骨髓嵌合状态为完全供者嵌合; 并且未发生严重的移植物抗宿主病 (GVHD)、疾病复发及药物相关的骨髓抑制^[2,3]。(2) GGF 的定义: 移植第 28 天后, 在没有输血及其他支持治疗的情况下 ANC 连续 3 天 $\geq 0.5 \times 10^9/L$, $PLT \geq 20 \times 10^9/L$, $Hb > 70g/L$ 持续不少于 7 天^[2]; 骨髓细胞形态学示各系形态比例均无明显异常。(3) 嵌合状态评估: 分别在移植后的 15 天、1 个月、3 个月、6 个月、12 个月, 然后每年 1 次, 通过短串联重复序列聚合酶链反应 (STR-PCR) 进行嵌合状态评估。若 STR-PCR 提示供体细胞 $> 95\%$ 的则定义为完全供体嵌合; 供体细胞在 $5\% \sim 95\%$ 之间, 为混合供体嵌合; 供体细胞 $< 5\%$ 则为移植排斥或失败^[4]。

3. 移植方案: 白血病、MDS 患者预处理方案主要为清髓性预处理 (MAC) 和减低剂量预处理 (RIC) 两类。MAC 主要采用 Bu-Cy 方案 (白消安 + 环磷酰胺), RIC 主要采用 FAB 方案 (氟达拉滨 + 阿糖胞苷 + 白消安), 其中 MAC 182 例, RIC 21 例, 无关供者及单倍体移植加用抗人胸腺细胞球蛋白 (ATG)。SAA 患者预处理方案为 Flu + Cy + ATG (氟达拉滨 + 环磷酰胺 + ATG) 21 例, Bu + Cy + Flu + ATG (白消安 + 环磷酰胺 + 氟达拉滨 + ATG) 8 例。急性 GVHD 预防方案均选用环孢素 A + 甲氨蝶呤 + 霉酚酸酯, 随访时间为输注后 100 天^[5,6]。174 例接受骨髓联合外周血造血干细胞移植, 58 例接受外周血造血干细胞移植。采集供者单个核细胞 (MNC) 中位数为 $7.92 (1.83 \sim 20.30) \times 10^8/kg$, $CD34^+$ 细胞中位数为 $4.70 (0.604 \sim 12.738) \times 10^6/kg$ 。

4. 支持治疗: 所有患者移植后均给予粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 直至出现不少于 3 天 $WBC > 1.0 \times 10^9/L$ 或 $ANC > 0.5 \times 10^9/L$; 其余治疗还包括预防感染、水化和碱化、成分输血等。PGF 患者的支持治疗: 所有 PGF 患者均给予输血、G-CSF、粒细胞-吞噬细胞集落刺激因子、促血小板生成素和静脉注射免疫球蛋白等。对于存在冷冻保存的或新鲜的来自 G-CSF 动员的同一供者的外周血干细胞的患者, 安排供者干细胞输注。

5. 随访: 所有均通过门诊、住院或电话进行随访。主要随访移植后生存情况、血常规、GVHD 发生情况及病毒感染等情况。总生存期定义为从造血干细胞

输注之日起至因任何原因引起死亡的时间。

6. 统计学方法: 采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行分析。计数资料以例数 (n) 和百分比 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。二元 Logistic 回归分析异基因造血干细胞移植后发生 PGF 的危险因素, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Kaplan-Meier 生存分析和 Log-rank 检验比较两组间的生存差异, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 资料分析: 患者中位年龄 32 (3 ~ 59) 岁; 血清铁蛋白中位水平为 $763.40 (14.01 \sim 6007.00) \mu g/L$; 供受者性别相同 107 例, 性别不同 125 例; 诊断至移植中位时间 5 (1 ~ 120) 个月; CMV 血症 57 例, EBV 血症 108 例, I 度 GVHD 21 例, II 度 GVHD 29 例, III 度 GVHD 9 例; HLA 配型同胞全合供者 95 例, 不全相合 115 例, 无关供者 32 例。PGF 与 GGF 组资料分析详见表 1。

SF $\geq 800 \mu g/L$ 组 PGF 发生率高于 SF $< 800 \mu g/L$ 组 (38.37% vs 4.80%, $P < 0.01$), 非同胞全合患者 PGF 发生率高于同胞全相合 [(21.4% ~ 21.74%) vs 9.47%, $P = 0.027$]。CD34⁺ 细胞 $\geq 5 \times 10^6/kg$ 组 PGF 发生率高于 CD34⁺ 细胞 $< 5 \times 10^6/kg$ 组 (26.89% vs 10.96%, $P = 0.030$)。本研究中 MDS 患者 PGF 发生率略高于其他疾病 [34.29% vs (21.43% ~ 12.00%), $P = 0.030$], 这可能与 MDS 患者大量输血导致移植前 SF 水平较高所致。

2. PGF 危险因素分析: 单因素分析结果显示, 患者年龄、MNC 回输量、干细胞来源、供者年龄、诊断至移植时间、GVHD 分级等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.1$)。而疾病类型、移植方式、SF 水平、CD34⁺ 细胞回输量间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素分析结果显示, 非同胞全相移植 (OR = 0.239, 95% CI: 0.113 ~ 0.761, $P = 0.012$)、CD34⁺ 细胞输注量 $< 5 \times 10^6/kg$ (OR = 0.792, 95% CI: 0.640 ~ 0.981, $P = 0.032$)、移植前 SF 水平 $\geq 800 \mu g/L$ (OR = 13.838, 95% CI: 4.936 ~ 38.796, $P < 0.01$) 是发生 PGF 的独立危险因素, 详见表 2。

因白血病、MDS 与 SAA 在预处理方案选择上存在本质不同, 进一步分组分析, 结果显示, 在白血病、MDS 等恶性血液病组中, 单因素及多因素分析结果显示, CD34⁺ 细胞输注量 $< 5 \times 10^6/kg$ (OR = 0.791, 95% CI: 0.631 ~ 0.992, $P = 0.043$)、移植前 SF 水平 $\geq 800 \mu g/L$ (OR = 17.279, 95% CI: 6.036 ~ 49.467, $P < 0.01$) 是恶性血液病组患者 PGF 发生的独立危险

表 1 异基因造血干细胞移植后移植物功能不良 与否的临床特征及移植情况[n (%)]				
项目	PGF 组 (n = 40)	非 PGF 组 (n = 192)	χ^2	P
疾病类型				
AL	19 (47.5)	125 (65.1)	8.720	0.030
CL	3 (7.5)	22 (11.5)		
MDS	12 (30.0)	23 (12.0)		
SAA	6 (15.0)	22 (11.5)		
患者年龄 (岁)				
≤35	22 (55.0)	113 (58.9)	0.202	0.653
>35	18 (45.0)	79 (41.1)		
血清铁蛋白水平 (μg/L)				
≥800	33 (82.5)	53 (27.6)	42.764	<0.01
<800	7 (17.5)	139 (72.4)		
供受者性别是否相同				
相同	13 (32.5)	94 (49.0)	3.609	0.057
不同	27 (67.5)	98 (51.0)		
诊断至移植时间 (月)				
≤5	26 (65.0)	113 (55.9)	1.121	0.290
>5	14 (35.0)	89 (44.1)		
预处理方案				
MAC	30 (75.0)	152 (79.2)	1.101	0.782
RIC	4 (10.0)	17 (8.9)		
Flu + Cy + ATG	5 (12.5)	16 (8.3)		
Bu + Cy + Flu + ATG	1 (2.5)	7 (3.6)		
CD34 ⁺ 细胞量 (×10 ⁶ /kg)				
<5	32 (80.0)	119 (62.0)	4.731	0.03
≥5	8 (20.0)	73 (38.0)		
MNC 回输量 (×10 ⁸ /kg)				
<10	31 (77.5)	132 (68.8)	1.213	0.271
≥10	9 (20.0)	60 (31.2)		
CMV 感染				
是	11 (27.5)	46 (24.0)	0.224	0.636
否	29 (72.5)	146 (76.0)		
EB 感染				
是	23 (57.5)	85 (44.3)	2.328	0.127
否	17 (42.5)	107 (55.7)		
GVHD				
无	29 (72.5)	144 (75.0)	4.920	0.142
I	1 (2.5)	20 (10.4)		
II	7 (17.5)	22 (11.5)		
III	3 (7.5)	6 (3.1)		
供者年龄 (岁)				
≤35	14 (55.0)	107 (58.9)	5.700	0.017
>35	26 (45.0)	85 (41.1)		
干细胞来源				
外周	10 (25.0)	48 (25.0)	0.000	1.000
外周 + 骨髓	30 (75.0)	144 (75.0)		
移植方式				
同胞全合	9 (22.5)	86 (44.8)	7.199	0.027
单倍体相合	25 (62.5)	90 (46.9)		
无关供者	6 (15.0)	16 (8.3)		

MNC. 单个核细胞; Flu. 氟达拉滨; Cy. 环磷酰胺; Bu. 白消安; ATG. 抗人胸腺细胞球蛋白; MAC. 清髓性预处理; RIC. 减低剂量预处理

因素,而预处理方案并非影响 PGF 的因素。SAA 组中单因素及多因素分析均未发现影响 PGF 的独立危险因素,这可能与本研究中 SAA 患者样本量少,临床特征不典型有关,详见表 3。

3. PGF 组患者处理及转归:至随访截止,40 例 PGF 患者 2 例接受二次移植,1 例存活,1 例死于感染;6 例接受供者淋巴细胞输注,2 例存活,4 例死于多脏器衰竭;其余仅接受成分输血等支持治疗,7 例存活,在 1 年内造血逐渐恢复;剩余 25 例患者均在 2 年内死于严重感染、疾病复发或多脏器衰竭。

4. Kaplan - Meier 生存分析:至随访截止,40 例 PGF 患者 30 例死亡,10 例存活;192 例非 PGF 患者 52 例死亡,140 例存活,PGF 组与非 PGF 组患者总 OS 率分别为 25.0%、72.4%, $P < 0.01$,详见图 1。

讨 论

Allo - HSCT 是部分难治性血液系统疾病患者获得长期生存的唯一方法。当某些疾病采用非移植疗法预期效果很差,或有资料显示移植的疗效优于非移植时,应当首选 HLA 全合同胞供者 allo - HSCT。近年来随着移植技术进步,亦可进行非血缘或单倍型 allo - HSCT^[1]。据文献报道,PGF 的发生率为 5% ~ 27%,主要因素包括供者类型、ABO 血型是否相合、GVHD、是否病毒感染等^[3,7,8]。本研究中 PGF 发生率为 17.2%,至随访截止,40 例 PGF 患者仅有 10 例存活,总 OS 率为 25%,这一数据表明,笔者迫切需要探索 PGF 发生的危险因素,寻求有效的预防策略。

来自供体较高剂量的 CD34⁺细胞对于造血和免疫重建至关重要,可降低移植失败风险率^[9]。本研究中原发性 PGF 发生率明显低于 Sun 等^[10]的研究结果(0.8% vs 5.6%, $P = 0.015$),其原因可能是由于本研究中 CD34⁺细胞中位数远高于其数量($4.70 \times 10^6/\text{kg}$ vs $2.21 \times 10^6/\text{kg}$)所致,这表明较高的 CD34⁺细胞能很大程度上降低 PGF 的风险。未经其他处理而直接接受 CD34⁺干细胞输注治疗的 PGF 患者,造血功能恢复的机会增加。还有研究表明,CD34⁺细胞数量超过 $3.25 \times 10^6/\text{kg}$ 与较高的中性粒细胞相关,但并没有发现与造血恢复相关的 CD34⁺细胞的临界值^[10]。但据相关文献报道,较高剂量的 CD34⁺细胞输注可减少 PGF 的发生,改善 PGF 患者的预后^[11,12]。

铁蛋白是铁代谢的重要指标之一,可用于判断机体是否缺铁或铁过载。铁过载对骨髓造血有一定抑制作用。在部分血液系统疾病中,由于铁过载,肝脏

表 2 异基因造血干细胞移植后 PGF 发生的危险因素分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
疾病类型(AL,CL,MDS,SAA)	0.294(0.126~0.686)	0.005	0.744(0.138~3.996)	0.730
患者年龄(岁)(>35, ≤35)	0.985(0.960~1.011)	0.253	—	—
血清铁蛋白水平(μg/L)	14.321(5.675~36.141)	0.000	13.838(4.936~38.796)	0.000
供受者性别是否相同(相同,不同)	0.472(0.230~0.968)	0.041	0.692(0.472~11894)	0.062
诊断至移植时间(月)(≥5, <5)	1.005(0.973~1.038)	0.754	—	—
CD34 ⁺ 细胞量(×10 ⁶ /kg)	0.711(0.586~0.863)	0.001	0.792(0.640~0.981)	0.032
MNC 回输量(×10 ⁸ /kg)	1.090(0.974~1.219)	0.135	—	—
30 天内是否 CMV 感染	1.204(0.558~2.598)	0.636	—	—
30 天内是否 EB 感染	0.587(0.295~1.269)	0.130	—	—
GVHD(I、Ⅱ、Ⅲ度)	0.429(0.033~5.529)	0.516	—	—
供者年龄(岁)(>35, ≤35)	0.981(0.951~1.011)	0.211	—	—
干细胞来源(外周,外周+骨髓)	1.000(0.145~2.196)	1.000	—	—
移植方式(同胞全合,单倍体相合,无关供者)	0.377(0.166~0.853)	0.019	0.293(0.113~0.761)	0.012

表 3 白血病、MDS 与 SAA 组 PGF 发生的危险因素分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
恶性病组(n=203)				
血清铁蛋白水平(μg/L)	19.265(6.936~53.506)	<0.010	17.279(6.036~49.467)	<0.010
CD34 ⁺ 细胞量(×10 ⁶ /kg)	1.284(1.060~1.557)	0.011	0.791(0.631~0.992)	0.043
移植方式(同胞全合,单倍体相合)	2.602(1.046~6.477)	0.040	—	—
预处理方案(MAC,RIC)	1.241(0.389~3.957)	0.715	—	—
再生障碍性贫血组(n=29)				
血清铁蛋白水平(μg/L)	3.214(0.321~32.206)	0.321	—	—
CD34 ⁺ 细胞量(×10 ⁶ /kg)	1.353(0.912~2.008)	0.134	—	—
移植方式(同胞全合,单倍体相合)	2.667(0.123~57.620)	0.532	—	—
预处理方案(Flu+Cy+ATG,Bu+Cy+Flu+ATG)	2.187(0.214~22.337)	0.509	—	—

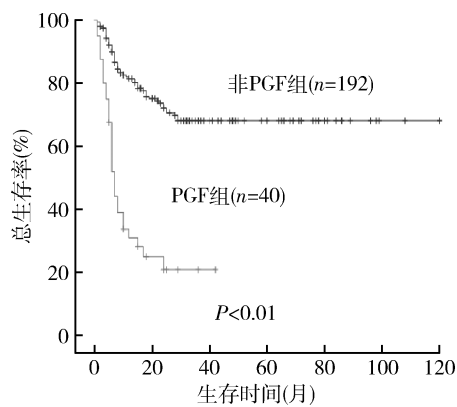


图 1 PGF 组与非 PGF 组患者总生存曲线

铁调素表达增加,铁的吸与释放得到抑制,从而影响红细胞生成产生贫血^[13]。另一方面,铁过载还通过 Haber – Weiss 和 Fenton 反应增加细胞内活性氧(ROS)水平,抑制 BCL2 基因表达促进未成熟红细胞凋亡;ROS 水平的升高还与 DNA 损伤和凋亡增加有

关,以上研究表明高 SF 水平与 PGF 密切相关。据报道,使用铁螯和疗法部分 AA 患者实现了造血功能恢复^[14];接受地拉罗司治疗的 MDS 患者输血依赖性降低,血红蛋白水平升高,因此需要更多的研究来验证,铁螯合疗法可否作为一种有效的 PGF 预防策略^[15]。

抗人类白细胞抗原(HLA)是 allo – HSCT 后影响造血重建、三系植入、移植物功能的重要因素之一。韩国研究中心报道,12.7% (165 例患者中的 21 例)的患者在接受了非同胞全合供者移植后发生了 PGF^[16]。Ohmoto 等^[17]提出,非同胞全相合移植 PGF 发生与患者体内产生的强阳性抗供者特异性 HLA 抗体(DSHA)有关,移植前患者体内 DSHA 抗体强度与 PGF 发生呈正相关。Gladstone 等^[18]研究发现,PGF 患者血清 DSHA 阳性率(24%)远高于 GGF 组患者(1%),两者比较差异有统计学意义($P<0.01$)。以上结果均表明非同胞全相合 allo – HSCT 是其较同胞全相合 allo – HSCT 更易发生 PGF 的主要原因。

综上所述,研究表明,低剂量 CD34⁺ 细胞,高水平的 SF,非同胞全相合供者与 PGF 发生密切相关,由于 PGF 患者预后极差,因此监测高危患者和早期预防可减少 PGF 发生,提高患者生存率。

参考文献

- Bacigalupo A, Giammarco S, Sica S. Bone marrow transplantation versus immuno suppressive therapy in patients with acquired severe aplastic anemia[J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(2): 168 – 174
- Sun YQ, He GL, Chang YJ, *et al.* The incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after unmanipulated haploidentical stem cell transplantation[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94: 1699 – 1705
- 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: 1898 – 1907
- 毛晓蕾, 李群, 王莹, 等. 氟达拉滨联合减量环磷酰胺及抗胸腺细胞球蛋白预处理方案异基因造血干细胞移植治疗 27 例重型再生障碍性贫血患者的临床分析[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(5): 314 – 318
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, *et al.* 1994 consensus conference on acute GVHD grading[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6): 825 – 828
- Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, *et al.* Chronic graft – versus – host syndrome in man. A long – term clinicopathologic study of 20 Seattle patients[J]. *Am J Med*, 1980, 69(2): 204 – 217
- 陈娟, 冯四洲. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的研究现状[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2020, 43(5): 374 – 382
- Sun YQ, Wang Y, Zhang XH, *et al.* Virus reactivation and low dose of CD34⁺ cell, rather than haploidentical transplantation, were associated with secondary poor graft function within the first 100 days after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(8): 1877 – 1883
- Mainardi C, Ebinger M, Enkel S, *et al.* CD34⁺ selected stem cell boosts can improve poor graft function after paediatric allogeneic stem cell transplantation[J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(1): 90 – 99
- Sun YQ, He GL, Chang YJ, *et al.* The incidence, risk factors, and

outcomes of primary poor graft function after unmanipulated haploidentical stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(10): 1699 – 1705

- Oyekunle A, Koehl U, Schieder H, *et al.* CD34⁺ – selected stem cell boost for delayed or insufficient engraftment after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 375 – 380
- Haen SP, Schumm M, Faul C, *et al.* Poor graft function can be durably and safely improved by CD34⁺ – selected stem cell boosts after allogeneic unrelated matched or mismatched hematopoietic cell transplantation [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(12): 2241 – 2251
- Zhang X, Shi Y, Huang Y, *et al.* Serum ferritin is a different predictor from transfusion history for allogeneic transplantation outcome in patients with severe aplastic anemia [J]. *Hematology*, 2018, 23(5): 291 – 298
- Olivieri J, Mancini G, Goteri G, *et al.* Reversal of poor graft function with iron – chelating therapy after allogeneic transplantation for severe aplastic anemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(4): 965 – 968
- Valent P, Stauder R, Theurl I, *et al.* Diagnosis, management and response criteria of iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS): updated recommendations of the Austrian MDS platform [J]. *Expert Rev Hematol*, 2018, 11(2): 109 – 116
- Lim ZY, Fiaccadori V, Gandhi S, *et al.* Impact of pre – transplant serum ferritin on outcomes of patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia receiving reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Leuk Res*, 2010, 34(6): 723 – 727
- Ohmoto A, Fuji S, Miyagi – Maeshima A, *et al.* Failure of trilineage blood cell reconstitution after initial neutrophil engraftment in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation – frequency and outcomes[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(8): 1201 – 1203
- Gladstone DE, Bettinotti MP. HLA donorspecific antibodies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: challenges and opportunities [J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, 2017: 645

(收稿日期: 2021 – 11 – 04)

(修回日期: 2021 – 11 – 10)

(上接第 84 页)

- Xie Y, Ma X, Li H, *et al.* Prognostic value of clinical and pathological features in Chinese patients with chromophobe renal cell carcinoma: a 10 – year single – center study [J]. *J Cancer*, 2017, 8(17): 3474 – 3479
- 梁宗健, 印胡滨, 苟欣. 基于炎症因子的两种非透明细胞肾癌临床特征及预后分析[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2021, 26(4): 314 – 321

- Chen L, Li H, Gu L, *et al.* The impact of diabetes mellitus on renal cell carcinoma prognosis: a Meta – analysis of cohort studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(26): e1055
- 鞠东恩, 张更, 郑万祥, 等. 肾嫌色细胞癌患者术后生存预测模型的开发与验证 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2020, 12(5): 265 – 270

(收稿日期: 2021 – 10 – 20)

(修回日期: 2021 – 11 – 22)