

减低强度预处理药物在急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征患者造血干细胞移植中的应用[△]

吴沙*,张诚,张曦[#](第三军医大学新桥医院全军血液病中心/重庆市医学重点学科/重庆市血液内科质量控制中心,重庆 400037)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1877-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.02

摘要 目的:为减低强度预处理(RIC)药物在急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征(AML/MDS)患者造血干细胞移植(HSCT)中的应用提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,从患者年龄、疾病状态、新药使用等方面对RIC药物在AML/MDS患者HSCT中的应用进行归纳、总结。结果与结论:RIC移植使得更多老年及体能状况不适合清髓性预处理(MAC)移植的患者能够进行移植并从中获益。建议老年或体能状态较差的患者,当疾病进入缓解后可进行RIC移植,其较化疗相比能够带来更长的缓解期、更低的复发率及更高的无病生存率。

关键词 减低强度预处理;造血干细胞移植;急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征

急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)/骨髓增生异常综合征(Myelo-dysplastic syndrome, MDS)是血液系统常见的恶性疾病,造血干细胞移植(Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗这类疾病的有效手段。预处理是HSCT的一个重要环节,对移植的预后起着至关重要的作用。根据预处理中药物使用剂量的不同,分成清髓性预处理(Myeloablative conditioning, MAC)、非清髓性预处理(Non-myeloablative conditioning, NMC)以及减低强度预处理(Reduced-intensity conditioning, RIC)3种方式。HSCT对肿瘤细胞的清除作用主要来源于两方面:一是预处理药物对肿瘤细胞的清除;二是移植物的抗肿瘤作用(Graft versus tumor, GVT)。所以,移植前预处理是HSCT能否成功的重要环节。经典的预处理方案代表为白消安/环磷酰胺(Bu/Cy)和全身放疗(Total body irradiation, TBI)/Cy,以大剂量的放疗和化疗为必要措施,也就是MAC。它们能够有效地清除体内的肿瘤细胞,为移植物提供合适的生长空间,并且随着剂量的增大,移植后的复发率逐渐降低^[1],但同时也增加了毒性和移植相关死亡率(Transplant-related mortality, TRM)。这种MAC方案由于其显著的毒性和TRM,使得许多老年及体能状态较差的AML/MDS患者失去了移植的机会,而针对这部分患者的化疗疗效在过去30年中也没有显著的进展^[2-4]。

为了进一步推广HSCT,并使得更多患者从中获益,许多研究证实了RIC也能使移植物植入和存活^[5],进而逐步出现了RIC移植和NMC移植。NMC较RIC骨髓抑制作用更弱、毒性更低,相应的复发率也就更高^[6-7],现多不被采用。在目前的RIC方案中,多为含有氟达拉滨(Flu)的方案或在经典方案的基础上减低原有药物的剂量。由于药物剂量减低,对肿瘤细胞的杀灭作用亦降低,这使得其抗肿瘤作用主要依赖于GVT。2005年,美国骨髓库(NMDP)与国际骨髓移植登记组

(CIBMTR)基于一项回顾性研究^[8]制定了RIC的标准,主要包括:TBI≤5 Gy(单剂量)或者≤8 Gy(分次);Bu<9 mg/kg;马法兰(Me1)<140 mg/m²或塞替哌(THI)<10 mg/kg。目前,国际上常用的RIC方案有:Flu 150 mg/m²+Me1 140 mg/m²、Flu 150 mg/m²+Bu 8~10 mg/kg、Flu 150 mg/m²+Cy 140 mg/kg、Flu 150 mg/m²+Bu 8 mg/kg+THI 5 mg/kg、TBI 4 Gy+Cy 120 mg/kg+抗胸腺免疫球蛋白(ATG)^[9]。

由于药物剂量减低,毒性及TRM降低,使得部分老年和伴有脏器功能不全的患者能够接受HSCT的治疗。但根据以往不同研究的结果显示:RIC移植虽然降低了TRM,但复发率升高,最终能获得与MAC移植相当的总体生存率(Overall survival, OS);RIC移植能够成为部分不适合MAC移植患者的一种选择。预处理对于肿瘤细胞的杀伤及移植后疾病复发与否非常重要,尤其是对肿瘤负荷高、高危或者复发的患者。而AML/MDS是一组老年人高发的疾病,RIC在这类人群中的应用对疾病的预后则起着较关键的作用。本文拟从患者年龄及疾病状态等方面讨论RIC的HSCT在AML/MDS患者中的应用。

1 年龄与RIC移植

AML/MDS是一组老年人高发的疾病,研究显示其发病的中位年龄为65岁。除去年龄的不良预后因素外,这类患者同时多合并有高危的细胞遗传学异常,导致这类患者的生存率进一步降低。由于化疗对这一类患者的疗效不理想,而MAC的HSCT风险高,使得RIC移植成为这一类患者更好的选择。2010年的一项回顾性研究显示,老年或体能状态不良的患者进行RIC/NMC的HSCT,最终能够达到长期缓解。这组患者共276人,中位年龄为60岁,诊断均为原发或继发于MDS的AML,采用TBI 2 Gy+Flu 150 mg/m²作为预处理方案进行全相合血缘或无关供者移植。结果显示,5年OS为33%,复发/疾病进展率为42%,非复发死亡率(Nonrelapse mortality, NRM)为26%。该研究还显示,处于完全缓解(Completely remission, CR)1或CR2的患者生存优势显著大于CR3者,5年OS分别为37%、34%和18%^[10]。

许多研究结果显示,老年AML患者进行RIC移植能获取与年轻患者进行MAC移植相似的生存率^[11-12]。Estey E等^[13]进

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81270569)

* 硕士研究生。研究方向:造血干细胞移植的应用和研究。电话:023-68763198。E-mail:461298044@qq.com

通信作者:副主任医师,副教授,博士生导师,博士。研究方向:造血干细胞移植的应用和研究。电话:023-68763198。E-mail:zhang-xxi@sina.com

行的一项前瞻性的研究表明,年龄>50岁并伴有遗传学不良预后因素的AML患者在获得CR后接受了人类白细胞抗原(HLA)全相合血缘关系的RIC的HSCT,最终有14例患者接受了移植,5年无病生存率(Disease-free survival, DFS)为60%,显著高于标准化疗后的10%。Wong R等^[14]对一组年龄>54岁的AML/MDS患者进行了分析,共29例患者被纳入,中位年龄59岁,均采用无关供者的RIC移植,其1年的OS及无事件生存率(Event-free survival, EFS)分别为44%和37%,其结果与进展期的年轻患者进行MAC的结果相似,因此认为RIC无关供者移植可作为老年髓系恶性疾病的有效治疗方法。此外, Farag SS等^[15]将年龄为60~70岁的老年AML患者进行RIC移植的结果与接受标准化疗的患者进行比较,移植组较化疗组略微年轻,包括预后基因在内的其他因素差异均无统计学意义。结果显示,移植组的3年复发率显著低于化疗组(32% vs. 81%, $P<0.001$), DFS则显著高于化疗组(32% vs. 15%, $P<0.001$)。

以上研究显示, RIC移植在年龄>50岁的AML患者中有较为满意的疗效。Ringdén O等^[16]对1555例AML患者进行了分析,将年龄>50岁和<50岁的患者进行了比较,老年患者接受移植的时间距诊断时间更短,干细胞来源以外周血为主,移植前接受放射治疗的患者更少。结果显示, <50岁的患者接受RIC移植的NRM与MAC组相似($P=0.41$),但复发率上升($P=0.02$);而>50岁的患者中, RIC组与MAC组相比,复发率显著降低($P=0.04$), NRM无差异($P=0.16$);两组最终无白血病生存率(Leukemia-free survival, LFS)差异均无统计学意义,进一步说明了RIC移植在老年AML患者中的优势。

以上这些研究大多为回顾性的分析,缺乏大型的随机对照临床试验的数据。由于HSCT是风险较大的治疗方式,对于许多患者及其家属而言是十分难于接受的事情,导致了随机对照研究的缺乏。尽管如此,以上这些研究都证实了老年AML/MDS患者通过RIC移植能够获得持续的缓解。

2 疾病状态与RIC移植

在上述的研究中,与化疗相比, RIC移植在老年患者中取得了比较满意的疗效。但与MAC移植相比,由于预处理的强度减低,清除肿瘤的作用也随之降低,由此推想,对于移植前不同疾病分期的患者,其疗效亦可能不同。移植时疾病是否处于CR状态被认为是决定患者能否从RIC的HSCT中获益的重要条件^[17-18]。Hegenbart U等^[19]总结了122例AML患者进行NMC移植的结果,这批患者因年龄(中位年龄58岁)、伴有并发症以及自体移植后复发等原因进行了NMA移植。预处理方式采用TBI 2 Gy+Flu 150 mg/m², 2年OS及无进展生存率(Progression-free survival, PFS)分别为48%及44%, NRM在血缘关系和无关供者中分别为10%和22%。疾病缓解状态($P=0.01$)、中低危细胞遗传学标志($P=0.008$)及HLA相合程度($P=0.05$)在多因素分析中显示与更好的OS相关。因此,进展期疾病除非能够通过化疗再次达到缓解,否则不考虑RIC的HSCT。其他影响RIC移植生存的因素主要包括细胞遗传学分层以及是否发生慢性移植物抗宿主病(cGVHD)。研究资料显示,伴有中、低危细胞遗传学标志患者的5年OS约为40%,高危标志患者则仅有19%;而cGVHD的发生能够使复发率降低50%,从而提高了OS^[18]。为了更深入地对这个问题进行研究, Luger SM等^[20]对一组年龄在40~60岁之间的AML/MDS

患者接受RIC、MAC或NMA方式移植的结果进行了回顾性分析,接受MAC、RIC、NMA方式移植的患者分别为3731、1041、407例,年龄40~60岁。研究结果显示, NMA组的DFS及OS较其他两组低,而RIC组与MAC组的DFS及OS差异无统计学意义。Hemmati PG及Shimoni A等^[17,21]的研究也显示出类似的结果,证实RIC移植是治疗缓解状态的低、中危AML/MDS患者的有效方式,并且移植前疾病处于CR状态的患者在生存率上有明显的优势^[17,21]。此外, Sayer HG、McClune BL等^[22-23]均认为移植前疾病状态是判断RIC移植预后的重要因素。当然,上述观点仍然需要更多前瞻性的、随机对照的研究来证实。

异基因HSCT是唯一可能治愈进展期MDS的治疗方法,而MDS患者又多为年龄>60岁的老年人,这大大限制了其治疗手段的实施。RIC移植则成为这类患者的一种可实施的、有效的治疗方式。许多回顾性研究均显示, RIC移植与MAC移植相比,能减低患者的NRM,获得相似的生存率,但复发率升高^[24]。因此,对于具有不良的细胞遗传学特性的高危AML/MDS患者, RIC移植则会更加显著的增加复发的风险^[25]。在老年患者中,尤其是处于疾病缓解状态的老年患者,这种风险较MAC移植并未显著增加,生存率与MAC移植相似而优于化疗^[16]。故而对于这类AML/MDS患者, RIC移植不失为一个好的选择。目前,许多学者也在致力于研究可以在降低复发率的同时减少毒性的预处理方式,以扩大适用人群。研究显示,在常规的RIC方案基础上加以低剂量的TBI能够降低复发的风险而不增加TRM;这可能是由于低剂量放射治疗能够通过引起肿瘤细胞凋亡并促进主要组织相容性复合体(MHC)-I类分子的抗原提呈作用来增强肿瘤免疫治疗的疗效^[26-27]。

3 新药在RIC移植中的应用

复发率较高仍是RIC移植的主要风险,为了降低风险及在减低强度后仍有较强的疗效,一些学者对一些新的RIC方案进行了临床研究。Ruutu T等^[28]使用Flu+曲奥舒凡(Treosulfan)+TBI的预处理方案对AML/MDS患者实施了HSCT。Treosulfan是一种具有双功能基团的烷化剂,结构与白消安类似,以往主要用于卵巢癌的治疗。与白消安相比,它不需要酶来激活和肝脏代谢,并且在患者体内及不同患者间血药浓度的稳定性更好。Ruutu T等^[28]在MDS患者的II期临床研究中,对45例患者采用了Treosulfan 14 g/m²*3+Flu 150 mg/m²+TBI 2 Gy的预处理方案,患者的中位年龄是50岁,均采用HLA全相合血缘或无关供者。结果表明, 2~4度急性移植物抗宿主病(GVHD)发生率为24%, cGVHD发生率为28%, 2年OS及DFS分别为71%和67%, NRM及复发率分别为17%和16%。根据染色体核型将患者分为低危组、中危组及高危组, 3组的复发率分别为14%、13%和15%。其不论是生存率还是疾病复发率都带来令人满意的结果,当然也有可能是因其样本较小所致^[29]。而Casper J等^[30]关于AML患者的研究中,采用了同样的预处理方案,共75例患者,中位年龄45岁,同样进行HLA全相合血缘关系或无关供者移植, 3年OS及DFS分别为61%及55%, NRM及复发率分别为11%及34%。该项研究的复发率明显高于前者,原因可能是病种的不同所导致的。Gao L等^[31]进行的一项随机对照研究中, 178例高危的AML患者接受单倍体移植,采用了以粒细胞集落刺激因子(G-CSF)预激的预处理方案。与未使用G-CSF相比, GVHD发生率、TRM、感染发生率的差异均无统计学意义,但LFS及OS的差异有统计学意义

(55.1% vs. 32.6%, $P < 0.01$; 59.6% vs. 34.8%, $P < 0.01$)。可见, G-CSF 的应用显著提高了生存率。

4 结语

预处理作为影响 HSCT 疗效和安全性的关键环节, 我们希望能尽量减小化疗药物毒性, 而加强其抗肿瘤作用, 同时不影响干细胞的植入, 并有一定的移植物抗白血病(GVL)效应以降低复发的风险。针对患者年龄、病种、疾病分期、体能状态等情况的不同, 所选择的预处理方式也会有所不同。RIC 的 HSCT 使得更多老年及体能状况不适合 MAC 移植的患者能够进行移植并从中获益。与 MAC 移植相比, 缓解或低、中危患者中两种方式的生存率是相似的, 其中 RIC 组的 TRM 下降而复发率有所升高; 在疾病进展或高危患者中, RIC 移植则因过高的复发率未能得到令人满意的结果。由此, 我们建议老年或体能状态较差的患者, 当疾病进入缓解后可进行 RIC 移植, 其较化疗能够带来更长的缓解期、更低的复发率及更高的 DFS。为了解决 RIC 移植中复发率升高的问题, 许多学者正在尝试引入新的药物或适用方案, 以在尽量减少毒性的同时, 增强疗效。如何才能达到低毒性与强疗效的平衡, 根据不同患者制订个体化的预处理方案, 仍需要我们更多探索、研究, 并需要大样本前瞻性的随机对照研究来进行证实。

参考文献

[1] 王建民. 异基因造血干细胞移植预处理方案选择[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(2): 106.

[2] Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome[J]. *Cancer*, 2006, 106(5): 1 090.

[3] Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet[J]. *Blood*, 2010, 115(3): 453.

[4] Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2006, 107(9): 3 481.

[5] Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases[J]. *Blood*, 1998, 91(3): 756.

[6] Champlin R, Khouri I, Kornblau J, et al. Reinventing bone marrow transplantation. Nonmyeloablative preparative regimens and induction of graft versus malignancy effect[J]. *Oncology*, 1999, 13(2): 621.

[7] de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2004, 104(3): 865.

[8] Giralt S. Reduced-intensity conditioning regimens for hematologic malignancies: what have we learned over the last 10 years? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005, 2005(1): 384.

[9] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8): 775.

[10] Gyurkocza B, Storb R, Storer BE, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(17): 2 859.

[11] Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared to myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA matched donors[J]. *Blood*, 2004, 104(5): 1 550.

[12] Valcarcel D, Martino R, Sureda A, et al. Conventional versus reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies[J]. *Eur J Haematol*, 2005, 74(2): 144.

[13] Estey E, de Lima M, Tibes R, et al. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) [J]. *Blood*, 2007, 109(4): 1 395.

[14] Wong R, Giralt SA, Martin T, et al. Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years[J]. *Blood*, 2003, 102(8): 3 052.

[15] Farag SS, Maharry K, Zhang MJ, et al. Comparison of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(12): 1 796.

[16] Ringden O, Labopin M, Ehninger G, et al. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(27): 4 570.

[17] Hemmati PG, Terwey TH, Massenkeil G, et al. Reduced intensity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation in first complete remission is effective in patients with acute myeloid leukemia and an intermediate-risk karyotype[J]. *Int J Hematol*, 2010, 91(3): 436.

[18] Gyurkocza B, Storb R, Storer BE, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(17): 2 859.

[19] Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3): 444.

[20] Luger SM, Ringden O, Zhang MJ, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(2): 203.

以尿激酶型纤溶酶原激活物系统为靶点治疗肿瘤的研究进展

廖君*,孔佩艳*(第三军医大学新桥医院全军血液病中心/重庆市医学重点学科/重庆市血液内科质量控制中心,重庆 400037)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1880-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.03

摘要 目的:为靶向抑制尿激酶型纤溶酶原激活物系统(uPAs)治疗肿瘤的研究提供参考。方法:通过检索国内外研究文献及相关资料,对靶向作用于肿瘤uPAs表达的各类药物的作用靶点、效果及相关机制进行归纳、总结。结果与结论:uPAs高表达与肿瘤发生、发展及预后密切相关,目前靶向抑制uPAs的研究主要包括抑制uPAs成分的表达及降低其活性,已显示出明显的疗效。随着研究的不断深入,抑制uPAs的靶向治疗将成为最有前途的靶向治疗肿瘤的方法之一。

关键词 尿激酶型纤溶酶原激活物系统;肿瘤;靶向治疗

尿激酶型纤溶酶原激活物系统(Urokinase plasminogen activator system, uPAs),包括尿激酶型纤溶酶原激活物(Urokinase plasminogen activator, uPA)及其受体(uPA receptor, uPAR,又称CD87),以及它的两种主要抑制剂——纤维蛋白溶酶原激活物抑制物(Plasminogen activator inhibitor, PAI),分别

命名为PAI-1、PAI-2。uPAs具有促基底膜降解和细胞外基质重构的功能,能调节许多病理生理过程,包括创伤后组织修复、组织再生、血管生成、炎症及肿瘤的发展等。研究表明,uPA和uPAR在多种恶性肿瘤中高表达,与恶性肿瘤的进展及不良预后密切相关。值得注意的是,PAI-1作为一种重要的

- [21] Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity[J]. *Leukemia*, 2006, 20(2):322.
- [22] Sayer HG, Kröger M, Beyer J, *et al.* Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31(12):1 089.
- [23] McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, *et al.* Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11):1 878.
- [24] Ho AY, Pagliuca A, Kenyon M, *et al.* Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia using fludarabine, busulphan, and alemtuzumab (FBC) conditioning[J]. *Blood*, 2004, 104(6):1 616.
- [25] Martino R, Iacobelli S, Brand R, *et al.* Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2006, 108(3):836.
- [26] Russell JA, Savoie ML, Balogh A, *et al.* Allogeneic transplantation for adult acute leukemia in first and second remission with a novel regimen incorporating daily intravenous busulfan, fludarabine, 400 CGY total-body irradiation, and thymoglobulin[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(7):814.
- [27] Lee SE, Lim J, Yahng SA, *et al.* Reduced-intensity conditioning regimen combined with low-dose total body irradiation in the treatment of myelodysplastic syndrome[J]. *Acta Haematol*, 2011, 126(1):21.
- [28] Ruutu T, Volin L, Beelen DW, *et al.* Reduced-toxicity conditioning with treosulfan and fludarabine in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes: final results of an international prospective phase II trial[J]. *Haematologica*, 2011, 96(9):1 344.
- [29] Sjøo F, Hassan Z, Abedi-Valugerdi M, *et al.* Myeloablative and immunosuppressive properties of treosulfan in mice[J]. *Exp Hematol*, 2006, 34(1):115.
- [30] Casper J, Holowiecki J, Trensche R, *et al.* Allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML following treosulfan/fludarabine conditioning[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(9):1 171.
- [31] Gao L, Wen Q, Chen X, *et al.* Effects of priming with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on conditioning regimen for high-risk acute myeloid leukemia patients undergoing human leukocyte antigen-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter randomized controlled study in southwest China [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12):1 932.

* 硕士研究生。研究方向:难治性白血病的诊疗。电话:023-68774209。E-mail:980611183@qq.com

通信作者:主任医师,博士生导师,博士。研究方向:难治性白血病的诊疗。电话:023-68774209。E-mail:peiyankong@aliyun.com

(收稿日期:2014-12-09 修回日期:2015-03-13)

(编辑:胡晓霖)