

异基因造血干细胞移植后植入功能不良研究进展

Research progress on poor graft function after allogeneic
hematopoietic stem cell transplantation韩明哲¹

[关键词] 异基因造血干细胞移植; 植入功能不良; 发病机制; 治疗

Key words allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; poor graft function; pathogenesis; therapy

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.09.003

[中图分类号] R457.7 [文献标志码] A



专家简介:韩明哲,教授,现任中国医学科学院北京协和医学院血液病医院血液学研究所造血干细胞移植中心主任、主任医师、博士生导师。享受国务院特殊津贴专家,卫生部有突出贡献中青年专家,中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组副组长,中国医师协会血液内科分会委员,天津市器官移植学会副主任委员,天津市医师协会血液内科分会副会长,天津医学生物工程学会常委,《中华血液学杂志》、《中国肿瘤杂志》、《临床血液学杂志》、《国际输血和血液学杂志》等杂志编委。长期从事造血干细胞移植的临床及基础研究工作,在造血干细胞移植及其并发症诊疗方面具有极为丰富的经验。

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是一种治疗良、恶性血液系统疾病的有效手段,被广泛应用于急性白血病、骨髓增生异常综合征及再生障碍性贫血等多种血液系统疾病的治疗,并取得了令人满意的疗效。供者来源的造血和免疫重建是allo-HSCT获得成功的基础。allo-HSCT后部分患者造血虽已经转化为供者来源,但造血恢复延迟或恢复不完全,即为移植后植入功能不良(poor graft function, PGF)。PGF是allo-HSCT后可致死的严重并发症,常伴随感染及出血的风险,严重影响移植预后,是allo-HSCT后亟待解决的重要问题。本文将对allo-HSCT后PGF的定义、发病率、相关危险因素、发病机制及治疗等方面的研究进展作以简要评述。

1 PGF的定义、发病率及相关危险因素

allo-HSCT后PGF是指allo-HSCT 28 d以后,血常规检查示两系或三系血细胞计数未完全达到造血重建的标准(即未应用G-CSF情况下ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 连续3 d;未输血小板情况下PLT $\geq 20 \times 10^9/L$ 连续7 d;未输红细胞情况下Hb $\geq 80 g/L$),持续2周以上,骨髓穿刺检查示骨髓增生低下,原发病处于缓解状态,为完全供者嵌合,而且无

严重移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)和原发病复发^[1-2]。PGF包括原发性PGF与继发性PGF。原发性PGF是指患者直到超过allo-HSCT后28 d,血常规一直未达到造血重建标准;继发性PGF是指移植后已获得造血重建的患者再次出现两系或三系血细胞减少,骨髓增生减低、骨髓为供者完全嵌合状态。文献报道不同血液系统疾病allo-HSCT后PGF发病率不同,恶性血液病患者allo-HSCT后PGF发病率为5%~27%^[3-4]。而重型再生障碍性贫血患者allo-HSCT后PGF发病率则为14.4%^[5]。

allo-HSCT后PGF发生受多因素影响,包括移植前原发病状态、HLA配型相合程度、供受者年龄、供受者血型相合与否、预处理方案的强度、造血干细胞(HSC)来源及数量、病毒感染及抗病毒药物的应用、GVHD、血清铁蛋白水平、巨脾等^[1,6-10]。Xiao等^[6]研究发现供受者ABO血型不合是发生PGF的独立危险因素,而且ABO血型主要不合比主次均不合发生PGF的危险程度更高。Alchalby等^[7]在对骨髓纤维化患者allo-HSCT后发生PGF危险因素的研究中发现,患者年龄 >20 岁及巨脾是发生PGF的独立危险因素。在HLA不全相合及单倍体造血干细胞移植患者中,CD34⁺细胞数量影响移植物植入时间,当CD34⁺细胞数 $<8 \times 10^6/kg$ 时,血细胞计数恢复时间明显延迟^[8]。Zhao等^[9]报道CD34⁺细胞数量减少、血清铁蛋白水平增高及脾

¹ 中国医学科学院北京协和医学院血液病医院血液学研究所造血干细胞移植中心(天津,300020)
通信作者:韩明哲, E-mail: mzhhan@ihcams.ac.cn

肿大是原发性 PGF 的 3 个独立危险因素,血清铁蛋白水平增高与 PGF 患者 1 年生存率密切相关。Peralvo 等^[10]发现 II 度以上急性 GVHD(aGVHD)伴随血细胞减少及骨髓抑制,另外,多因素分析显示 aGVHD 是发生 PGF 的主要危险因素。抗供者特异性抗体(donor-specific antibodies, DSA)是影响 HSC 植入及造血重建的重要因素之一^[11]。DSA 阳性患者粒系、巨核系重建率均明显低于 DSA 阴性患者^[12]。Chang 等^[2]则发现 DSA 水平检测中 MFI > 2 000 的患者 PGF 发生风险明显增高。

2 PGF 的发病机制

PGF 的发病机制目前尚未完全明了。近年来研究表明,骨髓造血微环境在 PGF 发生中发挥重要作用。移植前的预处理可以使受体骨髓微环境受损,从而对移植入的供体 HSC 产生“旁观者效应”,损伤 HSC,导致供者 HSC 加速死亡和分化,进而导致 PGF 的发生^[13]。

2.1 骨髓微环境中免疫异常

动物实验表明,有效造血依赖于特异的骨髓微环境。骨髓巨噬细胞(MΦs)是构成骨髓免疫微环境的重要组成部分,对骨髓 HSC 调节十分重要。PGF 患者经典活化的炎性 MΦs(M1)比例明显增高,替代性活化抗炎性 MΦs(M2)比例明显减少,导致 PGF 患者骨髓中 M1/M2 比率明显升高。而且,PGF 患者 MΦs 的细胞增殖、迁移及吞噬功能均减低,通过上调 p38 MAPK 信号传导途径导致骨髓 CD34⁺细胞功能障碍而引起 PGF。因此,Zhao 等^[14]认为骨髓 M1/M2 比率失衡及 MΦs 功能障碍在 PGF 中发挥重要作用。

Wang 等^[15]在对 PGF 患者骨髓免疫微环境损伤的研究中发现,PGF 患者血清 IL-4 水平降低、Th2 及 Tc2 细胞比例下降,IFN-γ 水平升高、Th1 及 Tc1 细胞比例增高,导致 Tc1/Tc2、Th1/Th2 比例明显升高,表明骨髓免疫微环境中 I 型免疫反应增强。Kong 等^[16]研究发现,PGF 患者血清 IL-17 水平明显增高,Th17/Treg 比例亦高于植入功能良好的 allo-HSCT 患者及健康人。可见,Th1/Th2 及 Th17/Treg 比例失调,造成骨髓微环境中 I 型免疫反应增强、活化的 CD8⁺细胞增多,导致 HSC 损伤,引起 PGF 发病。

2.2 骨髓微环境中内皮细胞损伤

内皮细胞是骨髓微环境的重要组成部分,骨髓微环境中内皮细胞损伤及修复对造血重建至关重要。Zeng 等^[17]发现小鼠 HSCT 过程中存在骨髓窦内皮损伤,在 HSCT 同时输注供鼠来源的内皮祖细胞,能修复 HSCT 后受鼠骨髓窦内皮及微血管,减轻骨髓微环境损伤,促进移植后的造血及免疫重建。Kong 等^[18]采用流式细胞术、HE 染色及免疫

组织化学等方法对 19 例 PGF 患者骨髓造血微环境损伤进行研究,结果显示 PGF 患者骨髓增生明显减低、造血细胞明显减少,CD34⁺细胞及内皮细胞祖细胞均明显减少,发现内皮细胞祖细胞数量减少是发生 PGF 的独立危险因素,提示骨髓微环境内皮细胞损伤在 PGF 发病中发挥重要作用。

2.3 骨髓微环境中中间充质干细胞损伤

间充质干细胞(MSC)是骨髓微环境的重要组成部分,对 HSC 起重要的支持与调控作用。PGF 患者骨髓 MSC 扩增减慢,凋亡及衰老增加,细胞内活性氧(ROS)及 p-p53、p21 水平增高,其支持造血的能力减弱,导致 CD34⁺细胞数量减少、凋亡,克隆形成能力减低。PGF 患者骨髓间充质细胞数量减少、功能障碍,导致造血功能受损^[19]。

2.4 骨髓微环境中 ROS 增多导致干细胞损伤

正常情况下,骨髓微环境处于低氧状态,这有利于维持 HSC 的自我更新,防止氧化过激。在移植前预处理中,放化疗大量杀伤细胞,使细胞数量明显减少,氧气消耗明显降低,使骨髓微环境氧浓度短暂升高,一旦造血重建开始,细胞数量增多,氧耗量增加,骨髓微环境重新恢复至低氧状态,进而达到稳态^[20]。可见,骨髓微环境氧平衡状态参与调控造血重建过程。ROS 是细胞有氧呼吸或其他酶促反应的产物,参与细胞周期及造血重建的调控^[21]。Kong 等^[22]发现骨髓微环境中 ROS 水平增高,DNA 双链断裂、细胞凋亡,上调 p53/p21 途径,造成 CD34⁺细胞损伤,导致 HSC 耗竭,克隆形成缺陷,引起 PGF。

3 治疗

PGF 治疗策略包括二次 allo-HSCT、CD34⁺细胞或 MSC 输注、造血生长因子等,近年来一些针对保护骨髓造血微环境的治疗方法亦日益受到重视。

3.1 CD34⁺细胞输注

CD34⁺细胞输注是治疗 PGF 的常用方法。Stasia 等^[23]用 G-CSF 动员 CD34⁺细胞治疗 41 例 PGF 患者,其中供者为 HLA 全合同胞供者 12 例,无关供者 18 例,HLA 不匹配家庭成员 8 例。输注中位时间为移植后 140 d,CD34⁺细胞中位数为 $3.4 \times 10^6/\text{kg}$ 。三系造血恢复率为 75%(HLA 全合同胞供者为 83%,无关供者及 HLA 不匹配家庭成员为 72%),累计 II 度 aGVHD 发生率为 15%,无新发慢性 GVHD(cGVHD),3 年生存率为 63%,该研究表明来自同一供者的 CD34⁺细胞能有效治疗 PGF。Haen 等^[24]报道了直接输注免疫磁珠分选 CD34⁺细胞治疗 20 例 PGF 患者,CD34⁺细胞中位数为 $4.6 \times 10^6/\text{kg}$,有效率为 100%。血小板、白细胞、血红蛋白恢复率分别为 88%、88% 及 100%。1 例患者回输后出现 III 度 GVHD,中位随访 7.5 (1~74)个月,11 例患者无病生存且血常规完全正

常。说明输注分选 CD34⁺ 细胞能安全、有效、持久地治疗 PGF, 且 GVHD 发生风险较低。国内费新红等^[25] 回顾性分析 12 例单倍体造血干细胞移植后 PGF 患者输注供者纯化 CD34⁺ 细胞治疗的疗效和安全性。CD34⁺ 细胞中位数为 $1.9(0.9 \sim 4.4) \times 10^6/\text{kg}$, 回输过程中未发生严重不良反应, 10 例完全缓解, 1 例部分缓解, 1 例无效, 未发生重症感染和重度 GVHD。认为回输供者纯化 CD34⁺ 细胞是治疗单倍体造血干细胞移植后 PGF 的一种安全、有效的方法。

Klyuchnikov 等^[26] 回顾性分析了 32 例 PGF 患者直接输注 CD34⁺ 细胞, 中位输注时间为移植后 5(2~228) 个月, CD34⁺ 细胞中位数为 $3.4 \times 10^6/\text{kg}$, 81% 的患者造血恢复, 造血恢复的中位时间为回输后 30(14~120) d。II~IV 度 aGVHD 及 cGVHD 累计发生率分别为 17% 和 26%。2 年总体生存率为 45%, 说明输注分选 CD34⁺ 细胞是治疗 PGF 的有效手段, 但输注的有效时间、抗感染及 GVHD 预防等发面尚需进一步探索。

CD34⁺ 细胞输注治疗对儿童 PGF 患者同样有效。Mainardi 等^[27] 采用 CD34⁺ 细胞输注治疗 50 例儿童 PGF 患者(全相合无关供者 25 例, 不相合亲缘供者 25 例), 回输后 8 周内, 78.8% 患者一系或两系血细胞恢复, 36.5% 患者获得完全血液学反应。I~III 度 aGVHD 发生率仅为 6% 并可被完全治愈, 无 IV 度 aGVHD 及 cGVHD 发生。因此, 输注分选的 CD34⁺ 细胞是治疗儿童 PGF 安全、有效的方法。

Ghobadi 等^[28] 从 G-CSF、G-CSF+ 普乐沙福动员或 G-CSF 动员的冻存外周血干细胞中分选 CD34⁺ 细胞治疗 PGF, 中位 CD34⁺ 细胞输注量分别为 $3.1 \times 10^6/\text{kg}$ 、 $10.9 \times 10^6/\text{kg}$ 、 $1.0 \times 10^6/\text{kg}$, CD34⁺ 细胞产量分别为 69%、66% 及 28%。治疗总体有效率为 81%, 1 年无复发死亡率及总体生存率分别为 50% 及 65%。6 例发生 I~II 度 aGVHD, 8 例发生 cGVHD, 无其他治疗相关毒性反应。可见, 冻存外周血干细胞是分选 CD34⁺ 细胞可行的替代方法, 在动员外周血干细胞时加入普乐沙福能增加 CD34⁺ 细胞产量。

3.2 MSC 输注

近年一些研究表明 MSC 对于治疗 allo-HSCT 后继发性 PGF 具有较好的应用前景^[29-30]。一项前瞻性研究发现^[31], 应用第 3 方供者骨髓来源 MSC 能够改善移植后 PGF 疗效, 以 $1 \times 10^6/\text{kg}$ MSC 为单次治疗剂量, 每 28 d 输注 1 次, 输注 1~3 次。20 例 PGF 患者(原发性 PGF 7 例, 继发性 PGF 13 例)中 17 例有效, 3 例无效。在第 1 次输注 MSC 后 100 d 内, 13 例出现感染, 5 例出现 CMV 血症, 7 例出现 EBV 血症, 随访发现其中 3 例发展

为 EBV 相关的移植后淋巴细胞增殖性疾病(PTLD), 1 例回输 MSC 后发生 II 度 aGVHD, 2 例患者发生局限性 cGVHD。中位随访时间为 508(166~904) d, 最终 11 例患者死亡, 未见近期毒副反应, 2 例患者白血病复发; 除 3 例患者出现 PTLD 外, 无第二肿瘤发生。可见第 3 方供者骨髓来源 MSC 对移植后原发性及继发性 PGF 均有效, 但 MSC 是否会增加 EBV 感染及 EBV 相关性 PTLD 发生有待于进一步研究。

3.3 阿托伐他汀(Atorvastatin)

体外研究^[32]表明, Atorvastatin 能改善内皮细胞数量及功能, 通过下调 p38 MAPK 信号通路减少 PGF 患者骨髓内皮细胞(EC)的 ROS 产生及凋亡。同时, Atorvastatin 能改善 PGF 患者损伤的骨髓 EC 对 HSC 支持能力。因此, Atorvastatin 可能是一种新的治疗策略, 通过修复 PGF 患者骨髓微环境促进造血恢复^[33]。

3.4 N-乙酰-L-半胱氨酸

allo-HSCT 后 PGF 及移植后血细胞减少(PT)患者骨髓 EC、MSC 及 HSC 的 ROS 水平升高, N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)通过减少 ROS 产生, 修复 PGF 患者骨髓微环境, 促进造血及巨核细胞生成^[21,32,34]。在动物实验中, NAC 通过降低细胞 ROS 水平, 阻止 HSC 衰竭、促进 HSC 植入。体外试验证实, NAC 能够通过修复 PGF 及 PT 患者功能失调的骨髓 EC 及 MSC 改善缺陷的 HSC 功能^[21,32-35]。而且, 在 PT 患者中口服 NAC 能够通过修复损伤的骨髓 EC, 促进巨核细胞生成^[34]。在一项前瞻性临床试验中^[35], 对发生 PGF 风险较高的 35 例 allo-HSCT 患者从 -14 d 到移植后 +2 个月预防性口服 NAC(400 mg, 每日 3 次)能够减少 ROS 产生, 促进损伤的骨髓内皮细胞修复及 CD34⁺ 细胞重建, 有效减少 PGF 发生, 并无明显不良反应。

3.5 艾曲波帕

JAK-STAT 信号转导通路在造血干/祖细胞的生长、增殖和分化中具有重要作用, TPO 可以与 HSC 上的 c-mpl 受体结合, 激活 JAK2, 从而活化骨髓微环境中的 STAT5, STAT5 磷酸化有助于维持 HSC 的稳态。艾曲波帕是首个也是唯一获得批准的口服小分子非肽 TPO 受体(TPO-R)激动剂, 可以刺激人骨髓祖细胞增殖/分化为巨核细胞, 促进血小板生成。Master 等^[36] 对 1 例 allo-HSCT 后 PGF 患者移植 +72 d 起应用艾曲波帕治疗, 粒红巨三系均获造血重建, 应用 1 年未发生不良反应, 艾曲波帕停药后仍能维持疗效。Tang 等^[37] 应用艾曲波帕治疗 12 例常规治疗无效的 PGF 患者, PGF 中位诊断时间为 116(35~1000) d, 从诊断 PGF 到应用艾曲波帕治疗的中位时间为 59(30~180) d,

艾曲波帕起始剂量为 25 mg/d, 3 天后加量至 50~75 mg/d。中位治疗时间为 8(2~23) 周。10 例(83.3%) 有效, 8 例获完全治疗反应, 2 例获部分治疗反应。在获得完全治疗反应的 8 例患者中, 从艾曲波帕治疗到获得完全治疗反应的时间为 29(10~49) d, 到随访结束(10~18 个月) 时仍处于完全治疗反应状态, 无治疗相关死亡及白内障、血栓形成等不良反应。一项单中心回顾性研究^[38] 则表明, 12 例 PGF 患者接受艾曲波帕治疗, 治疗开始的中位时间为移植后 79 d, 艾曲波帕用量开始时为 50 mg/d, 疗效不佳时可以加量至 150 mg/d, 7 例患者获血液学反应, 6 例患者获完全治疗反应, 获得治疗反应的 7 例患者中, 6 例停药后无复发。结果表明艾曲波帕是治疗 PGF 安全、有效的药物。

4 总结与展望

PGF 是 allo-HSCT 后的严重并发症, 同时是 allo-HSCT 术后亟待解决的重要问题。allo-HSCT 后 PGF 发生受 HLA 配型、预处理方案、HSC 来源及数量、GVHD 等多种因素影响。近年来, 骨髓造血微环境异常在 PGF 发病中的作用日益受到重视, 多项研究发现骨髓微环境中免疫异常、内皮细胞、MSC 损伤及氧代谢失衡等均可导致 HSC 损伤而导致 PGF 发生, 通过输注内皮细胞祖细胞、MSC 及抗氧化药物的应用, 发现了一些治疗 PGF 的新方法、新策略。目前 PGF 的发病机制仍未完全阐明, 仍需从基因及分子水平对其进行进一步探索。临床中虽然有输注 HSC、MSC、造血生长因子、抗氧化等多种治疗手段并取得了一定疗效, 但仍需更多的前瞻性临床研究予以确证。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 84.
- [3] Lee KH, Lee JH, Choi SJ, 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*, 2004, 33: 729–734.
- [4] Larocca A, Piaggio G, Podestà M, et al. Boost of CD34⁺-selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplantation[J]. *Haematologica*, 2006, 91: 935–940.
- [5] 师辰燕, Mamal A, 刘增慧, 等. 重型再生障碍性贫血行异基因造血干细胞移植后植入功能不良的危险因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(9): 761–766.
- [6] Xiao Y, Song J, Jiang Z, et al. Risk-factor analysis of poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11: 652–657.
- [7] Alchalby H, Yunus DR, Zabelina T, et al. Incidence and risk factors of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51: 1223–1227.
- [8] Reisner Y, Martelli MF. Transplantation tolerance induced by "mega dose" CD34⁺ cell transplants[J]. *Exp Hematol*, 2000, 28: 119–127.
- [9] Zhao Y, Gao F, Shi J, et al. The incidence, Risk factors, and Outcomes of Primary Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019 Jun 6. pii: S1083-8791(19)30361-1. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.036. [Epub ahead of print].
- [10] Peralvo J, Bacigalupo A, Pittaluga PA, et al. Poor graft function associated with graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1987, 2: 279–285.
- [11] Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53: 521–534.
- [12] Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47: 508–515.
- [13] Shen H, Yu H, Liang PH, et al. An acute negative bystander effect of gamma-irradiated recipients on transplanted hematopoietic stem cells[J]. *Blood*, 2012, 119: 3629–3637.
- [14] Zhao HY, Lyu ZS, Duan CW, et al. An unbalanced monocyte macrophage polarization in the bone marrow microenvironment of patients with poor graft function after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182: 679–692.
- [15] Wang YT, Kong Y, Song Y, et al. Increased Type 1 Immune Response in the Bone Marrow Immune Microenvironment of Patients with Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22: 1376–1382.
- [16] Kong Y, Wang YT, Cao XN, et al. Aberrant T cell responses in the bone marrow microenvironment of patients with poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Transl Med*,

- 2017,15:57.
- [17] Zeng L, Chen C, Song G, et al. Infusion of endothelial progenitor cells accelerates hematopoietic and immune reconstitution, and ameliorates the graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 64: 213–222.
- [18] Kong Y, Chang YJ, Wang YZ, et al. Association of an impaired bone marrow microenvironment with secondary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19: 1465–1473.
- [19] Song Y, Zhao HY, Lyu ZS, et al. Dysfunctional Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Patients with Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24: 1981–1989.
- [20] Moirangthem RD, Singh S, Adsul A, et al. Hypoxic niche-mediated regeneration of hematopoiesis in the engraftment window is dominantly affected by oxygen tension in the milieu [J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24: 2423–2436.
- [21] Chatterjee R, Law S. Epigenetic and microenvironmental alterations in bone marrow associated with ROS in experimental aplastic anemia [J]. *Eur J Cell Biol*, 2018, 97: 32–43.
- [22] Kong Y, Song Y, Hu Y, et al. Increased reactive oxygen species and exhaustion of quiescent CD34-positive bone marrow cells may contribute to poor graft function after allotransplants [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 30892–30906.
- [23] Stasia A, Ghiso A, Galaverna F, et al. CD34 selected cells for the treatment of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20: 1435–1454.
- [24] 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: 2241–2251.
- [25] 费新红, 贺俊宝, 程昊钰, 等. 纯化供者 CD34⁺ 细胞输注治疗单倍型造血干细胞移植后移植功能不良 12 例临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (10): 828–832.
- [26] Klyuchnikov E, El-Cheikh J, Sputtek A, et al. CD34 (+)-selected stem cell boost without further conditioning for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20: 382–386.
- [27] 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: 90–99.
- [28] Ghobadi A, Fiala MA, Ramsingh G, et al. Fresh or Cryopreserved CD34+ Selected Mobilized Peripheral Blood Stem and Progenitor Cells for the Treatment of Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23: 1072–1077.
- [29] Mtiller I, Kordowich S, Holzwarth C, et al. Application of multipotent mesenchymal stromal cells in pediatric patients following allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2008, 40: 125–132.
- [30] Kim DW, Chung YJ, Kim TG, et al. Cotransplantation of third party mesenchymal stromal cells can alleviate single-donor predominance and increase engraftment from double cord transplantation [J]. *Blood*, 2004, 103: 1941–1948.
- [31] Liu X, Wu M, Peng Y, et al. Improvement in poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation upon administration of mesenchymal stem cells from third-party donors; a pilot prospective study [J]. *Cell Transplant*, 2014, 23: 1087–1098.
- [32] Shi MM, Kong Y, Song Y, et al. Atorvastatin enhances endothelial cell function in posttransplant poor graft function [J]. *Blood*, 2016, 128: 2988–2999.
- [33] Liesveld JL. Trouble in the niche? Send in a statin [J]. *Blood*, 2016, 128: 2877–2878.
- [34] Kong Y, Shi MM, Zhang YY, et al. N-acetyl-L-cysteine improves bone marrow endothelial progenitor cells in prolonged isolated thrombocytopenia patients post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93: 931–942.
- [35] Kong Y, Wang Y, Zhang YY, et al. Prophylactic oral NAC reduced poor hematopoietic reconstitution by improving endothelial cells after haploidentical transplantation [J]. *Blood Adv*, 2019, 3: 1303–1317.
- [36] Master S, Dwary A, Mansour R, et al. Use of Eltrombopag in Improving Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Case Rep Oncol*, 2018, 11: 191–195.
- [37] Tang C, Chen F, Kong D, et al. Successful treatment of secondary poor graft function post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with eltrombopag [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11: 103.
- [38] Marotta S, Marano L, Ricci P, et al. Eltrombopag for post-transplant cytopenias due to poor graft function [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019 Jan 24. doi: 10.1038/s41409-019-0442-3. [Epub ahead of print].

(收稿日期: 2019-07-22)