

芦可替尼治疗激素难治性移植物抗宿主病有效性和安全性的 meta 分析*

杨飞燕¹ 谢春红¹ 陈磊¹ 韦敏¹ 黄锦雄¹

[摘要] **目的:**系统评价芦可替尼治疗激素难治性移植物抗宿主病的疗效和安全性。**方法:**计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆及 ClinicalTrials.gov 英文数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普和万方数据库,检索截至日期 2020 年 8 月。根据研究特点对纳入研究进行质量评价后采用 R 软件进行统计分析。**结果:**最终纳入 21 篇文献,共 609 例患者。Meta 分析结果显示,芦可替尼治疗激素难治性移植物抗宿主病患者的有效率(ORR)为 79%(95%CI 72%~85%),完全缓解率(CR)为 29%(95%CI 19%~42%),部分缓解率(PR)为 46%(95%CI 37%~56%)。其中,急性移植物抗宿主病的 ORR 为 76%(95%CI 67%~82%),CR 率为 33%(95%CI 24%~45%),PR 率为 42%(95%CI 34%~49%);慢性移植物抗宿主病的 ORR 为 81%(95%CI 70%~89%),CR 率为 26%(95%CI 11%~49%),PR 率为 51%(95%CI 34%~67%)。在安全性方面,使用芦可替尼后骨髓抑制、巨细胞病毒再激活及其他感染的不良反应率增加,血细胞减少发生率为 17%(95%CI 10%~28%),巨细胞病毒再激活率为 21%(95%CI 15%~29%),其他感染发生率为 18%(95%CI 9%~33%)。**结论:**芦可替尼用于成人急性 GVHD 和慢性 GVHD 患者的挽救性治疗,可获得较高的有效率,需关注骨髓抑制和感染的发生。

[关键词] 芦可替尼;异基因造血干细胞移植;移植物抗宿主病;挽救性治疗;meta 分析

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.014

[中图分类号] R457.7 **[文献标志码]** A

Efficacy and safety of ruxolitinib in the treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease: a meta-analysis

YANG Feiyan XIE Chunhong CHEN Lei WEI Min HUANG Jinxiang

(Department of Hematology, the People's Hospital of Liuzhou, Guangxi Medical University, Liuzhou, 545000, China)

Corresponding author: HUANG Jinxiang, E-mail: jxhuang66@qq.com

Abstract Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of ruxolitinib in patients with steroid-refractory graft-versus-host disease(SR-GVHD). **Methods:** The database including PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov in English, CNKI, CBM, VIP and Wanfang were searched, and the references of the included studies were retrieved manually, with the retrieval time from inception to August 2020. The quality evaluation of included criteria based on the characteristics of the literature was evaluated, and the meta-analysis was conducted by using R version3.5 software. **Results:** A total of 21 studies involving 609 patients were included. The results of meta-analysis showed that the overall response rate(ORR), complete remission(CR) rate and partial remission(PR) rate of ruxolitinib in the treatment of SR-GVHD were 79%(95%CI 72%-85%), 29%(95%CI 19%-42%), 46%(95%CI 37%-56%), respectively. For patients with SR-aGVHD, the ORR, CR rate and PR rate were 76%(95%CI 67%-82%), 33%(95%CI 24%-45%) and 42%(95%CI 34%-49%), while for patients with SR-cGVHD, the ORR, CR rate and PR rate were 81%(95%CI 70%-89%), 26%(95%CI 11%-49%) and 51%(95%CI 34%-67%). In terms of safety, the adverse events of myelosuppression, cytomegalovirus reactivation and other infections increased after the use of ruxolitinib. The incidence of hemocytopenia was 17%(95%CI 10%-28%), and the reactivation rate of cytomegalovirus was 21%(95%CI 15%-29%), while the incidence of other infections was 18%(95%CI 9%-33%). **Conclusion:** Ruxolitinib can obtain high effective rate in the salvage treatment of adult patients with aGVHD and cGVHD. Attention should be paid to the occurrence of bone marrow suppression and infection.

Key words ruxolitinib; allogeneic hematopoietic cell transplantation; graft-versus-host disease; salvage therapy; meta-analysis

*基金项目:广西卫健委自筹基金(No:Z20200114);柳州市人民医院内科研基金课题(No:lry2020025)

¹广西医科大学附属柳州市人民医院血液内科(广西柳州,545000)

通信作者:黄锦雄,E-mail:jxhuang66@qq.com

随着异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic cell transplantation, allo-HSCT)技术的发展,血液系统恶性肿瘤的治疗取得了很大进展,但 allo-HSCT 患者的生活质量及长期存活率受移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的影响。GVHD 的发生源于供者与受者之间的组织相容性差异,供者淋巴细胞攻击受者脏器而导致宿主组织损伤,表现为急性或慢性 GVHD (aGVHD/cGVHD)。迄今为止,糖皮质激素仍是临床治疗 II ~ IV 级 aGVHD 和中重度 cGVHD 的一线用药^[1],但仍有约一半的 GVHD 患者疗效不佳。对激素难治性移植抗宿主病(steroid-refractory graft-versus-host disease, SR-GVHD)的治疗仍是目前临床的棘手问题,且无标准的二线治疗方案。近年来研究发现,芦可替尼可用于治疗 SR-GVHD,有较好的反应^[2]。目前关于芦可替尼治疗 SR-GVHD 的临床研究日益增多,各研究间的结果不甚一致,芦可替尼治疗 SR-GVHD 的临床疗效尚存在争议。因此,系统评估使用芦可替尼对 SR-GVHD 患者的疗效和安全性是必要的。本研究采用 meta 分析方法系统评价芦可替尼对 SR-GVHD 的疗效和安全性,为 SR-GVHD 临床治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外发表的关于 GVHD 治疗的临床试验或是队列研究。但排除个案病例报告、系列病例报告、重复发表文献或动物实验。

1.1.2 观察对象 纳入造血干细胞移植后发生急性或慢性 SR-GVHD 的血液病患者。SR-aGVHD 的定义^[3]: aGVHD 患者接受 $\geq 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的泼尼松治疗后仍在 3~5 d 内出现病情恶化,5~7 d 病情无改善或包括类固醇在内的免疫抑制剂治疗 $> 28 \text{ d}$ 未达完全缓解(CR)。SR-cGVHD 的定义^[3]: cGVHD 患者在服用 $\geq 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的泼尼松治疗 1~2 周病情进展,或使用 $\geq 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (或隔日 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 的泼尼松治疗 1~2 个月, cGVHD 仍持续。

1.1.3 干预措施 接受芦可替尼治疗,对剂量无特别要求。

1.1.4 结局指标 总有效率(ORR), CR 率,部分缓解率(PR)以及 III/IV 级(主要根据常见不良事件术语标准 3.0 版进行评估和分级)血细胞减少、巨细胞病毒感染及其他感染等不良反应。

1.2 文献检索

以“(graft versus host disease OR graft versus host reaction OR GVHD OR aGVHD OR cGVHD) AND (janus kinase inhibitors OR JAK kinases OR ruxolitinib)”为检索词,检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆及 ClinicalTrials.gov 英

文数据库,以“移植抗宿主病 AND(芦可替尼 OR 鲁索利替尼)”为检索词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普和万方数据库。检索时间从各个数据库建立开始,截止日期为 2020 年 8 月,并进一步手动搜索所有纳入研究的参考文献以补充。

1.3 资料提取

由 2 名评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献,提取资料,必要时致电原文献作者确定试验具体实施过程,如遇分歧通过讨论或由第 3 位评价员协助解决。提取的文献内容包括:第一作者,发表时间,研究国家,患者数量、年龄、性别、疾病特征, GVHD 类型、受累器官、级别,芦可替尼治疗剂量、干预时间、持续时间,随访时间。主要治疗结果包括: ORR, CR, PR 以及 III/IV 级血细胞减少、巨细胞病毒感染及其他感染等不良反应发生率。

1.4 文献质量评价

由 2 名评价员分别独立进行纳入研究进行质量评价。对于纳入研究,采用 Newcastle Ottawa Scale(NOS)对纳入研究进行质量评价。

1.5 统计学处理

采用 R 软件提取数据进行 meta 分析。采用 χ^2 检验对纳入研究间的异质性进行评估,若 $P > 0.1$,则采用固定效应模型,反之则选用随机效应模型。采用相对风险率表示效应量,区间估计采用 95% CI,必要时进行敏感性分析。采用 Egger 检验对纳入的文献进行发表偏倚检验。

2 结果

2.1 文献检索结果、纳入研究的基本特征及方法学质量评价

初检出相关文献 956 篇,阅读文题及摘要排除重复发表或者不符合预先确定的纳入标准及移植前研究、重复研究,初步纳入 22 篇相关文献,进一步查阅全文,排除来自于相同研究的文献 1 篇,最终纳入 21 篇文献^[4-24]。其中 15 篇英文文献,6 篇中文文献。所有纳入研究患者的平均年龄为 44.5 岁,男女比例 1.45 : 1.00,各纳入研究的临床特征见表 1。纳入的 21 篇文献的基线资料值具有可比性,大多数文献质量评价在中等以上,文献质量相对较好。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 发表偏倚 采用 Egger 检验对纳入的 21 篇文献进行发表偏倚检验。经计算,纳入文献的 $P = 0.2358$,无发表偏倚存在。

2.2.2 芦可替尼治疗 SR-GVHD 患者的有效率 芦可替尼治疗 SR-GVHD 患者的 ORR 为 79% (95% CI 72% ~ 85%), CR 率为 29% (95% CI 19% ~ 42%), PR 率为 46% (95% CI 37% ~ 56%)。

表 1 纳入文献基本特征及文献质量评估

纳入研究	例数	中位年龄 /岁	男 : 女 /例	原发疾病 /例	移植类型 /例	GVHD 分型 (急性 : 慢性 : 混合) /例	随访时间 /月	NOS 评分
Assouan(2018) ^[4]	10	52 (26~65)	7 : 3	ALL(4), MDS(2), MF(2), HL(1), MPN(1)	MSD(5), MUD(5)	8 : 0 : 2	4.5 (1.4~15.2)	7
Bonmann (2017) ^[7]	19	58 (18~74)	12 : 7	NA	MSD(3), MUD(12), MMUD(3)	19 : 0 : 2	NA	6
Ecsedi(2015) ^[8]	5	43 (21~66)	5 : 0	AML(1), ALL(1), PM(2), T-PLL(1)	MUD (2), MMUD (1), Sibling(2)	4 : 2 : 1	3.0 (2.3~9.3)	3
Ferreira(2018) ^[9]	20	46.5 (23~68)	11 : 9	NA	MRD(10), URD(4), Haploidentical(6)	0 : 20 : 2	12.0 (4.0~19.0)	7
Escamilla Gomez (2020) ^[10]	79	51 (0~73)	48 : 31	AML(30), ALL(12), MDS(11), MF(4), HL(2), NHL(13), MM(3), 其他(4)	MSD(33), URD(39), Haploidentical(7)	22 : 57 : 2	NA	7
Hurabielle (2017) ^[11]	12	47 (21~67)	7 : 5	AML(4), ALL(2), MDS(2), MF(2), FL(1), DLBCL(1)	MUD(8), Sibling(4)	0 : 12 : 2	>6	5
Khoury(2018) ^[6]	19	53 (28~73)	11 : 8	ALL(2), CLL(1), CMML(3), MDS(5), HL(1), MPN(1), T 细胞淋巴瘤(1)	URD(13), Sibling(6)	0 : 19 : 0	最大随访时间:24.0	5
Lupo-Stanghellini (2017) ^[12]	5	57(39~67)	NA	NA	NA	0 : 4 : 1	28.9	7
Modi(2019) ^[5]	46	49 (21~77)	26 : 20	AML(15), ALL(10), CLL(2), MDS(6), MF(2), HL(2), NHL(6), 急性红系白血病(1)	MUD (16), MMUD (5), Sibling(10)	0 : 46 : 0	最大随访时间:8.7	7
Niittyvuopio (2017) ^[13]	6	50 (19~59)	6 : 0	AML(3), ALL(1), MDS(1), MM(1)	MUD(4), Sibling(2)	6 : 0 : 0	NA	4
Poyatos-Ruiz (2016) ^[14]	13	46 (32~51)	6 : 7	NA	NA	5 : 8 : 0	NA	5
Spoerl(2014) ^[15]	14	NA	NA	NA	NA	10 : 4 : 0	NA	4
Syed Abd Kadir (2016) ^[16]	9	63 (46~74)	NA	NA	MSD(2), MUD(3), MMUD(4)	NA	NA	4
Zeiser(2015) ^[17]	95	aGVHD:51 (21~75); cGVHD:55 (22~74)	66 : 29	aGVHD: AML(26), ALL(6), CLL(2), MDS(5), MF(2), HL(4), MM(4), T-PLL(1), CMML(1), HLH(1); cGVHD: AML(21), CLL(5), MDS(3), MF(5), HL(3), MPN(1), MM(1), CMML(1)	NA	54 : 41 : 0	aGVHD:6.2 (0.7~25.0); cGVHD:5.2 (0.7~31.5)	6
Zeiser(2015) ^[18]	52	NA	NA	NA	NA	32 : 20 : 0	NA	6
赵菲(2020) ^[21]	42	40(8~63)	29 : 13	aGVHD: AML(9), ALL(1), MDS(4), NHL(1), AA(2), CML(2), CMML(1); cGVHD: AML(7), ALL(5), MDS(4), NHL(1), AA(3), CML(1), MPN(1)	aGVHD: MSD(5), MMRD(13), URD(2); cGVHD: MSD(16), MMRD(4), URD(2)	20 : 22 : 0	8.8 (0.2~25.0)	5
黄小丽(2019) ^[24]	42	23(3~55)	19 : 23	AML(14), ALL(9), MDS(5), AA(6), HLH(1), CML(2), HAL(2), 地贫(3)	MSD (13), MMRD (29)	0 : 42 : 0	4.0 (1.0~19.0)	6
季艳萍(2020) ^[23]	47	25 (7~54)	23 : 24	AML(30), ALL(9), MDS(4), SAA(2), CML(2)	NA	0 : 47 : 0	6.9 (1.1~13.7)	6
花京剩(2019) ^[20]	26	22 (10~51)	13 : 13	AML(14), ALL(8), HAL(2), NHL(1), MDS(1)	NA	11 : 15 : 0	3.0 (2.0~10.0)	4
艾昊(2018) ^[19]	10	30(17~37)	7 : 3	AML(6), ALL(2), CMML(1), MDS(1)	NA	3 : 7 : 0	3.3(2.0~5.0)	4
黄晓雯(2019) ^[22]	38	26(10~58)	19 : 19	AML(15), ALL(17), HAL(2), NHL(2), MDS(2)	NA	19 : 19 : 0	8.0 (1.0~15.0)	5

ALL:急性淋巴细胞白血病;AML:急性髓系白血病;MDS骨髓增生异常综合征;HAL:急性杂合细胞白血病;CMML:慢性粒单核细胞白血病;MF:骨髓纤维化;HL:霍奇金淋巴瘤;DLBCL:弥漫大B细胞淋巴瘤;FL:滤泡淋巴瘤;MPN:骨髓增殖性肿瘤;T-PLL:T淋巴细胞白血病;CLL:慢性淋巴细胞白血病;NHL:非霍奇金淋巴瘤;MM:多发性骨髓瘤;HLH:噬血细胞性淋巴组织细胞增多症;AA:再生障碍性贫血;SAA:重型再生障碍性贫血;MMRD:亲缘半相合供者;MMUD:非亲缘半相合供者;MSD:匹配同胞供者;URD:非血缘(无关)供者;MUD:相合无关(非血缘)供者;Haploidentical:单倍体;Sibling:同胞供者;NA:不详。

2.2.3 SR-aGVHD 患者的有效率 在纳入的文献中 12 篇报道为芦可替尼治疗 SR-aGVHD, 患者总数为 172 例, 综合文献的研究结果, 给予芦可替尼后 SR-aGVHD 患者的 ORR、CR 率及 PR 率分别为 76% (95%CI 67%~82%)、33% (95%CI 24%~45%) 及 42% (95%CI 34%~49%), 这些研究间异质性低 ($P > 0.1$), 见图 1~3。

2.2.4 SR-cGVHD 患者的有效率 13 项研究报道了芦可替尼治疗 SR-cGVHD 的疗效, 综合文献的研究结果, 给予芦可替尼后 SR-cGVHD 患者的 ORR 为 81% (95%CI 70%~89%), 异质性较高 ($I^2 = 76%$); 给予芦可替尼后 SR-cGVHD 患者的 CR 率为 26% (95%CI 11%~49%), 异质性较高 ($I^2 = 87%$); 给予芦可替尼后 SR-cGVHD 患者的 PR 率为 51% (95%CI 34%~67%), 异质性较高 ($I^2 = 81%$), 见图 1~3。

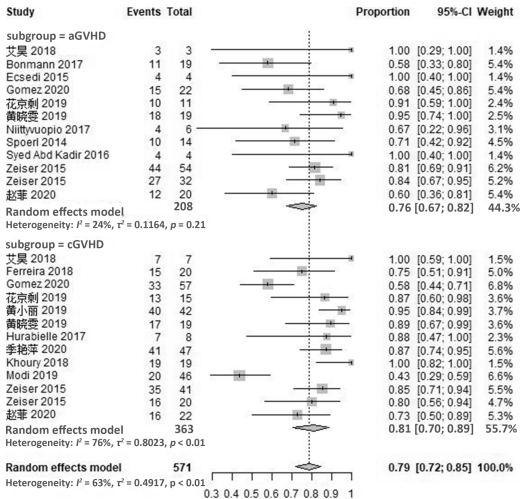


图 1 芦可替尼治疗 SR-GVHD 患者的 ORR

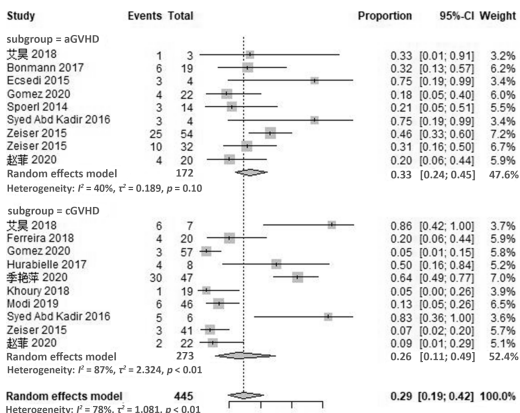


图 2 芦可替尼治疗 SR-GVHD 患者的 CR 率

2.2.5 不良反应分析 文献报道中芦可替尼的不良反应主要包括血液学不良反应及感染。因此, 对芦可替尼的主要不良反应发生率进行计算, 发现使

用芦可替尼后骨髓抑制(血细胞减少)、巨细胞病毒感染及其他感染的不良反应率增加, 血细胞减少发生率为 17% (95%CI 10%~28%) (图 4a), 其中贫血及血小板减少最为多见, 也有中性粒细胞减少的病例; 巨细胞病毒感染发生率为 21% (95%CI 15%~29%) (图 4b), 其他感染发生率为 18% (95%CI 9%~33%) (图 4c), 包括肺部细菌、真菌感染及败血症等。

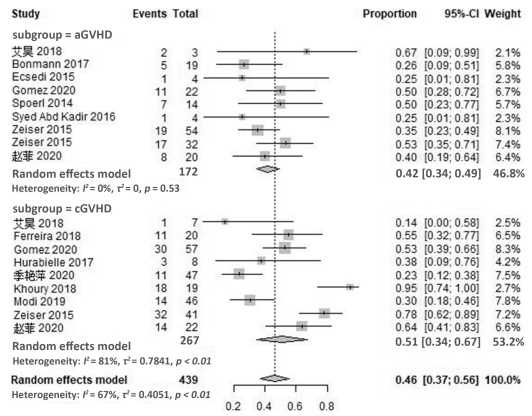
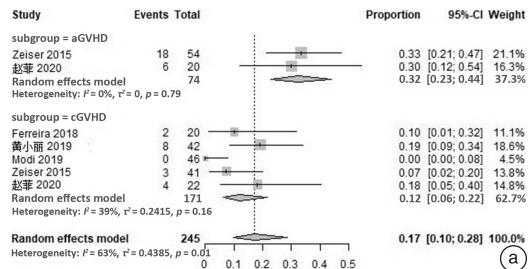
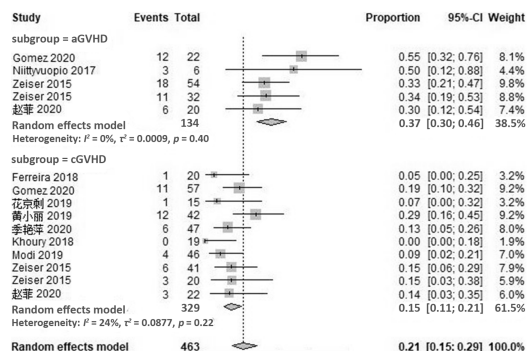


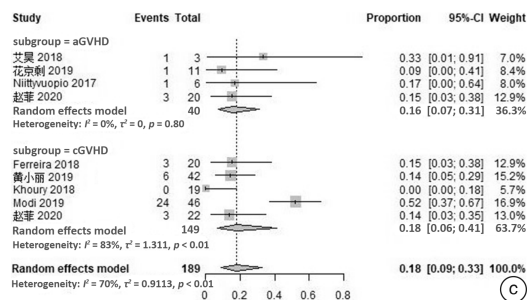
图 3 芦可替尼治疗 SR-GVHD 患者的 PR 率



(a)



(b)



(c)

图 4 使用芦可替尼患者的不良反应发生率

a: 血细胞减少; b: 巨细胞病毒感染; c: 其他感染。

3 讨论

随着移植数量的增加,SR-GVHD 二线治疗的研究也在不断增加。先前研究报道的霉酚酸酯治疗 SR-GVHD 的疗效不足 50%^[25]。Yalniz 等^[26]报道的一项 meta 分析评估了 GVHD 的二线治疗药物英夫利昔单抗在 SR-aGVHD 患者中的疗效,结果显示 4 周时 ORR 为 40%,8 周时 ORR 为 23%;而 De Jong 等^[27]通过对接受依那西普二线治疗 SR-aGVHD 的回顾性分析发现,二线药物依那西普治疗 SR-aGVHD 的 ORR 为 53%。这些二线治疗并不能达到满意的效果,在治疗后严重感染等发生率高。

自从 2014 年 FDA 批准芦可替尼用在中风险或者高风险原发性骨髓纤维化的治疗以来,已有多项针对芦可替尼的机制和临床研究,在控制 GVHD 方面,Spoerl 等^[28]最先在小鼠 GVHD 模型实验研究中发现有效。随后国内外多家研究中心通过使用芦可替尼治疗 SR-GVHD 证实了其疗效。一项多中心、随机的 2 期试验正在开展,旨在比较芦可替尼和最佳可用治疗(BAT)在 SR-aGVHD 中的疗效(NCT02396628)^[29]。本研究利用 meta 分析方法系统评价了芦可替尼治疗 SR-a/cGVHD 的疗效和安全性,结果显示芦可替尼作为一种治疗方法表现出较好的疗效,有 79% 的患者获得了总体反应,SR-aGVHD、SR-cGVHD 分别为 76%、81%,优于其他二线治疗药物。Abedin 等^[30]报道的一项回顾性研究显示,芦可替尼治疗的 SR-aGVHD 和 SR-cGVHD 患者中,分别有 84% 和 63% 达 CR 或 PR,也证实了芦可替尼治疗 SR-aGVHD/cGVHD 的疗效。最近的一项 meta 分析发现^[31],芦可替尼治疗 SR-GVHD 的总体反应率高,在 SR-aGVHD、SR-cGVHD 患者中分别为 77%、81%,与本研究结果一致。说明芦可替尼治疗 SR-GVHD 的有效性和安全性同样适用于我国。因此,芦可替尼在 SR-GVHD 的挽救治疗中显示出较大的前景,并已经获得美国 FDA 批准用于 SR-aGVHD 的治疗^[32]。目前,芦可替尼用于 SR-GVHD 开始治疗的时机、给药剂量、疗效评价时间及给药疗程并没有统一的标准,仍需大样本的随机临床研究探索,为今后临床规范使用芦可替尼治疗 SR-GVHD 提供依据。本研究显示,芦可替尼治疗后骨髓抑制(主要为贫血、血小板减少)发生率为 17%,巨细胞病毒再激活率在 SR-aGVHD 和 SR-cGVHD 患者中分别为 37%、15%,肺炎等其他感染发生率分别为 16%、18%,与文献报道相似^[17,21],提示在临床使用芦可替尼治疗时需要监测血常规、巨细胞病毒拷贝数及炎症指标等,及时调整治疗。

本次 meta 分析的局限性在于:①由于纳入的

研究中没有单独报道 GVHD 发生风险的不同因素结果,无法评估这些重要因素的影响;②所纳入的研究报道总生存期的较少,所以未能进行总生存期的评估,将来的研究需要进一步探讨总生存期。

综上,芦可替尼可有效治疗 SR-GVHD,尤其是对 SR-cGVHD 患者,其远期总生存期仍需进一步随访观察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(2): e157-e167.
- [2] Jaglowski M, Blazar BR. How ibrutinib, a B-cell malignancy drug, became an FDA-approved second-line therapy for steroid-resistant chronic GVHD[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(15): 2012-2019.
- [3] Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(11): 1401-1415.
- [4] Assouan D, Lebon D, Charbonnier A, et al. Ruxolitinib as a promising treatment for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease[J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(5): 687-689.
- [5] Modi B, Hernandez-Henderson M, Yang D, et al. Ruxolitinib as Salvage Therapy for Chronic Graft-versus-Host Disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(2): 265-269.
- [6] Khoury HJ, Langston AA, Kota VK, et al. Ruxolitinib: A steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(7): 826-831.
- [7] Bonmann S, Christopeit M, Wolschke C, et al. Ruxolitinib plus Extracorporeal Photopheresis(ECP) may increase response in steroid refractory acute graft-versus-host disease(aGVHD)[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52: 304-305.
- [8] Ecsedi M, Gerull S, Medinger M, et al. Efficacy of ruxolitinib in the treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease[J]. *Praxis*, 2015, 104: 163-164.
- [9] Ferreira AM, Pontes da Silva CA, Pereira AD, et al. Ruxolitinib in steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: experience of a single center[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(4): 503-506.
- [10] Escamilla Gómez V, García-Gutiérrez V, López Corral L, et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(3): 641-648.

- [11] Hurabielle C, Sicre de Fontbrune F, Moins-Teisserenc H, et al. Efficacy and tolerance of ruxolitinib in refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177(5): e206-e208.
- [12] Lupo-Stanghellini MT, Corti C, Guggiari E, et al. Promising efficacy and safety profile of ruxolitinib in highly pre-treated chronic GvHD patients[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52:301.
- [13] Niittyvuopio R, Heiskanen J, Lindstrom V, et al. Ruxolitinib treatment for corticosteroid-resistant acute intestinal GVHD[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52:306.
- [14] Poyatos-Ruiz LL, Vega-Coca MD, Flores-Moreno S, et al. Off-label use of ruxolitinib in refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Value Health*, 2016, 19(7): A576.
- [15] Spoerl S, Maas-Bauer K, Verbeek M, et al. Response to JAK 1/2 inhibition in patients with corticosteroid-refractory acute graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2014, 124(21): 3934.
- [16] Syed Abd Kadir S, Wolschke C, Ayuk F, et al. JAK-inhibition to treat steroid-refractory acute and chronic graft versus host disease(SR-GVHD)-a single center experience[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51: S381.
- [17] Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. Treatment of corticosteroid-refractory graft-versus-host disease with ruxolitinib in 95 patients[J]. *Blood*, 2015, 126(23): 858.
- [18] Zeiser R, Lengerke C, Spoerl S, et al. High response rates in patients treated with ruxolitinib for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease: Analysis including 13 transplant centers [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50: S22.
- [19] 艾昊, 符粤文, 王勇奇, 等. 芦可替尼挽救性治疗难治性急慢性移植物抗宿主病的疗效及安全性观察[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(12): 1026-1029.
- [20] 花京剩, 黄晓雯, 仇惠英. 低剂量芦可替尼在 26 例移植后急慢性移植物抗宿主病中的临床疗效和不良反应观察[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(11): 855-859.
- [21] 赵菲, 王佳丽, 施圆圆, 等. 芦可替尼挽救性治疗激素难治性移植物抗宿主病: 一项单中心回顾性分析[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(1): 18-24.
- [22] 黄晓雯, 鲍协炳, 仇惠英, 等. 小剂量芦可替尼治疗 38 例急慢性移植物抗宿主病的疗效观察[J]. *中华器官移植杂志*, 2019, 40(12): 749-752.
- [23] 季艳萍, 汤宝林, 朱小玉, 等. 芦可替尼挽救性治疗慢性移植物抗宿主病的效果及安全性[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(16): 1235-1239.
- [24] 黄小丽, 刘林, 袁忠涛, 等. 芦可替尼对慢性移植物抗宿主病患者的疗效及安全性研究[J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(23): 2290-2295.
- [25] Hattori K, Doki N, Kurosawa S, et al. Mycophenolate mofetil is effective only for involved skin in the treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(2): 319-321.
- [26] Yalniz FF, Hefazi M, McCullough K, et al. Safety and efficacy of infliximab therapy in the setting of steroid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23: 1478-1484.
- [27] De Jong CN, Saes L, Klerk CPW, et al. Etanercept for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a single center experience [J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0187184.
- [28] Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2014, 123: 3832-3842.
- [29] von Bubnoff N, Ihorst G, Grishina O, et al. Ruxolitinib in GvHD (RIG) study: A multicenter, randomized phase 2 trial to determine the response rate of Ruxolitinib and best available treatment (BAT) versus BAT in steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGvHD) (NCT02396628) [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1132.
- [30] Abedin S, McKenna E, Chhabra S, et al. Toxicity, and Infectious Complications in Ruxolitinib-Treated Patients with Corticosteroid-Refractory Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Cell Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(8): 1689-1694.
- [31] Hui L, Qi L, Guoyu H, et al. Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Rev Hematol*, 2020, 13(5): 565-575.
- [32] Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, et al. FDA approval summary: ruxolitinib for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease[J]. *Oncologist*, 2020, 25(2): e328-e334.

(收稿日期: 2020-12-26)