

DOI: 10.19538/j.ek2018120602

造血干细胞移植治疗重型β地中海贫血 儿科专家共识



广东省地中海贫血防治协会
《中国实用儿科杂志》编辑委员会

执 笔: 刘四喜, 江 华

制定专家(按姓氏笔画排序): 王 丽(中国人民解放军第九二三医院), 王三斌(中国人民解放军昆明总医院), 方建培(中山大学孙逸仙纪念医院), 冯晓勤(南方医科大学南方医院), 何岳林(南方医科大学南方医院), 江 华(广州市妇女儿童医疗中心), 李志光(香港中文大学威尔斯亲王医院), 李春富[南方春富(儿童)血液病研究院], 刘四喜(深圳市儿童医院), 朱易萍(四川大学华西第二医院), 吴学东(南方医科大学南方医院), 陈 纯(中山大学附属第七医院), 徐宏贵(中山大学孙逸仙纪念医院), 赖永榕(广西医科大学第一附属医院)

中图分类号: R72 文献标志码: C

【关键词】 造血干细胞移植; 重型地中海贫血; 儿童; 治疗

Keywords hematopoietic stem cell transplantation; thalassemia major; child; treatment

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是目前临床治愈重型β地中海贫血(β-thalassemia major, TM, 简称地贫)的惟一方法, 但目前国内外尚无 HSCT 治疗 TM 的临床指南或共识。为促进我国 HSCT 在儿童TM治疗领域的发展, 广东省地贫防治协会、《中国实用儿科杂志》编辑委员会结合国内主要移植中心的数据和国内外相关资料, 在广泛征求国内专家意见基础上, 最终达成了 HSCT 治疗TM中国儿科专家共识。

1 HSCT 适应证

HSCT适用于TM; 对依赖输血的其他类型地贫如血红蛋白E(Hb E)病、血红蛋白H(Hb H)病、β地贫复合Hb E等, 也可根据实际情况开展。

2 移植前危险因素

移植年龄大小与病程长短、铁负荷、器官损伤程度有关, 患儿年龄≥7岁和肝右肋下≥5 cm是移植的高危因素, 因此, 2~6岁是接受HSCT较佳年龄^[1]。既往国际通行的地贫移植前危险因素评分

是Pesaro评分, 根据有无肝肿大、肝纤维化和铁螯合剂应用史分为3个危险度。我国TM患者绝大多数属于Ⅱ度及以上, Ⅰ度较少。因肝活检为侵入性操作, 故Pesaro分级方案在我国的应用有一定局限。南方医科大学南方医院儿科运用新的疾病分层方法(表1), 采用NF-08-TM地贫移植方案, 取得了良好的移植效果^[2]。

表1 NF-08-TM移植方案疾病分层

分级	铁蛋白(μg/L)	肝肿大	年龄(岁)
Ⅰ	< 3000	< 肋下 2.5 cm	< 4
Ⅱ	3000 ~ 5000	肋下 2.5 ~ 4.0 cm	4 ~ 8
Ⅲ	> 5000	> 肋下 4.0 cm	> 8

3 移植供体选择

骨髓、外周血造血干细胞和脐带血均可作为造血干细胞来源。根据造血干细胞来源, HSCT分为骨髓移植(bone marrow transplantation, BMT)、外周血造血干细胞移植(peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)和脐血移植(umbilical cord blood transplantation, UCBT)。接受同胞UCBT的移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)发生率低于BMT, 而PBSCT慢性GVHD的风险相

通讯作者: 李春富, 电子信箱: chunfugzn@126.com; 吴学东, 电子信箱: xuedongwu@163.com

对最高^[3-4]。

供者选择顺序是HLA全相合同胞→HLA全相合非同胞→HLA良好相合同胞或非同胞,尤以HLA全相合同胞BMT和PBSCT植入率高,而UCBT则应保证一定阈值的有核细胞数和CD34⁺细胞数^[1]。针对无HLA全相合/良好相合供者的TM患者,有经验的移植中心可谨慎开展单倍体移植的临床研究。

3.1 HLA全相合同胞供者和非血缘供者 随着HLA高分辨检测和移植技术的进步,HLA全相合的非血缘供者与同胞供者HSCT疗效相当。南方医科大学南方医院儿科、广州市妇女儿童医疗中心、深圳市儿童医院和四川大学华西第二医院儿科共总结了224例同胞PBSCT,中位随访时间4年,显示OS、EFS和植入失败率分别为95.9%、95.5%和1.4%。中山大学孙逸仙纪念医院儿科总结50例非血缘供者移植,中位随访时间3年,总生存率(OS)、无事件生存率(EFS)和植入失败率分别为94%、92%和2%。广西医科大学第一附属医院总结53例非亲缘PBSCT,2年OS、TFS和植入失败率分别为92.0%、90.1%和1.9%。

3.2 UCBT 近年来,临床研究显示HLA全相合同胞UCBT与BMT疗效相当。脐血含有更多的造血干/祖细胞,且具有更高的增殖潜能,但有核细胞数量有限,故存在植入失败率高、移植后造血恢复及免疫重建延迟等问题。脐血总有核细胞(total nucleated cells, TNC)、CD34⁺细胞数是UCBT后造血和免疫恢复以及最终移植效果的决定性因素。南方医科大学南方医院儿科与深圳市儿童医院于2010年6月至2016年12月年共为35例TM(年龄1~7岁,中位年龄4岁)给予同胞全相合UCBT,输注TNC和CD34⁺细胞的中位数分别为9.38(2.73~18.91)×10⁷/kg和6.5(0.5~15.59)×10⁵/kg,1例出现原发性排斥,1例在移植后1个月因肺部感染导致呼吸及心力衰竭而死亡,5年OS为97%,EFS为94%。与同胞全相合UCBT相比,无关供者UCBT疗效不够理想,多项临床研究显示其5年EFS<80%^[5-6]。

3.3 单倍体移植 随着技术的进步,单倍体移植也取得重大进展。在单倍体相合同胞中,建议选择顺序为:同胞、父亲、母亲及其他旁系亲属。深圳市儿童医院和南方医科大学南方医院儿科采用单倍体加接无关脐血互补移植(NF-14-TM)治疗77例TM患者,中位随访时间2年,其中1例死亡、

1例原发性植入失败,4年OS 98.7%、TFS 97.4%和TRM 1.3%;需要注意的是,其中1例无关脐血植入的病例在36个月后植入脐血发生癌变,经治疗后白血病痊愈,患儿恢复至重型地贫状态。泰国一项多中心研究报道了31例TM单倍体移植,其中1例死亡,2例植入失败,9例Ⅱ度aGVHD,5例轻度cGVHD,2年EFS为93.5%^[7]。

3.4 混合移植 为解决造血干细胞数量有限的问题,目前已有联合脐血、外周造血干细胞及骨髓等进行混合移植。广西医科大学第一附属医院比较脐血联合骨髓移植和外周造血干细胞联合骨髓移植的疗效,两组的植入失败率均为1.0%,但2年OS(86.5% vs 98.0%)、TFS(86.5% vs 97.0%)和Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生率(1.0% vs 15.5%)差异有统计学意义。

4 移植预处理方案

一项国际多中心、回顾性研究显示,在2000年1月至2016年12月期间,来自中国、印度、美国等多个移植中心共1110例TM接受HSCT治疗,结果显示,包含TT的CY/BU/TT/FLU方案显著优于不含TT的BU/CY/FLU、BU/CY等方案;由南方医科大学南方医院儿科、广州市妇女儿童医疗中心、深圳市儿童医院和四川大学华西第二医院儿科等四家中国移植中心共完成596例移植(占53.7%),中位随访时间52个月,OS、TFS分别为94.6%和91.6%,结果优于美国及印度的移植中心。

4.1 骨髓预处理方案 意大利Pesaro移植中心经典预处理方案由白消安(busulfan, BU)和环磷酰胺(cyclophosphamide, Cy)组成:Ⅰ度和Ⅱ度采用BU 14 mg/kg和Cy 200 mg/kg;Ⅲ度的Cy剂量减至120 mg/kg或160 mg/kg;4岁以下患者加用塞替派(thiotepa, TT)10 mg/kg;17岁以下的Ⅲ度TM患者采用超高剂量输血以维持Hb在140~150 g/L, -45 d(表示移植前45 d,下同)起予羟基脲30 mg/(kg·d)和硫唑嘌呤3 mg/(kg·d)骨髓, -17~-13 d氟达拉滨(fludarabine, Flu)20 mg/(m²·d), -10~-7 d Bu 14 mg/kg(总量), -6~-3 d Cy 40 mg/(kg·d)。

目前国内常用的TM移植预处理方案见表2,其中NF-08-TM移植方案即Bu+Cy+Flu+TT, Cy前置具有创新性^[2]。

4.2 减低强度预处理方案 多项研究表明,对于免疫功能正常的地贫患者,减低预处理剂量很难获得稳定的供者植入状态;而Ⅲ度TM患者,由于

表2 TM移植预处理方案

预处理方案	药物名称	总剂量	应用时间(d)
NF0-8-TM方案	Cy	50~60 mg/(kg·d)	-10、-9
	Flu	40 mg/(m ² ·d)	-8~-4
	TT	10 mg/kg	-5
	Bu	2.8~4.4 mg/(kg·d), 静滴	-8~-6
	Azathioprine	3 mg/(kg·d)	-45开始
Flu+Bu+Cy+ATG	Hu	30 mg/(kg·d)	-5开始
	Flu	150 mg/m ²	-12~-10
	Bu	12.8~16.0mg/kg, 静滴	-9~-6
	Cy	200 mg/kg	-5~-2
	ATG	10 mg/kg	-5~-2
Bu+Cy+Flu+ATG	Hu	20 mg/(kg·d)	3个月前开始
	Bu	12.8 mg/kg, 静滴	-9~-6
	Cy	200 mg/kg(Ⅰ、Ⅱ度) 180 mg/kg(Ⅲ度)	-5~-2
	Flu	150 mg/m ²	-7~-3
	ATG	11.25 mg/kg	-5~-2

注: Azathioprine: 硫唑嘌呤; ATG: 抗胸腺细胞球蛋白; -10 d 表示移植前10 d, 余同

移植排斥率高和预处理相关毒性大, 适用于减低强度的预处理方案。2014年泰国移植中心对22例>10岁的Ⅲ度TM患者采用减低强度预处理方案: -56~-52 d和-28~-24 d分别给予5 d Flu 40 mg/(m²·d)和地塞米松25 mg/(m²·d), -10~-15 d予Flu 35 mg/(m²·d), -10~-7 d予Bu 130 mg/(m²·d), -4~-2 d予ATG 1.5 mg/(kg·d); 结果显示DFS为90%, 无一例移植排斥反应, 移植相关并发症发生率也较低^[8]。

4.3 单倍体移植预处理方案 目前单倍体移植在TM治疗领域仍属探索性治疗, 仅推荐有经验的移植中心谨慎开展。国内多个中心采用NF-14-TM即单倍体加接无关脐血互补移植方案: -10~-8 d ATG 1.5 mg/(kg·d), -7 d Cy 50 mg/(kg·d), -6~-4 d Bu 3.2~4.0 mg/(kg·d), -3 d TT 10 mg/kg, -6~-2 d Flu 40 mg/(m²·d), +3~+4 d Cy 50 mg/(kg·d); d 0/1 输注骨髓和(或)外周血造血干细胞, 单个核细胞数>20×10⁸/kg; d 6输注无关脐血; d 6起给予FK506联合MMF预防GVHD。

5 移植相关主要并发症诊断与处理

5.1 GVHD GVHD分为急性和慢性。NIH共识根据GVHD发生时间和临床表现, 将aGVHD分为经典aGVHD(临床表现为GVHD, 发生在移植后或供者淋巴细胞输注后100 d内)和持续、反复或晚期aGVHD(临床表现与经典型aGVHD相同, 但发

生在移植后或供者淋巴细胞输注后100 d, 经常与减停免疫抑制剂有关), 将cGVHD分为经典cGVHD和aGVHD与cGVHD重叠综合征。

TM移植后的GVHD预防多采用ATG、环孢素或他克莫司联合短程MTX方案; 术后维持环孢素血药浓度(200±50) mg/L或他克莫司血药浓度(10±5) μg/L较为合适; 如无GVHD表现, 移植术后6~9个月起缓慢给予环孢素或他克莫司减量, 至术后12~18个月停用。针对GVHD的一线治疗药物仍是糖皮质激素如甲泼尼龙[起始剂量1~2 mg/(kg·d)], 可与环孢素、MMF等联合使用。当一线治疗无效时, 可酌情选择西罗莫司、舒莱、ATG、美罗华、芦可替尼、间充质干细胞等。

5.2 肝静脉闭塞病(hepatic veno-occlusive disease, VOD) 又称肝窦间隙阻塞综合征, 是放疗或化疗后出现的肝脏毒性综合征, 发病机制尚不清楚。VOD典型症状为肝脏肿大、体重增加和黄疸, 症状和体征常出现于-3 d~+20 d, 包含Cy的预处理方案如BuCy和Cy/TBI等方案较其他方案如Bu/Mel/TT更早发生, 可导致多器官功能衰竭, 病死率为5%~10%, 多器官衰竭涉及到肾、心脏和肺。VOD的诊断采用下列标准之一(表3)。

表3 VOD诊断标准

Jones-Hopkins 标准	Mcdonald-Seattle 标准
移植后第21 d内, 高胆红素血症(≥20 mg/L)并具有下列情况中任意2种:	移植后第28 d内, 具有下列情况中任意2种:
1. 肝肿大	1. 肝肿大或右上腹痛
2. 腹腔积液	2. 高胆红素血症(≥20 mg/L)或黄疸
3. 体重增加(≥基础体重的5%)	3. 因体液增加导致的突然体重增加(>基础体重的2%)

VOD的预防可采用肝素100~200 U/(kg·d)至术后+20 d, 熊去氧胆酸12 mg/(kg·d)至术后3个月。VOD的治疗除可应用肝素和熊去氧胆酸外, 可酌情给予免疫抑制剂减量, 应注意维持Hb≥100 g/L、血小板(PLT)≥50×10⁹/L、血清白蛋白>30 g/L, 每日监测体重、限制静脉输液量≤50 mL/(kg·d)、保持出量大于入量, 必要时利尿。对于重度VOD的治疗, 可使用去纤核苷酸(defibrotide, DFT): 初次剂量为6.25 mg/kg, 后续剂量增加至7.5 mg/kg(第二剂)、10 mg/kg(第三剂)、12.5 mg/kg(第四剂), 然后每次予15 mg/kg维持, 每6 h 1次; 治疗时间为14 d, 但可根据临床实际延

长或缩短使用时间。

5.3 出血性膀胱炎(hemorrhagic cystitis, HC) 常引起血尿和泌尿道刺激症状,严重者发生尿路梗阻和肾功能衰竭。根据HC发生时间,可分为早发型(EOHC)和迟发型(LOHC)两种。EOHC多发生于预处理期间或预处理后72 h内,主要与预处理放化疗损伤有关。LOHC多发生于HSCT 2周后,多与感染相关,尤其以巨细胞病毒和BK病毒(BKV)感染关系最为密切。根据血尿程度,HC临床分级如下:Ⅰ度,镜下血尿;Ⅱ度,肉眼血尿;Ⅲ度,肉眼血尿伴血块;Ⅳ度,血块梗阻尿道,严重者出现肾功能衰竭。

CTX导致的EOHC,美司钠联合水化、碱化等措施可取得良好的预防效果,但目前针对LOHC尚无有效预防手段。HC的治疗以对症支持为主,可给予水化、碱化及PLT输注维持 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$,辅以654-2或奥西布宁解痉、吗啡镇痛,尽量避免使用止血药物,酌情加減免疫抑制剂;对于BKV感染相关的HC,可全身应用或膀胱内注射西多福韦或唑诺酮类药物。Ⅲ~Ⅳ度HC可行耻骨上膀胱切开造瘘以持续膀胱灌洗,膀胱灌洗液可应用生理盐水、呋喃西林、前列腺素E₂、雌激素、重组Ⅶa因子等。如上述方法仍未能控制症状,可考虑手术或介入治疗。

5.4 植入功能不良(poor graft function, PGF) 发生率可达5%~27%,是指HSCT术后28d以上仍存在中性粒细胞缺乏(中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$)及PLT减少($PLT < 20 \times 10^9/L$),伴或不伴Hb下降,并持续至少2周。PGF与植入失败合称为移植后骨髓造血衰竭综合征,PGF嵌合率检查为完全供者嵌合,可与植入失败相鉴别。移植后获得造血细胞植活后再出现PGF者为继发性PGF,从未获得造血细胞恢复者为原发性PGF。

PGF的治疗目前尚无统一标准,可使用糖皮质激素、供者淋巴细胞输注、分选的CD34⁺细胞输注、去甲基化药物、间充质干细胞等。原发性PGF的疗效明显差于继发性PGF,提示原发性与继发性PGF在机制上可能存在差异,继发性PGF可能与移植后GVHD、感染、药物等因素有关,而原发性PGF可能与原发病或宿主造血微环境受损有关。

6 移植后嵌合状态监测

6.1 移植后监测 移植后监测供者基因嵌合率对

预测移植排斥及移植失败有重要的临床意义,检查频率可为细胞植入后3个月每周监测,以后每月或每3个月进行监测,直到移植后2年。TM移植后混合嵌合现象很常见,并不意味着移植失败,TM移植后其中9%~10%患者表现为持续的嵌合状态,既不需要输血,也无GVHD表现^[9-10]。移植后供者基因嵌合状态分3个水平:嵌合程度1(宿主细胞 $< 10\%$),嵌合程度2(宿主细胞百分比占10%~25%),嵌合程度3(宿主细胞百分比 $> 25\%$)。宿主残余造血干细胞比例升高会增加移植物排斥的风险,当超过25%时TM患者中96%出现移植物排斥。对嵌合程度2的患者,可减停免疫抑制药物;嵌合程度3的患者,可应用供者淋巴细胞输注,如治疗后无反应,还可予Flu预处理后输注供者外周血造血干细胞^[9-11]。

6.2 移植后长期管理 移植术后感染依然是严重威胁患儿生存的主要问题,应加强对患儿及其家属的健康宣教,出现感染后应尽快到有经验的医疗机构接受诊治。TM移植成功后,仍有很多并发症需要处理,主要包括铁过载、慢性肝炎和肝纤维化、内分泌功能障碍(性腺功能不全、生长发育延迟、甲状腺功能低下、糖尿病等)及继发肿瘤等。

6.2.1 铁过载 铁过载会损伤脏器及加重药物的毒性作用,有铁过载的地贫移植患者均具有祛铁治疗指征,包括放血疗法和铁螯合剂。(1)放血疗法适用于能耐受该治疗且 $Hb \geq 100 g/L$,每2周放血6 mL/kg,当 $Hb < 95 g/L$ 或收缩压低于基础值时,应停止治疗;每次放血前应进行全血细胞计数,每3个月检验肝肾功能,每2个月检测血清铁蛋白(SF)水平;当至少2次 $SF < 1000 \mu g/L$,可停止祛铁治疗,这个过程需要数月至数年。(2)铁螯合剂:当患儿不能耐受放血疗法或难以建立静脉通路时,可选择铁螯合剂。每日皮下注射去铁胺可有效降低铁负荷;口服铁螯合剂包括去铁铜和地拉罗司,由于使用去铁铜可能出现中性粒细胞减少,故应谨慎使用;药物剂量、监测和并发症管理同非移植患者^[12-13]。

6.2.2 肝脏并发症 地贫移植的肝脏并发症与铁过载、HCV感染、肝脏GVHD以及VOD有关。铁过载和HCV感染是移植后肝脏疾病进展的独立危险因素,肝纤维化是发生肝癌的危险因素,有效的祛铁治疗可逆转慢性肝炎甚至肝纤维化。

6.2.3 内分泌功能障碍 内分泌功能障碍与铁过

载、预处理药物毒性、病毒感染以及 cGVHD 有关。糖耐量受损和糖尿病的发生率在 0~9%, 危险因素包括铁过载和糖皮质激素。性腺功能减退影响多达 50% 的患者, 是地贫患者最常见的内分泌失调, 铁过载损伤性腺功能, 大剂量白消安的性腺毒性也是主要因素。7 岁以后接受 HSCT 的患者性腺功能减退症发生率显著增加, 已有多项研究表明早期行 HSCT 的地贫患者可成功受孕^[14-15]。替代治疗和祛铁治疗有助于改善或纠正内分泌功能障碍。

6.2.4 继发肿瘤 TM 在 HSCT 移植后 10~25 年有继发肿瘤的风险, 主要是口腔癌和甲状腺癌, 移植后实体瘤发生的中位时间是 18 年, cGVHD 是实体瘤发生的独立危险因素^[16-17]。常规甲状腺超声检查、治疗 HCV 感染以及祛铁治疗可能降低实体瘤的发生率。

总之, TM 移植疗效受多方面因素影响, 与患者的身体状况、供者选择、预处理方案、移植并发症早期识别与处理等密切相关, 移植术后长期规律随访将有助于改善患者生存质量。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南 [J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(3):186-189.
- [2] LI C, WU X, FENG X, et al. A novel conditioning regimen improves outcomes in beta-thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation [J]. Blood, 2012, 120(19):3875-3881.
- [3] Angelucci E, Matthes-martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel [J]. Haematologica, 2014, 99(5):811-820.
- [4] Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, et al. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling [J]. Blood, 2013, 122(6):1072-1078.
- [5] Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, et al. Unrelated cord blood transplantation for thalassaemia: a single-institution experience of 35 patients [J]. Bone Marrow Transplantation, 2012, 47(1):33-39.
- [6] Shenoy S, Walters MC, Ngwube A, et al. Unrelated donor transplantation in children with thalassemia using reduced-intensity conditioning: the URTH trial [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(6):1216-1222.
- [7] Anurathapan U, Hongeng S, Pakakasama S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for homozygous beta-thalassemia and beta-thalassemia/hemoglobin E patients from haploidentical donors [J]. Bone Marrow Transplantation, 2016, 51(6):813-818.
- [8] 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 Transplantation, 2014, 20(12):2066-2071.
- [9] Andreani M, Nesci S, Lucarelli G, et al. Long-term survival of ex-thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation [J]. Bone Marrow Transplantation, 2000, 25(4):401-404.
- [10] Andreani M, Testi M, Battarra M, et al. Relationship between mixed chimerism and rejection after bone marrow transplantation in thalassaemia [J]. Blood Transfusion Trasfusione, 2008, 6(3):143-149.
- [11] Kropshofer G, Sopper S, Steurer M, et al. Successful management of mixed chimerism after bone marrow transplant in beta-thalassemia major [J]. Am J Hematol, 2016, 91(9):357-358.
- [12] Inati A, Kahale M, Sbeiti N, et al. One-year results from a prospective randomized trial comparing phlebotomy with deferasirox for the treatment of iron overload in pediatric patients with thalassemia major following curative stem cell transplantation [J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(1):188-196.
- [13] Angelucci E, Pilo F. Management of iron overload before, during, and after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major [J]. Ann New York Acad Sci, 2016, 1368(1):115-121.
- [14] See WQ, Tung JY, Cheuk DK, et al. Endocrine complications in patients with transfusion-dependent thalassaemia after haematopoietic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplantation, 2018, 53(3):356-360.
- [15] Santarone S, Natale A, Oliosio P, et al. Pregnancy outcome following hematopoietic cell transplantation for thalassemia major [J]. Bone Marrow Transplantation, 2017, 52(3):388-393.
- [16] Caocci G, Orofino MG, Vacca A, et al. Long-term survival of beta thalassemia major patients treated with hematopoietic stem cell transplantation compared with survival with conventional treatment [J]. Am J Hematol, 2017, 92(12):1303-1310.
- [17] Santarone S, Pepe A, Meloni A, et al. Secondary solid cancer following hematopoietic cell transplantation in patients with thalassemia major [J]. Bone Marrow Transplantation, 2018, 53(1):39-43.

(2018-08-29 收稿)