

再生障碍性贫血异基因造血干细胞移植后并发早期感染的临床研究

毕磊¹ 郭智²

【摘要】 目的 探讨再生障碍性贫血异基因造血干细胞移植后并发早期感染的临床特点。**方法** 回顾性分析解放军某医院血液科2009年1月至2015年12月因再生障碍性贫血接受异基因造血干细胞移植后的65例患者资料, 预处理方案包括环磷酰胺、氟达拉滨和人淋巴细胞免疫球蛋白, 采用骨髓联合外周血干细胞移植, 移植后抗宿主病预防采用联合免疫抑制剂包括环孢素A、氨甲蝶呤和他克莫司等, 观察全部患者毒副反应、早期并发症和无病生存率等。**结果** 随访至2016年2月, 其中60例患者获造血重建, 5例患者移植失败; 移植3个月内共48例患者发生85次感染, 按部位分为口腔15例次、上呼吸道18例次、肺部25例次、腹腔6例次、泌尿系8例次、血液11例次、皮肤及软组织2例次; 按病原学分为70例细菌、7例真菌、8例巨细胞病毒, 因感染死亡10例, 发生急性移植后抗宿主病9例, 死亡4例, 患者总生存率为52.1%。**结论** 再生障碍性贫血患者异基因造血干细胞移植后3个月内感染发生率高, 其中肺部感染及真菌感染预后相对较差。

【关键词】 再生障碍性贫血; 异基因造血干细胞移植; 感染

Clinical study of aplastic anemia with early infection complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Bi Lei¹, Guo Zhi². ¹Department of First Cadre Ward, PLA Army General Hospital, Beijing 100700, China; ²Department of Blood Lymphoma, Shenzhen Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences Tumor Hospital, Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Guo Zhi, Email: guozhi77@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features of early infection with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of aplastic anemia. **Methods** The clinical data of 65 patients with aplastic anemia in the department of People's Liberation Army Hospital from January 2009 to December 2015 were analyzed, retrospectively. The conditioning regimen contained cyclophosphamide, fludarabine and antithymocyte globulin. Cyclosporin A, methotrexate, tacrolimus and so on were used for preventing graft versus host disease. Transplantation method was bone marrow mobilization combined with peripheral blood stem cell transplantation. The adverse reaction, early complications and disease free survival in all patients were analyzed, respectively. **Results** Following up to February 2016, 60 patients received hematopoietic reconstitution and 5 patients got failed transplantation. Total of 48 patients experienced 85 times infections within three months after transplantation, according to the location of infections, there were 15 case-times with oral cavity infection, 18 case-times with upper respiratory tract infection, 25 case-times with lung infection, 6 case-times with abdominal cavity infection, 8 case-times with urinary infection, 11 case-times with blood infection, 2 case-times with skin and soft tissue infection. According to etiology, 70 cases were with bacteria infection, 7 cases were with *fungi* infection, 8 cases were with cytomegalovirus infection, and 10 cases of death were due to infection. There were 9 cases with acute graft versus host disease, 4 cases died, with overall survival rate as 52.1%. **Conclusions** The rates of infectious complications for patients of aplastic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation were high within three months, among which lung infection and fungal infection were with poor prognosis.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.03.008

基金项目: 北京市首都临床特色课题 (No. Z151100004015218)

作者单位: 100700 北京, 解放军陆军总医院干一科¹; 518000 深圳市, 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院血液淋巴瘤科²

通信作者: 郭智, Email: guozhi77@126.com

【Key words】Aplastic anemia; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Infection

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是获得性骨髓造血功能衰竭性疾病,尤其重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)是血液系统急危重症性疾病,预后极差^[1],异基因造血干细胞移植(allogeneic hemotocic stem cell transplantation, allo-HSCT)是目前治疗SAA最有效的方法^[2-3],感染是SAA患者移植后最常见和最严重的并发症,是导致患者死亡的主要原因^[4-5],本文回顾性分析解放军某医院血液科2009年1月至2015年12月收治的65例再生障碍性贫血患者allo-HSCT后并发早期感染的临床资料,现报道如下。

资料与方法

一、病例资料

选择2009年1月至2015年12月于解放军某医院行异基因造血干细胞移植患者共65例,其中男性40例,女性25例;年龄2~45岁,中位年龄24.2岁;全部患者均经过骨髓细胞形态学、骨髓病理、染色体核型分析等检查根据国际再生障碍性贫血研究组的诊断标准确诊为SAA^[6],移植方式分为人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型全相合移植(供受者HLA配型10/10相合)35例,配型部分相合移植(供受者HLA配型5/10~10/10相合)30例,供受者间的A、B、C、DR和DQ等位点均进行高分辨分子生物学配型,供者来源为患者亲属53例,为患者的兄弟姐妹或者父母、子女,其中单倍型供者供者均为患者父母或者子女,单倍型移植供受者HLA配型中有一条单倍型相同。供者来源为非血缘的有12例,非血缘供者为中华骨髓库(10例)或者台湾慈济骨髓中心(2例)干细胞捐赠志愿者。移植前均全面检查患者重要脏器功能,均未合并严重的基础疾病、活动性感染及脏器功能衰竭等,均具有移植适应证,移植方案获得医院伦理委员会批准和患者及家属知情同意。

二、预处理方案及移植物抗宿主病的预防

预处理方案采用环磷酰胺、氟达拉滨和人淋巴细胞免疫球蛋白联合治疗方案,具体为氟达拉滨30 mg/m²,移植前第9天~移植前第6天;环磷酰胺50 mg/kg,移植前第5天~移植前第2天;兔抗人胸腺细胞球蛋白5 mg/kg,移植前第4天~移植后第

1天。移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的预防采用环孢菌素A加短程甲氨蝶呤联合霉酚酸酯、他克莫司,若出现GVHD可根据程度轻重加用人淋巴细胞免疫球蛋白、糖皮质激素、CD25单克隆抗体和间充质细胞等。若未发生GVHD则可在移植后约半年逐步减停免疫抑制剂。

三、干细胞动员及采集

移植方式采用骨髓联合外周血干细胞移植,供者接受粒细胞集落刺激因子动员,按照5~10 μg·kg⁻¹·d⁻¹剂量动员,共进行5~6 d;动员后第5天采集供者骨髓混悬液,按照8~12 ml/kg剂量采集骨髓液,第6天血细胞分离机采集供者外周血干细胞,回输时应用流式细胞仪计数采集物中CD34⁺细胞数,确保输注单个核细胞数≥5×10⁸/kg, CD34⁺细胞中位数≥2.0×10⁶/kg。移植0天开始回输骨髓混悬液,移植后第1天回输外周血干细胞悬液。对于ABO血型主要不相合病例,供者骨髓采集后应用羟乙基淀粉分离沉降后再输注给患者。

四、支持治疗

患者移植前均接受全面体检,全面排查口眼耳鼻、呼吸道和肛周等部位潜在感染灶进仓前留置深静脉置管,预处理化疗前洗必泰药浴后进入百级层流病房,采取严格的隔离措施,预处理化疗开始后充分水化、碱化尿液,给予胃肠外营养支持,保证足够的热量、维生素、微量元素及电解质的摄入,并口服肠道消毒剂,复方新诺明预防卡氏肺囊虫病、更昔洛韦预防病毒、伏立康唑片预防真菌感染,若患者出现发热则经验性使用抗菌药物,并收集血、痰、分泌物等进行培养,根据药敏试验结果调整抗菌药物。每周输注免疫球蛋白5~10 g,血红蛋白<70 g/L、血小板<20×10⁹/L时输注红细胞、血小板等成分血,输注的血制品需均经γ射线照射,照射剂量为25 Gy,移植后每天监测患者血常规、生化、离子,每周检测血药浓度、巨细胞病毒(CMV) DNA、真菌1, 3-β-D葡聚糖检测(G试验)/半乳甘露聚糖检测(GM试验)、C-反应蛋白以及降钙素原等。

五、早期感染的诊断

一般来说,在排除药物、输血、过敏等其他非感染因素情况下体温超过38℃均考虑为感染性发热,需要行血、尿、便、痰、分泌物培养,进行感染相关指标的检测,行相关病原学检查及胸腹部

影像学检查以明确感染的性质及部位,移植后早期感染的诊断主要包括以下几方面,①细菌性感染:已明确细菌病原学或者影像学结果,如血培养出细菌诊断为细菌性败血症、肺部感染明确痰液培养出病原菌、培养出细菌,有明确感染部位及体征如咽炎、扁桃体炎等。②真菌性感染:通过影像学特征以及G试验或者GM试验阳性诊断肺部真菌感染,血培养出真菌或病理诊断为侵袭性真菌感染等。③病毒性感染:泌尿系统出现尿急、尿痛及血尿症状,通过检测血清CMV DNA阳性可诊断为CMV病毒血症,如有其他组织器官感染证据可以诊断为CMV病,如CMV肺炎、CMV膀胱炎等。④其他特殊类型感染:如移植后出现卡氏肺囊虫肺炎,通过痰液查出病原菌或者血聚合酶链反应法(PCR)诊断等。

六、植入及随访

植入标准为移植后中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 的首日为粒细胞植入时间,未输注血小板3天以上血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的首日为血小板植入时间。移植后1个月行性染色体核型分析(性别不同者)、DNA指纹图(性别相同者)明确患者造血细胞来源明确,移植后3个月行血型鉴定(血型不合者)。随访至2016年2月,中位随访时间为16.4个月(4~36个月),存活患者随访时间至少超过1年,最长随访时间为36个月,观察全部患者预处理化疗期间毒副反应、移植后早期并发症、植入情况和无病生存率等。

七、数据处理

应用SPSS 12.0统计软件对感染病例发生的次数、时间、部位及类型等方面数据进行处理;并进行随访分析,统计全组患者的总生存率。

结 果

一、造血重建

预处理过程中全部患者均能较好耐受预处理方案,仅发生轻度预处理相关毒性反应,主要表现为恶心、呕吐等消化道反应,预处理期间无肝静脉闭塞综合征、脑出血和脏器功能衰竭等严重并发症。全部患者中,60例患者获造血重建,5例患者移植失败,5例移植失败者中2例放弃治疗、2例行二次移植、1例行三次移植,最终二次移植成功1例、三次移植成功1例,其他3例患者死亡。造血成

功的62例患者中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 和血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的平均时间分别为16.5 d和23.1 d。

二、早期感染分析

移植后早期(3个月内),全部患者均出现过不同程度的发热,其中48例患者明确诊断为移植后早期感染,感染发生率为73.8%,共发生85例次感染,发生时间为移植后30.8 d(1~88 d),其中出现一次感染23例,发生时间为移植后11.8 d(1~75 d);出现两次感染15例,发生时间为移植后39.6 d(18~80 d);出现三次感染8例,发生时间为移植后56.5 d(32~85 d);出现四次感染2例,发生时间为移植后81.5 d(75~88 d)。

按照部位分为口腔感染,共计发生15例次,发生率为31.3%;上呼吸道感染(咽、喉、扁桃体)共计发生18例次,发生率为37.5%;下呼吸发生感染(主要指肺部)共计发生25例次,发生率占全部患者52.1%;腹腔感染(主要指胃肠道)共计发生6例次,发生率为12.5%;泌尿系感染(主要指移植后出血性膀胱炎)共计发生8例次,发生率为16.7%;血液感染(主要指败血症)共计发生11例次,发生率为22.9%;皮肤及软组织感染共计发生2例次,发生率为4.2%。

按照病原学分:细菌感染共计70例次,真菌感染7例次(分别为肺部真菌感染5例次、真菌性败血症2例次),巨细胞病毒感染8例次(出血性膀胱炎8例次),细菌感染共计28例次培养出病原菌,见表1;其他3例肺部真菌感染通过影像学特征以及G试验或者GM试验阳性临床确诊,按照血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第4次修订版)指南^[7],临床诊断肺部侵袭性真菌感染标准需至少1项宿主因素(血液病患者造血干细胞移植后)、1项临床标准(CT检查有影像学特征表现)及1项微生物标准(3- β -D葡聚糖检测或者半乳甘露聚糖检测阳性)。巨细胞病毒感染均经血清CMV DNA阳性确诊,均为巨细胞血症所致出血性膀胱炎。

全部患者均经验性使用广谱抗菌药物,同时查找感染病灶及微生物感染证据,如患者仍持续发热3 d以上可加用糖肽类抗菌药物,按照中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南^[8],移植后粒细胞缺乏期出现发热应初始经验性使用碳青霉烯类抗菌药治疗,如果发热持续3 d以上应加用糖肽类药物,如血培养为球菌,糖肽类药物使用

时间至少2周以上。如仍发热可行经验性抗真菌治疗,如有病原菌培养结果回报应迅速根据药敏试验结果调整抗菌药物治疗。上述患者最终因肺部感染死亡7例,其中4例为真菌性肺炎,其他3例感染菌种未知,因败血症死亡3例,其中2例为真菌性败血症,另1例为耐药大肠埃希菌败血症,出现感染性休克死亡,总计因移植后早期感染死亡共10例,巨细胞病毒感染均能有效控制,其他各部位感染也能得到较好控制,结果表明肺部感染及真菌感染预后相对较差,见表1。

三、其他并发症

全组患者移植后累计发生急性GVHD 9例, GVHD累积发生率为18.8%,中位发生时间为55.2 d (36~85 d);按程度分为Ⅲ度GVHD患者4例,Ⅳ度GVHD患者5例;按部位分发生于肠道者5例,发生于肝脏者4例,最终因急性GVHD死亡4例。发生慢性GVHD患者8例,主要为局限性GVHD,表现为口、皮肤和眼受累。中位发生时间为190 d (100~360 d),累积发生率为16.7%。慢性GVHD均得到有效控制,除常规药物预防GVHD外,还需根据严重程度选择抗GVHD药物进行治疗,移植后发生继发性癫痫患者5例、继发性糖尿病患者10例、继发性高血压患者12例,均未影响患者的长期生存。移植后因发生远期感染

并发症而最终死亡者6例,其中死亡原因为脑膜炎者2例、肺部感染者4例。

四、移植疗效

全部患者治疗结束后开始随访,随访至2016年2月,中位随访时间为16.4个月(4~36个月),存活患者随访时间至少1年以上,最长随访时间为36个月;统计患者的生存情况,患者因植入失败死亡3例、因移植后早期感染死亡10例、因急性GVHD死亡4例、移植后远期感染死亡6例患者,死亡共23例,其余25例存活,患者总生存率为52.1%。

讨 论

随着异基因造血干细胞移植技术的不断完善,造血干细胞移植已成为治疗SAA最有效的方法^[9-12]。既往对于无HLA全相合同胞供者的SAA患者,一线治疗为人淋巴细胞免疫球蛋白联合环孢菌素A的免疫抑制疗法,但治愈率极低、复发率高且显效可能需要半年或更长时间,治疗过程中仍离不开输注成分血以及抗感染等对症支持治疗^[13-14],最终仍不能避免再次使用异基因造血干细胞移植治疗^[15-17]。异基因造血干细胞移植技术显著提高了SAA患者的无病生存率,移植后疗效与感染、GVHD等移植相关并发症减少,因此,分析移植后早期感染对指导临床工作至关重要。感染是影响移植疗效的主要因素,移植过程中应用抗菌药物抗感染治疗的疗效不仅取决于病原体类型和抗菌药物的抗菌谱,更为

表1 48例感染者早期感染情况[例(%)]

项目	例次 (n=85)
发生时间	
移植后30.8 d (1~88 d) 全组	85 (100.00)
移植后11.8 d (1~75 d) 一次感染	23 (27.6)
移植后39.6 d (18~80 d) 二次感染	15 (17.6)
移植后56.5 d (32~85 d) 三次感染	8 (9.4)
移植后81.5 d (75~88 d) 四次感染	2 (2.4)
部位	
口腔	15 (17.6)
上呼吸道	18 (21.2)
肺部	25 (29.4)
腹腔	6 (7.1)
泌尿系	8 (9.4)
血液	11 (12.9)
皮肤及软组织	2 (2.4)
感染性质	
细菌	70 (82.4)
真菌	7 (8.2)
病毒	8 (9.4)

表2 48例感染者早期病原菌感染分类

病原菌分类	例次
细菌	28
肺炎克雷伯菌	6
大肠埃希菌	5
铜绿假单胞菌	4
鲍曼不动杆菌	4
表皮葡萄球菌(血液)	3
阴沟肠杆菌	2
嗜麦芽窄食单胞菌	2
金黄色葡萄球菌	1
肠球菌	1
真菌	4
曲霉菌属	2
酵母样菌	2

重要的是移植后患者机体免疫力的恢复。造血干细胞移植后并发感染有其特殊性和复杂性,临床表现不典型,病原菌培养检出率低,故病原体及感染灶常不明确,但患者感染病情进展快、病死率高,因此,临床医生应根据患者移植后感染的特点制定相应的抗感染诊治策略。

移植治疗SAA的目的为患者造血系统与免疫系统重建,移植后患者的造血功能一般约1个月恢复,免疫功能的重建则需相当长的一段时间。免疫功能重建是指各种免疫效应细胞的恢复,但SAA患者发病时造血功能及免疫功能已十分低下,移植后极易发生各种感染^[18-21]。所有移植后早期感染即移植后3个月内发生的感染,其发生原因可能与移植后患者机体功能仍处于免疫恢复期,细胞免疫、体液免疫功能均十分低下,且移植前进行的大剂量化疗和放疗使患者消化道黏膜功能受损,机体的组织功能亦受到严重损伤,且患者预处理极期中性粒细胞水平接近零,在移植后1个月虽然细胞水平已恢复正常,但免疫球蛋白功能、T淋巴细胞水平均低下,均为极易合并感染的因素^[22]。另一重要因素为患者移植后需长时间服用免疫抑制剂抗GVHD治疗,这也会增加感染的发生率。因此,在移植后3个月发生消化道和呼吸道等部位的感染十分常见,可发生细菌、真菌和病毒等感染。因此,SAA患者移植后极易合并感染,且抗感染治疗的有效性也会受很大影响,患者移植早期感染发生率很高,部分患者无明显临床表现,病原学阳性率低,实验室诊断难度大,但患者病情却迅速进展,故明确SAA患者移植早期感染特点及进行经验性抗感染治疗至关重要,可以显著患者降低移植病死率,为后续移植工作提供宝贵经验。

本组资料中移植后早期共48例患者发生85次感染,按部位分为口腔15例次、上呼吸道18例次、肺部25例次、腹腔6例次、泌尿系8例次、血液11例次、皮肤及软组织2例次,按病原学分为70例细菌、7例真菌、8例巨细胞病毒,因感染死亡10例。相关文献报道^[23]巨细胞病毒感染是移植早期常规发生的感染之一,一般发生在移植后3个月内,但病死率极低,更昔洛韦及膦甲酸钠对移植后治疗CMV感染疗效可靠。移植后发生真菌性败血症亦较常见,相关文献认为病原菌以假丝酵母菌属为主^[24],病死率较高,应进行二级预防性和早期经验性抗真菌治疗^[25]。造血干细胞移植后任何时期均可出现各

种感染,特别是血常规指标恢复前的移植早期,常见的细菌感染以革兰阴性菌感染为主,真菌感染的流行病学也发生了很大转变,念珠菌属中白色念珠菌等感染率降低,而曲霉菌感染明显增加,移植后早期病毒感染发生率较低,主要为细胞病毒感染,但细胞病毒感染与间质性肺炎密切相关,是移植后期患者主要死亡原因之一。合并卡氏肺孢子、结核分枝杆菌以及支原体等少见病原体感染也是干细胞移植后感染常见的致病因素,但相关经验均表明极罕见发生在移植早期。本研究表明再生障碍性贫血移植后3个月内感染发生率高,感染常发生部位为口腔和呼吸道,而肺部感染及真菌感染为移植后常见的严重感染类型,预后相对较差。

参 考 文 献

- [1] Peinemann F, Bartel C, Grouven U. First-line allogeneic hematopoietic stem cell transplantation of HLA-matched sibling donors compared with first-line ciclosporin and/or antithymocyte or antilymphocyte globulin for acquired severe aplastic anemia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 23(7): CD006407.
- [2] 郭智, 刘晓东, 杨凯, 等. allo-HSCT并使用高剂量环磷酰胺诱导免疫耐受治疗重型再生障碍性贫血[J]. *中华器官移植杂志*, 2015, 36(6): 356-361.
- [3] 郭智, 陈惠仁, 刘晓东, 等. 单倍型异基因造血干细胞移植治疗儿童重型再生障碍性贫血[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(15): 1145-1148.
- [4] Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, et al. Bloodstream infection after stem cell transplantation in children with idiopathic aplastic anemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(8): 1145-1149.
- [5] Demiraslan H, Sevim M, Pala Ç, et al. Risk factors influencing mortality related to *Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematology-oncology patients[J]. *Int J Hematol*, 2013, 97(3): 414-420.
- [6] Guinan EC. Diagnosis and management of aplastic anemia[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011(1): 76-81.
- [7] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(8): 704-709.
- [8] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(8): 693-696.
- [9] 郭智, 陈惠仁, 杨凯, 等. 免疫耐受新方法单倍型造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(41): 6683-6687.
- [10] Lee YH, Kim JY, Choi BO, et al. Total lymphoid irradiation based conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in severe aplastic anemia[J]. *Radiat Oncol J*, 2012, 30(4): 165-172.
- [11] Jaiswal SR, Chatterjee S, Mukherjee S, et al. Pre-transplant sirolimus might improve the outcome of haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for patients with severe aplastic anemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(6): 873-875.
- [12] 童春, 郭智, 楼金星, 等. 单倍型异基因造血干细胞移植治

- 疗重型再生障碍性贫血: 回顾性分析[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(36): 5821-5826.
- [13] Pillai A, Hartford C, Wang C, et al. Favorable preliminary results using TLI/ATG-based immunomodulatory conditioning for matched unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric severe aplastic anemia[J]. *Pediatr Transplant*, 2011, 15(6): 628-634.
- [14] Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(10): 1310-1316.
- [15] Esteves I, Bonfim C, Pasquini R, et al. Haploidentical BMT and post-transplant Cy for severe aplastic anemia: a multicenter retrospective study[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(5): 685-689.
- [16] 朱枫, 陈惠仁, 郭智, 等. 第二次异基因造血干细胞移植治疗植入失败的再生障碍性贫血的临床研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(5): 1348-1353.
- [17] Ciceri F, Lupo-Stanghellini MT, Korthof ET. Haploidentical transplantation in patients with acquired aplastic anemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(2): 183-185.
- [18] 郭智, 陈惠仁, 刘晓东, 等. 异基因移植后发生泛耐药鲍曼不动杆菌感染的临床分析[J]. 中华全科医学, 2014, 12(5): 673-675.
- [19] Pilcante J, Rojas P, Ernst D, et al. *Clostridium difficile* infection in Chilean patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2015, 37(6): 388-394.
- [20] 郝新建, 周健, 房佰俊, 等. 异基因造血干细胞移植后带状疱疹的临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2012, 6(3): 221-224.
- [21] 郭智, 陈惠仁, 杨凯, 等. 单倍型异基因造血干细胞移植后患者肺部真菌感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(13): 2999-3001.
- [22] Clay J, Kulasekararaj AG, Potter V, et al. Nonmyeloablative peripheral blood haploidentical stem cell transplantation for refractory severe aplastic anemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(11): 1711-1716.
- [23] 郭智, 陈惠仁, 刘晓东, 等. 异基因造血干细胞移植后发生巨细胞病毒感染的临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(4): 971-974.
- [24] 郭智, 何学鹏, 刘晓东, 等. 异基因造血干细胞移植后发生真菌性败血症的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(4): 709-711.
- [25] 郭智, 何学鹏, 刘晓东, 等. 伏立康唑对造血干细胞移植所致真菌感染二级预防的作用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2011, 5(2): 36-39.

(收稿日期: 2016-11-27)

(本文编辑: 孙荣华)

毕磊, 郭智. 再生障碍性贫血异基因造血干细胞移植后并发早期感染的临床研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(3): 245-250.