

## 异基因造血干细胞移植后中枢神经系统 并发症的临床特征分析

黄欢欢, 胡鸾, 郭晶晶, 李德鹏, 李振宇, 徐开林, 邱婷婷\*

(徐州医科大学附属医院血液内科, 江苏 徐州 221002)

**摘要:目的** 探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后发生中枢神经系统(CNS)并发症的危险因素及对患者生存的影响。**方法** 回顾性分析2018年4月—2021年12月在徐州医科大学附属医院行allo-HSCT的171例患者的临床资料,对发生CNS并发症患者的临床资料进行统计学描述,分析发生CNS并发症的危险因素,并进行生存分析。**结果** 171例allo-HSCT患者中19例发生CNS并发症,中位发生时间为118(3~826)d,其中9例为脑血管并发症(脑出血5例,脑梗死4例),中枢复发2例,中枢感染2例,移植相关血栓性微血管病1例,代谢性脑病1例,慢性中枢神经系统移植物抗宿主病1例,病因不明确3例。临床表现为头痛、癫痫发作及意识障碍等。单因素分析结果显示巨核系及粒系重建情况为allo-HSCT后发生CNS并发症的影响因素( $P<0.05$ );多因素分析结果显示巨核系未重建为allo-HSCT后发生CNS并发症的危险因素( $P<0.05$ );生存分析结果显示发生CNS并发症的患者1年和2年总生存率均低于未发生CNS并发症的患者( $P<0.001$ ),1年和2年无病生存率均低于未发生CNS并发症的患者( $P<0.001$ ),1年和2年非复发死亡率均明显高于未发生CNS并发症的患者( $P<0.001$ )。**结论** 巨核系未重建是allo-HSCT后发生CNS并发症的独立危险因素,发生CNS并发症的患者总生存率及无病生存率显著低于未发生CNS并发症的患者,发生CNS并发症的患者往往预后不良。

**关键词:** 异基因造血干细胞移植;中枢神经系统;并发症;危险因素;生存分析

**中图分类号:** R55 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3882(2024)03-0163-06

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3882.2024.03.002

## Analysis of the clinical features of central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

HUANG Huanhuan, HU Luan, GUO Jingjing, LI Depeng, LI Zhenyu, XU Kailin, QIU Tingting\*

(Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

**Abstract: Objective** To explore the risk factors for central nervous system (CNS) complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and their impact on patient survival. **Methods** The clinical data of 171 patients who underwent allo-HSCT in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from April 2018 to December 2021 were retrospectively analyzed. The clinical data of the above patients who presented CNS complications were statistically described. The risk factors for CNS complications were analyzed, and survival analysis was performed. **Results** CNS complications occurred in 19 of 171 allo-HSCT patients, with a median time to occurrence of 118 (3-826) days, including 9 cases of cerebrovascular complications (5 cases of cerebral hemorrhage and 4 cases of cerebral infarction), 2 cases of central relapses, 2 cases of central infection, 1 case of transplantation associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA), 1 case of metabolic encephalopathy, 1 case of chronic central nervous system graft versus host disease (CNS-cGVHD), and 3 cases with unclear etiology. Clinical manifestations included headache, seizures and impaired consciousness. The results of univariate analysis showed that the reconstruction of megakaryocyte and granulomatous lineages were influencing factors for CNS complications after allo-HSCT ( $P<0.05$ ). According to multivariate analysis, non-reconstruction of megakaryocyte lineage was a risk factor for the development of CNS complications after allo-HSCT ( $P<0.05$ ). The survival analysis indicated that patients with CNS complications had

**基金项目:** 国家自然科学基金(81770223)

\* 通信作者, E-mail: quitt2007@sina.com

significantly lower 1-year and 2-year overall survival (OS) than those without CNS complications ( $P < 0.001$ ). They also showed decreases in 1-year and 2-year disease-free survival (DFS), but increases in 1-year and 2-year non-recurrent mortality (NRM), compared with those without CNS complications ( $P < 0.001$ ). **Conclusions** Non-reconstruction of megakaryocyte lineage is the independent risk factor for CNS complications after allo-HSCT. Patients with CNS complications have significantly decreased OS and DFS compared with those without CNS complications, and patients with CNS complications often have a poor prognosis.

**Key words:** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; central nervous system; complications; risk factors; survival analysis

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗血液系统恶性疾病的重要方法之一,异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)逐年增加,至2022年我国异体造血干细胞移植占70.4%,其中62.6%为单倍体(haplo)移植<sup>[1]</sup>。移植后相关并发症处理非常重要,影响患者的生存。移植患者中枢神经系统(central nervous system, CNS)并发症发生率为14%~45%,是导致移植相关死亡的重要原因之一<sup>[2-3]</sup>。Allo-HSCT后常见的并发症有脑血管事件、复发、移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)、感染等,这些并发症是影响移植成功率的重要因素。allo-HSCT后CNS并发症症状的评估、早期诊断和及时治疗对改善allo-HSCT患者的预后具有重要意义,现对allo-HSCT后发生CNS并发症患者的临床资料进行回顾性分析。

## 1 资料和方法

1.1 临床资料 回顾性收集2018年4月—2021年12月于徐州医科大学附属医院行allo-HSCT的171例患者的临床资料,其中男86例,女85例;年龄5~60岁(中位年龄36岁),年龄 $\leq 14$ 岁24例;基础疾病包括急性髓系白血病80例,急性淋巴细胞白血病29例,慢性淋巴细胞白血病1例,慢性髓系白血病3例,重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)26例,骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)23例,淋巴瘤7例,骨髓纤维化1例,嗜血细胞综合征1例。

### 1.2 移植过程

1.2.1 干细胞来源及供者选择 171例allo-HSCT患者中,外周血来源造血干细胞移植57例,骨髓血来源造血干细胞移植5例,外周造血干细胞联合骨髓移植109例;同胞全相合供者37例,单倍体供者127例,无关供者7例。

1.2.2 移植方案 SAA患者采用氟达拉滨联合减低剂量环磷酰胺(cyclophosphamide, Cy)及抗胸腺细

胞球蛋白(anti-thymocyte globulin, ATG)方案:氟达拉滨 $30 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ,  $-5 \text{ d} \sim -2 \text{ d}$ ( $-n \text{ d}$ 指输注干细胞前 $n$ 天);Cy $30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,  $-5 \text{ d} \sim -2 \text{ d}$ ;ATG $2.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,  $-5 \text{ d} \sim -2 \text{ d}$ 。急性白血病及其他血液系统恶性疾病患者采用改良白消安(busulfan, Bu)/Cy联合或不联合ATG方案:阿糖胞苷 $4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ,  $-10 \text{ d} \sim -9 \text{ d}$ ;Bu $3.2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,  $-8 \text{ d} \sim -6 \text{ d}$ ;Cy $1.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ,  $-5 \text{ d} \sim -4 \text{ d}$ ;司莫司汀 $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ ,  $-3 \text{ d}$ ;ATG $2.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,  $-5 \text{ d} \sim -2 \text{ d}$ 。造血重建标准:连续3d外周血中性粒细胞绝对计数 $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 为粒系造血重建;血小板计数 $> 20 \times 10^9/\text{L}$ ,且连续7d不依赖血小板输注为巨核系造血重建。植入失败可分为原发性植入失败和继发性植入失败。原发性植入失败指以外周血干细胞或骨髓干细胞作为移植物来源移植后28d未达植入状态,或以脐带血干细胞来源移植后42d未达植入状态者;而继发性植入失败指达到成功植入标准后再次出现三系中至少两系的血细胞下降或丢失供受者嵌合状态<sup>[4]</sup>。GVHD的预防:多数患者采用环孢素A(cyclosporine A, CsA)联合短程甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)及吗替麦考酚酯(mycophenolate, MMF)为主的方案预防GVHD。少数患者采用他克莫司联合MTX及MMF预防GVHD。

### 1.3 CNS并发症的预防及诊断

1.3.1 CNS并发症的预防 白血病患者移植前行腰椎穿刺脑脊液检查(包括脑脊液常规、生化、流式细胞学检查),同时进行鞘内注射(地塞米松+阿糖胞苷+MTX)预防CNS白血病;移植期前使用阿昔洛韦预防病毒感染,伏立康唑预防真菌感染,定期监测CsA血药浓度,及时调整用药剂量。Bu有神经系统的毒性,主要表现为癫痫、幻视等,预处理方案中含Bu的患者常规予以苯妥英钠预防癫痫发生。通过观察患者临床症状(如抽搐、意识障碍、头痛等),结合相关实验室检查及CT、MRI等影像学检查,血培养、脑脊液检查、脑电图检查等对CNS并发症进行诊断和鉴别。

1.3.2 慢性中枢神经系统移植物抗宿主病(CNS-cGVHD)诊断标准 ①合并其他系统GVHD(如肝、肺);②中枢神经系统症状无法用其他疾病解释;③相应的脑部MRI影像学改变;④脑脊液异常;⑤对免疫抑制治疗有效<sup>[5]</sup>。

1.3.3 移植相关血栓性微血管病(TA-TMA)诊断标准 ①乳酸脱氢酶(LDH)超过正常值上限;②蛋白尿(随机尿蛋白超过正常值上限或随机尿蛋白/肌酐 $\geq 2$  mg/mg);③高血压(年龄 $< 18$ 岁:血压高于同年龄、性别和身高的健康人群血压正常参考值的上限;年龄 $\geq 18$ 岁:血压 $\geq 140/90$  mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa);④新发的小血小板减少(血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 或血小板计数较基线水平减少 $\geq 50\%$ );⑤新发的贫血(血红蛋白值低于正常参考值下限或输血需求增加);⑥微血管病变证据(外周血中存在破碎红细胞或组织标本的病理学检查结果提示微血管病);⑦终末补体活化(血浆sC5b-9值高于健康人群正常值上限);组织活检有微血栓证据或满足以上7项实验室或临床指标中的5项可诊断TA-TMA<sup>[6-7]</sup>。

1.3.4 脑血管并发症、CNS复发和CNS感染 主要依据患者临床表现、血培养、脑脊液检查、CT、MRI及脑电图等检查明确诊断。

1.4 统计学处理 采用IBM SPSS 25.0统计学软件进行数据分析,采用 $\chi^2$ 检验进行单因素分析,再将 $\chi^2$ 检验中有统计学差异的指标进行多因素logistic回归分析;总生存(overall survival, OS)、无病生存(disease-free survival, DFS)、非复发死亡(non-recurrent mortality, NRM)采用Kaplan Meier法分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 发生CNS并发症患者的临床特征 在171例allo-HSCT患者中,发生CNS并发症的患者19例(11.1%),其中男13例,女6例。年龄为12~60(中位数35)岁,年龄 $\leq 14$ 岁3例(15.8%)。发生时间3~826(中位数118)d,其中发生在30d内的4例(21.1%),分别为脑出血2例,病因不明2例;发生在30~100d的5例(26.3%),分别为脑出血1例,脑梗死2例,GVHD 1例,代谢性脑病1例;发生在100~180d的5例(26.3%),分别为脑梗死1例,中

枢感染2例,TA-TMA 1例,病因不明1例;发生在180~360d的3例(15.8%),分别为脑出血2例,中枢复发1例;其余2例(10.5%)发生在672~826d,中枢复发1例,脑梗死1例。常见的临床症状为头痛、癫痫发作及意识障碍。

2.2 CNS并发症的病因诊断 在19例发生CNS并发症的患者中,脑血管并发症9例(其中脑出血5例,脑梗死4例),中枢复发2例(1例为急性髓系白血病,1例为急性淋巴细胞白血病),中枢感染2例(1例为病毒感染,另1例考虑细菌感染),TA-TMA 1例,代谢性脑病1例,CNS-cGVHD 1例,病因不明3例。

2.3 发生CNS并发症的危险因素 单因素分析结果显示:巨核系及粒系重建情况为allo-HSCT后CNS并发症发生的影响因素( $P < 0.05$ ),患者年龄、性别、供者选择、造血干细胞来源、血清巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)及EB病毒(epstein-barr virus, EBV)阳性、急性移植物抗宿主病(acute graft versus-host, aGVHD)均不是影响allo-HSCT后发生CNS并发症的相关临床因素( $P > 0.05$ )(表1)。

将单因素分析中有统计学意义( $P < 0.05$ )的临床因素进行多因素分析,结果显示巨核系未重建为allo-HSCT后发生CNS并发症的危险因素( $P < 0.05$ )(表2)。

2.4 CNS并发症患者的生存分析 本研究随访至2023年1月31日,中位随访时间157(10~1562)d。19例患者发生CNS并发症,其中3例存活,16例死亡,移植相关死亡14例,复发相关死亡2例。152例未发生CNS并发症的患者中位随访时间664(25~1838)d,其中103例存活,49例死亡,移植相关死亡39例,复发相关死亡10例。生存分析结果显示:发生CNS并发症的患者1年和2年总生存率均明显低于未发生CNS并发症的患者[(21.1 $\pm$ 9.4)% vs (78.3 $\pm$ 0.2)%,(14.0 $\pm$ 8.5)% vs (68.2 $\pm$ 3.9)%, $P < 0.001$ ](图1A);1年和2年无病生存率均明显低于未发生CNS并发症的患者[(24.6 $\pm$ 1.0)% vs (78.3 $\pm$ 3.3)%,(24.6 $\pm$ 1.0)% vs (66.7 $\pm$ 3.9)%, $P < 0.001$ ](图1B);1年和2年非复发死亡率均明显高于未发生CNS并发症的患者[(73.7 $\pm$ 10.1)% vs (18.5 $\pm$ 3.2)%,(73.7 $\pm$ 10.1)% vs (27.0 $\pm$ 3.8)%, $P < 0.001$ ](图1C)。

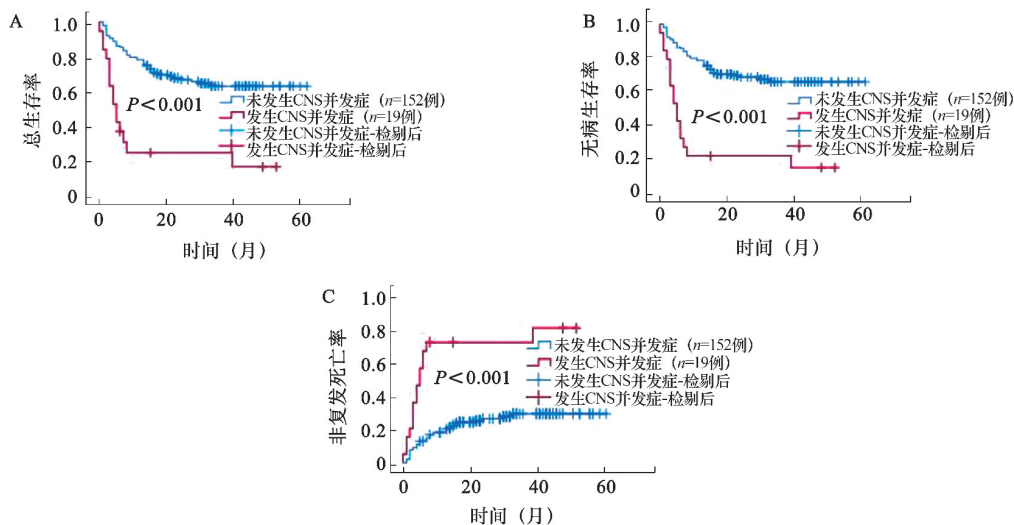
表1 发生和未发生 CNS 并发症患者的临床因素比较[例(%)]

临床因素	CNS 并发症		临床因素	CNS 并发症	
	发生(n=19)	未发生(n=152)		发生(n=19)	未发生(n=152)
性别			BM	1(5.3)	4(2.6)
男	13(68.4)	73(48.0)	PBSC+BM	13(68.4)	96(63.2)
女	6(31.6)	79(52.0)	粒细胞重建情况*		
年龄			≤28 d	16(84.2)	148(97.3)
≤14岁	3(15.8)	21(13.8)	>28 d	1(5.3)	1(0.7)
>14岁	16(84.2)	131(86.2)	未重建	2(1.2)	3(2)
疾病类型			巨核细胞重建情况*		
白血病	9(47.4)	104(68.4)	≤28 d	13(8.4)	142(93.4)
MDS	4(21.1)	19(12.5)	>28 d	1(5.3)	4(2.6)
SAA	5(26.3)	21(13.8)	未重建	5(26.3)	6(3.8)
其他	1(5.3)	8(5.3)	血清学 CMV		
移植期疾病状态			阴性	14(73.7)	123(80.9)
NR	9(47.4)	43(28.3)	阳性	5(26.3)	29(19.1)
CR	10(52.6)	109(71.7)	血清学 EBV		
供者选择			阴性	13(68.4)	87(57.2)
同胞全相合	5(26.3)	32(21.1)	阳性	6(31.6)	65(42.8)
单倍体相合	13(68.4)	114(75.0)	aGVHD		
无关供者	1(5.3)	6(3.9)	无	16(84.2)	121(79.6)
造血干细胞来源			I—II级	2(10.5)	23(15.1)
PBSC	5(26.3)	52(34.2)	III—IV级	1(5.3)	8(5.3)

其他血液系统疾病包括淋巴瘤、嗜血细胞综合征、骨髓纤维化;CR:完全缓解;NR:未缓解;PBSC:外周血干细胞;BM:骨髓;\*P<0.05

表2 CNS 并发症危险因素的多因素分析

临床因素	B	SE	Wald	df	P	Exp(B)	95%可信区间
粒系重建情况			2.095	2	0.351		
植活时间≤28 d vs 植活时间>28 d	2.239	1.589	1.985	1	0.159	9.382	0.417~211.233
植活时间≤28 d vs 未重建	-0.405	1.225	0.11	1	0.741	0.667	0.060~7.352
巨核系重建情况			7.809	2	0.2		
植活时间≤28 d vs 植活时间>28 d	0.368	1.396	0.069	1	0.792	1.444	0.094~22.289
植活时间≤28 d vs 未重建	2.423	0.868	7.797	1	0.005	11.275	2.059~61.748



A. 总生存率;B. 无病生存率;C. 非复发死亡率

图1 发生和未发生 CNS 并发症患者的总生存率、无病生存率及非复发死亡率

### 3 讨论

CNS 早期并发症发生在同种异体细胞移植 100 d 内,包括药物相关神经毒性、中枢神经系统感染、脑血管事件及移植相关的微血管病、代谢性脑病和原因不明的脑病。晚期并发症包括病毒性和真菌性中枢神经系统感染、恶性原发病复发和移植后淋巴细胞增殖性疾病。本研究 171 例患者中 19 例出现 CNS 并发症,其中 9 例为脑血管并发症,发生在移植后 10~189 d,8 例患者死亡,死亡率为 84.2%。allo-HSCT 后脑血管事件多发生在移植早期,可能是由于该阶段患者血小板计数低、血脑屏障通透性高、感染及免疫功能低下。在一项接受同种异体干细胞移植患者的回顾性研究中,3.4%的患者出现脑出血,与无脑出血的患者相比,移植后脑出血患者预后较差,5 年 OS 明显降低<sup>[8]</sup>。本研究中有 2 例 CNS 并发症与感染有关,在移植后尤其是移植后 30 d 内发生的 CNS 感染,首先考虑细菌或病毒感染<sup>[9]</sup>。本研究中 1 例为巨细胞病毒脑炎,另外 1 例为细菌感染,HSCT 后患者免疫功能低下,并且容易受到 CMV 再激活的影响,导致多个器官的 CMV 疾病<sup>[10]</sup>。移植后 CNS 细菌感染一般表现为脑膜炎或脑脓肿,脑脊液和血液培养对及时诊断至关重要。本研究单因素分析结果显示巨核系及粒系重建情况为 allo-HSCT 后发生 CNS 并发症的影响因素,多因素分析结果显示巨核系未重建为 allo-HSCT 后发生 CNS 并发症的独立危险因素,可能是由于患者粒系及巨核系重建延迟增加了患者中枢出血、感染的风险。

本研究中 2 例发生 CNS 并发症的患者确诊为 CNS

复发,1 例发生在移植后 240 d,1 例发生在移植后 672 d,均经脑脊液检查确诊,治疗上予以鞘内注射化疗药物,1 例患者于复发后 1 个月内死亡,1 例患者于复发 2 年后死亡。CNS 受累和未受累患者的生存率、非复发死亡率和 allo-HSCT 后的累积复发率具有显著性差异<sup>[11-12]</sup>。Oshima 等<sup>[13]</sup>的研究结果显示,allo-HSCT 后 CNS 复发的累计发生率为 2.3%,CNS 复发患者的 3 年 OS 为 18%。移植前 CNS 受累是 HSCT 后 CNS 复发的高危因素<sup>[13-14]</sup>。

TA-TMA 是一种严重的 HSCT 并发症,Postalcioglu 等<sup>[15]</sup>的研究发现约 39%的 HSCT 患者发生 TA-TMA。与未发生的患者相比,发生 TA-TMA 的患者肾功能不全的发病率和病死率更高,TA-TMA 同样也是 HSCT 后患者非复发死亡的危险因素。另外有 1 例患者死于代谢性脑病,考虑为特发性高血氨脑病,主要表现为抽搐、意识障碍。Davies 等<sup>[16]</sup>对 3 358 例接受骨髓移植治疗的血液系统恶性肿瘤患者进行了大型数据库研究,有 12 例特发性高血氨症患者(0.5%),其中 10 例在诊断后中位 3.5 d 内死亡。特发性高血氨脑病的发病机制是多因素的,目前尚不完全清楚。对于血氨严重升高的患者,早期干预至关重要,目的是迅速减少氮废物的产生,降低血氨水平,从而降低死亡率。CNS-cGVHD 是 HSCT 后严重且少见的并发症,诊断困难,并且没有标准化的治疗方法。Delios 等<sup>[17]</sup>的一项回顾性研究显示,1 482 例接受 allo-HSCT 的患者中有 7 例发生神经系统 GVHD。本研究中有 1 例患者移植后出现 CNS-cGVHD,表现为恶心、呕吐、纳差、双下肢肌肉酸痛、不能行走、双手指麻木、尿潴留,颅脑 MRI 平扫+增

强示脑干左侧斑片状异常信号,提示中枢脱髓鞘病变;肌电图示周围神经病变,双下肢重;脑脊液检查示免疫球蛋白 IgG 升高,考虑 CNS-cGVHD;予以激素治疗后症状好转。

本研究中有 3 例诊断不清的患者神经系统异常主要表现为癫痫大发作,其中 1 例患者死亡。癫痫发作是 HSCT 术后 CNS 并发症的一种少见症状,allo-HSCT 后癫痫发作是由几个因素引起的,包括移植前预处理方案中 Bu 的使用、代谢性脑病、脑出血,以及用于预防或治疗 GVHD 的药物引起的不良反应<sup>[18-20]</sup>,allo-HSCT 后可能有许多因素和相互作用导致癫痫发作。临床中我们需时刻警惕,一旦患者出现抽搐、意识障碍等临床表现,需及时明确病因,应用抗癫痫药物,以降低死亡率。

总之,CNS 并发症是 allo-HSCT 术后一个非常复杂的问题,是一组病因多样的临床症候群,主要表现为头痛、癫痫发作及意识障碍等;一旦发生,患者死亡率高,预后差。在临床工作中,对 allo-HSCT 后出现 CNS 异常的患者,需高度警惕,及时进行全面的神经系统检查、影像学检查、病原学检查及脑脊液检查以进行病因诊断,同时予以对症支持治疗,尽可能改善患者预后。

#### 参考文献:

- [1] Wang XQ, Huang RH, Zhang XH, et al. Current status and prospects of hematopoietic stem cell transplantation in China[J]. Chin Med J, 2022, 135(12): 1394-1403.
- [2] Syed FI, Couriel DR, Frame D, et al. Central nervous system complications of hematopoietic stem cell transplant[J]. Hematol Clin N Am, 2016, 30(4): 887-898.
- [3] Zaidman I, Shaziri T, Averbuch D, et al. Neurological complications following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and outcome[J/OL]. Front Pediatr, 2022, 10: 1064038.
- [4] Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(4): 537-543.
- [5] Terada M, Nakamagoe K, Obara N, et al. Chronic graft-versus-host disease presenting with multiple punctate intracranial lesions on contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. Intern Med, 2017, 56(3): 363-368.
- [6] Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, et al. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury[J]. Blood Rev, 2015, 29(3): 191-204.
- [7] Xu YF, Wei Y, Wang LJ, et al. Survival analysis of transplant-associated thrombotic microangiopathy under different diagnostic criteria and the efficacy of plasma exchange[J/OL]. Ann Transplant, 2023, 28: e939890.
- [8] Najima Y, Ohashi K, Miyazawa M, et al. Intracranial hemorrhage following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Am J Hematol, 2009, 84: 298-301.
- [9] 张旭哈,孙自敏. 异基因造血干细胞移植术后中枢神经系统并发症病因的研究新进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2017, 40(1): 25-29.
- [10] Duan ZW, Zhang X, Liu YP, et al. Risk factors and survival of refractory cytomegalovirus reactivation after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2022, 31: 279-285.
- [11] Aoki J, Ishiyama K, Taniguchi S, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with central nervous system involvement[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(12): 2029-2033.
- [12] Kharfan-Dabaja MA, Labopin M, Bazarbachi A, et al. CNS involvement at initial diagnosis and risk of relapse after allogeneic HCT for acute lymphoblastic leukemia in first complete remission[J/OL]. Hemisphere, 2022, 6(11): e788.
- [13] Oshima K, Kanda Y, Yamashita T, et al. Central nervous system relapse of leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2008, 14(10): 1100-1107.
- [14] Hamdi A, Mawad R, Bassett R, et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(11): 1767-1771.
- [15] Postalcioglu M, Kim HT, Obut F, et al. Impact of thrombotic microangiopathy on renal outcomes and survival after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(11): 2344-2353.
- [16] Davies SM, Szabo E, Wagner JE, et al. Idiopathic hyperammonemia; a frequently lethal complication of bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 1996, 17: 1119-1125.
- [17] Delios AM, Rosenblum M, Jakubowski AA, et al. Central and peripheral nervous system immune mediated demyelinating disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for hematologic disease[J]. J Neurooncol, 2012, 110(2): 251-256.
- [18] 黄晓军,韩伟,许兰平,等. HLA 配型不合情况下造血干细胞移植的新方法[J]. 北京大学学报(医学版), 2004, 36(3): 229-233.
- [19] 许兰平,黄晓军,刘开彦,等. 异基因造血干细胞移植治疗 Ph<sup>+</sup> 急性淋巴细胞白血病[J]. 北京大学学报(医学版), 2005, 37(3): 231-235.
- [20] Zhang XH, Xu LP, Liu DH, et al. Epileptic seizures in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors, and survival rates[J]. Clin Transplant, 2013, 27(1): 80-89.

收稿日期:2024-01-11 修回日期:2024-03-10

本文编辑:李昕