

·标准与讨论·

慢性移植物抗宿主病诊断与治疗 中国专家共识(2024年版)

中华医学会血液学分会干细胞应用学组

通信作者:黄晓军,北京大学人民医院血液科,北京大学血液病研究所,北京市造血干细胞移植重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,北京 100044, Email: xjhrm@medmail.com.cn; 吴德沛,苏州大学附属第一医院血液科,江苏省血液研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,苏州 215006, Email: wudepei@suda.edu.cn; 张晓辉,北京大学人民医院血液科,北京大学血液病研究所,北京市造血干细胞移植重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,北京 100044, Email: zhangxh100@sina.com; 张曦,陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心,全军/重庆市临床重点专科,血液病与微环境重庆市重点实验室,创伤与化学中毒全国重点实验室,重庆 400037, Email: zhangxxi@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240611-00217

【摘要】 慢性移植物抗宿主病(cGVHD)是异基因造血干细胞移植后常见且严重的并发症,严重影响患者的生存率和生活质量。近年来,随着新型靶向药物等新疗法的出现及临床研究的不断推进,cGVHD在诊断、预防、治疗等方面取得了显著进步。基于近年来cGVHD研究新进展及逐渐增多的循证医学证据,本共识在《慢性移植物抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识(2021年版)》基础上进行了修订及更新,以更好地指导临床实践。

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of chronic graft-versus-host disease(2024)

Hematopoietic Stem Cell Application Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association
Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China, Email: xjhrm@medmail.com.cn; Wu Depei, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Suzhou 215006, China, Email: wudepei@suda.edu.cn; Zhang Xiaohui, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China, Email: zhangxh100@sina.com; Zhang Xi, Medical Center of Hematology, Xinqiao Hospital of Army Medical University, Military/Chongqing Clinical Key Specialty, Chongqing Key Laboratory of Hematology and Microenvironment, State Key Laboratory of Trauma and Chemical Poisoning, Chongqing 400037, China, Email: zhangxxi@sina.com

【Abstract】 Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is a common and severe complication following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which significantly impacts patients' survival and quality of life. In recent years, notable progress has been made in the diagnosis, prevention, and treatment of cGVHD, driven by the emergence of novel therapies such as targeted drugs and the advancement of clinical research. This consensus, based on the latest developments in cGVHD research and growing data from evidence-based medicine, has been revised and updated from the "Chinese consensus on the diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease (2021)" to better guide clinical practice.

慢性移植物抗宿主病(chronic graft-versus-host disease, cGVHD)指异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后,受者在重建供者免疫的过程中,来源于供者的淋巴细胞攻击受者脏器产生的临床病理综

合征(包括经典型cGVHD和重叠综合征),是移植后主要并发症之一,发生率为30%~70%^[1-2]。cGVHD发生机制复杂,临床表现多样,个体差异大,病程迁延持久。随着移植技术体系的不断完

善,患者对移植后生活质量的诉求越来越高,重视cGVHD的防治非常重要,否则将影响患者的生活质量和远期生存。本共识是在《慢性移植物抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识(2021年版)》基础上,参考国内外指南/共识和新近研究成果后制定,旨在为规范cGVHD的临床诊治提供指引。

一、cGVHD的发生机制和诊断评估

(一)cGVHD的发生机制

cGVHD主要病理生理过程为免疫炎症反应,常见和特征性的病理改变是纤维化。基于基础和临床研究,将cGVHD的发生分为3个阶段:组织损伤引起的早期炎症(第1阶段),慢性炎症引起的胸腺损伤及B细胞和T细胞免疫失调(第2阶段),最终导致组织纤维化(第3阶段)。值得注意的是,cGVHD的三个阶段通常是连续性事件,但是处于第1阶段的患者也可同时存在第2和第3阶段的状态^[3-7]。

(二)cGVHD的诊断和临床评估

1. cGVHD的诊断:cGVHD的诊断主要依靠临床征象,类似于自身免疫性疾病,可以累及全身的任何个或多个器官,最常累及的是皮肤、毛发、指

甲、口腔、肝脏、眼睛、胃肠道、生殖器、关节筋膜或骨关节等^[8-10](见表1)。cGVHD的临床征象分为诊断性和区分性两种。诊断性征象包括:皮肤异色病、皮肤扁平苔藓、口腔或阴道苔藓、筋膜炎或关节痉挛等;区分性征象指只见于cGVHD而不见于急性移植物抗宿主病(aGVHD)的临床表现,包括皮肤色素脱失、指甲萎缩、脱发、口腔干燥、黏液腺囊肿、口腔溃疡、眼结膜干燥和多发性肌炎等。allo-HSCT后患者出现至少1项cGVHD的诊断性征象,或至少1项cGVHD的区分性征象,且伴有同一或其他器官支持cGVHD的辅助检查阳性(组织病理、实验室检查及肺功能实验等),均可诊断为cGVHD^[11-12]。

诊断需注意以下几点:①cGVHD以临床表现为主要诊断依据,但需排除感染、药物不良反应或第二肿瘤等其他疾病,建议必要时行组织活检明确诊断或进行专科会诊或多学科(MDT)综合诊治;②cGVHD早期征象不典型,应定期随访和密切观察。一旦出现晨僵、皮肤感觉异常、肌肉酸痛、不明原因低热、乏力或活动后喘息、不明原因消瘦、眼涩、口干、味觉异常、肝肾功能异常、感觉或运动轻度障碍、粪便性状改变及生殖系统异常

表1 慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的临床征象(参考NIH 2014)^[15-16]

受累器官 或者部位	诊断性征象 (诊断充分)	区分性征象 (诊断不充分)	共同征象 (急、慢性GVHD均可见)	非典型征象
皮肤	皮肤异色病、扁平苔藓样变、硬皮病	色素脱失	红斑、斑丘疹	汗腺功能障碍、鱼鳞病、毛发角化病、皮肤色素沉着减退、皮肤色素沉着过度
指甲		病甲、甲软化、甲脱离		
头发和体毛		脱发、斑秃		头发稀疏、斑秃、毛发粗糙或无光泽(无法用内分泌或其他因素解释)、早发白发
口腔	扁平苔藓样变、口腔活动受限	口干、黏液囊肿、溃疡、假膜 [*]	牙龈炎、黏膜炎、红斑	
眼		角膜结膜炎 [*] 、Sicca综合征(泪腺功能障碍)		畏光、眶周色素沉着、眼睑炎(眼睑水肿、红斑)
生殖系统	扁平苔藓样、阴道/尿道挛缩	糜烂、龟裂、溃疡 [*]		
消化道	食管网格形成、狭窄或硬化		厌食、恶心、腹泻	
肝脏			混合性肝炎	
肺	活检证实的支气管闭塞	经肺功能或影像学诊断的支气管闭塞		隐源性机化性肺炎、限制性肺疾病
肌肉,筋膜	筋膜炎、关节挛缩	肌炎和多发性肌炎		水肿、肌肉痉挛、关节炎或关节痛
造血系统			血小板减少、嗜酸性粒细胞增多、低或高丙种球蛋白血症、自身抗体形成	血小板减少、嗜酸性粒细胞增多、淋巴细胞减少、低或高丙种球蛋白血症、自身抗体形成、雷诺现象
其他			心包积液、胸腔积液、腹水	心包或胸腔积液、腹水、周围神经病变、肾病综合征、重症肌无力、心脏传导异常、心脏病

注 *所有情况必须排除感染、药物、肿瘤等因素

变化等征象均需高度重视,积极开展诊断筛查^[13];
③诊断指标并不等同于评价cGVHD严重性和治疗反应的指标^[14]。

2. cGVHD的临床评估:cGVHD诊断明确后需要进行临床评估,以便对患者治疗指征和生存质量、预后进行判定,也是疗效评估和病情随访的重要依据。

(1)cGVHD严重程度分级:推荐根据八大受累器官(皮肤、口腔、眼、胃肠道、肝脏、肺、关节和筋膜、生殖器)的严重程度进行划分:0分指无症状;1分指没有严重的功能受损,对日常活动没有影响;

2分指对日常活动有明显影响但无残疾;3分指对日常活动有严重影响伴有严重残疾。综合各项积分将cGVHD分为轻、中、重三类,反映严重程度^[12]。轻度:1~2个器官最高1分(肺除外);中度:3个及以上器官1分,或至少一个器官2分(肺除外),或肺1分。重度:至少一个器官3分,或肺2分或3分(表2)^[15,17-18]。

(2)cGVHD的预后危险分级:本共识推荐纳入12项危险因素用于cGVHD的预后评估(表3)。根据评分总数将危险度分为4组(Risk Group, RG):RG1(0~3分),RG2(4~6分),RG3(7~9分),RG4

表2 慢性移植抗宿主病(cGVHD)的分级评分系统(参考NIH 2014)^[11-12]

	0分	1分	2分	3分
功能评分:	☐ 无症状,活动完全不受限(ECOG 0分;KPS或LPS 100%)	☐ 有症状,体力活动轻度受限(ECOG 1分;KPS或LPS 80%~90%)	☐ 有症状,可自理,<50%时间卧床(ECOG 2分;KPS或LPS 60%~70%)	☐ 有症状,生活自理受限,>50%时间卧床(ECOG 3~4分;KPS或LPS <60%)
☐ KPS				
☐ ECOG				
☐ LPS				
皮肤、毛发、指甲	☐ 无体表受累	☐ <18%体表面积	☐ 19%~50%体表面积	☐ >50%体表面积
☐ 斑丘疹,扁平苔藓样变	☐ 皮肤无硬化病变		☐ 皮肤浅层硬化,未绷紧,可捏动	☐ 皮肤深层硬化
☐ 丘疹,鳞屑样病变或鳞屑				☐ 皮肤绷紧,不可捏
☐ 色素沉着 ☐ 毛周角化				☐ 皮肤活动受限
☐ 红斑 ☐ 红皮病				☐ 皮肤溃疡
☐ 皮肤异色病 ☐ 硬化改变				
☐ 瘙痒症 ☐ 毛发受累				
☐ 指甲受累				
口腔	☐ 无症状	☐ 轻度症状,摄入不受限	☐ 中度症状,摄入轻度受限	☐ 严重症状,摄入明显受限
☐ 有 ☐ 无 扁平苔藓样变				
眼	☐ 无症状	☐ 轻度干眼症(每日需要滴眼液<3次或无症状性干燥性角结膜炎)	☐ 中度干眼症(每日需要滴眼液≥3次),不伴有视力受损	☐ 严重干眼症,无法工作,视力丧失
☐ 有 ☐ 无 干燥性结膜炎				
胃肠道	☐ 无症状	☐ 有症状,三个月内体重减轻<5%	☐ 中到重度症状,体重减轻5%~15%,或中度腹泻,不妨碍日常生活	☐ 体重减轻>15%,需要营养支持或食管扩张
☐ 食管狭窄 ☐ 吞咽困难				
☐ 恶心 ☐ 呕吐 ☐ 腹痛腹泻				
☐ 体重下降				
肝脏	☐ 总胆红素正常,ALT或碱性磷酸酶低于3倍正常值上限	☐ 总胆红素正常,ALT在正常值上限3~5倍之间,或碱性磷酸酶高于3倍正常值上限	☐ 总胆红素升高,但<51.3 μmol/L (3 mg/dl),或ALT高于5倍正常值上限	☐ 总胆红素>51.3 μmol/L (3 mg/dl)
肺	☐ 无症状 FEV1≥80%	☐ 轻度症状(爬1楼气短) FEV1 60%~79%	☐ 中度症状(平地活动气短) FEV1 40%~59%	☐ 重度症状(静息气短,需吸氧) FEV1≤39%
关节和筋膜	☐ 无症状	☐ 肢体轻微僵直,不影响日常生活	☐ 四肢至少1个关节僵硬,关节挛缩重度受限	☐ 挛缩伴严重活动受限(不能系鞋带、系纽扣、穿衣等)
生殖系统	☐ 无症状	☐ 轻度症状,查体时无明显不适	☐ 中度症状,检查时轻度不适	☐ 严重症状
总体GVHD严重程度	☐ 无GVHD	☐ 轻度 1个或2个器官受累,得分不超过1分,肺0分	☐ 中度 3个及以上器官受累,得分不超过1分;或者至少有1个器官(不包括肺)得分2分;或肺1分	☐ 重度 至少有1个器官得分3分;或肺2分或3分

注 FEV1:第1秒用力呼气容积;ECOG:美国东部肿瘤协作组评分;KPS:Karnofsky功能状态评分;LPS:Lansky功能状态评分

(≥10分),评分越高,预后越差^[19-20]。建议结合患者临床数据和靶器官受累的机器学习(ML),计算分析协助cGVHD生存风险预测评估。我国学者通过ML分析发现第1秒用力呼气容积(FEV1)<40%、肺炎、肺外cGVHD和呼吸衰竭是影响移植后闭塞性细支气管炎综合征(BOS)3年死亡率的独立危险因素,以上每个危险因素的存在赋1分(总分0~4分),基于此构建的FACT风险评分系统可识别高风险BOS患者^[21]。

(3)cGVHD生物标志物:cGVHD的生物标志物包括细胞因子、趋化因子、microRNA、自身抗体、代谢产物等^[22],根据应用场景可分为:诊断、预测、预后、易感性/风险、治疗反应性生物标志物^[23](表4)。推荐将ST2、Reg3α、CXCL9、DDK3、MMP3作为辅助诊断的生物标志物^[24];靶器官特异性中,IL-8、IFN-γ、CXCL9及CCL17在眼部cGVHD患者泪液中表达增高^[25]。需要重视的是,生物标志物的检测容易受其他因素影响,cGVHD生物标志物有待进一步探索,鼓励患者入组相关的临床研究。

二、cGVHD的预防

GVHD的发生与供受者性别/年龄、HLA相合程度、预处理方案、造血干细胞来源等因素相关。在造血干细胞移植中,cGVHD的预防一般是在aGVHD预防的基础上,对于GVHD的预防作为整体进行统筹,并不专门针对cGVHD而设。

(一)移植物来源选择

移植物来源是影响GVHD发生的重要因素。近年来,外周血干细胞(PBSC)成为主要移植物来源,PBSC中含有较多成熟的供者T细胞,在减少复发风险的同时也增加了GVHD发生率^[26]。单倍体供者、无关供者相较同胞全相合供者更易引发GVHD^[27];而脐血造血干细胞移植患者的GVHD较轻^[28-29]。在选择移植物来源时,建议充分评估患者的疾病状态、HLA相合等情况来选择合适的供者。

(二)免疫抑制药物

免疫抑制剂作用于T细胞增殖分化与激活的各个阶段,限制T细胞功能,抑制免疫反应。临床常用免疫抑制剂组合包括:

1. 钙调磷酸酶抑制剂(CNI)+甲氨蝶呤(MTX)+霉酚酸酯(MMF)/西罗莫司(SRL):这一组合是allo-HSCT常用免疫抑制方案。CNI推荐环孢素A(CsA)或他克莫司(FK506)应用3~6个月,CsA有效谷浓度维持150~250 μg/L,FK506有效血浓度为7~12 μg/L,在CNI应用过程中严格监测肝肾功

能,避免肝肾不良反应发生^[30-31];MTX:+1 d 15 mg/m²,+3 d 10 mg/m²,+6 d 10 mg/m²;HLA全相合无关供者移植或单倍体移植,建议在+11 d增加一剂MTX 15 mg/m²^[32];MMF 0.5 g 每日2次,应用1~3个月。国内有研究显示,小剂量MMF(0.25 g 每日2次,-1 d~+100 d)联合CsA、MTX对于HLA全相

表3 慢性移植物抗宿主病(cGVHD)预后危险评分系统(参考EBMT-NIH-CIBMTR工作组2018)

参数	危险度 评分(分)
患者移植时年龄	
<30岁	0
30~59岁	1
≥60岁	2
早期aGVHD	
无	0
有	1
cGVHD与移植间隔时间	
≥5个月	0
<5个月	1
cGVHD发生时血清胆红素	
<34.2 μmol/L(2 mg/dl)	0
≥34.2 μmol/L(2 mg/dl)	2
cGVHD发生时的KPS(Karnofsky)功能状态评分	
≥80分	0
<80分	1
cGVHD发生时外周血小板计数	
≥100×10 ⁹ /L	0
<100×10 ⁹ /L	1
供者来源	
同胞间全相合/无关供者全相合或部分相合(1个位点不合)	0
其他相关/错配的无关供者(2个及以上位点不合)	1
移植时疾病状况 ^a	
早期	0
中期	1
晚期	2
性别错配(供者/受者)	
男/男,男/女,女/女	0
女/男	1
GVHD预防	
环孢素A+甲氨蝶呤+其他	0
他克莫司+甲氨蝶呤+其他T细胞清除	1
cGVHD发生时外周血淋巴细胞计数	
≥1.0×10 ⁹ /L	0
<1.0×10 ⁹ /L	1
cGVHD发生时外周血嗜酸性粒细胞计数	
≥0.5×10 ⁹ /L	0
<0.5×10 ⁹ /L	1

注^a疾病状况的早期:AL-CR₁、CML-CP、MDS-RA、MDS-RAS;中期:AL-CR₂、CML-AP;晚期:白血病复发或诱导失败、CML-BP、MDS伴原始细胞增多。aGVHD:急性移植物抗宿主病

合无关供者移植后 GVHD 具有较好的预防效果^[33]。有条件的单位建议进行 MMF 血药浓度监测(完全 AUC/简化 AUC 目标浓度 30~60 mg·h·L⁻¹),根据浓度调整 MMF 用量^[34]。西罗莫司作为 MTX/MMF 的替代用药,建议从移植前 3 d 开始用药,持续用药 3~6 个月,维持血药浓度 5~15 μg/L。应用西罗莫司后, cGVHD 发生率有不同水平下降,但重度 cGVHD 发生率与传统预防方案无差别^[35-36]。

2. 抗胸腺细胞球蛋白(ATG):ATG 可去除移植物中 T 细胞,是预防和控制 GVHD 最直接的手段。体外去 T 虽然能预防 GVHD,但降低移植抗白血病效应(GVL),增加复发风险^[37],国内基本不推荐。我国单倍体移植、HLA 全相合无关供者移植及部分 HLA 全相合同胞供者移植中,推荐 ATG 进行 T 细胞体内去除^[38],兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白用量为 1.5~2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5 d~-2 d 使用^[39];若选用兔抗人 T 细胞免疫球蛋白,用量一般增加 1 倍;也有移植中心使用猪抗人 T 细胞免疫球蛋白(25~30 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5 d~-2 d 给药)。“北京方案”推荐 ATG+CsA/FK506+MTX+MMF 组合,对于供受者年龄>40 岁的同胞全相合移植给予 ATG 4.5 mg/kg (-3 d~-1 d 应用),有助于降低 cGVHD 发生率^[40];“北京方案”推荐在单倍体移植中,兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白降到 7.5 mg/kg 仍可有效预防 cGVHD,巨细胞病毒(CMV)/EB 病毒(EBV)相关死亡率下降^[41]。此外,建议根据临床中疾病状态、移植类型不同和 GVHD 评估风险进行适当增减 ATG 用量。基于 ATG 预防改良方案的几项临床研究,有以下几种建议:小剂量 ATG(6 mg/kg)联合低剂量移植后环

磷酰胺(PTCy)(20 mg/kg, +3 d、+4 d)、MMF 和 CsA, cGVHD 的 2 年累积发生率下降 12.0%,该方案的循证依据最高^[42];在氟达拉滨/白消安/阿糖胞苷(FBA)基础上联用小剂量 ATG(2.5 mg/kg, +8 d)和减低剂量 PTCy(40 mg/kg, +3 d、+4 d)预防 cGVHD, 2 年生存率提高 21.3%^[43];ATG(5~9 mg/kg)基础上联合巴利昔单抗(Basiliximab)(20 mg, 0 d、+4 d), 3 年 cGVHD 发生率为 12.3%^[44]。我国学者通过“北京方案”单倍体外周血造血干细胞移植体系的 ATG 体内药代动力学的监测获得了国人最佳 ATG 暴露范围,即活性 ATG 的总浓度-时间曲线下面积(AUC)为 100~148.5 UE·d/ml,此区间内的患者植入稳定、GVHD 发生率较低、CMV/EBV 激活率亦较低。根据这一 AUC 范围对单倍体移植患者前瞻性干预 ATG 给药剂量,降低了移植后 CMV 和 EBV 再激活率,改善了移植后 1 年无病生存(DFS)率和 1 年总生存(OS)率^[45-46]。

3. PTCy:对于 HLA 全相合移植患者,单独应用 PTCy 预防方案[+3 d、+4 d,静脉输注高剂量 Cy(<50 mg/kg)]而不使用 MTX/CNI 常规预防方案, cGVHD 发生率仅为 7.0%^[47]。对于外周血造血干细胞移植患者,PTCy 预防 cGVHD 的发生率控制在 20%以下^[47]。对于 HLA 不全相合造血干细胞移植,建议在 PTCy 的基础上加用 CsA、FK506、西罗莫司和 ATG 等药物,以提高 GVHD 的预防效果。有研究报道 PTCy 联合短疗程 CsA 方案(移植前 3~5 d 开始 CsA 1.5 mg/kg 每日 2 次静脉滴注, CsA 血药浓度 250~350 μg/L;无 GVHD 患者在第 70 天时停止使用 CsA 而非逐渐减量), 2 年 cGVHD 发生率为

表 4 慢性移植抗宿主病(cGVHD)生物标志物类型(参考 FDA-NIH 生物标志物工作组 2018)

类型	定义	应用	生物标志物
诊断生物标志物	用于探测或辅助诊断 cGVHD 或确定患者 cGVHD 亚型的生物标志物	辅助 cGVHD 诊断, 为启动治疗时机提供参考	CXCL9、CXCL10、CCL17、CCL19、Reg3α、ST2、sBAFF、TNF-α、IFN-γ、TGF-β、IL-8、IL-10、IL-15
预测生物标志物	用于确定患者是否会从某项治疗中受益的生物标志物	决定何种 cGVHD 治疗对于患者是最理想的; 作为临床危险因素使用以确定患者预防方案	-
预后生物标志物	用于预测中/重度 cGVHD 患者病情进展可能性的生物标志物	cGVHD 发病时以及特殊 cGVHD 亚型中预测疾病进展可能性	MMP3、DKK3、ST2、CD163
易感性/风险生物标志物	用于确定目前无中/重度 cGVHD 临床征象的患者发生中/重的 cGVHD 的可能性的生物标志物	为启动 cGVHD 抢先治疗提供参考	Reg3α、L-纤维素、透明质酸、ST2、CXCL9、CXCL10、DDK3、MMP3
治疗反应生物标志物	用于表明接受治疗的患者已发生的潜在有益或有害的生物反应的生物标志物	确定治疗反应	sBAFF、IL-10、anti-PDGFR

16.0%^[48]。最新Ⅲ期临床研究显示,在全相合、7/8相合外周血干细胞移植中,PTCy联合FK506及MMF相比于标准方案MTX/FK506,1年无GVHD无复发生存(GRFS)率提升17.8%,cGVHD累积发生率下降13.2%^[49]。PTCy的主要不良反应为骨髓抑制,还可引起膀胱刺激症、血尿、蛋白尿、肝功能损害和胃肠反应等^[47,50]。

(三)间充质干细胞(MSC)

MSC可通过促进调节性T细胞(Treg细胞)增殖活化,调控Th1/Th2比例发挥免疫调节作用^[51];也可通过上调CD27⁺记忆B细胞数量,降低血清B细胞激活因子(BAFF)水平和促进B细胞表面BAFF受体表达,诱导免疫耐受^[52]。经MSC治疗的aGVHD患者后期cGVHD发生率降低^[53],近期我国已颁布《间充质干细胞防治移植抗宿主病临床试验技术指导原则》。我国学者对MSC输注的剂量、时间和疗程的临床研究结果表明,移植后100 d给予MSC连续输注可预防单倍体造血干细胞移植后cGVHD,同时不增加白血病复发(推荐剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 每月1次,共4次)^[51];MSC输注时间提前至移植后45 d,缩短输注间隔时间,可降低重度cGVHD发生率且提高GRFS率(推荐剂量 $1 \times 10^6/\text{kg}$,每2周1次,共4次)^[54]。移植后100 d MSC输注对cGVHD有明确预防疗效(肺部cGVHD保护效应更显著),移植后45 d MSC输注体现在生存获益(尤其是GRFS),可根据临床需求分层推荐。

三、cGVHD的治疗原则与一线治疗

(一)cGVHD的治疗原则和诊治流程

不是所有cGVHD的患者一旦确诊都需要全身治疗。建议根据NIH cGVHD的临床评估结果,轻度患者可观察或进行局部治疗;3个及以上器官受累或单个器官受累2分以上的中、重度患者需进行

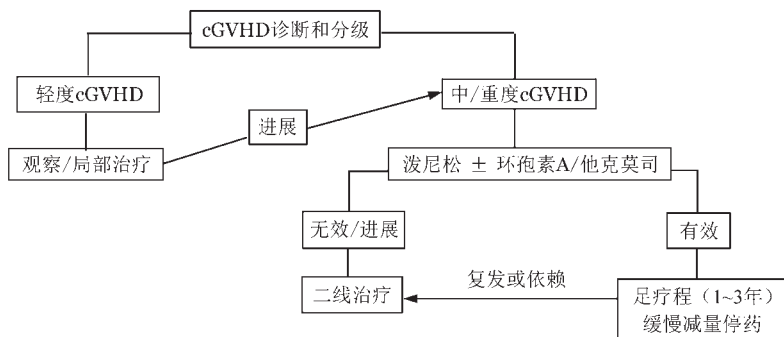
全身治疗^[11,55]。cGVHD的诊治流程见图1。

(二)cGVHD的一线治疗

推荐糖皮质激素联合或不联合CNI作为cGVHD一线治疗的标准方案。以泼尼松为例,一般为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,单次服用;CsA $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分2次口服,血药浓度维持 $150 \sim 250 \mu\text{g/L}$;他克莫司 $0.1 \sim 0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 分2次口服或 $0.01 \sim 0.05 \text{ mg/kg}$ 持续静滴,血药浓度维持 $7 \sim 12 \mu\text{g/L}$ 。一线治疗的有效率约为50%。

如果一线治疗有效,cGVHD症状得到有效控制后,糖皮质激素应逐渐减量。目前尚无公认的糖皮质激素减量方案,推荐把握以下原则:缓慢减量、足够疗程,尽量使用足以控制GVHD症状的剂量。建议采用每2周梯度递减约原剂量的20%~30%,具体遵照隔日减量法,如先减偶数天的服药剂量^[56];激素联合CsA等CNI治疗中,建议先减激素,其他免疫抑制剂每2~4周减量1次,3~9个月时间减停1种,免疫抑制剂治疗的中位时间应该足够长,建议1~3年。

具有糖皮质激素禁忌症或者口服不耐受的患者建议选择无糖皮质激素方案,包括CNI(71.4%)、芦可替尼(61.2%)和体外光分离置换疗法(ECP)(57.1%),但仅不到20%的患者适用^[57]。对于“糖皮质激素+X”的一线治疗模式建议开展相关的临床研究:奥法木单抗(Ofatumumab)联合糖皮质激素治疗cGVHD的6个月总反应率(ORR)为62.5%,泼尼松剂量由 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 减至 $0.14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,提高了24个月停用糖皮质激素的成功率^[58];芦可替尼联合糖皮质激素在儿童cGVHD初始治疗中起效快,耐受性良好,对以关节、肝脏、肺为靶器官的cGVHD疗效显著^[59];利妥昔单抗联合糖皮质激素治疗cGVHD的12个月ORR为83.0%,3个月后



注 二线治疗具体药物根据病情个体化选择

图1 慢性移植抗宿主病(cGVHD)的诊治流程

83%的患者糖皮质激素剂量减少30%以上,74%的患者12个月后停用糖皮质激素^[60];小剂量MTX (5 mg/m²)联合糖皮质激素组移植后1年中、重度cGVHD的发生率降为11.0%^[61];伊布替尼(420 mg 每日1次)联合糖皮质激素与单用糖皮质激素一线治疗的48周反应率差异无统计学意义^[62]。需进一步临床研究增加循证医学证据。

四、cGVHD的二线治疗

(一)启动二线治疗的时机

临床出现以下情况推荐启动二线治疗:①既往累及的器官损伤加重;②出现新的器官受累;③正规用药1个月症状体征没有改善(如果单用糖皮质激素治疗,初始治疗2周有进展,6~8周无改善,考虑糖皮质激素耐药);④2个月时,泼尼松减量不能低于1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹^[17]。与aGVHD不同,建议更换二线治疗药物后需要给予足够的观察期,不要急于短时间换药,一般观察8~12周,除非4周内病情明显进展时才能考虑再次更换其他二线药物。

(二)常用的二线治疗方案

二线治疗目前尚无标准的优选治疗方案,各种二线治疗药物可以互换,推荐可依据个体化状况和靶器官特点尝试选择以下药物和措施^[17]。

1. 小剂量MTX:用于allo-HSCT后GVHD的预防和aGVHD治疗,具有安全、有效的优点。推荐小剂量MTX方案用于cGVHD的一线治疗和难治性cGVHD的挽救治疗,剂量为5~10 mg/m²,第1、3(或4)、8天给药,此后每周1次,直至cGVHD症状缓解或不能耐受不良反应;如果白细胞计数<2×10⁹/L或血小板计数<50×10⁹/L,可减至5 mg/m²。MTX治疗cGVHD的总缓解率为76.2%~83.0%,局限型和皮肤型cGVHD缓解率最高,不良反应可接受^[63-64]。欧洲cGVHD诊断治疗指南已将此MTX方案列为糖皮质激素耐药或不耐受cGVHD患者的重要挽救治疗方案(5~10 mg/m²每周1次,静脉给药)^[65]。

2. 芦可替尼:推荐用于治疗糖皮质激素或其他系统治疗应答不充分的12岁及以上cGVHD患者^[10,66]。推荐剂量10 mg 每日2次^[67],也可2.5~5 mg 每日2次^[68]。对于多重耐药cGVHD,芦可替尼5~10 mg 每日2次治疗的总有效率为70.7%~78.0%^[69-71]。长时间使用需注意感染的发生,特别是病毒(如CMV)再激活的问题,此外贫血、血小板减少也是芦可替尼较常见的不良反应,发生率为12.7%~15.2%^[67],在使用过程中需要注意观察。合用三

唑类抗真菌药物可增加芦可替尼血药浓度和不良反应^[72]。

3. 甲磺酸贝舒地尔(Belumosudil):甲磺酸贝舒地尔为ROCK2抑制剂,推荐用于治疗糖皮质激素或其他系统治疗应答不充分的12岁以上cGVHD患者,剂量为200 mg 每日1次,ORR为65.0%~74.0%。当与强效CYP3A诱导剂或质子泵抑制剂联合用药时,剂量可增加至200 mg 每日2次,ORR为69.0%~77.0%,治疗关节筋膜、上消化道、肝脏的ORR分别为77.8%、66.7%和66.7%;治疗BOS的ORR 32.0%,其中完全缓解(CR)率15.0%^[73-75]。

4. 西罗莫司:最先用于实体器官移植后排斥预防及自身免疫性疾病^[76],后被用于难治性cGVHD的治疗^[77-78]。建议西罗莫司2 mg/d口服,首剂加倍。体重低于40 kg则采用1 mg·m⁻²·d⁻¹。有效治疗浓度5~15 μg/L,维持治疗时间3~6个月或cGVHD症状明显缓解后减量停药。西罗莫司与CNI联用具有协同并降低肾毒性的优点,1年ORR为59.3%,比较适合cGVHD长时间联合使用^[79]。使用期间监测血药浓度和相关不良反应(口腔黏膜溃疡、高脂血症和骨髓毒性等)。除发挥免疫抑制作用外,西罗莫司尚具有抗纤维化,抗肿瘤及抗病毒活性作用(可用于预防CMV、EBV感染)^[80]。

5. 伊马替尼:伊马替尼可调节T细胞、B细胞而引起免疫抑制作用^[81]。建议伊马替尼应用于合并纤维化的cGVHD治疗。起始剂量100 mg/d,根据治疗效果和不良反应调整用量(最大量400 mg/d)^[82]。治疗总缓解率为36.0%~70.0%,合并肝脏、肺部、皮肤病变患者显示出更好的治疗效果^[83-84]。伊马替尼常见不良反应包括白细胞减少、血小板减少、水肿、皮疹,停药、对症处理后可改善^[85-86]。

6. 利妥昔单抗:利妥昔单抗治疗难治性cGVHD的疗效在65.0%左右,对合并血小板减少症、硬皮病、皮肤病变、风湿性疾病的cGVHD患者效果更佳,建议用量375 mg/m²每周1次,连用4周^[87]。利妥昔单抗联合MMF、FK506或西罗莫司的三联疗法,总缓解率达88.0%,2年生存率82.0%^[88],为替代糖皮质激素、减少不良反应、降低cGVHD治疗相关死亡率提供参考。

7. 伊布替尼:推荐应用于cGVHD的二线治疗,推荐剂量420 mg/d,总缓解率为67%。与糖皮质激素合用可显著减少糖皮质激素用量、延长中位缓解时间^[89]。

8. MMF:MMF主要与CsA、MTX和(或)ATG

联用以预防 GVHD,也用于难治性 cGVHD 的挽救治疗,总缓解率为 69.1%~72.0%,不良反应可接受^[90-91]。目前尚无充分临床证据显示 MMF 在 cGVHD 的一线三联疗法(糖皮质激素+CNI+MMF)中发挥显著作用,糖皮质激素或 CsA 减量时可适当加用 MMF,以减少 cGVHD 症状反复^[92]。

9. MSC: MSC 治疗难治性 GVHD 的效果还需要积累足够的循证医学证据,推荐剂量为 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 每 2 周 1 次,共 2~4 次,缓解率为 57.1%~73.7%,对口腔黏膜、胃肠道、肝脏和皮肤病变治疗效果最佳^[93-94];在治疗眼部 cGVHD 方面 MSC 被认为有较好疗效, MSC 外泌体(UC-MSC-exo)治疗难治性 cGVHD 干眼症,建议滴眼治疗($10 \mu\text{g}/50 \mu\text{l}$, 每眼每日 4 次,持续 2 周),能够有效缓解干眼症状^[95];我国学者采用羊膜上皮干细胞(hAESC)滴眼液治疗眼部 cGVHD(1×10^6 细胞/ml, 每眼每次 2 滴, 每日 4 次, 共 6 周),可有效缓解干眼症状、减轻角膜损伤^[96-97]。

10. 沙利度胺及其结构类似物:在一项难治性成人 cGVHD 的 II 期临床研究中,推荐治疗剂量为 200 mg/d, 治疗 2、6、12 个月的 ORR 分别为 83%、88%、85%^[98]。联合泼尼松/CsA 并不能提高 cGVHD 治疗效果,且便秘、失眠、外周神经病变和血液学毒性等不良反应发生率较高, 25.9%~92.0% 的患者提前终止治疗^[99]。因此,目前观点认为沙利度胺仅作为难治性 cGVHD 的备选和辅助治疗方案,并需要根据患者在治疗过程中的疗效和不良反应调整用量。泊马度胺作为沙利度胺结构类似物,建议剂量 0.5 mg 每日 1 次口服, 6 个月 ORR 达 67%,对皮肤和关节受累显示出较好的治疗效果。常见不良反应包括淋巴细胞减少、感染和疲劳^[100]。

11. 小剂量 IL-2: 建议小剂量 IL-2 应用于糖皮质激素抵抗型 cGVHD (SR-cGVHD) 的二线治疗($1 \times 10^6 \text{ IU} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗程 8~12 周), 治疗 4 周后起效, 有效率为 52%~61%。常见不良反应包括发热、乏力和骨关节疼痛, 均为 I~II 级^[101-102]。低剂量 IL-2(LD IL-2)治疗 SR-cGVHD, 8、12 周后的总有效率分别为 48.6%、53.3%, 在所有受累器官中, 肝脏特异性反应率最高(66.7%)^[103]。

12. ECP: ECP 是一种提取循环细胞后在体外进行长波紫外线照射的方法^[104], 安全性高且不影响移植抗白血病作用, 推荐用于 SR-cGVHD^[105]。治疗缓解率达 80%, 成人与儿童缓解率无差异, 适用于皮肤、口腔、肝脏病变者^[106]。ECP 治疗 SR-cGVHD 建议每周 1 次, 反应率为 87%, 39% 的患者达 CR^[107]。

13. 其他新药: ①艾克利单抗(Axatilimab): 建议治疗剂量 1 mg/kg 每 2 周 1 次, ORR 为 82%, 常见不良反应包括乏力、恶心、外周性水肿^[108]; ②阿巴西普(Abatacept), 建议 10 mg/kg, 共 6 次, 57.0% 的患者肺获益最明显^[109]; ③福坦替尼(Fostamatinib): 建议 100 mg 每日 2 次, 总缓解率为 77.0%^[110]; ④巴利昔单抗(Basiliximab): 建议 20 mg 第 1、3、8 天各 1 次, 之后每周重复 1 次, 在肝脏 cGVHD 诊断后 4 周内接受治疗患者的 ORR 达 83.3%^[111]。上述几种药物的临床使用较少, 尚需要进一步临床研究。

(三) 建议根据 cGVHD 受累靶器官选择治疗方案

建议根据靶器官实际受累情况选择针对性治疗方法, 根据不同受累器官对治疗的反应性, 建议皮肤受累患者选择芦可替尼(ORR 59%)^[59]、甲磺酸贝舒地尔(ORR 40%)^[74]、伊马替尼(ORR 34.8%~46.0%)^[112-113]、ECP(ORR 51%~91%)^[107,114]治疗; 皮肤硬化型建议选择芦可替尼(ORR 77%)^[115]、ECP(ORR 58%)^[114]、艾克利单抗(ORR 84%)^[108]治疗; 肺受累推荐选择阿巴西普(ORR 57%)^[109]、芦可替尼(ORR 33%~67%)^[59,115]、甲磺酸贝舒地尔(ORR 32.0%)^[116]治疗; 肝脏受累推荐选择芦可替尼(ORR 64%~80%)^[70,117]、ECP(ORR 80%~93%)^[107,118]、小剂量 IL-2(ORR 66.7%)^[103]、伊马替尼(ORR 41.0%~66.7%)^[112-113]、阿巴西普(ORR 54%)^[109]治疗。上述药物均是临床研究结果, cGVHD 器官特异性治疗药物仍需进一步临床研究与验证^[119]。

(四) 康复治疗

康复治疗的目标是减轻症状、提高 cGVHD 患者生活质量。针对 cGVHD 导致的肌肉疼痛、关节僵硬等症状, 建议采用物理治疗和康复训练帮助患者维持或改善日常生活活动。针对不同 cGVHD 靶器官的康复治疗, 有利于改善 cGVHD 硬皮病症状和疤痕导致的关节活动受限; 改善 BOS 患者的主观呼吸困难症状和运动耐受性^[120]; 康复治疗也能预防 cGVHD 治疗(如糖皮质激素、CNI)导致的骨密度降低、股骨头坏死和肌肉萎缩。需要强调, 康复治疗需要个体化, 治疗决策应该由专业的医疗团队根据患者的具体情况进行制定。患者和其家人也应积极参与医疗团队保持沟通, 共同制定治疗计划^[121]。

五、cGVHD 患者的生活质量评估

cGVHD 的发生和发展与 HSCT 后健康相关生活质量(HRQoL)密切相关, 需要重视^[122-123]。HRQoL 和症状均为常用的患者报告结局(PRO)^[124], 但缺乏标准的患者报告结局指标(PROM)评估和测量, 也

缺乏中国患者评价验证的推荐。现在认为李氏症状学量表(Lee symptom scale, LSS)是唯一经过验证的cGVHD特异性测量工具, SF-36、FACT-BMT为NIH工作组推荐的反应测量工具^[18];此外, HAP、EORTC QLQ-C30、EQ-5D-5L等其他量表也正在cGVHD患者队列中开展相关验证^[125]。我国学者通过LSS评估cGVHD患者症状负荷、SF-36及EQ-5D-5L评估QoL, 认为cGVHD患者的主要症状负荷来源为眼、心理和口腔, 且以精神健康总评(MCS)受损为主;影响QoL重要的因素为总体症状负荷、眼NIH严重程度分级以及口腔症状负荷。因此, 本共识建议将LSS作为症状负担评估工具^[126]。

六、总结

allo-HSCT后cGVHD发生与多种因素相关:移植类型、供受者HLA相合程度、患者年龄及一般情况等。cGVHD可以累及全身的任何一个或多个器官, 病理机制复杂, 临床表现多样, 以造血干细胞移植专科医生为主导的MDT诊治模式有利于cGVHD的诊断、受损器官评分、危险度分层和总体治疗方案制定。未来的发展方向应关注:①增加门诊随访, 及时临床评估;②应用生物标志物进行综合评估并指导cGVHD精准选药;③新型药物或药物联合使用治疗SR-cGVHD;④cGVHD慢病全程化管理, 器官动态评估;⑤制定中国cGVHD患者QoL量表监测生存质量;⑥cGVHD基于糖皮质激素的优化一线治疗方案, 努力实现无糖皮质激素的一线治疗。cGVHD治疗是一个长期的医疗过程, 需要加强医患沟通和患者教育, 让医患双方都足够重视cGVHD规范治疗和随访管理。

(执笔:王筱淇、孙于谦、程先静、徐郑丽、宋清晓、赵晓甦、刘代红)

参与共识制定和讨论的专家(以专家所在单位的首字母排序, 同一单位多个专家按照姓氏首字母排序):安徽省立医院(孙自敏、朱小玉);安徽医科大学第一附属医院(曾庆曙);安徽医科大学第二附属医院(翟志敏);北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(黄晓军、张晓辉、赵翔宇、程翼飞、常英军、江倩、刘开彦、孙于谦、王峰蓉、王昱、许兰平、徐郑丽、赵晓甦);北京大学第一医院(董玉君、李渊);北京协和医院(段明辉、周道斌);北京陆道培医院(陆佩华、卢岳、王景文);北京清华长庚医院(李利红);北京医院(刘辉);北京大学深圳医院(张红宇);北部战区总医院(周凡);重庆医科大学附属第一医院(刘林);重庆医科大学附属第二医院(姜世锋);东莞台心医院南方春富血液病研究院(李春富);大连大学附属中山医院(方美云);大连医科大学附属第一医院(马亮亮);福建医科大学附属协和医院(李乃农、王少元);福建医科大学附属第一医院(杨婷);贵州医科大学附属医院(王季石);广东省人民医院(杜欣);广州市第一人民医院(王顺清);广西医科大学第一附属医院(赖永榕、刘容容);甘肃省人民医院(张启科);海军军医大学第一附属医院(杨建民);

河南省肿瘤医院(符粤文、魏旭东);河南省人民医院(朱尊民);华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫、梅恒、郭涛、洪梅、夏凌辉);华中科技大学同济医学院附属同济医院(张义成);华北理工大学附属医院(高峰);河北医科大学第二医院(罗建民);哈尔滨市第一医院哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军、贡铁军、邱林、王志国);哈尔滨医科大学附属第一医院(范圣瑾、王树叶);哈尔滨医科大学附属第四医院(洪珞珈);海南省人民医院(姚红霞);江苏省人民医院(李建勇);吉林大学第一医院(高素君、谭业辉);解放军总医院(刘代红);解放军总医院第五医学中心(郭梅、胡亮钉);空军军医大学第二附属医院(刘利);陆军军医大学第一附属医院(陈洁平);陆军军医大学第二附属医院(张曦、王筱淇、程先静、高蕾、宋清晓、冯一梅、孔佩艳、刘雨青、陈婷、姚洽);兰州大学第二医院(张连生、李莉娟);南方科技大学医院(李丽敏);南方医科大学南方医院(刘启发、宣丽、金华);南方医科大学珠江医院(李玉华);南方医科大学顺德医院(白海);南昌大学第一附属医院(李菲、黄瑞滨);南京鼓楼医院(周荣富);内蒙古医科大学附属医院(韩艳秋、高大);宁夏医科大学总医院(崔丽娟);青海省人民医院(李文倩);四川大学华西医院(牛挺、徐才刚、陈心传);四川省人民医院(黄晓兵);山东大学齐鲁医院(侯明、纪春岩、刘传方);山西医科大学第二医院(杨林花、张建华);首都医科大学附属北京友谊医院(王昭);首都医科大学附属复兴医院(王立茹);首都医科大学附属北京朝阳医院(陈文明);上海市第一人民医院(宋献民);上海儿童医学中心(陈静、罗成娟);上海交通大学医学院附属瑞金医院(沈志祥、赵维岳、胡炯、胡晓霞、李军民、糜坚青、姜杰玲);上海交通大学医学院附属仁济医院(侯健);上海闵行中西医结合医院(王椿);苏州大学附属第一医院(吴德沛、陈苏宁、唐晓文、韩悦、王炎);苏州大学(戴克胜);苏州大学附属儿童医院(胡绍燕);山西省肿瘤医院(苏丽萍);山西白求恩医院(马梁明、王涛);同济大学附属同济医院(梁爱斌);天津医科大学总医院(邵宗鸿);西北大学附属医院(陈协群);西安交通大学第一附属医院(贺鹏程、张梅);西安交通大学第二附属医院(何爱丽);厦门大学附属第一医院(徐兵);新疆医科大学附属第一医院(江明、袁海龙);新疆石河子大学第一附属医院(农卫霞);新疆维吾尔自治区人民医院(毛敏);徐州医科大学附属医院(徐开林、李振宇、闫志凌);云南省第一人民医院(杨同华);伊犁州友谊医院(吴广胜);浙江大学医学院附属第一医院(黄河、罗依、蔡真);浙江大学医学院附属第二医院(钱文斌);浙江省中医院(沈建平、叶宝东);中国医学科学院血液学研究所血液病医院(王建祥、韩明哲、姜尔烈、施均、魏辉、肖志坚);中国医科大学附属第一医院(颜晓菁);郑州大学第一附属医院(姜中兴、宋永平、曹伟杰、万鼎铭);中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院(王三斌);中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院(吴涛、潘耀柱);中国医科大学附属盛京医院(刘卓刚);中南大学湘雅医院(徐雅靖、赵谢兰);中南大学湘雅三医院(吕奔、李昕);中南大学湘雅三医院(刘竞);中山大学附属第一医院(许多荣);中山大学肿瘤防治中心(吴秉毅)

参考文献

- [1] Xu LP, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China-recommendations from the Chinese Society of Hematology [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11 (1):33. DOI: 10.1186/s13045-018-0564-x.
- [2] Wang Y, Chen H, Chen J, et al. The consensus on the monitoring, treatment, and prevention of leukemia relapse after allogeneic

- ic hematopoietic stem cell transplantation in China [J]. *Cancer Lett*, 2018, 438: 63-75. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.030.
- [3] 王茜茜, 张荣莉, 韩明哲. 慢性移植抗宿主病发病机制研究进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (2): 167-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.02.017.
- Wang QQ, Zhang RL, Han MZ. Advances in the pathogenesis of chronic graft versus host disease [J]. *Chin J Hematol*, 2017, 38 (2): 167-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.02.017.
- [4] Li XP, Gao QG, Feng YM, et al. Developing role of B cells in the pathogenesis and treatment of chronic GVHD [J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(3): 323-336. DOI: 10.1111/bjh.15719.
- [5] Peng Y, Chen X, Liu Q, et al. Mesenchymal stromal cells infusions improve refractory chronic graft versus host disease through an increase of CD5 + regulatory B cells producing interleukin 10 [J]. *Leukemia*, 2015, 29 (3): 636-646. DOI: 10.1038/leu.2014.225.
- [6] Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (26): 2565-2579. DOI: 10.1056/NEJMra1703472.
- [7] Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23 (2): 211-234. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
- [8] Mays JW, Fassil H, Edwards DA, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research [J]. *Oral Dis*, 2013, 19(4): 327-346. DOI: 10.1111/odi.12028.
- [9] Cheng XJ, Huang RH, Huang SQ, et al. Recent advances in ocular graft-versus-host disease [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1092108. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1092108.
- [10] Penack O, Marchetti M, Aljurf M, 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*, 2024, 11 (2): e147-e159. DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00342-3.
- [11] 黄晓军, 吴德沛, 刘代红. 实用造血干细胞移植 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 270.
- [12] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (3): 389-401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- [13] 徐开林. 我如何治疗造血干细胞移植后慢性移植抗宿主病 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(2): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.02.001.
- Xu KL. How I treat chronic graft-versus-host disease [J]. *Chin J Hematol*, 2018, 39 (2): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.02.001.
- [14] 雷美清, 刘立民, 吴德沛. 慢性移植抗宿主病研究进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(1): 79-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.01.018.
- Lei MQ, Liu LM, Wu DP. Progress of chronic graft-versus-host disease [J]. *Chin J Hematol*, 2016, 37(1): 79-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.01.018.
- [15] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11 (12): 945-956. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
- [16] Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2014, 124 (3): 374-384. DOI: 10.1182/blood-2014-01-514752.
- [17] 冯一梅, 张曦. 重视慢性移植抗宿主病的临床管理 [J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(9): 651-655. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.09.001.
- Feng YM, Zhang X. Clinical management of chronic graft-versus-host disease [J]. *Journal of Clinical Hematology*, 2019, 32 (9): 651-655. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.09.001.
- [18] Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (6): 984-999. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.02.025.
- [19] Moon JH, Hamad N, Sohn SK, et al. Improved prognostic stratification power of CIBMTR risk score with the addition of absolute lymphocyte and eosinophil counts at the onset of chronic GVHD [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(5): 805-815. DOI: 10.1007/s00277-017-2939-4.
- [20] Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ, et al. Chronic GVHD risk score: a center for international blood and marrow transplant research analysis [J]. *Blood*, 2011, 117 (24): 6714-6720. DOI: 10.1182/blood-2010-12-323824.
- [21] Huang QS, Han TX, Chen Q, et al. Clinical risk factors and prognostic model for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2024, 59 (2): 239-246. DOI: 10.1038/s41409-023-02151-9.
- [22] Ji R, Li Y, Huang R, et al. Recent advances and research progress in biomarkers for chronic graft versus host disease [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 186: 103993. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.103993.
- [23] Buxbaum NP, Socié G, Hill GR, et al. Chronic GvHD NIH Consensus Project Biology Task Force: evolving path to personalized treatment of chronic GvHD [J]. *Blood Adv*, 2023, 7 (17): 4886-4902. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007611.
- [24] Logan BR, Fu D, Howard A, et al. Validated graft-specific biomarkers identify patients at risk for chronic graft-versus-host disease and death [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133 (15): e168575. DOI: 10.1172/JCI168575.
- [25] Cheng X, Huang R, Fan W, et al. The tear cytokine panel is a useful biomarker for early diagnosis and severity-evaluating of ocular chronic graft-versus-host disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023, 58 (6): 732-734. DOI: 10.1038/s41409-023-01952-2.
- [26] Shimosato Y, Tanoshima R, Tsujimoto S-I, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for hematologic malignancies in children: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biol Blood Marrow Trans-*

- plant, 2020, 26(1): 88-93. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.025.
- [27] 夏凌辉, 邹萍, 胡俊斌, 等. 异基因造血干细胞移植后慢性移植物抗宿主病的临床分析[J]. 中华器官移植杂志, 2007, 28(7): 428-432. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2007.07.012.
- Xia LH, Zou P, Hu JB, et al. Clinical study of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chinese Journal of Organ Transplantation, 2007, 28(7): 428-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2007.07.012.
- [28] Sun G, Tang B, Song K, et al. Unrelated cord blood transplantation vs. HLA-matched sibling transplantation for adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia in complete remission: superior OS for patients with long-term survival[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 500. DOI: 10.1186/s13287-022-03186-3.
- [29] Zhu X, Tang B, Sun Z. Umbilical cord blood transplantation: Still growing and improving[J]. Stem Cells Transl Med, 2021, Suppl 2(Suppl 2): S62-S74. DOI: 10.1002/sctm.20-0495.
- [30] Park S, Kim K, Jang JH, et al. Blood concentration of cyclosporine during early post-transplant period may have influence on the occurrence of chronic graft versus host disease in patients who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Oncotarget, 2016, 7(37): 59892-59901. DOI: 10.18632/oncotarget.10988.
- [31] Gao L, Liu J, Zhang YQ, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease with short-term tacrolimus in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation[J]. Leuk Res, 2017, 57: 27-36. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.02.006.
- [32] Khimani F, Kim J, Chen L, et al. Predictors of overall survival among patients treated with sirolimus/tacrolimus vs methotrexate/tacrolimus for GVHD prevention[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(7): 1003-1009. DOI: 10.1038/bmt.2017.63.
- [33] Zhu X, Lai X, Luo Y, et al. Combination of low-dose mycophenolate mofetil with cyclosporine and methotrexate as GVHD prophylaxis in unrelated donor allogeneic stem cell transplantation[J]. Leuk Res, 2013, 37(9): 1046-1051. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.06.016.
- [34] Bolaños-Meade J, Logan BR, Alousi AM, et al. Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 0802[J]. Blood, 2014, 124(22): 3221-3227. DOI: 10.1182/blood-2014-06-577023.
- [35] Cutler C, Logan B, Nakamura R, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT[J]. Blood, 2014, 124(8): 1372-1377. DOI: 10.1182/blood-2014-04-567164.
- [36] Pulsipher MA, Langholz B, Wall DA, et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial[J]. Blood, 2014, 123(13): 2017-2025. DOI: 10.1182/blood-2013-10-534297.
- [37] Mamcarz E, Madden R, Qudeimat A, et al. Improved survival rate in T-cell depleted haploidentical hematopoietic cell transplantation over the last 15 years at a single institution[J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55(5): 929-938. DOI: 10.1038/s41409-019-0750-7.
- [38] Soiffer RJ, Kim HT, McGuirk J, et al. Prospective, randomized, double-blind, phase III clinical trial of anti-T-lymphocyte globulin to assess impact on chronic graft-versus-host disease-free survival in patients undergoing hla-matched unrelated myeloablative hematopoietic cell transplantation[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(36): 4003-4011. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.8177.
- [39] Chang YJ, Wang Y, Mo XD, et al. Optimal dose of rabbit thymoglobulin in conditioning regimens for unmanipulated, haploidentical, hematopoietic stem cell transplantation: Long-term outcomes of a prospective randomized trial[J]. Cancer, 2017, 123(15): 2881-2892. DOI: 10.1002/cncr.30540.
- [40] Chang YJ, Wu DP, Lai YR, et al. Antithymocyte globulin for matched sibling donor transplantation in patients with hematologic malignancies: a multicenter, open-label, randomized controlled study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(29): 3367-3376. DOI: 10.1200/JCO.20.00150.
- [41] Lin R, Wang Y, Huang F, et al. Two dose levels of rabbit antithymocyte globulin as graft-versus-host disease prophylaxis in haploidentical stem cell transplantation: a multicenter randomized study[J]. BMC Med, 2019, 17(1): 156. DOI: 10.1186/s12916-019-1393-7.
- [42] Zu Y, Gui R, Li Z, et al. Low-dose PTCy plus low-dose ATG as GVHD prophylaxis after UD-PBSCT for hematologic malignancies: a prospective, multicenter, randomized controlled trial[J]. Blood Cancer J, 2023, 13(1): 10. DOI: 10.1038/s41408-022-00771-w.
- [43] Zhang WL, Gui RR, Zu YL, et al. Reduced-dose post-transplant cyclophosphamide plus low-dose post-transplant anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prophylaxis with fludarabine-busulfan-cytarabine conditioning in haploidentical peripheral blood stem cell transplantation: A multicentre, randomized controlled clinical trial[J]. Br J Haematol, 2023, 200(2): 210-221. DOI: 10.1111/bjh.18483.
- [44] Huang Z, Yan H, Teng Y, et al. Lower dose of ATG combined with basiliximab for haploidentical hematopoietic stem cell transplantation is associated with effective control of GVHD and less CMV viremia[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1017850. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1017850.
- [45] Wang H, Wang N, Wang L, et al. Targeted dosing of anti-thymocyte globulin in adult unmanipulated haploidentical peripheral blood stem cell transplantation: A single-arm, phase 2 trial[J]. Am J Hematol, 2023, 98(11): 1732-1741. DOI: 10.1002/ajh.27068.
- [46] Wang H, Zhao Y, Fang S, et al. Optimal active anti-thymocyte globulin exposure associated with minimum risk of virus reactivation and comparable acute graft-versus-host disease under adult myeloablative haploidentical peripheral blood stem cell transplantation[J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28(6): 332.e1-332. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.03.018.
- [47] Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, et al. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(31): 3497-3505. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.0625.
- [48] Broers AEC, de Jong CN, Bakunina K, et al. Posttransplant cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease: results of the prospective randomized HOVON-96 trial[J]. Blood Adv, 2022, 6(11): 3378-3385. DOI: 10.1182/

- bloodadvances.2021005847.
- [49] Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(25): 2338-2348. DOI: 10.1056/NEJMoa2215943.
 - [50] Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, et al. Post-transplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 40. DOI: 10.1186/s13045-018-0586-4.
 - [51] Gao L, Zhang YQ, Hu BY, et al. Phase II multicenter, randomized, double-blind controlled study of efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24): 2843-2850. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.3642.
 - [52] Peng YW, Chen XY, Liu QF, et al. Alteration of naïve and memory B-cell subset in chronic graft-versus-host disease patients after treatment with mesenchymal stromal cells [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(9): 1023-1031. DOI: 10.5966/sctm.2014-0001.
 - [53] Zhao K, Lin R, Fan Z, et al. Mesenchymal stromal cells plus basiliximab, calcineurin inhibitor as treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease: a multicenter, randomized, phase 3, open-label trial [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 22. DOI: 10.1186/s13045-022-01240-4.
 - [54] Huang RH, Chen T, Wang SB, et al. Mesenchymal stem cells for prophylaxis of chronic graft-vs-host disease after haploidentical hematopoietic stem cell transplant: an open-label randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(2): 220-226. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.5757.
 - [55] Pidala J, Vogelsang G, Martin P, et al. Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional impairment, and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study [J]. *Haematologica*, 2012, 97(3): 451-458. DOI: 10.3324/haematol.2011.055186.
 - [56] Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2015, 125(4): 606-615. DOI: 10.1182/blood-2014-08-551994.
 - [57] Pidala J, Onstad L, Martin PJ, et al. Initial therapy for chronic graft-versus-host disease: analysis of practice variation and failure-free survival [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(22): 4549-4559. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005286.
 - [58] Lazaryan A, Lee S, Arora M, et al. A phase 2 multicenter trial of ofatumumab and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(1): 259-269. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005552.
 - [59] Wang YM, Teusink-Cross A, Elborai Y, et al. Ruxolitinib for the treatment of chronic GVHD and overlap syndrome in children and young adults [J]. *Transplantation*, 2022, 106(2): 412-419. DOI: 10.1097/TP.0000000000003768.
 - [60] Malard F, Labopin M, Yakoub-Agha I, et al. Rituximab-based first-line treatment of cGVHD after allogeneic SCT: results of a phase 2 study [J]. *Blood*, 2017, 130(20): 2186-2195. DOI: 10.1182/blood-2017-05-786137.
 - [61] Wang Y, Liu QF, Wu DP, et al. Mini-dose methotrexate combined with methylprednisolone for the initial treatment of acute GVHD: a multicentre, randomized trial [J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 176. DOI: 10.1186/s12916-024-03395-y.
 - [62] Miklos DB, Abu Zaid M, Cooney JP, et al. Ibrutinib for first-line treatment of chronic graft-versus-host disease: results from the randomized phase III iNTEGRATE study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(10): 1876-1887. DOI: 10.1200/JCO.22.00509.
 - [63] Wang Y, Xu L, Liu D, et al. First-line therapy for chronic graft-versus-host disease that includes low-dose methotrexate is associated with a high response rate [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(4): 505-511. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.12.493.
 - [64] Huang XJ, Jiang Q, Chen H, et al. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36(4): 343-348. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705034.
 - [65] Dignan FL, Amrolia P, Clark A, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease [J]. *Br J Haematol*, 2012, 158(1): 46-61. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09128.x.
 - [66] Zeiser R, Lee SJ. Three US Food and Drug Administration-approved therapies for chronic GVHD [J]. *Blood*, 2022, 139(11): 1642-1645. DOI: 10.1182/blood.2021014448.
 - [67] Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(3): 228-238. DOI: 10.1056/NEJMoa2033122.
 - [68] 季艳萍, 汤宝林, 朱小玉, 等. 芦可替尼挽救性治疗慢性移植病抗宿主病的效果及安全性 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(16): 1235-1239. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190829-01917.
 - Ji YP, Tang BL, Zhu XY, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in the salvage treatment of chronic graft versus-host disease [J]. *National Medical Journal of China*, 2020, 100(16): 1235-1239. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190829-01917.
 - [69] Wu H, Shi J, Luo Y, et al. Evaluation of Ruxolitinib for Steroid-Refractory Chronic Graft-vs-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(1): e2034750. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.34750.
 - [70] Wang D, Liu Y, Lai X, et al. Efficiency and toxicity of ruxolitinib as a salvage treatment for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 673636. DOI: 10.3389/fimmu.2021.673636.
 - [71] Fan S, Huo WX, Yang Y, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: A meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 954268. DOI: 10.3389/fimmu.2022.954268.
 - [72] Zhao YX, Chen P, Dou LP, et al. Co-administration with voriconazole doubles the exposure of ruxolitinib in patients with hematological malignancies [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 817-825. DOI: 10.2147/DDDT.S354270.
 - [73] Cutler C, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study [J]. *Blood*, 2021, 138(22): 2278-2289. DOI: 10.1182/blood.2021012021.
 - [74] Wang Y, Wu DP, Zhang X, et al. A phase II study of belumosudil for chronic graft-versus-host disease in patients who failed at least one line of systemic therapy in China [J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 142. DOI: 10.1186/s12916-024-03348-5.
 - [75] Jagasia M, Lazaryan A, Bachier CR, et al. ROCK2 Inhibition with belumosudil (KD025) for the treatment of chronic graft-

- versus-host disease[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(17): 1888-1898. DOI: 10.1200/JCO.20.02754.
- [76] Feng YM, Xiao YS, Yan HJ, et al. Sirolimus as rescue therapy for refractory/relapsed immune thrombocytopenia: results of a single-center, prospective, single-arm study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 110. DOI: 10.3389/fmed.2020.00110.
- [77] Carpenter PA, Logan BR, Lee SJ, et al. A phase II/III randomized, multicenter trial of prednisone/sirolimus versus prednisone/sirolimus/calcineurin inhibitor for the treatment of chronic graft-versus-host disease: BMT CTN 0801 [J]. *Haematologica*, 2018, 103(11): 1915-1924. DOI: 10.3324/haematol.2018.195123.
- [78] 王丹, 魏锦, 冯一梅, 等. 雷帕霉素在移植抗宿主病防治中作用的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(1): 302-307. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2024.01.049.
- Wang D, Wei J, Feng YM, et al. Research progress on the roles of rapamycin for the prophylaxis and treatment of graft-versus-host disease [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2024, 32(1): 302-307. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2024.01.049.
- [79] 朱雯, 冯一梅, 陈婷, 等. 西罗莫司联合钙调磷酸酶抑制剂治疗糖皮质激素耐药/依赖广泛型慢性移植抗宿主病临床观察[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(9): 716-722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.003.
- Zhu W, Feng YM, Chen T, et al. The clinical observation of sirolimus combined with calcineurin inhibitors for steroid-resistant/steroid-dependent extensive cGVHD [J]. *Chin J Hematol*, 2020, 41(9): 716-722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.003.
- [80] Feng YM, Chen XL, Cassady K, et al. The role of mTOR inhibitors in hematologic disease: from bench to bedside [J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 611690. DOI: 10.3389/fonc.2020.611690.
- [81] Olivieri J, Coluzzi S, Attolico I, et al. Tyrosin kinase inhibitors in chronic graft versus host disease: from bench to bedside [J]. *ScientificWorldJournal*, 2011, 11: 1908-1931. DOI: 10.1100/2011/924954.
- [82] Olivieri A, Cimminiello M, Corradini P, et al. Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD [J]. *Blood*, 2013, 122(25): 4111-4118. DOI: 10.1182/blood-2013-05-494278.
- [83] Baird K, Comis LE, Joe GO, et al. Imatinib mesylate for the treatment of steroid-refractory sclerotic-type cutaneous chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(6): 1083-1090. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.006.
- [84] Chen T, Li JL, Wei X, et al. Efficiency and toxicity of imatinib mesylate combined with atorvastatin calcium in the treatment of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a single-center, prospective, single-arm, open-label study [J]. *Acta Haematol*, 2024 Jan 17. DOI: 10.1159/000536174.
- [85] Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, et al. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features [J]. *Blood*, 2009, 114(3): 709-718. DOI: 10.1182/blood-2009-02-204156.
- [86] Magro L, Catteau B, Coiteux V, et al. Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of refractory sclerodermatous chronic GVHD [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(11): 757-760. DOI: 10.1038/bmt.2008.252.
- [87] Arai S, Pidala J, Pusic I, et al. A randomized phase II crossover study of imatinib or rituximab for cutaneous sclerosis after hematopoietic cell transplantation [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(2): 319-327. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1443.
- [88] Solomon SR, Sizemore CA, Ridgeway M, et al. Corticosteroid-free primary treatment of chronic extensive graft-versus-host disease incorporating rituximab [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(9): 1576-1582. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.04.023.
- [89] Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy [J]. *Blood*, 2017, 130(21): 2243-2250. DOI: 10.1182/blood-2017-07-793786.
- [90] Busca A, Locatelli F, Marmont F, et al. Response to mycophenolate mofetil therapy in refractory chronic graft-versus-host disease [J]. *Haematologica*, 2003, 88(7): 837-839.
- [91] Iida M, Fukuda T, Uchida N, et al. Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-versus-host disease in adult patients in Japan [J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(9): 980-989. DOI: 10.1111/ctr.12405.
- [92] Busca A, Saroglia EM, Lanino E, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) as therapy for refractory chronic GVHD (cGVHD) in children receiving bone marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25(10): 1067-1071. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702410.
- [93] Shen MZ, Liu XX, Qiu ZY, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells treatment for multidrug-resistant graft-versus-host disease after haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Ther Adv Hematol*, 2022, 13: 20406207211072838. DOI: 10.1177/20406207211072838.
- [94] Weng JY, Du X, Geng SX, et al. Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(12): 1732-1740. DOI: 10.1038/bmt.2010.195.
- [95] Zhou T, He C, Lai PL, et al. miR-204-containing exosomes ameliorate GVHD-associated dry eye disease [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(2): eabj9617. DOI: 10.1126/sciadv.abj9617.
- [96] Cheng XJ, Huang RH, Fan W, et al. Safety and efficacy of human amniotic epithelial stem cells eye drop in ocular chronic graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2023, 142(Supplement 1): 778. DOI: 10.1182/blood-2023-180954.
- [97] 程先静, 袁容娣, 张曦. 眼部慢性移植抗宿主病的治疗[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(10): 877-880. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.10.015.
- Cheng XJ, Yuan RD, Zhang X. Treatment of chronic ocular graft versus host disease [J]. *Chin J Hematol*, 2022, 43(10): 877-880. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.10.015.
- [98] Arora M, Wagner JE, Davies SM, et al. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2001, 7(5): 265-273. DOI: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11400948.
- [99] Koc S, Leisenring W, Flowers ME, et al. Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2000, 96(12): 3995-3996.
- [100] Curtis LM, Ostojic A, Venzon DJ, et al. A randomized phase 2 trial of pomalidomide in subjects failing prior therapy for chronic

- ic graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2021, 137(7): 896-907. DOI: 10.1182/blood.202006892.
- [101] Koreth J, Kim HT, Jones KT, et al. Efficacy, durability, and response predictors of low- dose interleukin- 2 therapy for chronic graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2016, 128(1): 130-137. DOI: 10.1182/blood-2016-02-702852.
- [102] Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus- host disease [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(22): 2055-2066. DOI: 10.1056/NEJMoa1108188.
- [103] Kim HT, Koreth J, Whangbo J, et al. Organ-specific response after low- dose interleukin- 2 therapy for steroid- refractory chronic graft-versus-host disease[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(15): 4392-4402. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007773.
- [104] Lawitschka A, Ball L, Peters C. Nonpharmacologic treatment of chronic graft-versus- host disease in children and adolescents [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(1 Suppl): S74-81. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.11.001.
- [105] Malik MI, Litzow M, Hogan W, et al. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Blood Res*, 2014, 49(2): 100-106. DOI: 10.5045/br.2014.49.2.100.
- [106] Radojic V, Pletneva MA, Couriel DR. The role of extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease[J]. *Transfus Apher Sci*, 2015, 52(2): 157- 161. DOI: 10.1016/j.transci.2015.02.002.
- [107] Cantó PA, Caballer JS, Pell-Ilderton CS, et al. Real-world experience in extracorporeal photopheresis for adults with graft-versus-host disease[J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(12): 765.e1-765. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.09.001.
- [108] Kitko CL, Arora M, DeFilipp Z, et al. Axitilimab for chronic graft-versus-host disease after failure of at least two prior systemic therapies: results of a phase I/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(10): 1864-1875. DOI: 10.1200/JCO.22.00958.
- [109] Koshy AG, Kim HT, Liegel J, et al. Phase 2 clinical trial evaluating abatacept in patients with steroid-refractory chronic graft-versus- host disease [J]. *Blood*, 2023, 141(24): 2932- 2943. DOI: 10.1182/blood.2022019107.
- [110] Lin C, DiCioccio RA, Haykal T, et al. A phase I trial of SYK inhibition with fostamatinib in the prevention and treatment of chronic graft-versus- host disease [J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(3): 179.e1-179. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.12.015.
- [111] Deng D, Shen M, Zhang X, et al. Basiliximab is the potential solution for severe liver chronic GVHD: A prospective pilot study[J]. *The Innovation Medicine*, 2023, 1(1):100009. DOI: 10.59717/j.xinn-med.2023.100009.
- [112] Baek DW, Cho HJ, Kim JH, et al. Results of multicenter phase II study with imatinib mesylate in allogeneic recipients with steroid-refractory chronic GVHD[J]. *Cell Transplant*, 2022, 31: 9636897221113789. DOI: 10.1177/09636897221113789.
- [113] Parra Salinas I, Bermudez A, López Corral L, et al. Treatment of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease with imatinib: Real-life experience of the Spanish group of hematopoietic transplantation (GETH)[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(5): e14255. DOI: 10.1111/ctr.14255.
- [114] Linn SM, Novitzky-Basso I, Patriquin C, et al. Single centre retrospective analysis of extracorporeal photopheresis (ECP) therapy in patients heavily pre-treated for chronic graft-versus-host disease (cGVHD) with steroid failure[J]. *Leuk Res*, 2023, 134: 107387. DOI: 10.1016/j.leukres.2023.107387.
- [115] Redondo S, Esquirol A, Novelli S, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory/dependent chronic graft-versus-host disease: real-world data and challenges[J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28(1): 43.e1-43. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.10.015.
- [116] DeFilipp Z, Kim HT, Yang Z, et al. Clinical response to belumosudil in bronchiolitis obliterans syndrome: a combined analysis from 2 prospective trials[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(24): 6263-6270. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008095.
- [117] Wei C, Zhang X, Liang D, et al. Ruxolitinib for treatment of steroid- refractory graft-versus- host disease: real- world data from Chinese patients [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 4875-4883. DOI: 10.2147/DDDT.S338752. eCollection 2021.
- [118] Kozlov A, Estrina M, Paina O, et al. Extracorporeal photopheresis in children with chronic graft-versus-host disease[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(8): 808. DOI: 10.3390/ph14080808.
- [119] Fatoum H, Zeiser R, Hashmi SK. A personalized, organ-based approach to the treatment of chronic steroid-refractory graft-versus- host disease [J]. *Blood Rev*, 2024, 63: 101142. DOI: 10.1016/j.blre.2023.101142.
- [120] Inamoto Y, Martin PJ, Chai X, et al. Clinical benefit of response in chronic graft-versus- host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(10): 1517- 1524. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.05.016.
- [121] Smith SR, Asher A. Rehabilitation in chronic graft-versus-host disease[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2017, 28(1): 143-151. DOI: 10.1016/j.pmr.2016.08.009.
- [122] Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, et al. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation according to affected organ and severity of chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(10): 1749-1758. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.06.011.
- [123] Agh T, Csanadi M, Voko Z, et al. Humanistic burden of patients with chronic graft-versus- host disease - systematic literature review of health-related quality of life and functional status[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(5): 295- 309. DOI: 10.1080/17474086.2019.1602036.
- [124] 江倩. 患者报告结局及其在血液肿瘤中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(7): 614-619. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.019.
- Jiang Q. Patient-reported outcome and its application in hematological neoplasm[J]. *Chin J Hematol*, 2019, 40(7): 614-619. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.019.
- [125] Kilgour JM, Wali G, Gibbons E, et al. Systematic review of patient-reported outcome measures in graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(5): e113-e127. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.01.022.
- [126] 黄世勤, 黄瑞昊, 全瑶, 等. 慢性移植抗宿主病患者生活质量评估及其差异研究[J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(1): 54-61. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20231008-00162.
- Huang SQ, Huang RH, Quan Y, et al. Evaluation of differences in quality of life in patients with chronic graft-versus- host disease[J]. *Chin J Hematol*, 2024, 45(1): 54-61. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20231008-00162.

(收稿日期:2024-06-11)

(本文编辑:徐茂强)