

慢性移植物抗宿主病(cGVHD)诊断 与治疗中国专家共识(2021年版)

中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组 中国抗癌协会血液病转化委员会

通信作者:黄晓军,北京大学人民医院,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室,北京 100044,Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn;吴德沛,苏州大学第一附属医院,国家血液系统疾病临床医学研究中心,苏州 215006,Email: wudepei@suda.edu.cn;金洁,浙江大学附属第一医院血液科,杭州 310003,Email: jie0503@zju.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.001

Chinese consensus on the diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease (2021)

Hematopoietic Stem Cell Application Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association; China Association for the Prevention of Hematology Diseases

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University, Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Beijing 100044, China. Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn; Wu Depei, the First Affiliated Hospital of Soochow University, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Jiangsu Institute of Hematology, Suzhou 215006, China. Email: wudepei@suda.edu.cn; Jin Jie, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310003, China, Email: jie0503@zju.edu.cn

慢性移植物抗宿主病(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,如不规范诊治,轻则影响患者生活质量,重则影响远期生存。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。在参考国内外该领域指南/共识和相关研究进展后制定本共识,旨在为cGVHD的规范化诊疗提供参考。

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的发生分为三个阶段:组织损

伤引起的早期炎症(第一阶段),慢性炎症引起的胸腺损伤及B细胞和T细胞免疫失调(第二阶段),最终导致组织纤维化(第三阶段)^[3-7]。应注意的是,cGVHD的三个阶段通常是连续性事件,但是第一阶段的患者也可以同时进入第二和第三阶段,三个阶段可共同致病^[8]。

(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,可累及全身任何一个或多个器官,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^[9-10](表1)。美国国家卫生研究院(NIH)共识将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/皮肤扁平苔藓样变/皮肤硬化样变/皮肤硬化性苔藓样变、口腔扁平苔藓样变、生殖器扁平苔藓样变/硬化性苔藓样变(女性阴道瘢痕或阴蒂/阴唇溃疡、男性包茎或尿道疤痕/狭

窄)、食管网格/食管中上三分之一狭窄、闭塞性细支气管炎(BOS)/肺活检诊断、筋膜炎/继发于筋膜炎或硬化的关节僵硬和挛缩;区分性征象指只见于cGVHD而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/丘疹鳞状变、指甲萎缩/甲板分离/对称性脱落、新出现的斑秃/脱发、口腔干燥/黏液腺囊肿/黏膜萎缩/溃疡/假膜、眼结膜新发干燥/沙砾感/疼痛感/瘢痕性结膜炎/干眼症/点状角膜病、生殖道糜烂/龟裂/溃疡、经影像学诊断的空气潴留/支气管扩张、肌炎/多发性肌炎。虽然cGVHD主要以临床表现为诊断依据,但需排除感染、药物毒性、第二肿瘤等其他病因,必要时行组织活检明确诊断。allo-HSCT后患者出现至少1项cGVHD的诊断性征象,或至少1项cGVHD的区分性征象伴有同一或其他器官支持cGVHD的辅助检查(组织病理、实验室检查及肺功能实验等)阳性,可诊断为cGVHD^[11-12]。

诊断需注意以下几点:①cGVHD临床表现本身错综复杂,可能并发感染、药物不良反应和其他疾病,应仔细鉴别,必要时专科会诊或多学科(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、大便性状改变及生殖系统异常变化等征象均需高度重视,同时进行无创性筛查^[13];③活检可以在难以明确诊断和安全的前提下安排;④诊断指标并不等同于评价严重性和治疗

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,以便对治疗指征和生存质量、预后进行判定,也是疗效评估的重要依据。

(1) cGVHD严重程度分级

根据八大受累器官(皮肤、口腔、眼、胃肠道、肝脏、肺部、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,反映疾病的严重程度^[12]。轻度包括:1~2个器官最高1分的患者(肺脏除外);中度为至少1个器官2~3分或多个器官1分,肺脏为1分直接归为中度;重度:至少1个器官3分以上,肺为2分时也归为重度(表2)^[15,17-18]。

欧洲血液和骨髓移植学会(EBMT)通过分析接受同胞全相合、非血缘和脐血造血干细胞移植的白血病/MDS患者,确定了用于慢性GVHD预后评估的12项危险因素(表3)。根据得分将危险度分四组(Risk Group):RG1(0~3分),RG2(4~6分),RG3(7~9分),RG4(≥ 10 分)。得分越高,预后越差^[19-20]。

(2) cGVHD的预后危险分级

此外,生物标志物也可用于cGVHD的诊断、预后判断以及疗效评估。参与cGVHD发生发展的生物标志物包括白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN)、趋化因子家族(CXC)等。

表1 慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的临床征象^[15-16]

受累器官/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(aGVHD、cGVHD均可见)
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
指甲		病甲、甲软化、甲脱离	
头发和体毛		脱发、斑秃	
口腔	扁平苔藓样变、口腔活动受限	口干、黏液囊肿、溃疡、假膜 ^a	牙龈炎、黏膜炎、红斑
眼		角膜结膜炎 ^a 、Sicca综合征(泪腺功能障碍)	
生殖系统	扁平苔藓样、阴道/尿道挛缩	糜烂、龟裂、溃疡 ^a	
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	
肌肉及筋膜	筋膜炎、关节挛缩	肌炎和多发性肌炎	
造血系统			血小板减少、嗜酸性粒细胞增多、低丙种球蛋白血症、高丙种球蛋白血症、自身抗体形成
其他			心包积液、胸腔积液、腹水

注:^a必须排除感染、药物、肿瘤等因素;aGVHD:急性移植物抗宿主病

表 2 慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的分级评分系统^[11-12]

	0 分	1 分	2 分	3 分
功能评分: ☐ KPS ☐ ECOG ☐ LPS	☐ 无症状,活动完全不受限(ECOG 0, KPS 或 LPS 100%)	☐ 有症状,体力活动轻度受限 (ECOG 1, KPS 或 LPS 80%~90%)	☐ 有症状,可自理,<50%时间卧床 (ECOG 2, KPS 或 LPS 60%~70%)	☐ 有症状,生活自理受限,>50%时间卧床(ECOG 3~4, KPS 或 LPS <60%)
皮肤、毛发、指甲 ☐ 斑丘疹,扁平苔藓样变; ☐ 丘疹,鳞屑样病变或鳞癣; ☐ 色素沉着; ☐ 毛周角化; ☐ 红斑; ☐ 红皮病; ☐ 皮肤异色病; ☐ 硬化改变; ☐ 瘙痒症; ☐ 毛发受累; ☐ 指甲受累	☐ 无体表受累 ☐ 皮肤无硬化病变	☐ <18%体表面积	☐ 19%~50%体表面积 ☐ 皮肤浅层硬化,未绷紧,可捏动	☐ >50%体表面积 ☐ 皮肤深层硬化 ☐ 皮肤绷紧,不可捏 ☐ 皮肤活动受限 ☐ 皮肤溃疡
口腔 扁平苔藓样变 ☐ 有 ☐ 无	☐ 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
眼 干燥性结膜炎 ☐ 有 ☐ 无	☐ 无症状	☐ 轻度干眼症(需要滴眼液≤3次/d或无症状性干燥性角结膜炎)	☐ 中度干眼症(滴眼液>3次/d),不伴视力受损	☐ 严重干眼症,无法工作,视力丧失
胃肠道 ☐ 食管狭窄 ☐ 吞咽困难 ☐ 恶心 ☐ 呕吐 ☐ 腹痛腹泻 ☐ 体重下降	☐ 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
肝脏	☐ 总胆红素正常,ALT或碱性磷酸酶<3倍正常值上限	☐ 总胆红素正常,ALT在正常值上限3~5倍,或碱性磷酸酶≥3倍正常值上限	☐ 总胆红素升高,但≤3 mg/dl(51.3 μmol/L),或ALT>5倍上限	☐ 总胆红素>3 mg/dl(51.3 μmol/L)
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,中度受限	☐ 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	☐ 非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个或多个器官受累,得分不超过1分;或者至少有1个器官(不包括肺)得分2分;或者肺1分	☐ 重度 至少有1个器官得分为3分;或者至少有1个器官(不包括肺)得分2分;或者肺1分

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

以往研究显示,趋化因子CXCL9在皮肤cGVHD患者中表达水平增高,而肝脏cGVHD患者CCL17表达水平增高^[4,21]。另外,ST2,sBAFF、TNF- α 表达水平增高,IFN- γ 、转化生长因子 β (TGF- β)、IL-15表达

水平降低等均有报道^[8,17,22-25]。生物标志物的检测受感染、免疫抑制剂、标本采集时间、移植预处理、供者来源、疾病状态等多因素影响,有待进一步探索。

三、cGVHD的预防

表 3 慢性移植物抗宿主病(cGVHD)预后危险评分系统

指标	分值
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 发生与移植间隔	
≥5 个月	0
<5 个月	1
cGVHD 发生时血清胆红素	
< 2 mg/dl (34.2 μmol/L)	0
≥2 mg/dl (34.2 μmol/L)	2
cGVHD 发生时 KPS 评分	
≥80 分	0
<80 分	1
cGVHD 发生时外周血血小板计数	
≥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 个位点不合)	1
移植时疾病状态 ^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: aGVHD: 急性移植物抗宿主病; KPS: Karnofsky 功能状态评分; ^a移植时疾病状态分期: 早期: 急性白血病第 1 次完全缓解(AL-CR₁)、慢性髓系白血病慢性期(CML-CP)、骨髓增生异常综合征-难治性贫血(MDS-RA)、骨髓增生异常综合征-环形铁粒幼细胞性难治性贫血(MDS-RAS); 中期: 急性白血病第 2 次完全缓解(AL-CR₂)、慢性髓系白血病加速期(CML-AP); 晚期: 白血病复发或诱导失败、慢性髓系白血病急变期(CML-BC)、MDS 伴原始细胞增多

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,对于 GVHD 的预防往往是作为一个整体进行统筹,并不是专门针对 cGVHD 而设,涉及到的预防方法主要有:

(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,外周血干细胞成为主要移植物来源,外周血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]。单倍型供者、无关供者较同胞全相合供者更易引起 GVHD^[27];而脐血造血干细胞移植的 GVHD 较轻^[28]。在选取移植物来源时,应充分评估患者的疾病状态、HLA 相合情况来选择合适的供者。

(二) 免疫抑制药物

免疫抑制剂是预防 GVHD 的主要手段,通过作用于 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+甲氨蝶呤+霉酚酸酯/西罗莫司(CNI+MTX+MMF/SRL): 这一组合是 allo-HSCT 的常用免疫抑制方案。其中,环孢素 A(CsA)/他克莫司(FK506)应用 3~6 个月,CsA 药物浓度控制在 150~300 μg/L,他克莫司药物浓度控制在 5~15 μg/L^[29]。CNI 在应用过程中应严格监测肝肾功能,避免肝肾毒性发生^[30];MTX 于+1 d 15 mg/m²,+3 d、+6 d 10 mg/m²应用;如果是非血缘 HLA 全相合移植或单倍型移植,在+11 d 需要增加 1 剂 MTX^[31];MMF 应用 1~3 个月,1.0 g/d(分 2 次给药)。国内有研究尝试小剂量 MMF(0.5 g/d,-1 d 用至+100 d)联合 CsA、MTX 预防 HLA 全相合非血缘 allo-HSCT 后 GVHD,显示出较好的预防效果^[32]。有条件的单位建议进行 MMF 血液浓度监测(完全 AUC/简化 AUC 目标浓度 30~60 mg·h/L),根据浓度调整 MMF 用量^[33]。西罗莫司作为 MTX/MMF 的替代用药,一般从移植前 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^[34-35]。

2. 抗胸腺细胞球蛋白(ATG): 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 细胞虽然能预防 GVHD,但降低了移植物抗白血病效应(GVL),增加复发风险^[36],国内基本没有应用。目前,我国单倍型移植、非血缘供者移植及部

分 HLA 全相合同胞供者移植中,主要采用 ATG 进行 T 细胞体内去除^[37]。兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白用量为 1.5 ~ 2.5 mg/kg, -5 d ~ -2 d 使用^[38]; 抗人 T 细胞兔免疫球蛋白用量一般增加 1 倍; 也有移植中心使用抗人 T 细胞猪免疫球蛋白, 剂量为 25 ~ 30 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5 d ~ -2 d。ATG 的应用能显著降低 GVHD 发生率, 改善患者生存, 但随着 ATG 用量的增加, 感染和复发相关死亡率显著增加^[39]。有报道建议将兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白总量从 10 mg/kg 降至 7.5 mg/kg, 两种剂量组 aGVHD、cGVHD、复发率均相当, 但 7.5 mg/kg 组病毒感染发生率较低^[40]。对于供受者年龄均 > 40 岁的同胞全相造血干细胞移植, 可给予总量 4.5 mg/kg, -3 d ~ -1 d 应用, 有助于降低 cGVHD 发生率^[41]。

3. 移植后环磷酰胺 (post-transplant cyclophosphamide, PT/CY): 对于 HLA 全相移植患者, 单独应用 PT/CY 预防方案 (+3 d、+4 d 静脉输注环磷酰胺 50 mg/kg) 而不使用 MTX/CNI 常规预防方案, cGVHD 发生率仅为 7%^[42]。对于外周血造血干细胞移植患者, PT/CY 预防 cGVHD 的效果也十分显著, 发生率控制在 20% 以下^[43]。对于 HLA 不全相造血干细胞移植, 可在 PT/CY 的基础上加用 CsA、他克莫司、西罗莫司、ATG 等药物, 提高 GVHD 的预防效果^[44]。PT/CY 的主要不良反应为骨髓抑制, 可引起白细胞下降, 此外可出现膀胱刺激症、血尿、蛋白尿、肝功能损害、胃肠反应等^[42-44]。

(三) 间充质干细胞 (MSC)

MSC 是一群具有自我更新和多系分化的多功能细胞, 独特的免疫调节作用使其在移植免疫方面有广泛应用前景。MSC 防治 cGVHD 的机制尚待明确。研究表明, 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^[45]; 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 受体表达而诱导免疫耐受^[46]。研究发现, 经 MSC 治疗的 aGVHD 患者后期 cGVHD 发生率降低^[47]。MSC 输注的最佳剂量、最佳时间、最佳疗程仍需临床探索。有报道显示, 在造血重建稳定后给予 MSC 输注 (1×10⁶/kg 每月 1 次, 共 4 次) 可有效预防单倍型移植 cGVHD 的发生^[45]。

四、cGVHD 的治疗原则与一线治疗

(一) cGVHD 的治疗原则和诊治流程

首先强调, 不是所有的 cGVHD 患者确诊后都需要全身治疗。根据 NIH 的临床评估结果: 轻度患者可观察或进行局部治疗, ≥3 个以上器官受累或单个器官受累 2 分以上 (中、重度) 患者应考虑进行全身治疗^[12,48]。cGVHD 的诊治流程见图 1。

(二) cGVHD 的一线治疗

糖皮质激素联合或不联合 CNI 是 cGVHD 一线治疗标准方案: 如泼尼松 ± CsA/他克莫司。以泼尼松为例, 剂量一般为 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 单次服用; CsA (3 ~ 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 分 2 次口服, 血药浓度 150 ~ 200 ng/ml) 或他克莫司 (0.1 ~ 0.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 分两次口服, 0.01 ~ 0.05 mg/kg 持续静脉滴注, 血药浓度 5 ~ 15 ng/ml) 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, 糖皮质激素应逐渐减量。糖皮质激素如何减量至今无统一方案, 但需把握一个原则: 缓慢减量、足够疗程, 尽量使用足以控制 GVHD 症状的剂量。参考 Paul J Martin 教授等^[49]采用每 2 周梯度递减上一剂量的 20% ~ 30%, 具体遵照隔日减量法, 如先减偶数天的服药剂量; 糖皮质激素联合 CsA 等 CNI 治疗中, 建议首先减糖皮质激素, 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足够长, 建议 1 ~ 3 年。

五、cGVHD 的二线治疗

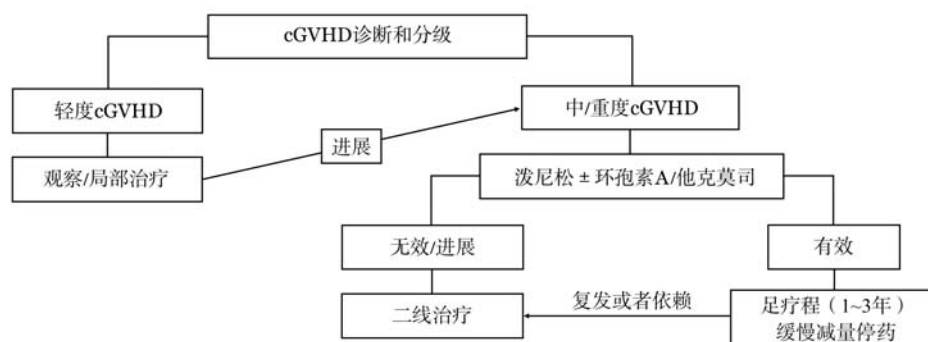


图1 慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的诊治流程(二线治疗具体药物根据病情个体化选择)

临床出现以下情况需要考虑启动二线治疗: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,泼尼松不能减量到 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 以下^[17]。符合上述情况可以启动二线治疗,但需要强调的是更换二线治疗药物后需要给予足够的观察期,这与 aGVHD 不同,不要急于短时间换药,一般需观察 8~12 周,除非 4 周内病情明显进展才能考虑再次更换其他二线药物。二线治疗目前尚无标准的优选治疗方案,各二线治疗药物可以互换,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]。

(一) MTX

MTX 常用于 allo-HSCT 后 GVHD 的预防和 aGVHD 治疗,具有安全、有效的优点。北京大学人民医院应用小剂量 MTX 方案作为 cGVHD 的一线治疗和难治性 cGVHD 的挽救治疗,用量 $5 \sim 10 \text{ mg/m}^2$ 第 1、3(或 4)、8 天给药,此后每周 1 次,直至 GVHD 症状缓解或不良反应不能耐受;如果患者白细胞计数低于 $2 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板计数低于 $50 \times 10^9/\text{L}$,可减至 5 mg/m^2 。MTX 治疗 cGVHD 的总缓解率为 83%~94.7%,局限型和皮肤型 cGVHD 缓解率最高,不良反应可接受^[50-51]。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 重要的挽救治疗方案($5 \sim 10 \text{ mg/m}^2$,静脉给药,每周 1 次)^[52]。

(二) 芦可替尼(Ruxolitinib)

芦可替尼通过抑制 JAK1/2 信号转导,减少供者效应 T 细胞增殖、抑制针对同种异型抗原的促炎性细胞因子生成、介导抗原呈递细胞功能损伤,发挥治疗 cGVHD 作用^[53]。芦可替尼治疗糖皮质激素耐药 cGVHD 的前瞻、对照、III 期临床研究显示,治疗总有效率为 49.7%,起效时间比较短^[54-56],推荐剂量 10 mg 每日 2 次。部分单位尝试采用 $2.5 \sim 5 \text{ mg}$ 每日 2 次,也取得较好疗效^[57]。如果长时间使用,要注意感染的发生,特别是病毒(如巨细胞病毒)再激活的问题^[58-59]。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 21%~29%^[60]。

(三) 伊布替尼(Ibrutinib)

伊布替尼是一种布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,主要通过抑制 BTK 信号通路抑制 B 和 T 淋巴细胞增殖、活化^[61]。B 细胞在 cGVHD 发病中占有重要地位,美国食品药品监督管理局(FDA)已经批准伊

布替尼作为一线或多线系统治疗失败 cGVHD 的治疗选择,推荐剂量 420 mg/d ,治疗总缓解率为 67%。与糖皮质激素合用,可显著减少糖皮质激素用量,延长缓解时间^[62]。

(四) 西罗莫司

西罗莫司是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂,通过与 FKBP12 蛋白结合发挥免疫抑制作用,最先用于实体器官移植后排斥预防及自身免疫性疾病^[63],后被用于难治性 cGVHD 的治疗^[64]。具体用法: 2 mg/d 口服(首剂加倍)。体重小于 40 kg 者剂量为 $1 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 。有效治疗浓度为 $5 \sim 15 \mu\text{g/L}$,维持治疗 3~6 个月或 cGVHD 症状明显缓解后减量停药。西罗莫司与 CNI 联用具有协同作用并降低肾毒性,1 年总反应率(ORR)达 59.3%,比较适合 cGVHD 长时间使用^[65]。但浓度监测非常重要,和不良反应直接相关(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(可用于预防巨细胞病毒、EB 病毒感染)^[66]。

(五) 利妥昔单抗(Rituximab)

由于 B 细胞在 cGVHD 发病过程中起重要作用,故利妥昔单抗可能治疗 cGVHD 有一定疗效。临床研究显示其治疗难治性 cGVHD 的疗效约为 65%,对合并血小板减少症、硬皮病、皮肤病变、风湿性疾病的 cGVHD 患者疗效更佳,用量 375 mg/m^2 每周 1 次,连用 4 周^[67]。利妥昔单抗联合 MMF、他克莫司或西罗莫司三联疗法,总缓解率达 88%,2 年存活率为 82%^[68],为替代糖皮质激素、减少不良反应、降低 cGVHD 治疗相关病死率开启新的治疗思路。

(六) 伊马替尼(Imatinib)

伊马替尼可强效、持久阻断 TGF- β 和血小板源性生长因子受体(PDGF-R)通路,发挥抗纤维化和抗炎作用,伊马替尼还可调节 T 细胞、B 细胞而起到免疫抑制作用^[69]。因此,伊马替尼可应用于合并纤维化 cGVHD 患者的治疗。起始剂量为 100 mg/d ,根据疗效和不良反应发生情况调整剂量,最大剂量 400 mg/d ;也可直接给予 300 mg/d ,后续调整药量^[70]。治疗总缓解率为 36%~79%,合并肝脏、肺、皮肤病变患者可获得更好的疗效^[71]。伊马替尼的常见不良反应包括白细胞减少、血小板减少、水肿和皮疹,停药并对症处理可改善^[72-73]。

(七) 间充质干细胞(MSC)

MSC 治疗难治性 cGVHD 的推荐剂量为 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 每 2 周 1 次,共 2~4 次,缓解率达 57.1%~73.7%,口

腔黏膜、胃肠道、肝脏和皮肤病变疗效最佳^[10,74]。

(八)小剂量 IL-2

Treg 细胞功能缺失是 cGVHD 的重要特征, IL-2 是促进 Treg 细胞增殖、迁移和发挥生物学功能的重要细胞因子^[75]。我国已将小剂量 IL-2 作为糖皮质激素抵抗型 cGVHD 患者的二线治疗选择, 推荐用量 $1 \times 10^6 \text{ IU} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 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^[76-77]。

(九)MMF

MMF 主要与 CsA、MTX、ATG 联用以预防 GVHD, 也应用于难治性 cGVHD 的挽救治疗, 总缓解率为 69% ~ 72%, 不良反应可接受^[78-79]。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, 但当糖皮质激素或 CsA 减量时适当增加 MMF 剂量, 可减少 cGVHD 复发^[80]。

(十)硫唑嘌呤(Azathioprine)

硫唑嘌呤一般与泼尼松联合用于治疗 cGVHD。联合应用硫唑嘌呤可降低糖皮质激素治疗的失败率, 近一半患者不会出现 cGVHD 复发^[81], 但硫唑嘌呤与泼尼松联合应用可能引起间质性肺炎和严重全血细胞减少^[82], 需要引起临床重视。目前尚无硫唑嘌呤二线治疗难治性 cGVHD 的大样本临床研究数据, 因此, 硫唑嘌呤并不作为难治性 cGVHD 的常规替代治疗推荐。

(十一)沙利度胺(Thalidomide)

沙利度胺治疗难治性 cGVHD II 期临床研究的推荐治疗剂量为 100 ~ 160 mg/d, 总缓解率仅为 50%^[83]。联合泼尼松/CsA 并不能提高疗效, 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, 30% ~ 90% 的患者提前终止治疗^[84]。所以, 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发生情况调整用量。

(十二)体外光分离置换疗法(extracorporeal photopheresis, 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^[85], 安全性高且不影响移植抗白血病作用, 推荐用于糖皮质激素抵抗型 cGVHD^[86]。治疗缓解率达 80%, 成人与儿童患者的缓解率无差异, 尤其适用于皮肤、口腔、肝脏病变者^[87]。目前国内暂时没有使用。

allo-HSCT 后 cGVHD 的发生与移植类型、供受者 HLA 相合程度、患者年龄及一般情况等多种因素

有关。cGVHD 可累及全身任何器官, 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、多学科协作的 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的制定。另外, 在 cGVHD 的诊治过程中, 需和感染(细菌、真菌、巨细胞病毒、EB 病毒等)相鉴别。感染和 GVHD 往往同时或相继发生、相互影响, 形成恶性循环, 给 cGVHD 的诊断和治疗带来一定难度。cGVHD 的治疗是一个长期过程, 应给予充分时间判断药物的疗效, 避免频繁更换药物; 同时, 可作为慢病进行管理, 定期进行 cGVHD 器官动态评分, 判断治疗效果, 配合 cGVHD 的综合治疗(如感染预防、营养支持、功能锻炼、心理干预等), 逐步提高患者生活质量以达到治愈目的。

(执笔: 张晓辉、张曦、高蕾、冯一梅、罗依、唐晓文、姜尔烈)

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); 北京大学第一医院(李渊); 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(黄晓军、刘开彦、张晓辉、孙于谦、王峰蓉、许兰平、程翼飞); 北京协和医院(段明辉、周道斌); 重庆医科大学附属第一医院(刘林); 大连医科大学附属第一医院(马亮亮); 第四军医大学西京医院(陈协群); 福建医科大学附属协和医院(李乃农、杨婷); 广西医科大学附属医院(赖永榕、李桥川); 哈尔滨市第一医院哈尔滨血液病肿瘤研究所(王志国); 海军军医大学附属长海医院(杨建民); 河南省肿瘤医院(符粤文、宋永平); 河北燕达医院陆道培血液肿瘤中心(卢岳); 华中科技大学同济医学院附属协和医院(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); 解放军总医院第一医学中心(刘代红); 解放军总医院第五医学中心(郭梅、胡亮钉); 吉林大学第一医院(高素君); 空军军医大学第二附属医院(刘利); 陆道培医院(陆佩华); 陆军军医大学附属第二医院(张曦、高蕾、冯一梅); 南方医科大学南方医院(金华、李春富、刘启发、宣丽); 南方科技大学医院(李丽敏); 四川大学华西医院(陈心传); 山东大学齐鲁医院(侯明、刘传方); 山西医科大学第二医院(张建华); 上海市第一人民医院(宋献民); 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(陈静); 上海交通大学医学院附属瑞金医院(胡炯、姜杰玲); 首都医科大学附属北京朝阳医院(陈文明); 苏州大学附属第一医院(吴德沛、唐晓文、韩悦、王炎); 西安交通大学第一附属医院(张梅); 新疆医科大学附属第一医院(江明、袁海龙); 徐州医科大学附属医院(徐开林); 浙江大学医学院附属第一医院(黄河、金洁、罗依); 浙江中医药大学附属第一医院(叶宝东); 郑州大学第一附属医院(万鼎铭); 中国医学科学院血液病医院(韩明哲、姜尔烈); 中国医科大学附属盛京医院(刘卓刚); 中南大学湘雅三医院(李昕); 中山大学附属第一医院(许多荣); 南方医科大学珠江医院(吴秉毅)

参考文献

- [1] Xu L, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoi-

- etic 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 hematopoietic stem cell transplantation in China. *Cancer Lett. [J]*. *Cancer Lett*, 2018, 438: 63- 75. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.030.
- [3] Li X, Gao Q, Feng Y, 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.
- [4] 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.
- [5] Zeiser R, and 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/NEJMr1703472.
- [6] 王茜茜, 张荣莉, 韩明哲. 慢性移植物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.0253-2727.2016.02.017.
- [7] 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. *Leukemia [J]*. *Leukemia*, 2015, 29 (3): 636- 646. DOI: 10.1038/leu.2014.225.
- [8] Jung JW, Han SJ, Song MK, et al. Tear cytokines as biomarkers for chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (12): 2079- 2085. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.08.020.
- [9] 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.
- [10] Zhou H, Guo M, Bian C, et al. Efficacy of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of sclerodermatous chronic graft-versus-host disease: clinical report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16 (3): 403- 412. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.11.006.
- [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物抗宿主病 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (2): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.02.001.
- [14] 雷美清, 刘立民, 吴德沛. 慢性移植物抗宿主病研究进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (1): 79-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.01.018.
- [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, 17, 124 (3): 374-384. DOI: 10.1182/blood-2014-01-514752.
- [17] 冯一梅, 张曦. 重视慢性移植物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.
- [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] 陈婷, 李小平, 张诚, 等. 慢性移植物抗宿主病患者血清特异性生物标志物的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40 (11): 948-952. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.012.
- [22] Paczesny S, Hakim FT, Pidala J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2014 Biomarker Working Group Report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (5): 780-792. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.01.003.
- [23] Pan B, Wang D, Li L, et al. IL-22 accelerates thymus regeneration via stat3/mcl-1 and decreases chronic graft-versus-host disease in mice after allotransplants [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25 (10): 1911- 1919. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.06.002.
- [24] Pidala J, Sarwal M, Roedder S, et al. Biologic markers of chronic GVHD. [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49 (3): 324-331. DOI: 10.1038/bmt.2013.97.
- [25] Yu J, Storer BE, Kushekhar K, et al. Biomarker panel for chronic graft-versus-host disease [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (22): 2583-2590. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9615.
- [26] Shimosato Y, Tanoshima R, Tsujimoto SI, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for hematologic malignancies in children: a systemat-

- ic review and meta-analysis[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 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.
- [28] Zheng C, Zhu X, Tang B, et al. Transplants of unrelated cord blood or sibling allogeneic peripheral blood stem cells/bone marrow in adolescent and young adults with chronic myeloid leukemia: comparable outcomes but better chronic GVHD-free and relapse-free survival among survivors with cord blood[J]. *Oncotarget*, 2017, 9(2): 2848-2857. DOI: 10.18632/oncotarget.22979.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Luo Y, Jin M, Tan Y, et al. Antithymocyte globulin improves GVHD-free and relapse-free survival in unrelated hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(10): 1668-1675. DOI: 10.1038/s41409-019-0502-8.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Miekarek M, Furlong T, O'Donnell PV, et al. Post-transplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched related and unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Biol. Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(3): S406. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.11.936.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] Zhao K, Lou R, Huang F, et al. Immunomodulation effects of

- mesenchymal stromal cells on acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (1): 97-104. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.030.
- [48] 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.
- [49] Flowers ME, and Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2015, 125 (4): 606-615. DOI: 10.1182/blood-2014-08-551994.
- [50] Wang Y, Xu LP, Liu DH, 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.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] Hechinger AK, Smith BA, Flynn R, et al. Therapeutic activity of multiple common gamma-chain cytokine inhibition in acute and chronic GVHD [J]. *Blood*, 2015, 125 (3): 570-580. DOI: 10.1182/blood-2014-06-581793.
- [54] Maldonado MS, Villanueva PR, Cortes-Monroy PB, et al. Compassionate use of ruxolitinib in acute and chronic graft versus host disease refractory both to corticosteroids and extracorporeal photopheresis [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2017, 6: 32. DOI: 10.1186/s40164-017-0092-3.
- [55] Neumann T, Schneidewind L, Weigel M, et al. Ruxolitinib for Therapy of Graft-versus-Host Disease [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8163780. DOI: 10.1155/2019/8163780.
- [56] Vicent MG, Molina B, de Pablo JG, et al. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children Clinical and immunological results [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94 (3): 319-326. DOI: 10.1002/ajh.25376.
- [57] 季艳萍, 汤宝林, 朱小玉, 等. 芦可替尼挽救性治疗慢性移植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.
- [58] Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey [J]. *Leukemia*, 2015, 29 (10): 2062-2068. DOI: 10.1038/leu.2015.212.
- [59] Abedin S, McKenna E, Chhabra S, et al. Efficacy, toxicity, and infectious complications in ruxolitinib-treated patients with corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25 (8): 1689-1694. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.04.003.
- [60] 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.
- [61] Dubovsky JA, Flynn R, Du J, et al. Ibrutinib treatment ameliorates murine chronic graft-versus-host disease [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (11): 4867-4876. DOI: 10.1172/JCI75328.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] Feng Y, Chen X, 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.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] Herrmann R, Sturm M, Shaw K, et al. Mesenchymal stromal cell therapy for steroid-refractory acute and chronic graft versus host disease: a phase 1 study [J]. Int J Hematol, 2012, 95(2): 182-188. DOI: 10.1007/s12185-011-0989-2.
- [75] Chen G, Wu D, Wang Y, et al. Expanded donor natural killer cell and IL-2, IL-15 treatment efficacy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Eur J Haematol, 2008, 81(3): 226-235. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2008.01108.x.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] Uhm J, Shin E, Michelis FV, et al. Therapeutic efficacy of azathioprine in addition to prednisone-based regimens as first-line chronic graft-versus-host disease treatment [J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(3): 334-338. DOI: 10.1038/s41409-017-0025-0.
- [82] Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-versus-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation [J]. Blood, 1988, 72(2): 546-554.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] Lawitschka A, Ball L, and 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.
- [86] 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.
- [87] Radojčić 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.

(收稿日期: 2021-02-27)

(本文编辑: 徐茂强)