

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.18.009

[http://www.crter.org]

李旭东, 何易, 王东宁, 胡元, 王文文, 张祥忠, 林东军. 雷帕霉素治疗难治性广泛性慢性移植物抗宿主病[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(18):3287-3294.

## 雷帕霉素治疗难治性广泛性慢性移植物抗宿主病\*\*

李旭东, 何易, 王东宁, 胡元, 王文文, 张祥忠, 林东军

中山大学附属第三医院血液科, 中山大学血液病研究所, 广东省广州市 510630

### 文章亮点:

- 1 实验探讨了雷帕霉素在治疗糖皮质激素无效或激素依赖的难治性广泛性慢性移植物抗宿主病中的临床疗效及毒副作用。
- 2 以雷帕霉素作为二线药物治疗难治性广泛性慢性移植物抗宿主病, 总有效率高, 毒副作用轻微。
- 3 实验发现雷帕霉素尤其适用于累及皮肤、口腔和眼部的难治性广泛性慢性移植物抗宿主病。

### 关键词:

器官移植; 雷帕霉素; 慢性移植物抗宿主病; 造血干细胞移植; 疗效; 毒副作用; 糖皮质激素; 省级基金

### 摘要

**背景:** 难治性广泛性慢性移植物抗宿主病是异基因造血干细胞移植晚期的主要并发症, 目前一线治疗药物为糖皮质激素, 但对于糖皮质激素治疗无效或激素依赖的患者临床上尚缺乏有效且长期使用毒副作用较小的治疗方法。

**目的:** 观察雷帕霉素在治疗糖皮质激素无效或激素依赖的难治性广泛性慢性移植物抗宿主病中的临床疗效及毒副作用。

**方法:** 从1998年1月至2012年6月在中山大学附属第三医院血液科增加72例接受异基因造血干细胞移植患者中发现5例经糖皮质激素治疗无效或激素依赖的难治性广泛性慢性移植物抗宿主病的患者给予雷帕霉素口服, 观察治疗效果及使用过程中出现的毒副作用。

**结果与结论:** 使用雷帕霉素后5例患者中1例症状获得完全缓解, 3例明显改善, 1例病情稳定。服用雷帕霉素最长时间为14个月, 中位时间为9.4个月(4-14个月)。随访中位时间为18个月, 随访期间5例患者均存活。使用过程中毒副作用轻, 1例患者出现高脂血症, 1例出现轻度贫血, 未出现肝功能损害及高血糖。说明雷帕霉素在糖皮质激素治疗无效或激素依赖的难治性广泛性慢性移植物抗宿主病的治疗上有较好的疗效, 且血液学毒性、肝功能损害、高脂等不良反应较轻, 多数患者能耐受。

李旭东★, 女, 1974年生, 内蒙古自治区乌兰察布盟人, 汉族, 2001年中山医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事造血干细胞移植治疗恶性血液病及白血病化疗方面的研究。

Lixudong0323@sohu.com

通讯作者: 林东军, 硕士, 教授, 博士生导师, 中山大学附属第三医院血液科, 中山大学血液病研究所, 广东省广州市

510630  
lindongjun0168@163.com

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344  
(2013)18-03287-08

收稿日期: 2013-01-21

修回日期: 2013-02-22

(20121120009/YJ·C)

## Rapamycin for the treatment of refractory extensive chronic graft-versus-host disease

Li Xu-dong, He Yi, Wang Dong-ning, Hu Yuan, Wang Wen-wen, Zhang Xiang-zhong,

Lin Dong-jun

Department of Hematology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Institute of Hematology, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Li Xu-dong★, Master, Attending physician, Department of Hematology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Institute of Hematology, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China  
Lixudong0323@sohu.com

Corresponding author: Lin Dong-jun, Master, Professor, Doctoral supervisor, Department of Hematology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Institute of Hematology, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China  
lindongjun0168@163.com

Supported by: Science and Technology Planning Project of Guangdong Province, No. 2010B080701006\*

Received: 2013-01-21  
Accepted: 2013-02-22

## Abstract

**BACKGROUND:** Refractory extensive chronic graft-versus-host disease is the mainly late complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and glucocorticoid is the first choice for the therapy. But now, there are few effective and less side effect methods for glucocorticoid-resistant or hormone-dependent patients.

**OBJECTIVE:** To observe clinical effects and side effects of rapamycin on patients suffering from refractory extensive chronic graft-versus-host disease that resistant or dependent on glucocorticoid.

**METHODS:** Seventy-two cases received allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in the Department of Hematology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University between January 1998 and June 2012. Among them, five patients with refractory extensive chronic graft-versus-host disease were resistant to glucocorticoid or dependent on hormone, and these five patients were treated with rapamycin. The treatment effects and side effects were observed.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Among the five cases treated with rapamycin, one case received complete remission, three cases improved obviously, and the last one case received stable condition. The longest and median time for taking rapamycin was 14 and 9.4 (4-14) months respectively. The median follow-up time was 18 months, and five patients were all alive during the follow-up. The rapamycin had fewer side effects, hyperlipidemia and mild anemia were observed in one case separately, and the hepatic dysfunction and hyperglycemia were not observed. The results show that rapamycin has better effect on refractory extensive chronic graft-versus-host disease that resistant or dependent on glucocorticoid, and results in fewer side effects. Hematologic toxicity, hepatic dysfunction and high cholesterol can be tolerant well for patients.

**Key Words:** organ transplantation; rapamycin; chronic-graft-versus host disease; hematopoietic stem cell transplantation; efficacy; side effects, glucocorticoids; provincial grants-supported paper

Li XD, He Y, Wang DN, Hu Y, Wang WW, Zhang XZ, Lin DJ. Rapamycin for the treatment of refractory extensive chronic graft-versus-host disease. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(18):3287-3294.

## 0 引言

随着人们对造血干细胞移植认识的不断提高,血液学及免疫学等移植相关的临床及基础学科的不断进步,异基因造血干细胞移植已经成为目前治疗恶性血液病的重要方法<sup>[1-5]</sup>。

慢性移植物抗宿主病是移植晚期的主要并发症<sup>[6-8]</sup>,临床表现多样化,类似于影响多系统的自身性疾病,一类主要受累皮肤或者肝脏,另一类为包括皮肤、口腔、肝脏、眼和上呼吸道多器官受累,还可累及小肠、肺、肌肉骨骼系统、浆膜等。大部分慢性移植物抗宿主病患者可见有皮肤色素过度沉着或色素减退、红斑、干燥、瘙痒及苔藓样改变等,指甲、毛发变脆弱,汗腺破坏,及表皮和皮下组织的纤维化,更有部分严重患者出现局部硬斑或全身硬皮病样变,甚至关节活动障碍。口腔损害表现为口腔黏膜出现红斑和溃疡等。眼部损害主要表现为角膜、结膜炎,少数出现虹膜炎、虹膜睫状体炎和脉络膜炎。慢性移植物抗宿主病患者还常见阻塞性的细支气管炎和细支气管阻塞。肝脏损害主要表现为胆汁淤积、梗阻性黄疸、胆红素增高、碱性磷酸酶增高。消化道主要表现为食管受累所致的吞咽困难、胸骨后疼痛。肠道表现为分泌性腹泻。造血系统损伤表现为血细胞减少,有部分患者可能出现血小板减少性紫癜。但中枢神经系统受累不常见。慢性移植物抗宿主病患者免疫系统常有明显的缺陷,且感染是慢性移植物抗宿主病最主要并发症和最常见的致死原因。

慢性移植物抗宿主病的临床表现现象的根本原因是由于造血干细胞移植供受者间主要或次要组织相容性抗原的差异所造成,由于供者来源的T细胞克隆识别宿主异基因抗原

所发生的免疫反应, 表现为特定T细胞克隆的扩增, 甚至在某个 $\beta$ 链可变区家族中优势扩增<sup>[9]</sup>。

广泛性慢性移植物抗宿主病可长期影响患者的生存及生活质量, 目前临床上治疗首选的药物为糖皮质激素, 单独用药或与钙神经素抑制剂如环孢素、他克莫司等联用<sup>[10-16]</sup>。但由于广泛性慢性移植物抗宿主病患者的治疗时间很长, 长期使用激素治疗会带来较多的毒副作用, 如感染、糖尿病、高血压、骨质疏松等<sup>[17]</sup>。由于对糖皮质激素耐药或依赖者缺乏有效且不良反应小的方法, 因此, 探索一种更有效但毒副作用更轻的治疗广泛性慢性移植物抗宿主病的方法刻不容缓。

雷帕霉素是一种从放线菌培养液中分离出来的新型大环内酯类抗生素免疫抑制剂, 有肝毒性, 具有抗真菌、免疫抑制及抗肿瘤作用<sup>[15, 18]</sup>, 目前已在国内外广泛用于实体器官移植(如肾、肝、心脏等)移植物抗宿主病的预防与治疗<sup>[19-23]</sup>。一些异基因骨髓移植的动物实验和临床研究表明, 雷帕霉素可有效预防和治疗慢性移植物抗宿主病<sup>[24-25]</sup>。

为探讨雷帕霉素在异基因造血干细胞移植后慢性移植物抗宿主病治疗中的作用, 中山大学附属第三医院血液科自2007年起采用雷帕霉素治疗难治性慢性移植物抗宿主病, 取得了较好的临床疗效, 现报道如下。

## 1 对象和方法

**设计:** 回顾性病例分析。

**时间及地点:** 于1998年1月至2012年6月在中山大学附属第三医院血液科完成。

**对象:** 1998年1月至2012年6月在中山大学附属第三医院血液科收集接受异基因造血干细胞移植患者。

**诊断标准:** 符合广泛型慢性移植物抗宿主病的诊断标准<sup>[26]</sup>。广泛性慢性移植物抗宿主病: ①2个以上器官有慢性移植物抗宿主病的征象。伴有任意器官示慢性移植物抗宿主病的活检阳性。②不明原因的体质量下降 $>15\%$ , 任意器官示有慢性移植物抗宿主病的活检阳性。③皮肤病变化比局限性的慢性移植物抗宿主病的广泛, 且经皮肤活检证实为慢性移植物抗宿主病。④硬皮病或局限性的或斑块的硬皮病。⑤慢性移

植物抗宿主病所致的指(趾)甲松离变形, 同时有器官的慢性移植物抗宿主病的证据。⑥由于慢性移植物抗宿主病所造成的筋膜炎所致的腕或肘关节的活动受限。⑦由于慢性移植物抗宿主病所造成的肢体挛曲。⑧非由其他原因所致的阻闭性支气管炎。⑨肝脏活检阳性, 或非由其他原因引起的碱性磷酸酶增高值大于正常值高限的2倍, 或谷丙转氨酶或谷草转氨酶值大于正常值高限的3倍, 或总胆红素值大于正常值高限的1.6倍和任意器官证实有慢性移植物抗宿主病。⑩上、下胃肠活检阳性有慢性移植物抗宿主病。⑪由于慢性移植物抗宿主病而非其他原因所致的筋膜炎或浆膜炎。

**纳入标准:** ①异基因造血干细胞移植后发生难治性广泛性慢性移植物抗宿主病的患者。②获得患者及家属的知情同意。

**排除标准:** 异基因造血干细胞移植后发生局限性以及未发生慢性移植物抗宿主病的患者。

实验从72例接受异基因造血干细胞移植患者发现5例发生广泛性慢性移植物抗宿主病, 其中女2例, 男3例, 年龄19-49岁, 中位年龄33岁。

**方法:**

**慢性移植物抗宿主病的治疗:** 之前使用免疫抑制剂无效或激素依赖的难治性广泛性慢性移植物抗宿主病患者, 改用雷帕霉素, 雷帕霉素的使用剂量为首剂6 mg, 分次口服, 随后2 mg/d, 维持血药浓度在5-15  $\mu\text{g/L}$ 。同时联合使用糖皮质激素(逐渐减量至停用), 雷帕霉素的使用时间至少持续1个月<sup>[13, 27]</sup>。

**疗效评估:** 观察使用雷帕霉素后6-12个月患者的移植物抗宿主病有无改善及改善程度。

**治疗效果评估方法<sup>[28]</sup>:** ①完全缓解: 难治性广泛性慢性移植物抗宿主病症状完全控制。②改善: 症状较前明显好转。③无效: 症状未改善。④死亡。

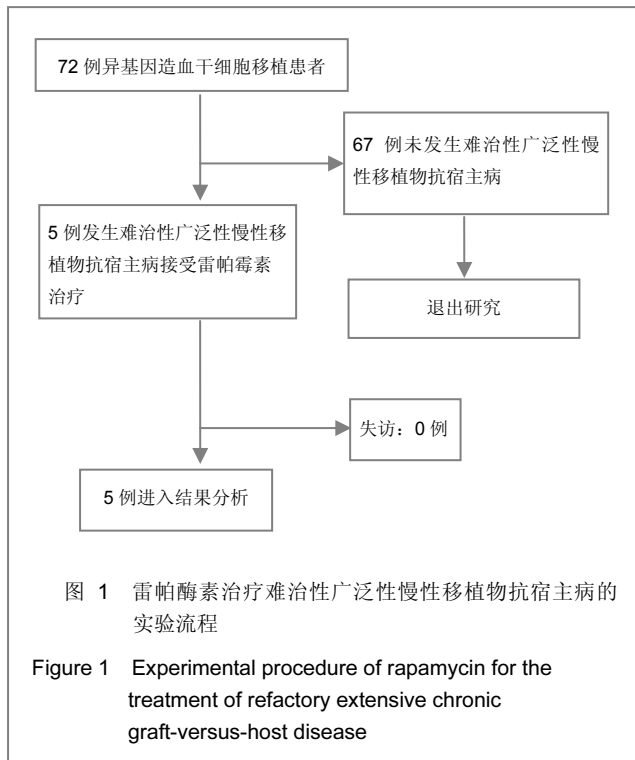
**随访观察:** 使用雷帕霉素期间每2周进行1次随访, 进行血常规检查(尤其注意中性粒细胞计数)、肝功能、空腹血糖、血清三酰甘油、血清总胆固醇和雷帕霉素的药物浓度检测。

**主要观察指标:** 使用雷帕霉素后患者移植物抗宿主病的改善情况。

## 2 结果

**2.1 实验对象数量分析及实验流程** 所有发生难治性广泛性慢性移植物抗宿主病患者均进入结果分析。实

验流程见图1。



5例患者中急性髓细胞白血病4例(急性髓细胞白血病部分分化型2例, 急性单核细胞白血病1例, 急性红白血病1例), 骨髓增生异常综合征1例, 采用经典或改良马利兰联合环磷酰胺方案预处理后, 行亲缘(同胞)全相合异基因外周血造血干细胞移植。5例经移植后临床检查均符合难治性广泛性慢性移植物抗宿主病的诊断标准, 先使用环孢素联合糖皮质激素治疗, 1例同时联合使用沙利度胺, 治疗中位时间为6.0(3-9)个月, 症状无改善或有改善但存在激素依赖(用量>30 mg/d, 且不能减量), 见表1。

**2.2 难治性广泛性慢性移植物抗宿主病患者病情改善** 5例患者中1例(例1)经雷帕霉素治疗8个月后获得完全缓解, 皮肤、口腔及关节症状完全控制; 3例(例2, 3, 4)患者明显改善, 其中例2经治疗10个月后口腔症状完全控制, 颜面部皮肤较治疗前明显改善, 例3经治疗14个月后口腔、眼部症状明显改善, 肝脏、皮肤症状均改善, 例4口腔、眼部症状均明显改善; 1例(例5)目前已经接受雷帕霉素治疗4个月, 患者病情稳定, 仍有皮肤、口腔及眼部症状, 较使用雷帕霉素前有好转; 总有效率为80%。

5例患者最终均减停激素, 单独服用雷帕霉素维

持, 目前4例已停用(其中例3因髓外复发而停药), 1例(例5)减量至雷帕霉素浓度在较低水平。

表 1 难治性广泛性慢性移植物抗宿主病患者临床资料

Table 1 Clinical data of the patients with refractory extensive chronic graft-versus-host disease

患者	性别	年龄	所患疾病	慢性移植物抗宿主病累及器官
1	女	38	急性髓细胞白血病(急性髓细胞白血病部分分化型)	皮肤、口腔、关节
2	女	19	骨髓增生异常综合征	皮肤、口腔
3	男	34	急性髓细胞白血病(急性单核细胞白血病)	皮肤、口腔、肝脏、眼
4	男	49	急性髓细胞白血病(急性红白血病)	口腔、眼
5	男	23	急性髓细胞白血病(急性髓细胞白血病部分分化型)	皮肤、口腔、肝脏

患者	性别	年龄	前期使用免疫抑制剂	前期治疗时间	糖皮质激素使用情况
1	女	38	环孢素+泼尼松	6个月	泼尼松 45 mg/d
2	女	19	环孢素+泼尼松	5个月	泼尼松 35 mg/d
3	男	34	环孢素+甲基强的松+沙利度胺	7个月	泼尼松 30 mg/d
4	男	49	环孢素+泼尼松	9个月	泼尼松 40 mg/d
5	男	23	环孢素+泼尼松	3个月	泼尼松 30 mg/d

**2.3 难治性广泛性慢性移植物抗宿主病患者随访情况** 5例患者最长服用雷帕霉素时间为14个月, 最短为4个月(目前仍在服用), 中位服用时间为9.4个月。随访中位时间为18个月(4-38个月), 随访期间5例患者均存活, 例3于服用雷帕霉素14个月后出现髓外复发, 目前在化疗中。

**2.4 雷帕霉素治疗难治性广泛性慢性移植物抗宿主病的不良反应** 雷帕霉素毒耐受性好, 使用过程中没有因毒副作用终止治疗者。

1例(例4)患者出现高三酰甘油血症和高胆固醇血症(血清三酰甘油: 2.08 mmol/L, 血清总胆固醇: 5.83 mmol/L), 经治疗后恢复正常; 1例(例5)出现贫血(血红蛋白最低达91 g/L), 未出现需输血支持的患者; 无出现肝功能损害及高血糖。

**2.5 雷帕霉素治疗难治性广泛性慢性移植物抗宿主病的综合评价** 雷帕霉素治疗难治性广泛性慢性移植物抗宿主病的综合评价见表2。

表 2 难治性广泛性慢性移植抗宿主病患者经雷帕霉素治疗后综合评价

Table 2 Comprehensive evaluation of the patients with refractory extensive chronic graft-versus-host disease after treated with rapamycin

患者	治疗前慢性移植抗宿主病累及器官	治疗后改善情况	雷帕霉素使用时间(月)
1	皮肤、口腔、关节	完全缓解	8
2	皮肤、口腔	明显改善	10
3	皮肤、口腔、肝脏、眼	明显改善	14
4	口腔、眼	明显改善	11
5	皮肤、口腔、肝脏	病情稳定	4个月, 仍在用

患者	目前是否仍使用雷帕霉素	雷帕霉素毒副作用	随访时间(月)	生存情况
1	否	无	36	存活
2	否	无	19	存活
3	否	无	15	髓外复发, 目前化疗中
4	否	高脂血症	16	存活
5	是	贫血	4	存活

### 3 讨论

慢性移植抗宿主病是异基因造血干细胞移植后晚期的主要并发症之一, 发生率为50%~80%, 移植相关病死率约30%, 不仅严重影响移植后患者的生活质量, 而且也是异基因造血干细胞移植后非复发致死的最主要原因, 严重影响患者的生存时间和生存质量<sup>[29-42]</sup>。

慢性移植抗宿主病具有严重的免疫抑制和自身免疫特征, 其临床表现多样, 主要累及皮肤、消化系统(胃肠道、肝脏等)、肺及免疫系统<sup>[43-44]</sup>。但发生慢性移植抗宿主病的患者常同时有较强的移植抗白血病效应, 对恶性血液病的复发有一定预防作用<sup>[45-49]</sup>。

慢性移植抗宿主病患者皮肤损伤局部用可的松软膏有效, 全身治疗包括营养支持、泼尼松、环磷酰胺、抗淋巴细胞球蛋白、环孢素、硫唑嘌呤等。食管扩张和抗反流治疗可有效缓解症状。扩张时有发生穿孔的危险。其中糖皮质激素及环孢素是治疗慢性移植抗宿主病的首选药物, 对于轻度慢性移植抗宿主病患者, 可以单用激素或联合激素或联合环孢素A治疗<sup>[50-64]</sup>。对于难治性患者, 往往对一线药物治疗耐

药, 需要联合其他免疫抑制剂治疗, 但其疗效并不理想<sup>[65-67]</sup>。

Johnston等<sup>[68]</sup>报道以雷帕霉素作为二线或三线药物治疗难治性慢性移植抗宿主病19例, 结果可评价患者16例中15例(93.8%)有临床反应, 但毒副作用也较强, 有患者因不能耐受而中断治疗, 有学者报道采用雷帕霉素联合他克莫司、甲基强的松龙治疗激素无效或依赖的慢性移植抗宿主病患者, 总有效率达63%~81%<sup>[17, 69]</sup>。Jedlickova等<sup>[70]</sup>报道使用雷帕霉素治疗慢性移植抗宿主病34例, 总有效率76%, 3年生存率72%, 且大多数患者最终可减停糖皮质激素, 毒副作用可耐受。国内也有类似报道, 7例患者5例经治疗好转, 有效率达71%, 且毒副反应小, 患者耐受良好<sup>[27]</sup>, 蔡宇等<sup>[71]</sup>观察34例激素耐药或依赖的移植抗宿主病患者经西罗莫司治疗后, 耐药或依赖的疗效较好, 且作者提醒治疗早期应用需注意巨细胞病毒血症及出血性膀胱炎的监测及预防。但上述所有报道病例数均较少, 而且目前尚缺乏多中心大宗病例的报告。

文章纳入的5例糖皮质激素治疗无效或依赖患者中4例经雷帕霉素治疗有效, 1例病情稳定未进展, 初步表明雷帕霉素在难治性广泛性慢性移植抗宿主病的治疗上有较好的疗效, 尤其适用于累及皮肤、口腔和眼部的慢性移植抗宿主病患者, 对于环孢素或普乐可复不能耐受或无效以及糖皮质激素无效或依赖的患者换用雷帕霉素能取得较理想的效果, 而且血液学毒性、肝功能损害、高脂血症改为脂血症等不良反应较轻, 大多数患者均能耐受。但实验病例数较少, 尚需多中心扩大样本量进一步深入研究雷帕霉素作为独特的新型免疫抑制药物的应用前景。

**致谢:** 衷心感谢中山大学附属第三医院血液科全体医护人员的大力支持。

**基金资助:** 课题受广东省科技计划项目(课题编号2010B080701006)支持。

**作者贡献:** 实验设计、资料收集均为第一作者完成, 实验实施为其他作者, 第一作者成文并对全文负责。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理要求:** 按照国务院《医院管理条例规定》如实告知患者及其监护人治疗的风险, 手术前均签署知情同意书, 治疗方案经医院伦理委员会批准。

**作者声明:** 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

#### 4 参考文献

- [1] Sierra J, Martino R, Sánchez B, et al. Hematopoietic transplantation from adult unrelated donors as treatment for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(5):425-437.
- [2] Yang K, Liu QF, Fan ZP, et al. *Zhonghua Neike Zazhi.* 2007; 46(2):135-139.  
杨凯, 刘启发, 范志平等. 血缘与非血缘供者异基因造血干细胞移植治疗白血病的比较研究[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(2):135-39.
- [3] Wang Y, Liu KY, Xu LP, et al. *Zhonghua Neike Zazhi.* 2007; 46(11):903-906.  
王昱, 刘开彦, 许兰平等. 异基因造血干细胞移植治疗高危恶性血液病[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(11):903-906.
- [4] Yuan HL, Jiang M, Wen BZ, et al. *Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi.* 2010, 31:79-83.  
袁海龙, 江明, 温丙昭等. HLA单倍体相合与全相合外周血造血干细胞移植治疗恶性血液病的疗效比较[J]. *中华器官移植杂志*, 2010, 31:79-83.
- [5] Wang JB, Da WM, Zhang JP, et al. *Zhonghua Xueye Xue Zazhi.* 2010; 31:505-509.  
王静波, 达万明, 张建平, 等. 强烈预处理异基因造血干细胞移植治疗高危难治性白血病[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31: 505-509.
- [6] Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2001; 19(16):3685-3691.
- [7] Zecca M, Prete A, Rondelli R, et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood.* 2002; 100(4):1192-1200.
- [8] Moon JH, Kim SN, Kang BW, et al. Early onset of acute GVHD indicates worse outcome in terms of severity of chronic GVHD compared with late onset. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45(10):1540-1545.
- [9] Michálek J, Collins RH, Hill BJ, et al. Identification and monitoring of graft-versus-host specific T-cell clone in stem cell transplantation. *Lancet.* 2003; 361(9364):1183-1185.
- [10] 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. *Blood.* 1988; 72(2):546-554.
- [11] Browne PV, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Response to thalidomide therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26(8):865-869.
- [12] Busca A, Saroglia EM, Lanino E, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) as therapy for refractory chronic GVHD (cGVHD) in children receiving bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25(10):1067-1071.
- [13] Carnevale-Schianca F, Martin P, Sullivan K, et al. Changing from cyclosporine to tacrolimus as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000; 6(6):613-620.
- [14] Sleight BS, Chan KW, Braun TM, et al. Infliximab for GVHD therapy in children. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40(5): 473-480.
- [15] Couriel DR, Saliba R, Escalón MP, et al. Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2005; 130(3):409-417.
- [16] Yamane T, Yamamura R, Aoyama Y, et al. Infliximab for the treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease in three patients after allogeneic hematopoietic transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2003; 44(12):2095-2097.
- [17] Chen XQ, Jin YY, Tang G. Beijing: People's Medical Publishing House. 2011.  
陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [18] Lin FR, Yao EG. *Guowai Yixue: Shuxue ji Xueye Xue Fence.* 2006; 29(3):266-269.  
林凤茹, 姚尔固, 雷帕霉素在血液病中的应用[J]. *国外医学: 输血及血液学分册*, 2006, 29(3):266-269.
- [19] MacDonald AS; RAPAMUNE Global Study Group. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation.* 2001; 71(2): 271-280.
- [20] Hymes LC, Warshaw BL. Sirolimus in pediatric patients: results in the first 6 months post-renal transplant. *Pediatr Transplant.* 2005; 9(4):520-522.
- [21] Seikaly M, Ho PL, Emmett L, et al. The 12th Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: renal transplantation from 1987 through 1998. *Pediatr Transplant.* 2001; 5(3):215-231.
- [22] Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth official report-2002. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21(9):950-970.
- [23] Wang Z, Fan J. *Guowai Yixue: Yizhi yu Xueye Jinghua Fenxue.* 2004; 2(5):33-35.  
王征, 樊嘉. 雷帕霉素在器官移植中的研究进展[J]. *国外医学: 移植与血液净化分册*, 2004, 2(5):33-35.
- [24] Antin JH, Kim HT, Cutler C, et al. Sirolimus, tacrolimus, and low-dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched related donor or unrelated donor transplantation. *Blood.* 2003; 102(5):1601-1605.
- [25] McAlister VC, Gao Z, Peltekian K, et al. Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet.* 2000; 355(9201): 376-377.
- [26] 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11(12):945-956.
- [27] Fu CC, Wu DP, Sun AN, et al. *Suzhou Daxue Xuebao: Yixue Ban.* 2007; 27(2):227-229.  
傅铮铮, 吴德沛, 孙爱宁, 等. 雷帕霉素对难治性广泛型慢性移植抗宿主病的疗效观察(附7例报告)[J]. *苏州大学学报: 医学版*, 2007, 27(2):227-229.
- [28] Arora M, Burns LJ, Davies SM, et al. Chronic graft-versus-host disease: a prospective cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9(1):38-45.

- [29] Cutler C, Li S, Ho VT, et al. Extended follow-up of methotrexate-free immunosuppression using sirolimus and tacrolimus in related and unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109(7):3108-3114.
- [30] Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1993-2003.
- [31] Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(4):215-233.
- [32] Lee SJ. New approaches for preventing and treating chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2005;105(11):4200-4206.
- [33] Fiuzza-Luces C, González-Murillo A, Soares-Miranda L, et al. Effects of exercise interventions in graft versus host disease models. *Cell Transplant*. 2012.in press.
- [34] Laskowska K, Burzyńska-Makuch M, Krenska A, et al. Pneumatosis cystoides interstitialis: A complication of graft-versus-host disease. A report of two cases. *Pol J Radiol*. 2012;77(2):60-63.
- [35] Kim TH, Lee HH, Chung SH. Hematocolpos as a complication of chronic graft-versus-host disease. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012;51(2):292-293.
- [36] Wolff D, Bertz H, Greinix H, et al. The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(43):732-740.
- [37] Martin PJ, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *Korean J Hematol*. 2011;46(3):153-163.
- [38] Lazar J, Poonawalla T, Teng JM. A case of sclerodermatous graft-versus-host disease responsive to imatinib therapy. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(2):172-175.
- [39] Wood W, Garg S, Adamus G, et al. Alloimmune retinopathy associated with antibodies to transducin-alpha as a complication of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(1):135-138.
- [40] Fofi C, Barberi S, Stoppacciaro A, et al. Focal segmental glomerulosclerosis as a complication of graft-versus-host disease. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(4):236-240.
- [41] Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373(9674):1550-1561.
- [42] del Pozo J, García-Silva J, Yebra-Pimentel MT. Chronic graft-versus-host disease presenting as bullous lesions. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(10):803-807.
- [43] Fraser CJ, Scott Baker K. The management and outcome of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2007;138(2):131-145.
- [44] Parker PM, Openshaw H, Forman SJ. Myositis associated with graft-versus-host disease. *Curr Opin Rheumatol*. 1997;9(6):513-519.
- [45] Luo H, Ke D. *Zhongguo Bingli Shengli Zazhi*. 2011;27(12):2423-2428.  
罗浩,柯丹.移植物抗宿主病和移植物抗白血病效应的发生机制及分离策略的研究进展[J].中国病理生理杂志,2011,27(12):2423-2428.
- [46] van der Straaten HM, Fijnheer R, Dekker AW, et al. Relationship between graft-versus-host disease and graft-versus-leukaemia in partial T cell-depleted bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 2001;114(1):31-35.
- [47] Koh LP, Chen CS, Tai BC, et al. Impact of postgrafting immunosuppressive regimens on nonrelapse mortality and survival after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant using the fludarabine and low-dose total-body irradiation 200-cGy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(7):790-805.
- [48] Nordlander A, Mattsson J, Ringdén O, et al. Graft-versus-host disease is associated with a lower relapse incidence after hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10(3):195-203.
- [49] Zhang XH, Fu HX, Liu KY, et al. *Zhonghua Xueye Xue Zazhi*. 2010;31(5):323-327.  
张晓辉,付海霞,刘开彦,等.异基因造血干细胞移植后白血病复发伴活动性移植物抗宿主病患者的临床研究[J].中华血液学杂志,2010,31(5):323-327.
- [50] Vogelsang GB. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001;97(5):1196-1201.
- [51] Salmasian H, Rohanzadegan M, Banihosseini S, et al. Corticosteroid regimens for treatment of acute and chronic graft versus host disease (GvHD) after allogeneic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD005565.
- [52] Gaziev D, Lucarelli G. Novel approaches to the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10(5):909-923.
- [53] Wang LH, Ren HY, Qiu Z, et al. *Zhonghua Xueye Xue Zazhi*. 2011;32(2):118-120.  
王莉红,任汉云,邱志,等.血缘供者造血干细胞移植后患者上消化道移植物抗宿主病临床特征及小剂量激素疗效分析[J].中华血液学杂志,2011,32(2):118-120.
- [54] Piñana JL, Valcárcel D, Fernández-Avilés F, et al. MTX or mycophenolate mofetil with CsA as GVHD prophylaxis after reduced-intensity conditioning PBSCT from HLA-identical siblings. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(9):1449-1456.
- [55] Lai Y, Ma J, Schwarzenberger P, et al. Combination of CsA, MTX and low-dose, short-course mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(1):61-67.
- [56] Huang K, Li Y, Huang SL, et al. Prophylaxis and treatment of chronic graft versus host disease. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2005;43(3):174-177.
- [57] Irvani M, Mousavi A, Gholibeikian S, et al. Cyclosporin A and mini short-term methotrexate vs cyclosporin A as graft-versus-host disease prophylaxis in patients with beta thalassemia major undergoing allogeneic blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(11):1095-1099.
- [58] Neumann F, Graef T, Tappich C, et al. Cyclosporine A and mycophenolate mofetil vs cyclosporine A and methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis after stem cell transplantation from HLA-identical siblings. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(11):1089-1093.
- [59] Liu QF, Sun J, Zhang Y, et al. Quadruple therapy with CsA, MTX, MMF and ATG for preventing graft-versus-host disease in unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2003;23(11):1143-1145.

- [60] Koga Y, Nagatoshi Y, Kawano Y, et al. Methotrexate vs Cyclosporin A as a single agent for graft-versus-host disease prophylaxis in pediatric patients with hematological malignancies undergoing allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings: a single-center analysis in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(2): 171-176.
- [61] Finke J. Chronic graft versus host disease (GvHD): causes, manifestation, diagnosis and treatment option. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012;137(42):2166-2170.
- [62] Pidala J, Tomblyn M, Nishihori T, et al. Sirolimus demonstrates activity in the primary therapy of acute graft-versus-host disease without systemic glucocorticoids. *Haematologica.* 2011;96(9):1351-1356.
- [63] Pidala J, Kim J, Roman-Diaz J, et al. Pentostatin as rescue therapy for glucocorticoid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Ann Transplant.* 2010;15(4): 21-29.
- [64] Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(12):1611-1628.
- [65] Koc S, Leisenring W, Flowers ME, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood.* 2002;100(1):48-51.
- [66] von Bonin M, Oelschlägel U, Radke J, et al. Treatment of chronic steroid-refractory graft-versus-host disease with low-dose rituximab. *Transplantation.* 2008;86(6):875-879.
- [67] Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, et al. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(9): 1005-1013.
- [68] Johnston LJ, Brown J, Shizuru JA, et al. Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(1):47-55.
- [69] Jurado M, Vallejo C, Pérez-Simón JA, et al. Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(6):701-706.
- [70] Jedlickova Z, Burlakova I, Bug G, et al. Therapy of sclerodermatous chronic graft-versus-host disease with mammalian target of rapamycin inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(5):657-663.
- [71] Cai Y, Wang C, Yang J, et al. Neike Lilun yu Shijian. 2011;6(1): 56-59.  
蔡宇,王椿,杨隽,等.西罗莫司治疗激素依赖或耐药的皮肤和口腔移植物抗宿主病的临床观察[J].*内科理论与实践*,2011,6(1): 56-59.