

## 自体造血干细胞移植治疗高危难治淋巴瘤生存分析\*

蒲欣,陈洁平<sup>△</sup>

(第三军医大学西南医院血液病中心,重庆 400038)

**[摘要]** **目的** 探讨高危难治淋巴瘤患者自体外周血造血(APBSCT)干细胞移植治疗后的预后与生存情况。**方法** 回顾性分析该院 110 例高危难治淋巴瘤行 APBSCT 患者的随访资料,采用 Kaplan-Meier 生存分析和 Cox 比例风险回归法分析影响患者 APBSCT 治疗后的生存及预后因素。**结果** 110 例患者中位生存时间 39.4 个月,移植后 3 年总生存(OS)率及无进展生存(PFS)率分别为 80.9%和 76.4%。移植前完全缓解(CR)状态( $P=0.016$ )、移植后巩固治疗( $P=0.006$ )的高危难治淋巴瘤 APBSCT 患者预后良好;而 IPI 评分大于 2 分、血清乳酸脱氢酶(LDH)偏高、骨髓浸润、乙型肝炎病毒(HBV)感染的高危难治淋巴瘤 APBSCT 患者预后差( $P<0.05$ )。**结论** 高危难治淋巴瘤患者行 APBSCT 治疗可以提高远期生存率。

**[关键词]** 造血干细胞移植;淋巴瘤;移植,自体;预后**[中图分类号]** R733.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)12-1620-04

## Survival analysis of patients with high risk refractory lymphoma treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation\*

Pu Xin, Chen Jieping<sup>△</sup>

(Hematology Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the prognosis and survival situation of the patients with high risk refractory lymphoma treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Methods** The follow up data in 110 patients with high risk refractory lymphoma treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation in our hospital were retrospectively analyzed. The survival and prognosis factors of the patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation were analyzed by using the Kaplan-Meier survival analysis and Cox proportional hazard regression analysis. **Results** The median survival time was 39.4 months in 110 cases, the 3-year overall survival rate (OS) and progression free survival rate (PFS) were 80.9% and 76.4% respectively. The patients achieved CR status before transplantation( $P=0.016$ ) and consolidation therapy after transplantation ( $P=0.006$ ) were the favorable prognostic factors of the patients undergoing transplantation. The prognosis in the patients with high LDH values, IPI score $>2$  and bone marrow infiltration and HBV infection were poor( $P<0.05$ ). **Conclusion** Autologous hematopoietic stem cell transplantation can improve the long-term survival rate in the patients with high risk refractory lymphoma.

**[Key words]** hematopoietic stem cell transplantation; lymphoma; transplantation, autologous; prognosis

恶性淋巴瘤(lymphoma)是起源于淋巴结及淋巴组织的一组异质性极强的恶性肿瘤,约占恶性血液病的 50%,根据 WHO 分类分为霍奇金淋巴瘤(HL)及非霍奇金淋巴瘤(NHL)两大类。目前淋巴瘤的治疗方法有常规化学治疗、放射治疗、免疫治疗和造血干细胞移植等,常规化疗可使 60%的 HL 和近 30%的 NHL 长期存活。初治淋巴瘤患者虽多对放射治疗及化学治疗敏感,但仍有 10%~60%的高危淋巴瘤患者存在初治耐药或缓解后复发,影响患者生存,因此高危难治淋巴瘤是目前临床迫切需要解决的难题之一。大量研究证明,大剂量化学治疗联合自体外周血造血干细胞移植(APBSCT)对高危难治淋巴瘤患者的远期生存具有明显优势,但对移植前不同状态的恶性淋巴瘤患者行 APBSCT 治疗的优势是否一致,对于接受不同方案治疗恶性淋巴瘤患者可能具有不同的预后的相关因素均尚有争议<sup>[1]</sup>,对于接受 APBSCT 患者的预后因素是否需要重新评估仍需进一步研究。

本研究收集了近 8 年来本中心高危难治淋巴瘤患者并接

受 APBSCT 治疗的临床资料,分析了影响 APBSCT 对高危难治淋巴瘤患者的生存及预后因素,为今后提高恶性淋巴瘤患者的治疗提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究收集第三军医大学西南医院 2006 年 1 月至 2013 年 12 月 113 例经病理学确诊为高危难治淋巴瘤并在本中心行 APBSCT 的患者,其中有 3 例因临床资料不足至随访不能进行排除,本研究共纳入 110 例高危难治淋巴瘤患者。并对其通过电话随访,完成病例回顾性分析。其中男 72 例,女 38 例,年龄 4~68 岁,中位年龄 39 岁。HL 16 例(14.5%),NHL 94 例(85.5%)。所有纳入研究患者治疗前经病理学检查明确诊断为高危难治淋巴瘤,且临床资料完整,移植患者均有不良预后因素,初治未达缓解,复发,高危或有大块病灶者。临床分型、分期、分组、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、淋巴瘤国际预后指数(IPI)评分及疗效评价标准参照张之南<sup>[2]</sup>主编的血液病诊断及疗效标准第 3 版。患者一般资料

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(39870046,81470324,81270605,30971066);重庆市自然科学基金重点项目(CSTC,2008BA5001);第三军医大学重大临床科研课题(2012XLC03);重庆研究生教育改革项目(yjp123114);军事医学科学研究基金重点项目(BWS3C018)。作者简介:蒲欣(1989-),住院医师,硕士,主要从事恶性血液病方向的研究工作。△ 通讯作者,E-mail:chenjpxn@163.com。

见表 1。

表 1 患者基本临床信息

因素	n	百分比(%)
WHO 组织学分型		
NHL	94	
B 细胞型	78	70.9
T 细胞型	13	11.8
NK/T 细胞型	3	2.7
HL	16	14.5
Ann Arbor 分期		
I, II 期	19	17.3
III, IV 期	91	82.7
分组		
A 症状	74	67.3
B 症状	36	32.7
ECOG 评分		
0, 1 分	62	58.4
2, 3 分	48	43.6
IPI 评分		
0, 1 分	46	41.8
2 分	26	23.6
3 分	22	20.0
4, 5 分	16	14.5

1.2 方法

1.2.1 移植前常规化疗 所有患者在移植前均进行数次化疗,根据淋巴瘤病理分型及临床分期选择不同的化疗方案。HL 常规采用 ABVD(吡柔比星、博来霉素、长春地辛、达卡巴嗪)方案化疗;NHL 常规采用 CHOP(环磷酰胺、吡柔比星、长春地辛、地塞米松)方案化疗。CD20<sup>+</sup> 的淋巴瘤患者可加用利妥昔单抗(美罗华)靶向治疗。

1.2.2 自体造血干细胞的动员及采集 110 例患者移植前均采用化疗联合重组人粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)方案动员,化疗结束后观察血象,在血象降至最低,刚开始回升时即予以 G-CSF 7~10 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>连续注射至干细胞采集结束,白细胞(WBC)大于 10.0×10<sup>9</sup>/L 时开始自体外周血干细胞采集。其中 18 例患者使用了加用美罗华的 R-CHOP 方案,77 例患者使用了 CHOP 方案进行动员前的化疗,3 例患者使用了 HDACr-C 方案,10 例患者使用了 ECHOP 方案,1 例患者使用了 R-ECHOP 方案,1 例患者使用了 FC+MTX 方案。所有患者全部达到采集要求,CD34<sup>+</sup> 细胞数大于或等于 2×10<sup>6</sup>/kg,单个核细胞数大于或等于 3×10<sup>8</sup>/kg。

1.2.3 预处理及干细胞回输 所有患者在移植前均进行全面评估后入住无菌层流病房进行预处理,预处理的选择并无明确依据,各项预处理的患者例数分别为 CBV 31 例, BEAM 31 例, BEAC 26 例, 改良 CHOP 方案 24 例, 具体方案见表 2。预处理结束后第 2 天开始回输干细胞(为移植第 0 天), 自体造血干细胞回输后每天监测血常规。当外周血中性粒细胞绝对值大于或等于 0.5×10<sup>9</sup>/L, WBC≥1.0×10<sup>9</sup>/L; 不输注血小板(PLT)情况下, PLT≥20×10<sup>9</sup>/L 且以上指标维持 3 d 以上为造血重建的明确指标。

表 2 预处理方案

预处理方案	药物剂量及用法
CBV	卡莫司汀 0.3 g·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×1 d, 环磷酰胺 1.5 g·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×4 d, 依托泊苷 0.2 g·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×3 d,
改良 CHOP	环磷酰胺 60 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ×2 d, 阿霉素 50 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ×1 d, 长春地辛 1.4 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ×1 d, 泼尼松 100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ×5 d
BEAM	卡莫司汀 0.3 g·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×1 d, 依托泊苷 0.2 g·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×4 d, 阿糖胞苷每 12 小时 0.3 g/m <sup>2</sup> ×4 d, 美法仑 0.14 g·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×1 d
BEAC	卡莫司汀 0.3 g·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×1 d, 依托泊苷 0.2 g·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×4 d, 阿糖胞苷每 12 小时 0.1 g/m <sup>2</sup> ×4 d, 环磷酰胺 45 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ×4 d,

1.2.4 移植后巩固治疗 41 例患者给予巩固维持治疗, 其中有 22 例行干扰素治疗, 维持 1 年; 7 例行利妥昔单抗治疗 3~5 个疗程; 7 例行 CIK 生物治疗 2 个疗程; 5 例行利妥昔单抗联合 CIK 生物治疗, 预防复发; 69 例无巩固维持治疗。

1.3 随访 所有病例随访开始时间自移植之日计算, 末次随访时间为 2015 年 5 月 1 日。所有随访工作采用门诊及电话随访的方式进行, 其中失访患者 8 例。患者的总生存时间为自移植之日起至末次随访或者死亡的时间。疾病的无进展生存(progression free survial, PFS)时间为自移植之日起至疾病复发、进展或死亡的时间。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理。采用 Kaplan-Meier 法计算患者 3 年的总生存(overall survival, OS)率和 PFS 率, 并绘制生存曲线, 应用 Cox 回归模型对生存率进行多因素分析, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者生存情况 截止研究终点, 最初纳入的 110 例患者中, 失访 8 例, 1 例死于非原发病相关的急性肝衰竭, 1 例死于重症肺炎继发的多器官功能衰竭综合征, 因淋巴瘤复发进展死亡 21 例, 另有 12 例复发存活, 平均生存时间 39.4 个月。3 年 OS 率及 PFS 率分别为 80.9% 和 76.4%。其生存曲线见图 1、2。

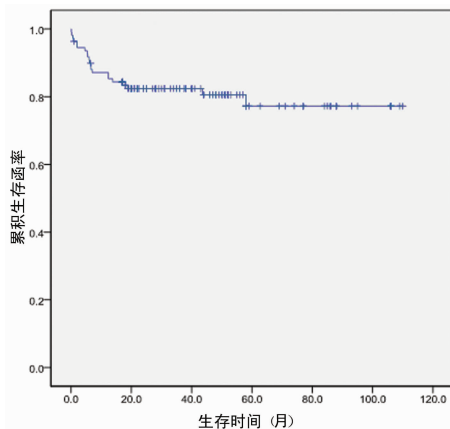


图 1 OS 生存曲线

**2.2 影响高危难治淋巴瘤患者行 APBSCT 预后的单因素分析** 分析高危难治淋巴瘤移植患者的 IPI 评分、乳酸脱氢酶(LDH)值、结外侵犯情况、骨髓浸润及 HBV 感染对其预后的影响,表明 LDH 偏高、IPI 评分较高、骨髓浸润及 HBV 感染均是影响高危难治淋巴瘤移植患者的不良预后因素。不同 IPI 评分的生存曲线见图 3。

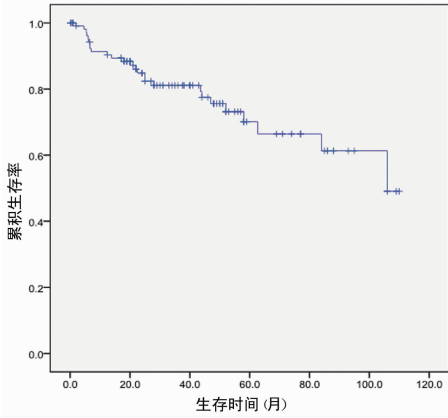


图 2 PFS 生存曲线

表 3 影响 NHL 患者自体移植后生存率的单因素分析

变量	n	生存率(%)	P
<b>IPI 评分</b>			
0~2 分	72	91.7	0.000
3~5 分	38	60.5	
<b>LDH 值</b>			
≤240 U/L	71	90.1	0.001
>240 U/L	39	64.1	
<b>结外侵犯</b>			
≥1 个	65	83.1	0.527
<1 个	45	77.8	
<b>骨髓浸润</b>			
否	101	83.4	0.020
是	9	55.6	
<b>HBV 感染</b>			
否	89	85.4	0.005
是	21	61.9	

**2.3 影响高危难治淋巴瘤患者 APBSCT 预后多因素分析** 分析 110 例患者的年龄、性别、移植前化学治疗疗程数、移植前状态(CR 组、PR+NR 组)、预处理方案(CBV、BEAC、BEAM、改良 CHOP 组)、移植后巩固治疗对移植患者预后的影响。结果显示移植前未达 CR 状态( $P=0.012$ )、移植后未行巩固治疗( $P=0.006$ )为影响患者预后的不良因素,年龄、性别、移植前化学治疗疗程数及不同的预处理方案则差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。110 例患者中移植前处于 CR 状态的患者 61 例,未达 CR 患者 49 例,3 年 OS 率分别为 88.5% 与 71.4%,差异均有统计学意义( $P=0.016$ )。不同移植前状态生存曲线见图 4。78 例 B 细胞性 NHL 患者,21 例移植前使用利妥

昔单抗,57 例移植前未使用利妥昔单抗,两组生存率分别为 77.8% 及 80.4%,差异无统计学意义( $P=0.885$ )。

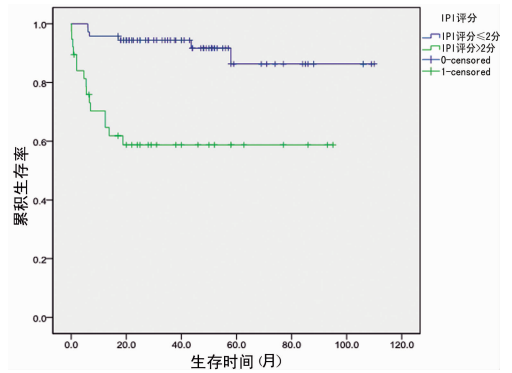


图 3 不同 IPI 评分生存曲线

表 4 影响恶性淋巴瘤移植患者预后的多因素分析

因素	B	SE	P	Exp(B)	95.0%CI
年龄大于或等于 60 岁	0.031	0.016	0.051	1.032	1.000~1.065
移植前未达 CR	1.173	0.467	0.012	3.231	1.294~8.070
移植后巩固治疗	-2.075	0.751	0.006	0.126	0.029~0.547
移植前化学治疗疗程	-0.795	0.622	0.201	0.451	0.133~1.527
预处理方案	-0.845	0.801	0.291	0.430	0.089~2.064

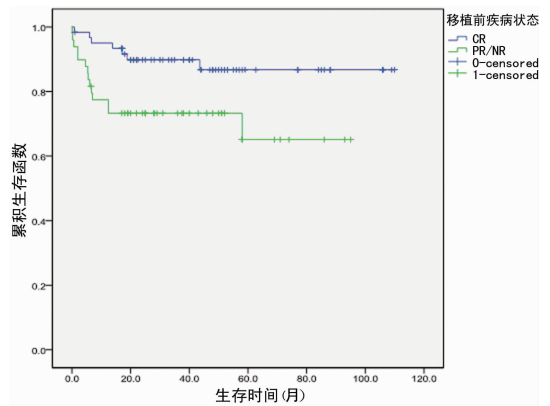


图 4 不同移植前状态的生存曲线

**3 讨论**

恶性淋巴瘤作为一种实体肿瘤,约占全部恶性血液病的 50%,其发病率近年来呈上升趋势。HL 对化学治疗敏感性高,多数的 HL 预后良好,早期 HL 国际推荐使用 ABVD 方案作为首选化学治疗方案,但对于复发难治的 HL,APBSCT 比传统化学治疗显著降低复发率,提高生存率,可作为复发难治 HL 的一线挽救方案。本研究 HL 共 16 例,均为高危难治患者,2 例移植后复发,除 1 例因原发病复发死亡,其余随访至今仍存活,疗效较好,与相关报道相符<sup>[3]</sup>;而 NHL 种类繁多,采用的化学治疗方案也不统一,预后也各不相同。对于各种一线治疗未获得 CR 或缓解后迅速复发的高危难治淋巴瘤患者而言,大剂量化学治疗联合 APBSCT 是淋巴瘤治疗中的重要方法。多项研究表明 APBSCT 比常规化疗组有更长的 PFS 期和 OS 率,因此 APBSCT 被推荐用于难治或复发的淋巴瘤,有效地提高患者预后。近年来,不少研究报道异基因造血干细胞移植

可以更好地延长淋巴瘤患者的缓解率及长期生存,但由于其移植相关病死率(TRM)较大等因素,限制了其使用<sup>[4-7]</sup>。本文对 APBSCT 治疗高危难治淋巴瘤对患者生存的影响进行研究。

多个中心均对 APBSCT 治疗淋巴瘤作了较为详细的研究,Haïoun 等<sup>[8]</sup>将 236 例 CR 淋巴瘤高危患者分为 APBSCT 组和单纯化学治疗组,结果显示 APBSCT 组的疗效明显优于单纯化学治疗组,8 年 PFS 率分别为 55%与 39%( $P=0.02$ ),8 年 OS 率分别为 64%与 49%( $P=0.04$ );Stiff 等<sup>[9]</sup>的研究显示,高危难治且 IPI 评分较高的侵袭性 NHL 患者在接受常规化学治疗后经 APBSCT 治疗的预期 2 年 PFS 率达 69%,而进行单纯常规化学治疗患者仅达到 56%( $P=0.005$ ),2 年 OS 率分别为 74%和 71%( $P=0.16$ )。本研究中 110 例恶性淋巴瘤患者移植后 3 年 OS 率及 PFS 率分别为 80.9%和 76.4%。总的来说,APBSCT 对于恶性淋巴瘤患者的长期疗效值得肯定。

多项研究报告,恶性淋巴瘤患者行 APBSCT 治疗后的生存状况受多种因素影响,包括年龄、IPI 评分、ECOG 评分、Ann Arbor 临床分期、症状、HBV 感染、骨髓浸润、移植前状态、预处理方案、干细胞移植数量等<sup>[10-12]</sup>。本研究对可能影响预后的因素进行一系列统计分析,表明偏高 LDH、IPI 评分大于 2 分、HBV 感染及骨髓浸润均与上述移植患者预后差有密切关系。本研究对 110 例行 APBSCT 的高危难治淋巴瘤患者的预后因素进行 Cox 模型多因素分析,结果显示移植前未达 CR 状态(PR+NR)、移植后未行巩固治疗为影响移植患者长期生存的不良因素,而年龄、性别、病理类型、Ann Arbor 临床分期、症状等对患者预后的影响差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

移植前缓解状态的持续时间与患者预后密切相关,移植后因疾病的不同采取的维持治疗也不一致,移植后的治疗主要围绕如何预防复发展开,对此方法诸多,本研究共 41 例患者行巩固治疗,其中有 22 例行干扰素治疗,每天 1 次,维持 1 年;7 例行利妥昔单抗平均治疗 4 个疗程;7 例行 CIK 生物治疗 2 疗程;5 例行利妥昔单抗联合 CIK 生物治疗,结果表明移植后进行巩固维持治疗患者的 3 年 OS 率高于单独自体移植组。移植后进行巩固治疗是可以有效预防复发,延长患者生存时间的。

近年来随着靶向药物的不断进步,利妥昔单抗已广泛应用到 CD20<sup>+</sup> 的淋巴瘤患者,利妥昔单抗联合化学治疗对预后有益<sup>[13]</sup>。本研究对 CD20<sup>+</sup> 淋巴瘤患者移植前使用利妥昔单抗和未使用利妥昔单抗的 3 年 OS 进行比较,差异无统计学意义( $P=0.885$ ),可能与患者疾病的不同病理学分型、分期、症状及利妥昔单抗使用的剂量、疗程不一致有关,导致相同药物出现不同的治疗效果,从而影响患者的整体生存情况。

综上,研究结果提示 APBSCT 仍是目前治疗高危难治淋巴瘤的有效治疗方案之一<sup>[14]</sup>。移植前疾病状态及移植后巩固治疗与移植后疗效密切相关。对于移植前如何更好地使疾病状态处于 CR 状态,以及移植后予以何种巩固治疗来更好地提高 APBSCT 后生存率仍是目前尚待探讨的问题,需行前瞻性更大的样本量研究证实。

## 参考文献

[1] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous

bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(23): 1540-1545.

- [2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 227.
- [3] Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9323): 2065-2071.
- [4] Law LY, Horning SJ, Wong RM, et al. High-dose carmustine, etoposide, and cyclophosphamide followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12(7): 703-711.
- [5] Armand P, Kim HT, Ho VT, et al. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(4): 418-425.
- [6] Sarina B, Castagna L, Farina L, et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability[J]. *Blood*, 2010, 115(18): 3671-3677.
- [7] Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10): 1342-1348.
- [8] Haïoun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the prospective LNH87-2 protocol-a Groupe d[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(16): 3025-3030.
- [9] Stiff PJ, Unger JM, Cook J, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18): 1681-1690.
- [10] Shin HJ, Lee WS, Lee HS, et al. Busulfan-containing conditioning regimens are optimal preparative regimens for autologous stem cell transplant in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(11): 2490-2496.
- [11] William BM, Loberiza FR, Whalen V, et al. Impact of conditioning regimen on outcome of 2-year disease-free survivors of autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013, 13(4): 417-423.

过敏性鼻炎患儿症状。IL-35 是较新的免疫调节因子,为来源于 Tregs 的细胞因子,可抑制炎症因子活性,在体内外均有活性,可在一定程度上抑制 Th17、IL-17 表达水平及其介导的炎症反应<sup>[9]</sup>。治疗后两组患儿血清 IL-4 水平均显著低于治疗前 ( $P < 0.05$ ),IL-35 水平均显著高于治疗前,治疗后观察组血清 IL-4、IL-35 水平与对照组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );提示粉尘螨滴剂舌下 SIT 可降低促炎因子 IL-4 水平,提高抑炎因子 IL-35 水平。IgE 介导的超敏反应在过敏性疾病中有重要作用,IgE 水平与 Th1/Th2 平衡有关,Th2 细胞产生 IL-4、IL-6 等细胞因子,IL-4 交叉调节 Th 细胞,抑制 Th1 细胞功能,促进 Th2 细胞发育分化,使得 Th1/Th2 失衡严重,促进表达细胞黏附因子,促进 B 细胞转化分泌 IgE,诱导肥大细胞脱颗粒,引发并加重炎症反应<sup>[15-16]</sup>;IL-35 具有免疫抑制/抑制炎症因子活性的功能。本研究结果表明,粉尘螨滴剂舌下 SIT 可促进 IL-35 表达,粉尘螨滴剂舌下 SIT 可能通过调节 IL-4、IL-35 表达,抑制 Th2 细胞功能、Eos 计数,恢复 Th1/Th2 平衡,减轻患儿过敏性鼻炎症状。

目前舌下 SIT 是治疗过敏性疾病的有效方法,在临床得到广泛应用。综上所述,粉尘螨滴剂舌下 SIT 通过降低促炎因子 IL-4 水平,提高抑炎因子 IL-35 水平,有效改善螨致敏过敏性鼻炎患儿临床症状,效果较好,无严重不良反应。

#### 参考文献

- [1] 胡晓勋,刘季萍,付书彩,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗不同严重程度变应性鼻炎患者的疗效分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(3):223-225.
- [2] Xu CX,Zhang ML,Li BZ,et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with dermatophagoides farinae extract in monosensitized and polysensitized patients with allergic rhinitis;clinical observation and analysis[J]. Biomed Res Int,2015,2015:187620.
- [3] 易华容,刘远华,叶青,等.标准化尘螨变应原制剂治疗变应性鼻炎的不良反应观察[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,28(23):1870-1872,1876.
- [4] Mosbech H,Canonica GW,Backer V,et al. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms[J]. Ann

Allergy Asthma Immunol,2015,114(2):134-183.

- [5] 顾之燕,董震.变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年,兰州)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,40(3):8-9.
- [6] 陈实,王灵,廖锋,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗学龄前与学龄期儿童过敏性鼻炎伴变应性鼻炎的疗效评估[J].中华儿科杂志,2013,51(11):831-835.
- [7] 李勇,阮桂英,储洪娟,等.粉尘螨滴剂治疗儿童变应性鼻炎的疗效及安全性[J].中国临床药理学杂志,2014,30(11):991-993.
- [8] 刘扬,詹水涌,张映国,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗变应性鼻炎临床疗效观察[J].中国实用医药,2012,7(8):1-3.
- [9] 丁莲富,陈强,李岚,等.舌下特异性免疫治疗过敏性鼻炎/过敏性哮喘患儿 IL-17 和 IL-35 水平的变化及临床疗效[J].中国当代儿科杂志,2014,16(12):1206-1210.
- [10] 李芳,吴晓莉,段国威,等.诱导性调节性 T 淋巴细胞在支气管哮喘患儿粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗长期疗效中的作用和意义[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(9):673-675.
- [11] 陈伯亚,龙自铭,黄燕君,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗单一和多重过敏变应性鼻炎患者的临床疗效评估[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(7):549-554.
- [12] 张力文,张云峰,尤海龙,等.长期舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童支气管哮喘的有效性和安全性评价[J].吉林大学学报:医学版,2013,39(1):148-151.
- [13] 陈星,顾晓峰,朱鹃芬.粉尘螨滴剂联合鼻腔冲洗治疗粉尘螨变应性鼻炎疗效观察[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2013,21(5):379-380.
- [14] 岳耀光,黄合银,黄丽芳,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童变应性鼻炎合并腺样体肥大的疗效观察[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2014,28(3):16-19.
- [15] 苏晓.舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童哮喘的疗效观察[J].广西医学,2013(9):1228-1229.
- [16] 田曼,陆悦倩,王屿,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗螨过敏性哮喘患儿的长期疗效[J].中华儿科杂志,2013,51(10):741-744.

(收稿日期:2015-11-08 修回日期:2015-12-16)

(上接第 1623 页)

- [12] Nademanee A,Palmer JM,Popplewell L,et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in peripheral T cell lymphoma (PTCL):analysis of prognostic factors[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2011,17(10):1481-1489.
- [13] Hoerr AL,Gao F,Hidalgo J,et al. Effects of pre-transplantation treatment with rituximab on outcomes of autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin' S

lymphoma[J]. J Clin Oncol,2004,22(22):4561-4566.

- [14] Dahi PB,Tamari R,Devlin SM,et al. Favorable outcomes in elderly patients undergoing high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2014,20(12):2004-2009.

(收稿日期:2015-11-12 修回日期:2016-01-26)