

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.17.019

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210607.1837.016.html\(2021-06-08\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210607.1837.016.html(2021-06-08))

老年 AML 微移植治疗前后 NK 细胞比例与 IFN- γ 浓度的相关性研究*

金婷¹, 王芳², 王利^{1 Δ}

(1. 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院血液科, 武汉 430014;

2. 山东省枣庄市山亭区人民医院药剂科 277200)

[摘要] **目的** 研究老年急性髓系白血病(AML)微移植治疗前后自然杀伤(NK)细胞比例与干扰素- γ (IFN- γ)浓度的相关性。**方法** 选取2012年1月至2018年12月武汉市中心医院血液科采用微移植治疗的20例老年AML患者为研究对象,共进行78例次微移植。观察所有患者微移植前后NK细胞比例及IFN- γ 浓度变化,统计移植后完全缓解、2年总生存及无病生存情况。**结果** 微移植后NK细胞比例及IFN- γ 浓度均升高,且微移植后NK细胞比例与IFN- γ 浓度有强相关性($r=0.68$),差异有统计学意义($P<0.05$)。20例微移植患者诱导化疗结束时完全缓解率为60%,2年总生存率为61.8%,2年无病生存率为51.6%。**结论** 微移植后NK细胞比例与IFN- γ 浓度有强相关性。

[关键词] 自然杀伤细胞;微移植;老年人;急性髓系白血病;干扰素- γ **[中图分类号]** R733.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)17-2963-05

Correlation study of NK cell ratio and IFN- γ concentration before and after microtransplantation in elderly AML*

JIN Ting¹, WANG Fang², WANG Li^{1 Δ}

(1. Department of Hematology, Wuhan Central Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430014, China;

2. Department of Pharmacy, People's Hospital of Shanting District, Zaozhuang, Shandong 277200, China)

[Abstract] **Objective** To study the correlation between the ratio of nature killer (NK) cells and the concentration of interferon- γ (IFN- γ) before and after microtransplantation in elderly acute myeloid leukemia (AML). **Methods** From January 2012 to December 2018, 20 elderly patients with AML who were treated with microtransplantation in hospital were selected as the research objects, and a total of 78 microtransplants were performed. Observed the changes of NK cell ratio and IFN- γ concentration in all the patients before and after microtransplantation, and counted the complete remission, 2-year overall survival and disease-free survival after transplantation. **Results** The proportion of NK cells and the concentration of IFN- γ increased after microtransplantation, and there was a strong correlation between the proportion of NK cells and the concentration of IFN- γ after microtransplantation ($r=0.68$), the difference was statistically significant ($P<0.05$). The complete remission rate of the 20 microtransplant patients at the end of induction chemotherapy was 60%, the 2-year overall survival rate was 61.8%, while the 2-year disease-free survival rate was 51.6%. **Conclusion** There is a strong correlation between the proportion of NK cells after microtransplantation and the concentration of IFN- γ .

[Key words] nature killer cell; micro-transplantation; elderly; acute myeloid leukemia; interferon- γ

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是严重威胁人类健康的一种恶性血液肿瘤。老年AML患者面临的问题是化疗缓解率低,移植相关死

亡率高。我国学者在《Blood》杂志报道人类白细胞抗原(human lymphocyte antigen, HLA)半相合外周造血干细胞输注联合化疗(微移植)能较好提高老年

* 基金项目:2018年湖北省武汉市卫生和计划生育委员会科研基金项目(WX18D29);2019年湖北省自然科学基金项目(2019CFB420)。

作者简介:金婷(1986-),主治医师,硕士,主要从事血液系统疾病及造血干细胞移植的基础与临床研究。 Δ 通信作者, E-mail: wlmarx96@163.com。

AML 的治疗疗效^[1]。但微移植抗白血病的机制尚未研究清楚, T 淋巴细胞、自然杀伤(natural killer, NK) 细胞均可能参与发挥作用。NK 细胞主要通过穿孔蛋白/颗粒酶途径直接杀伤靶细胞, NK 细胞扩增后穿孔蛋白及颗粒酶 B 基因的表达水平明显增加, NK 细胞的杀伤功能明显加强^[2]。在蛋白质水平, 分泌干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 是 NK 细胞活化的一个标志, 激活后的 NK 细胞通过分泌 IFN- γ 等细胞因子参与免疫调节^[3]。本课题组前期已经成功建立了白血病的微移植小鼠模型, 发现微移植后 IFN- γ 释放增加, 证明了 IFN- γ 水平与抗白血病效应呈正相关^[4]。因此, 笔者推测 NK 细胞可能通过释放 IFN- γ 在微移植抗白血病效应中起重要作用, 遂进行了相关研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月至 2018 年 12 月在武汉市中心医院血液科行微移植治疗的 20 例老年低中危 AML 患者为微移植组, 选取同一时期行常规化疗的 20 例老年低中危 AML 患者为对照组。纳入标准: (1) 明确诊断 AML; (2) 年龄大于或等于 60 岁; (3) 美国东部肿瘤协作组 (eastern cooperative oncology group, ECOG) 评分小于或等于 2 分。供者标准: (1) 身体健康, 无精神病或严重心、肺、肝、肾疾病者; (2) 供受者 HLA 配型小于或等于 7 个位点相合。排除标准: (1) AML-M3 型; (2) 供受者 HLA 配型大于 7 个位点相合; (3) 高危患者; (4) 全身情况差、严重感染、心肌病及心肌炎、其他实体肿瘤、严重肝、肾功能不全、妊娠、结缔组织疾病及自身免疫性疾病; (5) 治疗依从性差。微移植组男 13 例, 女 7 例, 年龄 60~81 岁, 平均 (66.8±6.68) 岁。对照组男 11 例, 女 9 例, 年龄 60~80 岁, 平均 (68.3±7.28) 岁。所有患者及家属均签署知情同意书, 供者签署干细胞采集及干细胞捐献知情同意书。本研究通过伦理委员会审查。

1.2 方法

1.2.1 标准化疗方案

诱导化疗方案为地西他滨+HAG 方案: 地西他滨 20 mg·m⁻²·d⁻¹ (化疗第 1~5 天)+高三尖杉酯碱 1~2 mg·m⁻²·d⁻¹ (化疗第 1~7 天)+阿糖胞苷 10~20 mg·m⁻²·d⁻¹ (化疗第 1~14 天)+重组人粒细胞集落刺激因子 (recombinant human granulocyte colony stimulating factor, rhG-CSF) 5 μ g·kg⁻¹·d⁻¹, 当白细胞计数大于 20×10⁹/L 时, 停用 rhG-CSF。巩固方案为中剂量或大剂量阿糖胞苷: 阿糖胞苷 0.5~2.5 g/m², 每 12 小时 1 次 (化疗第 1~3 天)。对照组采用上述方案诱导化疗及巩固化疗, 共 4 个疗程。

1.2.2 外周血干细胞输注程序

对供者使用 rhG-CSF (惠尔血, 协和发酵麒麟株式会社) 600 μ g/d 皮下注射, 共 5 d, 第 5、6 天用费森

尤斯卡比血细胞分离机采集外周血干细胞 (peripheral blood hematopoietic stem cells, PBHSC)。将采集到的 PBHSC 分为 4 等份, 受者第 1 次输注的 PBHSC 为新鲜采集物, 剩余 3 份冻存于液氮罐中, 以后输注的供者 PBHSC 均为快速复苏的冻存细胞。分别于化疗结束后 24~48 h, 给受者输注 PBHSC 采集物, 输注过程中严密监测受者生命体征。

微移植组为化疗+供者 PBHSC 输注 (单个核细胞输注中位数范围为 2.5~3.0×10⁸/kg, 或 CD3⁺T 细胞数大于 1×10⁸/kg, 称为 1 个微移植疗程), 每 1~2 个月 1 次, 完成 4 个微移植疗程后停止治疗。

1.2.3 观察指标

1.2.3.1 疗效评价和随访

(1) 完全缓解 (complete remission, CR)。CR 定义为骨髓中原始细胞比例小于或等于 5%, 中性粒细胞计数 (ANC) \geq 1.0×10⁹/L, 血小板大于或等于 100×10⁹/L。(2) 嵌合率。微移植组取患者微移植后外周血或者骨髓标本经乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝后采用短串联重复序列的荧光 PCR 检测技术计算得出供者嵌合率 (常州金麦格全血基因核酸提取试剂盒)。(3) NK 细胞比例。取患者微移植前后 EDTA 抗凝血 3~4 mL, 采用流式检测术检测 NK 细胞比例 (流式检测术试剂购自美国 BD 公司)。(4) IFN- γ 浓度。取患者微移植前后血清标本 3~4 mL, 采用双抗体夹心 ELISA 法检测标本中 IFN- γ 浓度 (ELISA 试剂购自中国武汉光谷联合医学检验所有限公司)。(5) 总生存 (overall survival, OS) 和无病生存 (disease-free survival, DFS)。OS 定义为确诊至死亡或随访结束, 随访时间为确诊到死亡或随访结束。DFS 定义为从 CR 到复发或死亡的时间。统计两组 2 年 OS、DFS 数据, 并绘制生存曲线。

1.2.3.2 不良反应

(1) 血液系统: 监测 ANC、血红蛋白、血小板计数。当患者 ANC < 0.5×10⁹/L 时, 给予 rhG-CSF 300 μ g/d 皮下注射。当患者血红蛋白小于 60 g/L 时, 予悬浮红细胞输注; 当血小板小于 20×10⁹/L 时, 予血小板输注。(2) 非血液系统: ①过敏反应或移植抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD); ②微移植治疗相关感染发生情况; ③胃肠道反应、肝肾功能损害、神经系统损害等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 *t* 检验; 计数资料以频数或百分率表示; 相关性采用 Pearson 相关分析法, Kaplan-Meier 绘制生存曲线, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗情况

微移植组 20 例患者中有 1 例患者仅完成 2 个疗程微移植治疗, 其余患者均顺利完成 4 个疗程治疗, 总计 78 个疗程。对照组 20 例患者有 1 例患者因消

化道出血死亡仅完成 2 个疗程化疗,共 78 个疗程。

2.2 疗效

2.2.1 近期疗效及嵌合率情况

诱导化疗结束,微移植组 CR 率为 60%,对照组为 35%。所有疗程结束后,微移植组中性粒细胞恢复($ANC > 1.5 \times 10^9/L$)时间为 $(13.18 \pm 4.23)d$,对照组为 $(15.79 \pm 4.76)d$,差异有统计学意义($t = -3.627, P < 0.05$)。微移植组血小板恢复(血小板大于 $20 \times 10^9/L$)时间为 $(14.19 \pm 4.94)d$,对照组为 $(19.62 \pm 5.58)d$,差异有统计学意义($t = -6.428, P < 0.05$)。所有患者的供者细胞嵌合率均小于 1%。

2.2.2 微移植前后两组 NK 细胞比例及 IFN- γ 浓度

与微移植前比较,微移植后 NK 细胞比例、IFN- γ 浓度升高,见表 1。采用 Pearson 相关分析评价微移植后 NK 细胞比例与 IFN- γ 浓度的关系,结果显示两个变量存在线性关系,为强相关($P < 0.05$),见图 1。

表 1 微移植前后两组 NK 细胞比例及 IFN- γ 浓度比较($n = 20, \bar{x} \pm s$)

组别	NK 细胞比例(%)		IFN- γ 浓度(ng/L)	
	微移植前	微移植后	微移植前	微移植后
微移植组	9.88 \pm 4.80	15.47 \pm 7.41	7.96 \pm 3.61	14.13 \pm 6.57
对照组	9.90 \pm 4.16	11.03 \pm 5.16	8.07 \pm 2.96	10.81 \pm 4.21
<i>t</i>	-0.180	4.341	-0.201	3.755
<i>P</i>	0.986	<0.001	0.841	<0.001

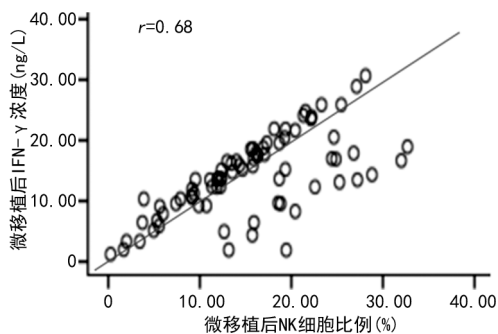


图 1 Pearson 相关分析

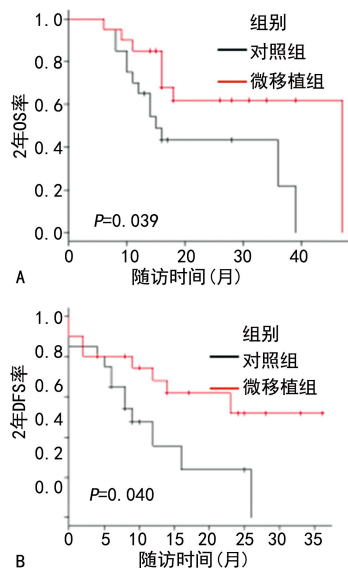
2.2.3 OS 及 DFS

至随访结束,微移植组 8 例患者死亡,4 例复发状态,8 例达 CR 状态。对照组 13 例患者死亡,2 例复发状态,5 例达 CR 状态。2 年 OS 率微移植组、对照组分别为 61.8%、43.3%,差异有统计学意义($P = 0.039$)。2 年 DFS 率微移植组、对照组分别为 51.6%、23.7%,差异有统计学意义($P = 0.040$),见图 2。

2.3 不良反应

(1)血液系统:所有患者都发生 IV 度骨髓抑制。(2)非血液系统:所有患者治疗过程中均出现恶心、乏力表现,均未出现肝肾功能损害。微移植组患者均未观察到 GVHD 临床表现,在输注 PBHSC 时均未出现发热,患者耐受性良好。9 例患者在骨髓抑制期发生

感染,均为肺部感染,其中 1 例在第 2 疗程治疗后因肺部感染引起呼吸衰竭导致死亡。1 例抽搐,1 例皮疹,1 例血压升高,1 例消化道出血,2 例腹泻,经过治疗后均恢复良好。对照组 12 例患者在骨髓抑制期发生感染,均为肺部感染,另有 1 例在第 2 疗程治疗后因消化道出血死亡。



A:OS;B:DFS。

图 2 OS、DFS 生存曲线

3 讨论

微移植是指血液系统肿瘤在诱导或强化治疗后输注经 rhG-CSF 动员的 HLA 不相合异基因造血干细胞的一种移植方式,也是一种不伴有持续植入的异源反应性细胞治疗,是将化学治疗、移植和免疫治疗有机结合的一种新的治疗模式^[5]。微移植治疗 AML 的基本思路是^[6-7]:选用经典联合化疗方案或靶向药物,尽可能降低肿瘤负荷(期间无需使用 GVHD 预防药物);化疗后通过程序性输注经 rhG-CSF 动员的 HLA 不相合 PBHSC,使供体细胞在受者体内形成微嵌合($< 1\%$),诱导移植抗白血病(graft versus leukemia,GVL)的作用,避免临床 GVHD 的发生,实现 GVHD 与 GVL 分离。

异源反应性是供受者之间的免疫反应,这种免疫反应发生在同种异体造血干细胞移植的背景下,已被证明是血液系统肿瘤最有效的免疫治疗形式之一。同样,在微移植治疗 AML 中,T 淋巴细胞和 NK 细胞的异源反应性起着直接的抗白血病作用^[8]。目前估计微移植可能有以下 3 种机制参与发挥作用^[9]:(1)输入的异源反应供者细胞或肿瘤特异性杀伤细胞,如 T 淋巴细胞、NK 细胞介导的直接细胞毒性作用;(2)供者 $CD4^+$ T 淋巴细胞给受者 $CD8^+$ T 淋巴细胞提供“帮助”,激活 $CD8^+$ T 淋巴细胞的抗肿瘤活性,使无抗肿瘤活力的 $CD8^+$ T 淋巴细胞重新获得抗肿瘤能力;(3)受者异源反应细胞在排斥供者细胞的过程中诱导产生促进代谢反应因子,打破免疫耐受或增强宿主抗肿瘤效应。国内学者认为供体微嵌合的外周血干细

胞中含有较多淋巴细胞、CD34⁺ 细胞及细胞因子(如白细胞介素-2、IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α),这些细胞及细胞因子可能起到促进造血功能恢复及发挥 GVL 效应的作用^[1,10-11]。

NK 细胞是先天性免疫细胞,可通过直接杀伤作用、抗体介导的细胞依赖的细胞毒性作用、分泌细胞因子等机制发挥杀伤作用^[12-14]。在造血干细胞移植中,NK 细胞有抗白血病作用^[15-17]。GUO 等^[18]证实微移植治疗中 NK 细胞等免疫细胞可通过细胞毒作用发挥抗白血病效应,对预后起着重要作用。NK 细胞的功能受到抑制性和激活性受体的调节,这些受体起到抗肿瘤监测和细胞毒性调节的作用^[19],在这些受体中,杀伤免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR)是介导自我耐受、抗肿瘤、抗感染的主要受体之一^[20-21]。当受体白血病靶细胞上主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-I 表达降低时,供体 NK 细胞表达的抑制性 KIR 将不能与其结合产生的抑制信号,供体 NK 细胞的杀伤功能被激活,因此,能溶解受体中的残留白血病细胞^[15]。HU 等^[22]根据供体和受体中 HLA 抑制性 KIR 配体(A11/3、HLA-Bw4、HLA-Cw)表达的不同,将 105 例微移植 AML 患者分为两组,即供体-受体 KIR 配体重叠组(受者 HLA 配体可识别供体抑制性 KIR)和供体-受体 KIR 配体不重叠组(受者 HLA 配体不可识别供体抑制性 KIR),结果显示,不重叠组有更高的 5 年无白血病生存率(44.0% vs. 71.1%),5 年 OS 率分别为 60.1%、74.4%,5 年复发率分别为 42.6%、27.5%。红白血病细胞系 K562 是 NK 细胞的敏感靶细胞,部分原因在于它们 MHC-I 分子的低表达或不表达^[23]。FOLEY 等^[24]设计成人非亲缘造血干细胞移植模型证实,受人红白血病细胞系 K562 靶细胞刺激后,高表达 KIR 的 NK 细胞分泌更高水平的 IFN- γ (Pearson 相关系数 $r=0.412$, $P=0.023$)。本课题组前期已经成功建立了白血病的微移植小鼠模型,发现微移植后 IFN- γ 释放增加,证明了 IFN- γ 与抗白血病效应呈正相关^[4]。

本研究通过分析比较微移植前后 NK 细胞比例变化和 IFN- γ 浓度变化之间的相关性发现微移植治疗后 NK 细胞比例明显高于微移植治疗前,IFN- γ 的浓度微移植后较微移植前明显升高,进一步采用 Pearson 相关性分析微移植后 NK 细胞比例和微移植后 IFN- γ 的浓度之间相关性,证实二者为强相关。因此,推测 NK 细胞与微移植治疗 AML 的疗效有强相关性。

本研究不足之处在于未明确 NK 细胞如何直接或间接促进 IFN- γ 释放的机制,未来有待深入研究 NK、CD8⁺ T 和 CD4⁺ T 细胞等免疫细胞如何协同促进 IFN- γ 释放从而提高微移植疗效的具体机制。

参考文献

- [1] GUO M, HU K X, YU C L, et al. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients[J]. *Blood*, 2011, 117(3): 936-941.
- [2] PRAGER I, WATZL C. Mechanisms of natural killer cell-mediated cellular cytotoxicity[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(6): 1319-1329.
- [3] MAH A Y, COOPER M A. Metabolic regulation of natural killer cell IFN- γ production[J]. *Crit Rev Immunol*, 2016, 36(2): 131-147.
- [4] WANG L, DU F, WANG H X, et al. Cooperation of CD4⁺ T cells and CD8⁺ T cells and release of IFN-gamma were critical for anti-leukemia responses of the recipient mice treated with microtransplantation[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1532-1537.
- [5] 王利, 王红祥. 微移植临床应用及治疗机制的研究进展[J]. *中华器官移植杂志*, 2018, 39(4): 248-251.
- [6] KRAKOW E F. Current state of nonengrafting donor leukocyte infusion (focus on microtransplantation for acute myeloid leukemia)[J]. *Curr Opin Hematol*, 2019, 26(6): 373-378.
- [7] CORNILLON J, CARRE M, CHALANDON Y, et al. Indications and management of hematologic microtransplantation: recommendations of the French society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)[J]. *Bull Cancer*, 2020, 107(12S): S130-139.
- [8] SUNG A D, JAUHARI S, SIAMAKPOUR-REIHANI S, et al. Microtransplantation in older patients with AML: a pilot study of safety, efficacy and immunologic effects[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(6): 662-671.
- [9] DAVID K A, COOPER D, STRAIR R. Clinical studies in hematologic microtransplantation[J]. *Curr Opin Hematol Malig Rep*, 2017, 12(1): 51-60.
- [10] GUO M, HU K X, LIU G X, et al. HLA-mismatched stem-cell microtransplantation postremission therapy for acute myeloid leukemia: for long-term follow-up[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(33): 4084-4090.
- [11] LIU L M, ZHANG X X, QIU H Y, et al. HLA-mismatched stem cell microtransplantation compared to matched-sibling donor transplantation for intermediate/high-risk acute myeloid

- leukemia[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(5):1249-1257.
- [12] KILDEY K, FRANCIS R S, HULTIN S, et al. Specialized roles of human natural killer cell subsets in kidney transplant rejection[J]. *Front Immunol*, 2019, 7(10):1877.
- [13] WANG K J, HAN Y, CHO W C, et al. The rise of human stem cell-derived natural killer cells for cancer immunotherapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(2):141-148.
- [14] HANSRIVIJIT P, GALE P R, BARRETT J, et al. Cellular therapy for acute myeloid leukemia-current status and future prospects[J]. *Blood*, 2019, 37:100578.
- [15] WEISDORF D, COOLEY S, WANG T, et al. KIR B donors improve the outcome for AML patients given reduced intensity conditioning and unrelated donor transplantation[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(4):740-754.
- [16] FALCO M, PENDE D, MUNARI E, et al. Natural killer cells: from surface receptors to the cure of high-risk leukemia (Ceppellini Lecture) [J]. *HLA*, 2019, 93(4):185-194.
- [17] WILLEM C, MAKANGA D R, GUILLAUME T, et al. Impact of KIR/HLA incompatibilities on NK cell reconstitution and clinical outcome after T cell-replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide [J]. *J Immunol*, 2019, 202(7):2141-2152.
- [18] GUO M, CHAO N J, LI J Y, et al. HLA-mismatched microtransplant in older patients newly diagnosed with acute myeloid leukemia results from the microtransplantation interest group[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(1):54-62.
- [19] COOLEY S, HE F, BACHANOVA V, et al. First in-human trial of rhIL-15 and haploidentical natural killer cell therapy for advanced acute myeloid leukemia[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(13):1970-1980.
- [20] GAO F, YE Y S, GAO Y, et al. Influence of KIR and NK cell reconstitution in the outcomes of hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:2022.
- [21] XU Y, WANG L, LI W, et al. Killer immunoglobulin-like receptors/human leukocyte antigen class- I , a crucial immune pathway in cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5):244.
- [22] HU K X, AI H S, GUO M, et al. Donor selection in HLA-mismatched hematopoietic stem cell microtransplantation for acute myeloid leukemia[J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(10):648-654.
- [23] ZHUANG X X, VELTRI D P, LONG E O. Genome-wide CRISPR screen reveals cancer cell resistance to NK cells induced by NK-derived IFN- γ [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2879.
- [24] FOLEY B, COOLEY S, VEMERIS M R, et al. NK cell education after allogeneic transplantation: dissociation between recovery of cytokine-producing and cytotoxic functions[J]. *Blood*, 2011, 118(10):2784-2792.

(收稿日期:2020-12-22 修回日期:2021-04-12)

(上接第 2962 页)

- [11] ELSHAL A M, ELKOUSHY M A, EL-NAHAS A R, et al. GreenLight™ laser (XPS) photoselective vapo-enucleation versus holmium laser enucleation of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled study [J]. *J Urol*, 2015, 193(3):927-934.
- [12] KUEBKER J M, MILLER N L. Holmium laser enucleation of the prostate: patient selection and outcomes [J]. *Current Urology Reports*, 2017, 18(12):96.
- [13] LARGE T, NOTTINGHAM C, STOUGHTON C, et al. Comparative study of holmium laser enucleation of the prostate with Moses enabled pulsed laser modulation [J]. *Urology*, 2020, 136:196-201.
- [14] BUTTICÈ S, SENER T E, PROIETTI S, et al. Temperature changes inside the kidney: what happens during holmium: yttrium-aluminium-garnet laser usage? [J]. *J Endourol*, 2016, 30(5):574-579.
- [15] ALDOUKHI A H, GHANI K R, HALL T L, et al. Thermal response to high-power holmium laser lithotripsy[J]. *J Endourol*, 2017, 31(12):1308-1312.

(收稿日期:2020-12-25 修回日期:2021-04-11)