

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2306033

论著·临床研究

重型β地中海贫血儿童异基因造血干细胞移植后并发出血性膀胱炎的危险因素分析

陈晓玲¹ 罗小娟² 曹科² 黄涛² 罗远桂² 杨春兰³ 陈运生²

(1. 汕头大学医学院深圳儿科临床学院, 广东深圳 518038; 2. 深圳市儿童医院检验科, 广东深圳 518038; 3. 深圳市儿童医院血液肿瘤科, 广东深圳 518038)

[摘要] **目的** 探讨重型β地中海贫血(β-thalassemia major, TM)患儿异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后并发出血性膀胱炎(hemorrhagic cystitis, HC)的危险因素。**方法** 回顾性分析2021年1月—2022年11月在深圳市儿童医院进行allo-HSCT的247例TM患儿的临床资料,以术后是否并发HC,分为HC组(91例)和非HC组(156例),采用多因素logistic回归分析探讨HC发生的危险因素,并采用受试者操作特征曲线分析相关因素预测HC的效能。**结果** 247例allo-HSCT TM患儿中,HC发生率为36.8%(91/247)。单因素分析显示,年龄、供受者血型不一致、发生急性移植物抗宿主病(acute graft-versus-host disease, aGVHD)、尿BK病毒核酸(BK virus deoxyribonucleic acid, BKV-DNA)阳性和≥2种病毒感染与患儿allo-HSCT后并发HC有关($P<0.05$)。多因素分析显示,供受者血型不一致($OR=3.171$, 95% CI : 1.538~6.539)、发生aGVHD($OR=2.581$, 95% CI : 1.125~5.918)和尿BKV-DNA阳性($OR=21.878$, 95% CI : 9.633~49.687)是allo-HSCT TM患儿并发HC的独立危险因素。受试者操作特征曲线分析显示,单一尿BKV-DNA阳性或联合其他2种危险因素(发生aGVHD、供受者血型不一致)预测allo-HSCT后并发HC具有一定的准确性(曲线下面积 >0.8 , $P<0.05$)。**结论** 供受者血型不一致、发生aGVHD和尿BKV-DNA阳性是TM患儿allo-HSCT后并发HC的独立危险因素,定期监测尿BKV-DNA对HC的早期诊断及治疗具有积极意义。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25(10): 1046-1051]

[关键词] 重型β地中海贫血; 异基因造血干细胞移植; 出血性膀胱炎; 危险因素; 儿童

Risk factors for hemorrhagic cystitis in children with β-thalassemia major after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

CHEN Xiao-Ling, LUO Xiao-Juan, CAO Ke, HUANG Tao, LUO Yuan-Gui, YANG Chun-Lan, CHEN Yun-Sheng. Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518038, China (Luo X-J, Email: luoxiaojuan1983@126.com)

Abstract: Objective To explore the risk factors for hemorrhagic cystitis (HC) in children with β-thalassemia major (TM) undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** A retrospective analysis was conducted on clinical data of 247 children with TM who underwent allo-HSCT at Shenzhen Children's Hospital from January 2021 to November 2022. The children were divided into an HC group (91 cases) and a non-HC group (156 cases) based on whether HC occurred after operation. Multivariable logistic regression analysis was used to explore the risk factors for HC, and the receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive efficacy of related factors for HC. **Results** Among the 247 TM patients who underwent allo-HSCT, the incidence of HC was 36.8% (91/247). Univariate analysis showed age, incompatible blood types between donors and recipients, occurrence of acute graft-versus-host disease (aGVHD), positive urine BK virus deoxyribonucleic acid (BKV-DNA), and ≥2 viral infections were associated with the development of HC after allo-HSCT ($P<0.05$). Multivariable analysis revealed that

[收稿日期] 2023-06-07; [接受日期] 2023-08-24

[基金项目] 广东省高水平医院建设专项经费资助(深儿医教科[2022]10号)。

[作者简介] 陈晓玲,女,学士,主管检验师。现单位:香港大学深圳医院感染性疾病医学部。

[通信作者] 罗小娟,女,副主任技师。Email: luoxiaojuan1983@126.com。

incompatible blood types between donors and recipients ($OR=3.171$, $95\%CI: 1.538-6.539$), occurrence of aGVHD ($OR=2.581$, $95\%CI: 1.125-5.918$), and positive urine BKV-DNA ($OR=21.878$, $95\%CI: 9.633-49.687$) were independent risk factors for HC in children with TM who underwent allo-HSCT. The receiver operating characteristic curve analysis showed that positive urine BKV-DNA alone or in combination with two other risk factors (occurrence of aGVHD, incompatible blood types between donors and recipients) had a certain accuracy in predicting the development of HC after allo-HSCT (area under the curve >0.8 , $P<0.05$). **Conclusions** Incompatible blood types between donors and recipients, occurrence of aGVHD, and positive urine BKV-DNA are risk factors for HC after allo-HSCT in children with TM. Regular monitoring of urine BKV-DNA has a positive significance for early diagnosis and treatment of HC.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(10): 1046-1051]

Key words: β -thalassemia major; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Hemorrhagic cystitis; Risk factor; Child

异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是指通过大剂量放化疗预处理, 清除受者体内的肿瘤或异常细胞, 再将异体造血干细胞移植给受者, 使受者重建正常造血及免疫系统^[1]。而出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis, HC) 是 allo-HSCT 后常见并发症之一, 会直接影响移植患者的生活质量和成功率^[2]。HC 的诊断和治疗在整个造血干细胞移植过程中占有非常重要的地位, 相关致病因素也已经成为临床关注的焦点。我国儿童造血干细胞移植起步较晚, 目前对于重型 β 地中海贫血 (β -thalassemia major, TM) 患儿 allo-HSCT 后并发 HC 的病因尚不明确, 缺乏早期识别和诊断指标。本研究回顾性分析在深圳市儿童医院进行 allo-HSCT 的 247 例 TM 患儿的临床资料, 探讨 TM 患儿 allo-HSCT 后并发 HC 的独立危险因素, 并采用受试者操作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线) 验证其诊断意义, 为 HC 的早期识别和诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2021 年 1 月—2022 年 11 月在深圳市儿童医院进行 allo-HSCT 的 247 例 TM 患儿的临床资料。纳入标准: (1) 18 岁以下儿童; (2) 确诊为 TM; (3) 在深圳市儿童医院行 allo-HSCT; (4) 定期监测血 EB 病毒核酸 (Epstein-Barr virus deoxyribonucleic acid, EBV-DNA)、人巨细胞病毒核酸 (human cytomegalovirus deoxyribonucleic acid, HCMV-DNA) 和尿 BK 病毒核酸 (BK virus deoxyribonucleic acid, BKV-DNA)、JC 病毒核酸 (JC virus deoxyribonucleic acid, JCV-DNA) 载量; (5) 临床资料和实验室检查完整。排除标准: (1) 同基因或自体造血干细胞移植的患儿; (2) α

地中海贫血、其他复合型地中海贫血患儿; (3) 明确存在泌尿系统细菌、真菌感染和占位性病变等患儿。

根据《造血干细胞移植治疗重型 β 地中海贫血儿科专家共识》^[3], 采用 NF-08-TM 移植预处理方案, 即白消安+环磷酰胺+氟达拉滨+塞替派。

1.2 诊断标准

HC 的诊断标准^[4]包括: (1) 既往有放疗、化疗或病毒感染史及其他药物史; (2) 临床表现轻重不一, 典型表现为镜下或肉眼血尿, 可伴尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激征, 严重者可引起尿路梗阻、肾衰竭; (3) 尿培养及真菌培养均为阴性; (4) 需排除其他引起膀胱出血的疾病如尿路感染、血管内溶血、血小板减少所致的出血、泌尿系结石及肿瘤等。以术后是否并发 HC, 分为 HC 组 (91 例) 和非 HC 组 (156 例)。

1.3 BKV-DNA、JCV-DNA、EBV-DNA 和 HCMV-DNA 检测方法及其阳性判断标准

采用实时荧光定量 PCR 技术检测尿液标本中 BKV-DNA、JCV-DNA 和血液标本中 EBV-DNA、HCMV-DNA 含量。包括标本前处理、病毒核酸提取和核酸扩增 3 步。标本前处理: 用无菌尿管留取 2~5 mL 尿液, 取 1 mL 于 EP 管中。病毒核酸提取: 采用磁珠法对测定样本中的核酸进行提取。提取过程由 Thermo 公司 KingFisher Flex 全自动核酸提取仪完成。核酸扩增, 采用上海宏石全自动荧光定量 PCR 仪进行检测。尿 BKV-DNA 和 JCV-DNA 实时荧光定量 PCR 扩增反应体系分别应用北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司的 BKV-DNA 和 JCV-DNA 检测试剂盒, 血 EBV-DNA 和 HCMV-DNA 核酸扩增使用圣湘生物科技股份有限公司产品, 采用 LightCycler 480 实时荧光定量 PCR 仪进行检测。按试剂盒说明书进行操作。

以患儿尿液中 BKV-DNA 或 JCV-DNA $>2.00 \times$

10^3 拷贝/mL 为检测阳性；血液中 EBV-DNA 和 HCMV-DNA $>4.00 \times 10^2$ 拷贝/mL 为检测阳性。

1.4 统计学分析

数据处理与分析采用 SPSS 26.0 软件。计数资料以例数和率 (%) 表示，组间比较用 χ^2 检验。计量资料以中位数 (范围) 表示，组间比较用 Mann-Whitney *U* 检验。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素 logistic 回归分析。诊断价值用 ROC 曲线分析，在 $P < 0.05$ 前提下，曲线下面积 (area under the curve, AUC) 越大，诊断效能越大。 $0.5 < AUC \leq 0.7$ 时准确性较低， $0.7 < AUC \leq 0.9$ 时有一定准确性， $AUC > 0.9$ 时准确性较高。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 allo-HSCT 后并发 HC 的单因素分析

247 例 allo-HSCT TM 患儿中，男 157 例 (63.6%)，女 90 例 (36.4%)，中位年龄 7.9 (范围：2.6~17.7) 岁，HC 的发病率为 36.8% (91/247)。单因素分析显示，年龄 ≥ 7 岁、供受者血型不一致、发生急性移植物抗宿主病 (acute graft-versus-host disease, aGVHD)、尿 BKV-DNA 阳性和 ≥ 2 种病毒感染的患儿在 allo-HSCT 后容易并发 HC ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 allo-HSCT 后并发 HC 的单因素分析

| 变量 | 非 HC 组 (n=156) | HC 组 (n=91) | χ^2/Z 值 | P 值 |
|------------------------|-------------------|-------------------|--------------|--------|
| 性别 [例(%)] | | | | |
| 男 | 94(60.3) | 63(69.2) | 1.999 | 0.157 |
| 女 | 62(39.7) | 28(30.8) | | |
| 年龄 [例(%)] | | | | |
| <7 岁 | 72(46.2) | 30(33.0) | 4.123 | 0.042 |
| ≥ 7 岁 | 84(53.8) | 61(67.0) | | |
| 供受者性别不一致 [例(%)] | 62(39.7) | 46(50.5) | 2.727 | 0.099 |
| 供受者血型不一致 [例(%)] | 46(29.5) | 47(51.6) | 12.024 | 0.001 |
| 使用利妥昔单抗 [例(%)] | 20(12.8) | 20(22.0) | 3.551 | 0.059 |
| 发生 aGVHD [例(%)] | 23(14.7) | 30(33.0) | 11.325 | 0.001 |
| 病毒感染类型 [例(%)] | | | | |
| 尿 BKV-DNA 阳性 | 32(20.5) | 74(81.3) | 86.742 | <0.001 |
| 尿 JCV-DNA 阳性 | 9(5.8) | 4(4.4) | 0.217 | 0.641 |
| 血 EBV-DNA 阳性 | 39(25.0) | 23(25.3) | 0.002 | 0.962 |
| 血 HCMV-DNA 阳性 | 72(46.2) | 38(41.8) | 0.450 | 0.503 |
| ≥ 2 种病毒感染 | 43(27.6) | 43(47.3) | 13.400 | 0.001 |
| 淋巴细胞亚群 [中位数(范围)] | | | | |
| CD4/CD8 | 0.97(0.08~5.34) | 0.98(0.11~3.44) | -0.430 | 0.667 |
| B (%) | 15.89(0~72.17) | 15.94(0.04~55.69) | -0.507 | 0.612 |
| NK (%) | 10.06(0.56~84.56) | 10.05(2.41~79.31) | -0.923 | 0.356 |
| CD4 ⁺ T (%) | 29.38(3.73~60.90) | 29.56(5.92~48.68) | -0.712 | 0.477 |
| CD8 ⁺ T (%) | 29.82(1.56~84.82) | 29.74(3.17~71.52) | -0.166 | 0.868 |
| T (%) | 66.92(5.76~99.30) | 66.94(8.58~95.47) | -0.365 | 0.715 |
| 移植物 [例(%)] | | | | |
| 骨髓干细胞移植 | 46(29.5) | 36(39.6) | 2.630 | 0.105 |
| 外周血造血干细胞移植 | 156(100) | 90(98.9) | 1.721 | 0.190 |
| 无关脐带血移植 | 134(85.9) | 73(80.2) | 1.365 | 0.243 |
| 移植类型 [例(%)] | | | | |
| 单倍型供者 | 121(77.6) | 70(76.9) | 0.021 | 0.990 |
| 同胞相合供者 | 28(17.9) | 17(18.7) | | |
| 无关相合供者 | 7(4.5) | 4(4.4) | | |

注：[aGVHD] 急性移植物抗宿主病；[BKV-DNA] BK 病毒核酸；[JCV-DNA] JC 病毒核酸；[EBV-DNA] EB 病毒核酸；[HCMV-DNA] 人巨细胞病毒核酸。

2.2 allo-HSCT 后并发 HC 的多因素 logistic 回归分析

多因素 logistic 回归分析显示，供受者血型不一致、发生 aGVHD 和尿 BKV-DNA 阳性均为 allo-

HSCT 后并发 HC 的独立危险因素 ($P<0.05$)，其中尿 BKV-DNA 阳性时，风险因子较大 ($OR=21.878$)，见表 2。

表 2 allo-HSCT 后并发 HC 的多因素 logistic 回归分析

| 变量 | 赋值 | B | SE | Wald χ^2 | P | OR | 95%CI |
|-----------|----------------|--------|-------|---------------|--------|--------|--------------|
| 年龄 | <7 岁=0, ≥7 岁=1 | 0.240 | 0.362 | 0.442 | 0.506 | 1.272 | 0.626~2.583 |
| 供受者性别 | 一致=0, 不一致=1 | 0.153 | 0.349 | 0.192 | 0.662 | 1.165 | 0.588~2.309 |
| 供受者血型 | 一致=0, 不一致=1 | 1.154 | 0.369 | 9.772 | 0.002 | 3.171 | 1.538~6.539 |
| 利妥昔单抗 | 不使用=0, 使用=1 | 0.821 | 0.471 | 3.039 | 0.081 | 2.273 | 0.903~5.722 |
| aGVHD | 未发生=0, 发生=1 | 0.948 | 0.423 | 5.013 | 0.025 | 2.581 | 1.125~5.918 |
| 尿 BKV-DNA | 阴性=0, 阳性=1 | 3.085 | 0.419 | 54.354 | <0.001 | 21.878 | 9.633~49.687 |
| ≥2 种病毒感染 | 否=0, 是=1 | -0.398 | 0.409 | 0.947 | 0.331 | 0.672 | 0.302~1.497 |

注：[aGVHD] 急性移植物抗宿主病；[BKV-DNA] BK 病毒核酸。

2.3 不同指标预测 allo-HSCT 后并发 HC 的 ROC 曲线分析

供受者血型不一致预测 allo-HSCT 后并发 HC 的 AUC 为 0.611，发生 aGVHD AUC 为 0.591，尿 BKV-DNA 阳性 AUC 为 0.804，以上 3 项指标联合预测 allo-HSCT 后并发 HC 的 AUC 为 0.854（均 $P<0.05$ ）。其中，尿 BKV-DNA 阳性单一因素或联合其他 2 种危险因素（发生 aGVHD、供受者血型不一致）预测 allo-HSCT 后并发 HC 具有一定的准确性。见图 1 和表 3。

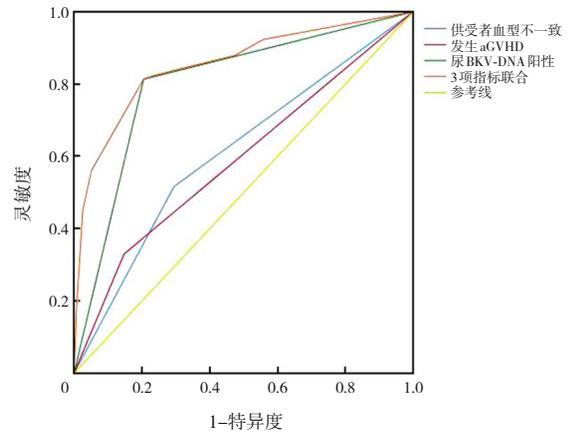


图 1 不同指标预测 allo-HSCT 后并发 HC 的 ROC 曲线分析

表 3 allo-HSCT 后并发 HC 的 ROC 曲线分析

| 变量 | 灵敏度 | 特异度 | 阴性预测值 | 阳性预测值 | 曲线下面积 | P |
|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| 供受者血型不一致 | 0.516 | 0.705 | 0.714 | 0.505 | 0.611 | 0.004 |
| 发生 aGVHD | 0.330 | 0.853 | 0.686 | 0.566 | 0.591 | 0.017 |
| 尿 BKV-DNA 阳性 | 0.813 | 0.795 | 0.879 | 0.698 | 0.804 | <0.001 |
| 3 项指标联合 | 0.813 | 0.795 | 0.879 | 0.698 | 0.854 | <0.001 |

注：[aGVHD] 急性移植物抗宿主病；[BKV-DNA] BK 病毒核酸。

3 讨论

对于输血依赖性地中海贫血患儿的管理策略包括输血、脾切除、铁螯合剂去铁治疗及 allo-HSCT 等，allo-HSCT 是目前唯一根治 TM 的方法^[5]，而 HC 是 allo-HSCT 的常见并发症之一，是移植后防治的重点^[6]。本研究仅以接受 allo-HSCT 的 TM 患儿为研究对象，一方面是因为 allo-HSCT 患儿以 TM 为主，其他类型较少；另一方面，HC 的发生发

展可能与原发病类型、预处理放化疗药物毒性、病毒感染、移植物抗宿主病、患儿年龄性别、供者类型和移植方式等有关，相关因素复杂多样且相互作用。不同的原发病类型和不同类型的地中海贫血在预处理方案及预防移植物抗宿主病的用药上有较大差异，也可能是并发 HC 的影响因素。因此，尽量控制变量的复杂多样性，更有利于 HC 危险因素的识别。本研究显示，原发病为 TM 患儿进行 allo-HSCT 后并发 HC 的发生率为 36.8%，这与

Jiang 等^[7]和李莹等^[8]的研究结果相近。

本研究以 7 岁为界限分析不同年龄段 allo-HSCT 后并发 HC 的概率, 年龄截断值与《造血干细胞移植治疗重型 β 地中海贫血儿科专家共识》^[3] 年龄界限分析一致。结果显示, 较大年龄 (≥7 岁) allo-HSCT 患儿并发 HC 概率显著升高, 差异有统计学意义。这与康栋梁等^[5]和徐宏贵等^[9]的研究一致, 这可能是因为幼儿中枢神经系统及泌尿系统发育不成熟, 缺乏意识性排尿, 排尿次数的增加使得药物在膀胱内的停留时间减少, 减少了对膀胱黏膜的刺激有关。

本研究发现发生 aGVHD 的患儿并发 HC 的概率升高, 这与李祎^[10]和叶璐等^[11]的研究一致。这可能是由于 aGVHD 本身会造成多器官损伤, 而膀胱作为一个靶向器官遭到直接攻击, 导致膀胱黏膜上皮细胞损伤和出血。同时针对 aGVHD 的大量免疫抑制剂使用, 极易造成病毒感染和大量复制, 而病毒介导的固有免疫信号导致免疫攻击引起细胞病变、剥脱, 或 T 淋巴细胞对病毒抗原的攻击使黏膜损伤持续存在, 增加 HC 的概率^[4, 12]。

研究报道, BKV、JCV、EBV 和 HCMV 感染均与儿童 allo-HSCT 后引起 HC 密切相关^[13-15]。本研究发现, 尿 BKV-DNA 阳性和 ≥2 种病毒感染时, allo-HSCT 后并发 HC 的概率显著升高, 并且, 尿 BKV-DNA 阳性是 allo-HSCT 后并发 HC 的独立危险因素。BK 病毒是多瘤病毒科人多瘤病毒属, 为 DNA 病毒。感染通常发生在童年时期。在最初感染后, BK 病毒保持休眠状态, 对于健康人群不造成严重症状^[16]。有报道称, 免疫抑制剂会导致病毒特异的记忆 T 细胞减少, 容易引起原发性病毒感染或再激活, 病毒通过血行感染、尿路逆行感染或胃肠道局部淋巴结播散等途径入侵膀胱黏膜, 进而导致 HC 发生^[4, 17]。

国内孙春红等^[1]和熊艺颖等^[6]研究显示, 血 HCMV-DNA 阳性和 aGVHD 是并发 HC 的独立危险因素, 但由于移植后未定期监测尿 BKV-DNA 含量, 故无法将其纳入因素分析。目前国外研究针对病毒相关 HC 研究多聚焦于 BKV, 近 50% 的 allo-HSCT 患者尿液可检出 BKV^[18]。Bielorai 等^[19]研究表明, HCMV 感染并不直接引起 HC, 而是通过促进 BKV 的扩增进而实现 HC 的发生发展, HCMV 血症或移植物抗宿主病的存在可能有助于低拷贝数的 BKV 进展为 HC。本研究通过 ROC 曲线验证了尿 BKV-DNA 阳性对 HC 的诊断具有一定的准确性

(AUC=0.804), 提示相对于血 HCMV-DNA 而言, 定期监测尿 BKV-DNA 对 HC 的早期诊断及治疗具有更加重要的临床意义, 尿 BKV-DNA 阳性可预测 HC 的发生并可作为抢先治疗的依据。

本研究发现供受者血型不一致也是 allo-HSCT 后并发 HC 的独立危险因素。这与任瑞瑞等^[20]研究一致。王显丁等^[21]研究表明, 血型抗原不仅在红细胞表达, 也在血小板、白细胞、内皮细胞、黏膜上皮细胞等表达。所以, 当供受者血型不一致时, 受者的膀胱黏膜上皮细胞可能也因血型不合而受到一定的损伤, 从而导致 HC 的发生。

综上所述, 供受者血型不一致、发生 aGVHD 和尿 BKV-DNA 阳性为 allo-HSCT 后患儿并发 HC 的独立危险因素。尿 BKV-DNA 阳性单一因素或联合其他 2 种危险因素, 对诊断 allo-HSCT 后并发 HC 具有一定的准确性, 定期监测尿 BKV-DNA 对早期诊断及治疗具有积极意义。

利益冲突声明: 所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 孙春红, 王晓宁, 罗敏娜, 等. 异基因造血干细胞移植后并发出血性膀胱炎的危险因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(2): 610-614. PMID: 33812439. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.02.048.
- [2] 潘小容, 莫霖, 黄先巧, 等. 造血干细胞移植并发出血性膀胱炎危险因素的 Meta 分析[J]. 护理学杂志, 2018, 33(19): 89-94. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2018.19.089.
- [3] 广东省地中海贫血防治协会, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 造血干细胞移植治疗重型 β 地中海贫血儿科专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(12): 935-939. DOI: 10.19538/j.ek2018120602.
- [4] 何云燕. 造血干细胞移植后出血性膀胱炎的诊疗[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(1): 8-13. DOI: 10.12372/jcp.2022.21e1628.
- [5] 康栋梁, 谭永红, 陈亚玫, 等. 不同年龄段地中海贫血患儿接受异基因造血干细胞移植后疗效的比较[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(2): 539-542. PMID: 35395993. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2022.02.036.
- [6] 熊艺颖, 蔡铎, 陈建斌, 等. 227 例异基因造血干细胞移植后迟发性出血性膀胱炎危险因素分析[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(21): 2321-2330. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202108044.
- [7] Jiang H, Geng L, Wan X, et al. Incidence and risk factors of late-onset hemorrhagic cystitis after single umbilical cord blood transplantation with myeloablative conditioning regimen[J]. Int J Hematol, 2021, 114(3): 381-389. PMID: 34117990. DOI: 10.1007/s12185-021-03168-w.
- [8] 李莹, 杨隼, 许晓倩, 等. 异基因造血干细胞移植后出血性膀胱

- 炎发生危险因素分析[J]. 内科理论与实践, 2020, 15(5): 326-331. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2020.05.009.
- [9] 徐宏贵, 方建培, 黄绍良, 等. 儿童造血干细胞移植并发出血性膀胱炎的危险因素分析与防治研究[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(2): 126-130. PMID: 16624030. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2006.02.014.
- [10] 李祎. 异基因造血干细胞移植后严重的出血性膀胱炎危险因素分析及护理对策[J]. 临床护理杂志, 2020, 19(1): 52-55. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8933.2020.01.018.
- [11] 叶璐, 杨德彬, 李曼. 异基因造血干细胞移植术治疗儿童白血病的效果观察及复发影响因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(1): 59-61. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2023.01.016.
- [12] Mousavi SA, Moazed V, Mohebbi N, et al. Conjugated estrogen in late-onset hemorrhagic cystitis associated with hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2017, 11(1): 13-18. PMID: 28286609. PMCID: PMC5338276.
- [13] 黄楚雯, 屈钰华, 聂述山, 等. 儿童重型β地中海贫血造血干细胞移植后CMV感染预后分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2022, 27(5): 299-304. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2022.05.003.
- [14] 王朴英, 赵翔宇, 成娟, 等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染预防治疗的进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(4): 515-520. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.04.025.
- [15] 李锐, 赵林娣, 蒋敏, 等. 异基因造血干细胞移植后CMV感染基因分型及其影响因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(16): 2467-2470. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-220078.
- [16] 杨蕊雪, 陈刚, 玛丽娅·木哈什, 等. 异基因造血干细胞移植后出血性膀胱炎及BK、JC病毒感染[J]. 中国社区医师, 2021, 37(2): 72-73. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2021.02.035.
- [17] 郭敏, 吴涛, 白海, 等. 血液病患者异基因造血干细胞移植相关感染的临床特征及预后[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(1): 69-72. PMID: 30704232. PMCID: PMC7351692. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.013.
- [18] Atilla E, Ateş C, Uslu A, et al. Prospective analysis of hemorrhagic cystitis and BK viremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Turk J Haematol*, 2020, 37(3): 186-192. PMID: 31852035. PMCID: PMC7463211. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0296.
- [19] Bielorai B, Shulman LM, Rechavi G, et al. CMV reactivation induced BK virus-associated late onset hemorrhagic cystitis after peripheral blood stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 28(6): 613-614. PMID: 11607776. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703187.
- [20] 任瑞瑞, 马梁明, 王涛, 等. 单倍体与同胞相合异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病疗效观察[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(1): 44-48. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.009.
- [21] 王显丁, 徐子林, 吕远航, 等. 人肝、肾ABO血型抗原表达差异的初步研究[J]. 中华移植杂志(电子版), 2020, 14(3): 177-181. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.03.010.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)