

# 乙型肝炎病毒血清学标志物异常 对造血干细胞移植的影响

杜宏 王玫 杨栋林 黄勇 韩明哲

**【摘要】 目的** 分析 HBV 感染对造血干细胞移植(HSCT)疗效及预后的影响。**方法** 对2001-2006 年 279 例 HSCT 患者及其中 43 例合并 HBV 血清学标志物异常患者的临床资料进行回顾性分析。**结果** (1)HBV 感染对造血干细胞的植入无明显影响。(2)HLA6 位点相合异基因(allo)-HSCT 中,HBV 血清学标志物异常患者肝静脉闭塞症(HVOD)发生率(31.8%)、肝脏并发症发生率(72.7%)、致命性肝损害发生率(27.3%)均较正常组显著增高,差异有统计学意义( $P$  值均 $<0.05$ )。(3)对 HBV 血清学标志物异常组有关肝脏的移植后疾病的危险因素进行单因素分析显示:肝脏并发症危险因素为allo-HSCT、原发疾病处于高危状态、移植前合并肝功能损害及以环孢菌素 A(CsA)为移植抗宿主病(GVHD)预防药物;HVOD 危险因素为供者年龄 $>25$  岁、移植前合并肝功能损害、原发疾病处于高危状态、预处理方案中含全身照射(TBI)、TBI 腹部剂量 $>7$  Gy、以 CsA 为 GVHD 预防药物;致命性肝损害的危险因素为移植前合并肝功能损害和原发疾病处于高危状态。(4)HBV 血清学标志物异常患者死亡率(51.2%)明显高于正常组患者死亡率(23.9%),主要死因以肝功能衰竭(LF)、多脏器功能衰竭(MOF)为主,且在免疫抑制剂减量过程中易出现肝功能恶化。(5)生存分析提示 HBV 血清学标志物异常组累积生存率显著降低( $P=0.023$ )。**结论** HBV 血清学标志物异常并非 HSCT 的禁忌症,适当的移植时机、方案的选择,对危险因素的控制可有效的提高移植疗效,降低死亡率,提高生存质量。

**【关键词】** 乙型肝炎病毒;造血干细胞移植

**The effect of hepatitis B virus infection on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation** DU Hong, WANG Mei, YANG Dong-lin, HUANG Yong, HAN Ming-zhe. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: HAN Ming-zhe, Email: mzhan@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of hepatitis B virus (HBV) infection on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Methods** Among 279 patients with blood diseases underwent HSCT from 2001 to 2006, clinical data of 43 patients with HBV were analyzed retrospectively. **Results** (1) There was no significant difference in the engraftment of hematopoietic stem cells between HBV infected group and control group. (2) In all the HLA-matched allogeneic HSCTs, the incidence rates of hepatic veno-occlusive disease (HVOD) (31.8%), hepatic complications (72.7%) and fatal hepatic lesion (27.3%) were all significantly higher in HBV group than those in control group ( $P < 0.05$ ). (3) Through univariate analysis, the risk factors of hepatic complications in HBV group were: pretransplant hepatic dysfunction; progression phase of primary disease; allo-HSCT; having used cyclosporine as graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis drug. Donor's age older than 25; pretransplant hepatic dysfunction; progression phase of primary disease; total body irradiation (TBI) conditioning regimen; TBI abdomen dosage was over 7 Gy etc. were the risk factors of HVOD. However, pretransplant hepatic dysfunction; progression phase of primary disease were among the risk factors causing fatal hepatic lesion. (4) The mortality rate in HBV group (51.2%) was significantly higher than that in the control group (23.9%). The major causes of death were multiple organ failure (MOF) and liver function failure (LF). Deterioration of LF was occurred in patients with allo-HSCT during immunosuppressive agent tapered off. (5) The accumulated survival rate in HBV group was significantly lower than that in the control group ( $P = 0.023$ ). **Conclusion** Donors and recipients infected with HBV were not contradictory to HSCT. The proper time of HSCT and suitable HSCT schedule could control some of the transplantation risk factors and might be helpful in reducing the mortality rate and improving the quality of life through enhancing the curative effect.

**【Key words】** Hepatitis B virus; Hematopoietic stem cell transplantation

我国是 HBV 感染的高流行区。目前造血干细胞移植(HSCT)已经成为治疗一些血液病和肿瘤的有效手段,但 HBV 感染对异基因 HSCT 疗效及预后的影响,国内报道较少。现将中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所血液病医院 2001 年 4 月到 2006 年 10 月间 279 例 HSCT 中合并 HBV 血清学标志物异常的 43 例患者临床资料分析报告如下。

**对象与方法**

1. 病例:HSCT 患者 279 例,移植时受者中位年龄 32.5(3~55)岁,供者中位年龄 38(13~56)岁。合并 HBV 标志物异常患者 43 例,中位年龄 36(12~53)岁。所有患者移植前 Karnofsky 行为评分均 ≥80。279 例的基础疾病中良性血液病 15 例(再生障碍性贫血,AA);恶性血液病 264 例,其中恶性血液病包括标危 206 例(78%)、高危 58 例(22%)。具体基础疾病及干细胞移植类型见表 1。

2. 预处理方案:含全身照射(TBI)方案有 TBI(5~10 Gy)加环磷酰胺(Cy)(60~150 mg/kg)或加马法兰(Mel)(100~180 mg/m<sup>2</sup>),部分病例在此基础上加白消安(Bu)(8 mg/kg)或中、大剂量阿糖胞苷(Ara-C)或氟达拉滨(Flu)或抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)或 Flu 及 ATG。不含 TBI 方案:经典的 Bu + Cy 方案,或在此基础上加用 Mel 或 Ful 或 Ara-C 或 ATG,部分患者采用 MAC 方案:Mel + Ara-C + Cy。

3. 移植物抗宿主病(GVHD)预防、诊断、严重程度分级及治疗:所有病例均进行 GVHD 预防,方案采用以环孢菌素 A(CsA)或他克莫司(FK506)加短疗程甲氨蝶呤(MTX)为主方案<sup>[1]</sup>。GVHD 诊断按西雅图标准诊断<sup>[2]</sup>,GVHD 临床症状出现之后即积极免疫抑制剂治疗,经一线药物 CsA,糖皮质激素疗效不佳者采用二线药物如 FK506、骁悉(MMF)、瑞帕霉素等药物治疗,并积极进行支持治疗及保肝治疗。

4. 肝静脉闭塞症(HVOD)的预防、诊断、严重程度分级及治疗:262 例患者于移植前进行 HVOD 预防。方法为肝素 12.5 mg 每日 2 次皮下注射,自移植前第 8 天始至血小板 < 50 × 10<sup>9</sup>/L 时停药;丹参 10 mg 每日 2 次静脉滴注,自移植前第 1 天始至血小板 < 50 × 10<sup>9</sup>/L 时停药。17 例因移植前血小板 < 50 × 10<sup>9</sup>/L,未行 HVOD 预防。HVOD 诊断遵照 Baltimore 标准<sup>[3]</sup>,严重程度按通用标准分类<sup>[4]</sup>。

HVOD 的临床症状出现后,即积极治疗,包括:控制水、钠出入量平衡;使用利尿剂;输白蛋白及新鲜血浆等血制品;保肝治疗。2 例严重病例应用前列腺素 E1(PGE1)和组织纤溶酶原激活物(tPA)。

**表1 HSCT 患者主要特征**

项目	HSCT 患者	
	HBV 血清学标志物(-)	HBV 血清学标志物(+)
例数	279	43
性别		
男	170	26
女	109	17
原发病血液病		
良性(AA)	15	3
恶性	264	40
标危组	206	28
CML-CP1	72	9
ALL-CR1	48	6
ANLL-CR1	59	8
MDS-低中危	1	2
PCL	1	-
MM-CR1	11	1
NHL-CR	10	1
CMML	1	1
AHL	3	-
高危组	58	12
ALL	CR2,16;CR1 含高危因素,5	CR2,1
CML	CP2,6;BP,2;AP,10	CP2,2;BP,1;AP,2
ANLL	MDS 转化,5; CR2,4	MDS 转化,1;CR2,1
CML 转化 ALL	1	2
PCL-NR	2	-
MM-NR	1	1
NHL-NR	3	1
CMML 转化 ANLL	1	-
AHL	2	-
移植类型		
allo-HSCT	209	32
FD	159	19
haplo-FD	24	8
UD	13	4
CB	13	1
Auto-HSCT	70	11

注:CML:慢性粒细胞白血病;CML-CP:慢性粒细胞白血病慢性期;CML-AP:慢性粒细胞白血病加速期;CR:完全缓解;ALL:急性淋巴细胞白血病;ANLL:急性非淋巴细胞白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;PCL:浆细胞白血病;NHL:非霍奇金淋巴瘤;MM:多发性骨髓瘤;CMML:慢性粒单核细胞白血病;FD:HLA 全相合同胞供者;haplo-FD:同胞 HLA 半相合供者;UD:无关供者;CB:脐带血

5. 移植前对所有患者及供者均检测 HBV 血清学标记物 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、抗-HBc 和 HCV 抗体及肝功能检测。其中 HBsAg、HBeAg、

HBeAb、抗-HBc有一项或几项为阳性者定义为 HBV 血清学标志物异常。移植后以上指标每 1-2 周复查一次,至移植后 3 个月,以后每 6 个月复查一次。移植前均尽可能的对 HBV 感染患者应用拉米夫定治疗,用药过程中定期监测 HBV 血清学标志物、肝功能、HBV DNA 水平直至停免疫抑制剂后,同时酌情行保肝、支持治疗。

6. 统计学分析:采用 SPSS 10.0 统计学软件。运用  $\chi^2$  检验、单因素分析、Kaplan-Meier 生存分析方法。

## 结 果

1. 合并 HBV 血清学标志物异常患者 HBV 标志物及肝功能情况:279 例 HSCT 中 HBV 血清学标志物异常 43 例,所有患者 HCV 抗体均阴性。其中 1 名供、受者和 1 名供者为 HBV 血清学标志物异常,其余受者均为 HBV 血清学标志物异常。43 例 HBV 血清学标志物异常患者中慢性 HBV 感染者 18 例,其中 HBsAg 阳性 1 例,HBsAg、HBeAg、抗-HBc 阳性 5 例,HBsAg、抗-HBe、抗-HBc 阳性 9 例。其余 HBV 血清学标志物异常患者中抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc 阳性 23 例,抗-HBe、抗-HBc 阳性 1 例,HBeAg、抗-HBc 阳性 1 例。HBV 血清学标志物异常患者中 25 例于移植前曾合并肝功能异常,其中 15 例为慢性 HBV 感染者(HBsAg 阳性),10 例为 HBV 血清学标志物异常(HBsAg 阴性),但移植前肝功能均恢复正常,且无肝硬化,属非活动性 HBsAg 携带者或 HBV 感染恢复或低度复制阶段。38 例患者有移植后丙氨酸转氨酶(ALT)水平增高,峰值均数( $684.92 \pm 448.18$ ) IU/L,中位发生时间 8.5(1-280)d,峰值发生中位时间 33.5(3-317)d;36 例发生天冬氨酸转氨酶(AST)水平增高,峰值均数( $284.39 \pm 217.36$ ) IU/L,中位发生时间 17.5(1-280)d,峰值发生中位时间 34(3-317)d;23 例发生血清总胆红素(TBIL)水平增高,峰值均数( $218.23 \pm 173.79$ )  $\mu\text{mol/L}$ ,中位发生时间 13(1-125)d,峰值发生中位时间 45(8-125)d。

2. allo-HSCT 中有或无 HBV 血清学标志物异常患者 HSCT 情况:合并 HBV 血清学标志物异常患者中性粒细胞达  $0.5 \times 10^9/\text{L}$  的时间均数( $14.73 \pm 3.01$ ) d,血小板达  $20 \times 10^9/\text{L}$  的时间均数为( $19.33 \pm 9.88$ )d。对有或无 HBV 血清学标志物异常患者中性粒细胞达  $0.5 \times 10^9/\text{L}$  的时间、血小板达

$20 \times 10^9/\text{L}$  的时间均数进行  $t$  检验,差异均无统计学意义。

3. 有或无 HBV 血清学标志物异常的 HSCT 患者中肝脏合并症发生情况:279 例 HSCT 中 99 例发生肝脏并发症,发生率 35.48%,其中 23 例发生 HVOD,62 例发生涉及肝脏的 GVHD,其他 14 例包括药物性肝损害 8 例,戊型肝炎 2 例,活动性乙型肝炎 2 例,胆汁淤积性肝炎 1 例,肝真菌病 1 例。

159 例 HLA 6 位点相合的 allo-HSCT 中 HVOD、致命性肝损害以及肝脏合并症的发病率在 HBV 血清学标志物异常患者中明显高于无 HBV 血清学标志物异常患者,差异有统计学意义。肝脏 GVHD 发病率在有或无 HBV 血清学标志物异常患者中差异无统计学意义(表 2)。

表 2 HLA 全相合 allo-HSCT 中有或无 HBV 血清学标志物异常患者肝脏并发症发生情况

项 目	HBV(-)	HBV(+)	P 值
HVOD	(-)	12	0.007
	(+)	8(5.7%)	
肝脏 GVHD	(-)	16	0.312
	(+)	23(16.4%)	
致命肝损害	(-)	13	0.005
	(+)	5(3.6%)	
肝脏并发症	(-)	3	0.004
	(+)	38(27.1%)	

4. 合并 HBV 血清学标志物异常 HSCT 患者中肝脏合并症发生的危险因素分析:合并 HBV 血清学标志物异常 HSCT 患者中发生肝脏合并症 13 例,其中致命性肝损伤 5 例含重症乙型肝炎 2 例,肝硬化 1 例,肝衰竭 1 例;重度 HVOD 1 例。HVOD 7 例,含轻型 1 例,中型 5 例,重型 1 例。肝脏 GVHD 3 例。

单因素分析 HVOD 的危险因素有:供者年龄 > 25 岁、原发病处于高危状态、应用含 TBI 的预处理方案、TBI 预处理方案中腹部剂量 > 7 Gy、应用 CSA 预防 GVHD 以及移植前有肝功能异常。肝脏合并症的危险因素有:allo-HSCT、原发病处于高危状态、应用 CSA 预防 GVHD 以及移植前有肝功能异常。致命性肝损伤的危险因素有:原发病处于高危状态以及移植前有肝功能异常。5 例致命性肝损伤均发生于供者年龄 > 25 岁的 allo-HSCT 病例中,其中 3 例采取腹部照射剂量 > 7 Gy 的含 TBI 预处理方案,差异虽无统计学意义但显示有明显高危致病趋势(表 3)。

表3 合并 HBV 血清学标志物异常 HSCT 患者发生肝脏并发症的危险因素

危险因素	例数	HVOD		肝脏并发症		致死肝损害	
		例数	P 值	例数	P 值	例数	P 值
性别							
男	26	5	0.4 <sup>e</sup>	6	0.18 <sup>e</sup>	3	0.3 <sup>e</sup>
女	17	2		7		2	
供者年龄 <sup>a</sup>							
<25 岁	13	0	0.043	2	0.1 <sup>e</sup>	0	0.097 <sup>e</sup>
>25 岁	27	7		11		5	
移植类型 <sup>b</sup>							
allo-HSCT	28	6	0.36 <sup>e</sup>	12	0.044	5	0.13 <sup>e</sup>
auto-HSCT	11	1		1		0	
干细胞来源							
PBSCT-HSCT	24	4	0.93 <sup>e</sup>	9	0.2 <sup>e</sup>	4	0.25 <sup>e</sup>
BM-HSCT	19	3		4		1	
供者类型 <sup>c</sup>							
FD	27	5	0.94 <sup>e</sup>	10	0.90 <sup>e</sup>	5	0.29 <sup>e</sup>
UD	5	1		2		0	
HLA 相合 <sup>c</sup>							
6 位点全相合	22	4	0.9 <sup>e</sup>	8	0.84 <sup>e</sup>	4	0.55 <sup>e</sup>
6 位点不全相合	10	2		4		1	
疾病进展阶段 <sup>d</sup>							
标危	25	2	0.007	5	0.004	2	0.043
高危	8	4		6		3	
预处理							
含 TBI	20	6	0.023	8	0.169 <sup>e</sup>	3	0.43 <sup>e</sup>
不含 TBI	23	1		5		2	
TBI 腹部剂量<7 Gy	7	0	0.032	1	0.085 <sup>e</sup>	0	0.17 <sup>e</sup>
TBI 腹部剂量>7 Gy	13	6		7		3	
GVHD 预防 <sup>e</sup>							
以 CsA 为基础	18	6	0.017	10	0.02	4	0.24 <sup>e</sup>
以 FK506 为基础	14	0		2		1	
移植前肝功异常							
有	25	7	0.014	12	0.003	5	0.044
无	18	0		1		0	

注：<sup>a</sup>分析除父母供者以外 HSCT 病例；<sup>b</sup>分析除 1 例 5 位点相合 UD-HSCT 外恶性血液病患者；<sup>c</sup>分析 allo-HSCT 病例，FD 为 HLA 全相合及半相合同胞供者；<sup>d</sup>分析恶性病中除父母供者以外所有同胞供者及自体移植病例；<sup>e</sup>差异无统计学意义

5. 预后: 随访至 2006 年 11 月 30 日, 279 例 HSCT 患者 HBV 血清学标志物正常患者死亡 48 例 (20.3%), 主要死因包括多脏器功能衰竭 (MOF) 14 例, 间质性肺炎 (IP) 12 例, 感染 9 例, GVHD 8 例, 骨髓衰竭 1 例, 脑出血 1 例, 复发 3 例。合并 HBV 血清学标志物异常患者死亡 21 例 (48.8%), 死亡原因包括肝功能衰竭 (LF) 4 例, HVOD 4 例, IP 3 例, MOF 2 例, 感染 2 例, GVHD 2 例, 重症乙型肝炎 1 例, 脑出血 1 例, 纯红细胞再生障碍性贫血 1 例, 复发 1 例。随访 180 d, 有或无 HBV 血清学标志物异常患者累积总生存率分别为 52.59% 和 78.45%, 差

异有统计学意义 (P = 0.023), 见图 1、2。

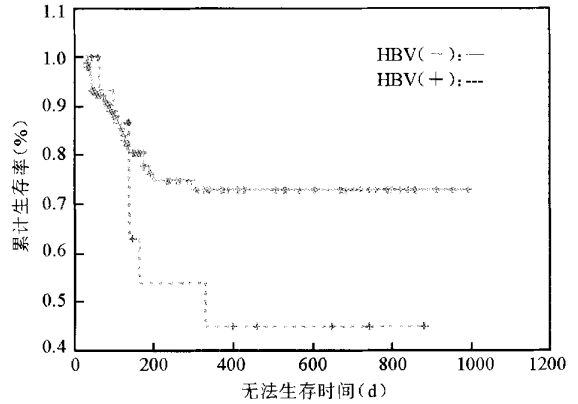


图1 有/无血清学标志物异常的 allo-HSCT 无病生存曲线

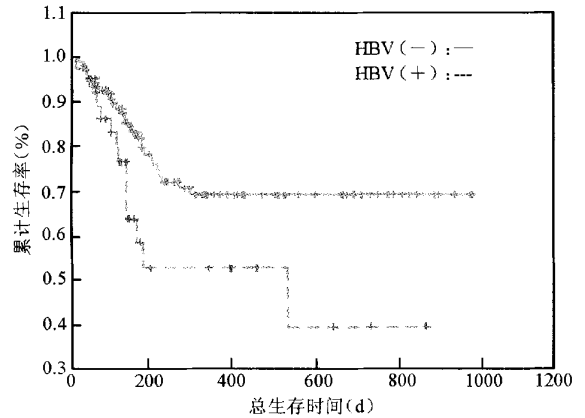


图2 有/无血清学标志物异常的 allo-HSCT 生存曲线

### 讨 论

我国是 HBV 高流行地区, HBV 最常见的感染途径是在围产期经母婴途径传播<sup>[5]</sup>。因而即使移植前肝功能是正常的, HBV 感染也可能已多年, 不排除已存在的肝脏损伤。HSCT 是治疗多种血液疾病尤其是血液肿瘤的有效方法, 由于 HSCT 前后应用大剂量化疗对肝脏的损伤, 因而合并 HBV 感染的 HSCT 患者肝功能进一步恶化, 并发生涉及肝脏的移植合并症的风险明显增加。

Wands 等<sup>[6]</sup>最早提出 HBV 再激活的概念, 即 HBsAg 重现及 HBV DNA 负荷量增加, 出现转氨酶升高, 并除外其他引起肝功能紊乱的原因 (如 HVOD、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒感染等), 即可诊断。本研究 43 例 HBV 血清学标志物异常患者中 38 例出现 ALT 增高, 2 例于移植后还出现活动性乙型肝炎, 均属重型, 1 例死亡, 表明 allo-HSCT 中 HBV 再激活情况普遍存在。HBV 自身没有致细胞病变

的特性,因而免疫缺陷状态时 HBV 虽复制增加,但无肝炎发生,而在免疫抑制剂减量中随着 T 细胞功能的恢复,可发生肝损害。本研究中因 LF 死亡 4 例患者,其中 3 例均为移植后免疫抑制剂减量出现 ALT 峰值,而另 1 例则是免疫抑制剂减量诱发 GVHD 后出现重症乙型肝炎、LF 而死亡,与报道一致<sup>[7]</sup>。

造血干细胞植入是 HSCT 成功的关键,并与多种因素有关。病毒感染为导致植入延迟或失败的原因之一,如通常认为巨细胞病毒可导致植入延迟或失败,但 HBV 感染对植入的影响尚无定论。本研究认为有或无 HBV 血清学标志物异常的 HSCT 患者,其中性粒细胞达  $0.5 \times 10^9/L$ 、血小板  $20 \times 10^9/L$  的时间上差异无统计学意义,与相关报道相似<sup>[8]</sup>。由此认为,HBV 感染对 HSCT 中造血干细胞植入无明显影响。

本研究中 HVOD 的总发生率为 8.3%, 43 例 HBV 血清学标志物异常患者中 HVOD 发生率为 16.3%, 较无 HBV 血清学标志物异常患者的 HSCT 发生率高,且差异有统计学意义 ( $P=0.007$ )。与文献报道 HVOD 总发生率为 9.7% 而肝炎病毒感染患者达 80% 基本相符。肝炎病毒感染为 HVOD 发生的一项危险因素<sup>[9]</sup>。本研究中 HBV 血清学标志物异常患者中 HVOD 发生率较文献中低,可能与所有患者几乎均进行积极的 HVOD 预防及保肝、抗病毒治疗有关。而且国外报道肝炎病毒感染中较少为 HBV 感染,与本研究结果稍有不同。致命性肝损害和肝脏并发症在 HBV 血清学标志物异常患者中发生率均增高,且差异有统计学意义 ( $P=0.005, 0.004$ )。在 HSCT 前对于 HBV 血清学标志物异常患者要高度警惕严重肝脏并发症的发生,并积极 HVOD 预防及保肝、抗病毒治疗,可有效地降低死亡率,提高 HSCT 的疗效。

合并 HBV 血清学标志物异常患者发生 HSCT 肝脏并发症的危险因素中,移植前合并肝功能损害、原发疾病处于高危状态为 HVOD、肝脏合并症、致命性肝损害的共同危险因素。因而对于 HBV 血清学标志物异常患者应在移植前注意保护肝功能,尽早在原发病处标危状态且肝功能尚未严重损伤时实施移植。在 HSCT 过程中,选择 auto-HSCT 优于 allo-HSCT; 选择年龄 < 25 岁的供者; 尽量避免含 TBI 的预处理方案,即使应用 TBI 也应控制腹部照射量低于 7 Gy; 尽量选择以 FK506 为 GVHD 预防

药物,可有效地控制致命性肝脏合并症,尤其是 HVOD 的发生。

从预后情况看,HBV 血清学标志物异常的患者死亡率明显高于正常组 2 倍。就死亡原因看,以 LF 及 MOF 为主。因而合并 HBV 血清学标志物异常的 HSCT 患者要高度警惕肝功能的恶化,并有进一步发展为 MOF 的可能。就生存曲线、无病生存曲线分析,HBV 感染为降低移植后尤其是中长期生存率及生存质量的重要因素。

HBV 感染在我国是常见病。合并 HBV 感染的 HSCT 对造血干细胞的植入影响不大,但对肝脏合并症的发生起一定作用,应加强对 HBV 感染者的 HVOD 预防及保肝、抗病毒治疗。在移植时机的选择中,尽早在原发病处标危状态且肝功能尚未严重损伤时实施移植。在移植方案的选择中,auto-HSCT 优于 allo-HSCT; allo-HSCT 选择年龄 < 25 岁的供者; 不含 TBI 的预处理方案或控制腹部照射量; 以 FK506 为 GVHD 预防药物。在免疫抑制剂减量过程中警惕 HBV 再激活导致的肝功能恶化,以及可能由此引发的 LF 甚至 MOF。HBV 感染并非 HSCT 的禁忌症,适当的移植时机、方案的选择,对危险因素的控制可有效的提高移植疗效、降低死亡率、提高生存质量。

## 参 考 文 献

- [1] 何伟,冯四洲,王玫,等. HLA 相合同胞异基因造血干细胞移植治疗慢性粒细胞白血病第一次慢性期 51 例分析. 中华血液学杂志, 2005, 26: 389-392.
- [2] Thomas E, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med*, 1975, 292: 832-843.
- [3] Jones RJ, Lee KSK, Beschornner WE, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*, 1987, 44: 778-783.
- [4] Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood*, 1995, 85: 3005-3020.
- [5] 庄辉. 慢性乙型肝炎感染及其防治. 中华肝脏病杂志, 2005, 13: 324-325.
- [6] Wands JR, Chura CM, Roll FJ, et al. Serial studies of hepatitis associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology*, 1975, 68: 105-112.
- [7] 冯四洲, 韩明哲, 张莉, 等. 供、受者感染乙型肝炎病毒对造血干细胞移植的影响. 中华血液学杂志, 2000, 21: 414-416.
- [8] 黄晓军, 郭乃槐, 郑蕊, 等. 肝炎病毒感染与骨髓移植. 中华流行病学杂志, 1995, 16: 166-170.
- [9] Sayed MH, Haddad A, Fahmy OA, et al. Liver disease is a major cause of mortality following allogeneic bone-marrow transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 16: 1347-1354.

(收稿日期: 2007-09-06)

(本文编辑: 张林东)