

蛇毒血凝酶治疗异基因造血干细胞移植后重度出血性膀胱炎效果观察

杜丰 薛胜利 龚蔚 陶涛 谭以顺 徐静 叶春梅 陈峰 吴德沛

215000 苏州大学附属第一医院星海分院血液科(杜丰、龚蔚、陶涛、谭以顺、徐静、叶春梅);

215006 苏州大学附属第一医院血液科 江苏省血液研究所 卫生部血栓与止血重点实验室(薛胜利、陈峰、吴德沛)

通信作者:薛胜利, Email: slxue@suda.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2016.02.011

【摘要】 目的 探讨蛇毒血凝酶治疗异基因造血干细胞移植(HSCT)后重度出血性膀胱炎(HC)的临床效果。**方法** 20例接受异基因HSCT的患者在移植后14~70d发生重度HC,接受蛇毒血凝酶(静脉滴注1U/次,1次/12h,×5d)治疗。蛇毒血凝酶治疗前、后分别留取尿液标本,通过肉眼观察和显微镜检查评定疗效。**结果** 20例重度HC患者接受蛇毒血凝酶治疗后,18例达到治愈,肉眼血尿消失中位时间为应用蛇毒血凝酶后28d(4~127d),1例有效,1例无效。20例患者均未出现严重并发症。**结论** 蛇毒血凝酶治疗HSCT后重度HC安全、有效。

【关键词】 出血性膀胱炎; 造血干细胞移植; 蛇毒血凝酶

基金项目:国家自然科学基金(81470296)

Efficacy observation of hemocoagulase for the treatment of severe hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Du Feng, Xue Shengli, Gong Wei, Tao Tao, Tan Yishun, Xu Jing, Ye Chunmei, Chen Feng, Wu Depei

Department of Hematology, Xinghai Branch of the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China (Du F, Gong W, Tao T, Tan YS, Xu J, Ye CM); Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis, Ministry of Health, Suzhou 215006, China (Xue SL, Chen F, Wu DP)

Corresponding author: Xue Shengli, Email: slxue@suda.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of hemocoagulase for severe hemorrhagic cystitis (HC) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Methods** Twenty patients undergoing allogeneic HSCT developed severe HC with an onset time of 14 to 70 days, all patients received the treatment of hemocoagulase (1 U ivgtt q12 h × 5 d). The urine specimens reserved before and after hemocoagulase were examined by naked eye and microscope to evaluate the efficacy. **Results** Twenty patients received the treatment of hemocoagulase. The HC was cured in 18 patients, improved in 1 patient and uncontrolled in 1 patient. For the patients with response, macroscopic hematuria disappeared at a median of 28 days (4–127 days) after the treatment. All procedures were tolerated well and no severe adverse effect was observed. **Conclusion** Hemocoagulase seems to be a safe and effective drug for severe HC following HSCT.

【Key words】 Hemorrhagic cystitis; Hematopoietic stem cell transplantation; Hemocoagulase

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81470296)

出血性膀胱炎(HC)是造血干细胞移植(HSCT)后的常见并发症,其发生率为7%~68%,重度HC的治疗手段有限,且疗效不佳,导致迁延不愈,患者极度痛苦。严重或反复的出血可导致患者尿道阻塞、肾衰竭,甚至危及生命。蛇毒血凝酶被广泛用于需减少出血或止血的情况,如疾病并发的出血及出

血性疾病。我们将该药应用于HSCT后发生重度HC的患者,取得了很好的疗效,现回顾性分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2012年7月至2015年3月苏州大学附属

第一医院及星海分院收治的 HSCT 后发生重度 HC 的患者 20 例,均采用蛇毒血凝酶治疗。20 例患者中,男性 12 例,女性 8 例,中位年龄 27 岁(13~57 岁)。原发病分别为:急性淋巴细胞白血病 7 例,急性髓系白血病 8 例,急性混合细胞白血病 1 例,淋巴瘤 2 例,骨髓增生异常综合征 2 例。20 例患者接受 HSCT 的类型、巨细胞病毒(CMV)及 EB 病毒(EBV)感染情况及移植物抗宿主病(GVHD)发生情况等临床资料见表 1。

1.2 预处理方案

3 例患者接受了全身照射(TBI),加用环磷酰胺(CY);另外 17 例患者接受改良的 BUCY 方案:司莫司汀 250 mg/m²,羟基腺每天 80 mg/kg × 1 d,阿糖胞苷每天 2 g/m² × (1~2) d,白消安(BU)每天 4 mg/kg × 3 d, CY 每天 1.8 g/m² × 2 d。

1.3 GVHD 的预防

同胞间全相合移植应用标准的环孢素(CsA)加短程甲氨蝶呤(MTX);无关供者和单倍体 HSCT 采用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)每天 2.5 mg/kg × 3 d +

霉酚酸酯(MMF)每天 30 mg/kg + CsA + 短程 MTX。

1.4 HC 的诊断

HC 主要表现为尿频、尿急、尿痛的膀胱刺激症状及出现显微镜下或肉眼血尿。患者出现症状后,每日或隔日留取尿液标本 1 次,肉眼观察并显微镜检查,行中段尿培养排除细菌性尿路感染。根据严重程度分为 4 度:Ⅰ度,仅有显微镜下血尿;Ⅱ度,可见肉眼血尿;Ⅲ度,可见肉眼血尿伴有小血凝块;Ⅳ度,在肉眼血尿伴大血凝块的基础上发生尿路梗阻^[1]。Ⅰ、Ⅱ度为轻度 HC,Ⅲ、Ⅳ度为重度 HC。此外,根据 HC 发生时间,可分为发生在预处理用药结束 48 h 内的急性 HC 和发生在预处理用药结束 48 h 后的迟发性 HC^[2]。

1.5 HC 的预防

20 例患者均采用下列措施预防 HC:(1)充分水化,保证每天补液量在 3 000 ml/m² 以上,并嘱患者多喝水;(2)碱化尿液,静脉滴注 5%碳酸氢钠 125~250 ml/次,2 次/d,维持尿液 pH 值 ≥ 8.0;(3)强迫利尿,每天给予呋塞米,使尿量达 200 ml/h;(4)预防 CY 泌尿系统毒性,在使用 CY 的同时及使用后 4、8 h

表 1 20 例异基因 HSCT 后发生重度出血性膀胱炎患者的一般资料

编号	性别	年龄(岁)	诊断	移植类型	预处理方案	CMV-PP65 检测	EBV-DNA 检测	GVHD 发生情况
1	男	17	ALL	父供子 H-HSCT	改良 BUCY	-	+	无
2	男	13	淋巴母细胞淋巴瘤	母供子 H-HSCT	改良 BUCY	-	+	无
3	男	28	M ₂	URD-HSCT	改良 BUCY	-	-	无
4	男	20	HAL	父供子 H-HSCT	改良 BUCY	+	-	无
5	女	57	M ₄	同胞全合 HSCT	改良 BUCY	-	-	无
6	女	35	ALL	母供女 H-HSCT	改良 BUCY	+	+	无
7	男	14	M ₂	同胞 H-HSCT	改良 BUCY	-	-	皮肤Ⅱ度
8	男	27	M ₁	URD-HSCT	改良 BUCY	-	-	无
9	男	25	ALL	URD-HSCT	改良 BUCY	+	-	无
10	女	32	M ₅	父供女 H-HSCT	TBI+CY	+	+	肠道Ⅳ度、肝脏Ⅱ度
11	女	28	MDS	母供女 H-HSCT	改良 BUCY	-	-	无
12	女	51	ALL	子供母 H-HSCT	改良 BUCY	+	-	无
13	女	14	MDS	URD-HSCT	改良 BUCY	-	-	无
14	女	13	ALL	母供女 H-HSCT	改良 BUCY	+	-	肠道Ⅳ度、皮肤Ⅰ度
15	男	40	ALL	URD-HSCT	改良 BUCY	-	-	无
16	男	17	M ₅	父供子 H-HSCT	改良 BUCY	+	+	肠道Ⅰ度、皮肤Ⅰ度
17	男	18	ALL	父供子 H-HSCT	改良 BUCY	-	+	无
18	男	29	M ₂	母供子 H-HSCT	TBI+CY	+	+	肠道Ⅰ度
19	男	21	M ₀	母供子 H-HSCT	改良 BUCY	+	+	无
20	女	29	间变大细胞淋巴瘤	URD-HSCT	TBI+CY	-	+	无

注:HSCT 为造血干细胞移植;ALL 为急性淋巴细胞白血病;M₀ 为急性髓系白血病微分化型;M₂ 为急性髓系白血病部分分化型;M₄ 为急性粒-单核细胞白血病;M₅ 为急性单核细胞白血病;HAL 为急性混合细胞白血病;MDS 为骨髓增生异常综合征;H-HSCT 为单倍体造血干细胞移植;URD-HSCT 为无关供者造血干细胞移植;TBI 为全身照射;CY 为环磷酰胺;改良 BUCY 方案为司莫司汀 + 羟基腺 + 阿糖胞苷 + 白消安 + 环磷酰胺;CMV-PP65 为巨细胞病毒 PP65 抗原;EBV 为 EB 病毒;GVHD 为移植物抗宿主病

给予静脉滴注美司钠,每天剂量为CY的1.2倍;(5)预防性抗病毒治疗,所有患者在移植后常规静脉滴注阿昔洛韦预防病毒感染。

1.6 HC的常规治疗

发生HC后,继续予充分水化和碱化尿液、阿昔洛韦抗病毒治疗。发生尿道梗阻时,予留置导尿管并膀胱持续冲洗;有剧烈疼痛时,予吲哚美辛栓、盐酸曲马多、盐酸布桂嗪、吗啡逐步升级止痛以减轻患者痛苦;血凝异常、血小板低下、中重度贫血时,分别予输注血浆、血小板、红细胞支持治疗;CMV阳性的患者停用阿昔洛韦,改为更昔洛韦或膦甲酸钠抗病毒治疗,并辅以丙种球蛋白治疗,直到CMV转阴;EBV阳性时,给予抗CD20单抗治疗;发生GVHD的患者同时予抗GVHD治疗。

1.7 蛇毒血凝酶治疗

发生肉眼血尿伴血凝块时,予蛇毒血凝酶静脉滴注1U/次,2次/d×5d,用药时,无论肉眼血尿是否消失,均用满5d,为第1个疗程。停药后第6天观察肉眼血尿是否消失,若消失则不再用该药;若仍有肉眼血尿,再次予蛇毒血凝酶静脉滴注1U/次,2次/d×5d重复治疗,用药时,无论肉眼血尿是否消失,仍用满5d,为第2个疗程。停药后第6天再次观察肉眼血尿是否消失,决定是否再次用该方案止血治疗,如此反复应用直到肉眼血尿彻底消失。用药期间,监测血凝常规2~3次/周,若纤维蛋白原下降,需输血浆或纤维蛋白原纠正血凝异常。另外,用药期间若有尿道梗阻时予停药,待尿道梗阻解除后再应用。

1.8 蛇毒血凝酶治疗HC疗效评价及不良反应

疗效判断标准:患者肉眼血尿消失且不再出现为治愈;肉眼血尿明显减轻为有效;持续性肉眼血尿需输血者为无效。不良反应:蛇毒血凝酶长期使用可导致低纤维蛋白原血症^[3]。

2 结果

2.1 HC及其他并发症发生情况

20例患者发生HC的中位时间为移植后28d(14~70d),均为迟发性HC。有18例发生Ⅲ度HC,2例发生Ⅳ度HC;9例合并CMV血症,9例合并EBV血症,5例患者同时合并CMV和EBV血症;5例合并GVHD,其中2例发生Ⅳ度肠道GVHD,另外15例无明显GVHD表现(表2)。

2.2 蛇毒血凝酶疗效

20例HC患者中19例出院后开始随访,随访截至2015年6月1日,中位随访时间96d(35~335d),

1例未出院HC患者经治疗后肉眼血尿曾2次消失,但最后血尿反复,并有持续性血尿,后因患者白血病复发,血小板极度低下,死于肺部感染伴肺出血。随访期内,18例经治疗后治愈,其中16例出院后血尿未再反复,2例肉眼血尿消失后出院,但出院不久因血尿反复再次住院,经再次蛇毒血凝酶治疗,血尿缓解第2次出院后未再反复;1例患者经治疗后有效,肉眼血尿消失后出院,出院后再次出现淡红色血尿,但未住院,自行多饮水后血尿自行缓解,未再反复。19例出院HC患者中,2例1个疗程治疗后治愈,9例2个疗程治疗后治愈,2例3个疗程治疗后治愈,2例4个疗程治疗后治愈,2例5个疗程治疗后治愈,1例9个疗程治疗后治愈,1例2个疗程治疗后有效。

表2 20例异基因造血干细胞移植后发生重度出血性膀胱炎(HC)患者的诊断及治疗情况

编号	HC发生时间(d)	HC分度	蛇毒血凝酶疗程(个)	疗效	首次蛇毒血凝酶治疗时间(d)	首次蛇毒血凝酶治疗后肉眼血尿消失时间(d)	末次蛇毒血凝酶治疗后肉眼血尿消失时间(d)	肉眼血尿消失次数(次)
1	14	Ⅲ	3	治愈	23	32	83	3
2	16	Ⅲ	2	有效	27	34	52	2
3	39	Ⅲ	2	治愈	42	45	61	2
4	90	Ⅲ	4	治愈	93	113	142	3
5	27	Ⅲ	2	治愈	43	49	66	2
6	45	Ⅲ	2	治愈	65	84	84	1
7	32	Ⅲ	2	治愈	32	36	49	2
8	19	Ⅲ	2	治愈	29	42	42	1
9	22	Ⅲ	3	治愈	73	82	112	3
10	70	Ⅲ	3	无效	75	85	未消失	2
11	35	Ⅲ	4	治愈	40	46	74	3
12	22	Ⅲ	5	治愈	25	74	74	1
13	29	Ⅲ	2	治愈	56	59	74	2
14	43	Ⅲ	2	治愈	48	53	78	2
15	27	Ⅲ	1	治愈	56	60	60	1
16	40	Ⅲ	3	治愈	50	56	87	3
17	20	Ⅳ	5	治愈	56	59	121	5
18	29	Ⅳ	9	治愈	38	47	165	6
19	35	Ⅲ	1	治愈	70	79	79	1
20	26	Ⅲ	2	治愈	52	61	79	2

2.3 栓塞术后综合征发生情况

1例经5个疗程治疗后治愈的HC患者为年轻男性,经1个疗程蛇毒血凝酶治疗后肉眼血尿消失,但

之后血尿反复,行第 2 个疗程蛇毒血凝酶治疗后肉眼血尿未消失,遂予膀胱介入栓塞术治疗,之后血尿再次消失,但患者介入术后发热、臀部剧烈疼痛,需强力镇痛,不久血尿再次反复,且患者签字坚决拒绝行第 2 次膀胱介入栓塞术,再次予蛇毒血凝酶 3 个疗程后血尿彻底消失。另外 1 例经 9 个疗程后治愈的 HC 患者同样为年轻男性,同样经 1 个疗程蛇毒血凝酶治疗后肉眼血尿消失,之后血尿反复,立即行膀胱介入栓塞术治疗,术后同样臀部疼痛,需强力镇痛,但术后肉眼血尿并未消失,较术前血尿颜色变淡,不久后血尿再次加重,该患者同样签字坚决拒绝行第 2 次膀胱介入栓塞术,后再次予蛇毒血凝酶 8 个疗程后肉眼血尿彻底消失。

2.4 蛇毒血凝酶相关不良反应

20 例 HC 患者中,2 例经 1 个疗程治愈及 5 例经 2 个疗程治愈的患者纤维蛋白原下降不明显,未予输注血浆或纤维蛋白原;另外 13 例均出现纤维蛋白原明显下降,予输注血浆或纤维蛋白原纠正血凝异常,治疗后血凝均恢复正常,无一例影响再次使用蛇毒血凝酶。

3 讨论

HC 是异基因 HSCT 术后常见并发症,可在移植早期或晚期出现。早期 HC 主要与预处理相关,多由预处理药物或其代谢产物损害膀胱黏膜所致,如大剂量 CY 的代谢产物丙烯醛对膀胱黏膜有毒性作用^[4]。盆腔放疗也可引起 HC,放射线引起的血管损伤、小血管闭塞、黏膜充血水肿以致溃疡形成,导致出血。如行盆腔放疗同时使用 CY,则 HC 发生率可达 34%^[3]。又如接受 BUCY 预处理方案患者 HC 的发生率明显高于接受 CY + TBI 方案的患者,其原因在于 BU 和 CY 联用时,体内谷胱甘肽和 p450 明显减少而使 BU 和 CY 代谢减慢,体内药物集聚。通过充分水化、碱化尿液及应用美司钠治疗,早期 HC 发生率可明显降低^[5]。而迟发性 HC 主要与病毒感染(如 BK 多瘤病毒、JC 病毒、腺病毒-7、腺病毒-11、腺病毒-34、腺病毒-35、CMV、疱疹病毒等)和 GVHD 相关^[6-10]。异基因 HSCT 患者由于接受大剂量放化疗和免疫抑制剂,免疫功能缺陷导致病毒感染率升高,接受无关供者和单倍体 HSCT 患者由于应用 ATG,其病毒性 HC 发生率更高。GVHD 的发生显著提高迟发性 HC 的发生率。一方面,GVHD 发生后,强力免疫抑制治疗后使感染的机会增加;另一方面,供者免疫细胞可直接针对膀胱黏膜上皮细胞发动免疫攻击。本研究中 20 例均为

迟发性 HC,有 14 例患者在 HC 发生时存在 CMV、EBV 感染和(或)GVHD,提示病毒感染及 GVHD 与迟发性 HC 具有相关性。

HC 的常规治疗方法包括水化、碱化、膀胱冲洗、氧疗、输血支持和抗病毒治疗^[1,11-12],以及局部应用表皮生长因子或人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等^[13]。经上述保守治疗效果差的 HC 患者,可选择膀胱介入栓塞术治疗^[14-18],若仍治疗效果差,最后只能选择膀胱切除术。膀胱切除术存在机体创伤大、术后恢复慢等缺点,尤其是 HSCT 患者对膀胱切除术耐受性差,术后生命质量较差,且死亡率高^[19]。膀胱介入栓塞术虽然属于微创手术,但仍有部分患者发生栓塞后综合征,甚至膀胱坏死、膀胱直肠瘘、膀胱阴道瘘等严重并发症。本研究中,2 例患者在接受膀胱介入栓塞术后发生栓塞术后综合征,且血尿再次反复或加重,此 2 例患者均拒绝行第 2 次膀胱介入栓塞术,提示仍有部分患者不能耐受此微创手术,特别是首次膀胱介入栓塞术失败容易造成患者心理阴影。

本研究中,编号为 10 的患者治疗无效,虽肉眼血尿消失过 2 次,但又反复,考虑可能和持续性肠道 GVHD 不能缓解相关,该患者在肠道 GVHD 发生的同时并未发生移植抗白血病效应,最后死于白血病复发。编号为 2 的患者治疗有效,经蛇毒血凝酶治疗 2 个疗程肉眼血尿消失过 2 次,出院后再次出现肉眼血尿,最后自行多饮水后血尿缓解,未再反复,该患者在住院期间 EBV 经治疗后转阴,但出院后再次出现肉眼血尿,因患者 HC 整个病程中无明显 GVHD 表现,考虑可能和未检测的多瘤病毒和(或)腺病毒等其他病毒持续存在相关,推测随着免疫抑制剂的减停,自身免疫逐步恢复,最后病毒被清除,导致 HC 最终缓解。编号为 12、17 的患者经过 5 个疗程蛇毒血凝酶治疗后缓解,编号为 18 的患者则是经过 9 个疗程蛇毒血凝酶治疗后缓解,病程长达 136 d;3 例患者在 CMV、EBV、GVHD 均缓解的情况下,肉眼血尿仍反复,后检测尿多瘤病毒也均为阴性,考虑可能和未检测的腺病毒和(或)疱疹病毒等其他病毒持续存在相关,和编号为 2 的患者类似,推测随着免疫抑制剂的减停,自身免疫逐步恢复,最后病毒被清除,导致 HC 最终缓解。

蛇毒血凝酶是临床上常用的止血药,常见的有立止血、注射用血凝酶(商品名:巴曲亭)、注射用白眉蛇毒血凝酶(商品名:邦亭)、蛇毒血凝酶注射液(商品名:速乐涓)、注射用尖吻蝮蛇血凝酶(商品名:苏灵)。**本研究中使用的是蛇毒血凝酶注射液,为从蝮**

蛇中提取的以止血为主的酶制剂,其有效成分为蛇毒血凝酶。蛇毒血凝酶中的磷脂依赖性凝血因子X激活物(FX_A),当血管破损暴露出磷脂反应表面时,发挥止血作用。其作用原理为:(1)激活凝血酶原形成凝血酶,促进凝血过程;(2)促进纤维蛋白原降解,生成可溶性纤维蛋白单体,后者聚合形成纤维蛋白多聚体,促进初期止血;(3)诱导出血部位的血小板聚集,在出血部位形成白色血栓,而对血管内血小板无影响。目前,应用蛇毒血凝酶治疗 HSCT 后重度 HC 国内外鲜见报道。本研究中,20 例患者经蛇毒血凝酶治疗后,18 例治愈,1 例有效,取得了很好的临床疗效。20 例患者在使用过程中无一例发生严重不良反应,排尿无明显血凝块增加现象,出现的低纤维蛋白原血症经过输注血浆或纤维蛋白均可纠正。理论上,任何止血药都有发生血栓的可能,但蛇毒血凝酶只水解纤维蛋白原 A α 链,形成不稳定的纤维蛋白并很快被分解破坏,药物剂量也较低,因此在静脉注射后发生血栓的危险性很小^[3]。本研究中,蛇毒血凝酶使用 5 d 后停用 5 d,再复用,因此,发生急剧纤维蛋白原下降导致严重出血和血栓严重不良反应的可能性极低。

综上所述,蛇毒血凝酶治疗 HSCT 术后重度 HC 安全、有效,特别适用于肉眼血尿的患者以及接受膀胱介入栓塞术失败且不能耐受该手术者。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Miodosky M, Abdul-Hai A, Tsigotis P, et al. Treatment of post-hematopoietic stem cell transplantation hemorrhagic cystitis with intravesicular sodium hyaluronate [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 38 (7): 507-511. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705474.
- [2] Tsuboi K, Kishi K, Ohmachi K, et al. Multivariate analysis of risk factors for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32 (9): 903-907. DOI: 10.1038/sj.bmt.1404240.
- [3] 王兆钺,李建琴,曹丽娟,等.长期使用蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症三例报告并文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (1): 50-52. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.01.013.
Wang ZY, Li JQ, Cao LJ, et al. Hypofibrinogenemia caused by long-term administration of hemocoagulase: three cases report and literature review [J]. *Chin J Hematol*, 2014, 35 (1): 50-52. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.01.013.
- [4] 李建勇. 血液疾病诊断流程与治疗策略 [M]. 北京: 科学出版社, 2007: 383.
Li JY. *Blood disease diagnosis process and treatment strategies* [M]. Beijing: Science Press, 2007: 383.
- [5] Khojasteh NH, Zakerinia M, Ramzi M, et al. A new regimen of MESNA (2-mercaptoethanesulfonate) effectively prevents cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2000, 32 (3): 596.
- [6] Manikandan R, Kumar S, Dorairajan LN. Hemorrhagic cystitis: a challenge to the urologist [J]. *Indian J Urol*, 2010, 26 (2): 159-166. DOI: 10.4103/0970-1591.65380.
- [7] Gaziev J, Paba P, Miano R, et al. Late-onset hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia and sickle cell anemia: a prospective evaluation of polyoma (BK) virus infection and treatment with cidofovir [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16 (5): 662-671. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.12.009.
- [8] Yaghobi R, Langari MJ, Ramzi M, et al. Molecular impact and inducible factors associated with adenovirus infection in hematopoietic stem cell transplant patients [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43 (2): 644-646. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.028.
- [9] Xu LP, Zhang HY, Huang XJ, et al. Hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and association with CMV reactivation and graft-versus-host disease [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120 (19): 1666-1671.
- [10] 桑丽娜,孙玲,李英梅,等.造血干细胞移植术后出血性膀胱炎的临床观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (8): 747-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.018.
Sang LN, Sun L, Li YM, et al. The clinical observation of hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Chin J Hematol*, 2014, 35 (8): 747-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.018.
- [11] Parra C, Gomez R, Marchetti P, et al. Management of hemorrhagic radiation cystitis with hyperbaric oxygen therapy [J]. *Actas Urol Esp*, 2011, 35 (3): 175-179. DOI: 10.1016/j.acuro.2010.09.006.
- [12] Decker DB, Karam JA, Wilcox DT. Pediatric hemorrhagic cystitis [J]. *J Pediatr Urol*, 2009, 5 (4): 254-264. DOI: 10.1016/j.jpuro.2009.02.199.
- [13] Dorticós E, Pavón V, Jaime JC, et al. Successful application of epidermal growth factor for treatment of hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31 (7): 615-616. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703877.
- [14] Palandri F, Bonifazi F, Rossi C, et al. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis with selective vesical artery embolization [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35 (5): 529-530. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704818.
- [15] Gine E, Rovira M, Real I, et al. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis after hemopoietic cell transplantation by selective embolization of the vesical arteries [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31 (10): 923-925. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703954.
- [16] 唐晓文,刘一之,朱晓黎,等.选择性双侧髂内动脉栓塞治疗异基因造血干细胞移植术后重度出血性膀胱炎 [J]. *中华器官移植杂志*, 2006, 27 (6): 345-347. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2006.06.007.
Tang XW, Liu YZ, Zhu XL, et al. Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation by selective embolization of bilateral internal iliac arteries [J]. *Chin J Organ Transplantation*, 2006, 27 (6): 345-347. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2006.06.007.

- 90529-Y.
- [5] Davalos V, Esteller M. MicroRNAs and cancer epigenetics: a macrorevolution [J]. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22 (1): 35-45. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32833333debb.
- [6] Lai EC. Micro RNAs are complementary to 3' UTR sequence motifs that mediate negative post-transcriptional regulation [J]. *Nat Genet*, 2002, 30 (4): 363-364. DOI: 10.1038/ng865.
- [7] Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs-miRNAs with a role in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6 (4): 259-269. DOI: 10.1038/nrc1840.
- [8] Ma Y, Tong HX, Deng X, et al. MICM characteristics and typing diagnosis in acute myelogenous leukemia patients (AML-M₂) with complex karyotype t (2;21;8) (p12;q22;q22) [J]. *Zhongguo Shiyuan Xueyexue Zazhi*, 2009, 17 (1): 12-16.
- [9] Kong Y, Jiang B, Wang DB, et al. MICM classification and prognostic analysis of 80 adolescents with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Chin J Hematol*, 2004, 25 (7): 421-424.
- [10] Xiao R, Zhang R. Combined analysis on morphology, immunology, cytogenetics and molecular biology (MICM) classification of 55 patients with acute promyelocytic leukemia [J]. *Zhongguo Shiyuan Xueyexue Zazhi*, 2004, 12 (2): 147-150.
- [11] Pullen J, Shuster JJ, Link M, et al. Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study [J]. *Leukemia*, 1999, 13 (11): 1696-1707.
- [12] Mizuno S, Chijiwa T, Okamura T, et al. Expression of DNA methyltransferases DNMT1, 3A, and 3B in normal hematopoiesis and in acute and chronic myelogenous leukemia [J]. *Blood*, 2001, 97 (5): 1172-1179. DOI: 10.1182/blood.V97.5.1172.
- [13] Wu GG, Li WH, He WG, et al. MiR-184 post-transcriptionally regulates SOX7 expression and promotes cell proliferation in human hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e88796. DOI: 10.1371/journal.pone.0088796.
- [14] Zhen Y, Liu Z, Yang H, et al. Tumor suppressor PDCD4 modulates miR-184-mediated direct suppression of C-MYC and BCL2 blocking cell growth and survival in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e872. DOI: 10.1038/cddis.2013.376.
- [15] Zhu X, Lin Z, Du J, et al. Studies on microRNAs that are correlated with the cancer stem cells in chronic myeloid leukemia [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 390 (1-2): 75-84. DOI: 10.1007/s11010-013-1958-2.
- [16] Havelange V, Stauffer N, Heaphy CC, et al. Functional implications of microRNAs in acute myeloid leukemia by integrating microRNA and messenger RNA expression profiling [J]. *Cancer*, 2011, 117 (20): 4696-4706. DOI: 10.1002/cncr.26096.
- [17] Ju X, Li D, Shi Q, et al. Differential microRNA expression in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 26 (1): 1-10. DOI: 10.1080/08880010802378338.
- [18] Zhang H, Luo XQ, Zhang P, et al. MicroRNA patterns associated with clinical prognostic parameters and CNS relapse prediction in pediatric acute leukemia [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (11): e7826. DOI: 10.1371/journal.pone.0007826.
- [19] Schotte D, Menezes RX, Moqadam FA, et al. MicroRNA characterize genetic diversity and drug resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2011, 96 (5): 703-711. DOI: 10.3324/haematol.2010.026138.
- [20] Wong KY, Yu L, Chim CS. DNA methylation of tumor suppressor miRNA genes: a lesson from miR-34 family [J]. *Epigenomics*, 2011, 3 (1): 83-92. DOI: 10.2217/epi.10.74.
- [21] 谭三勤, 王光平, 崔亚娟, 等. 微小 RNA-128b 与-181a 和-223 在急性白血病患者中的表达 [J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16 (36): 6790-6794. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2012.36.025.
- Tan SQ, Wang GP, Cui YJ, et al. Expression of microRNA-128b, microRNA-181a and microRNA-223 in acute leukemia [J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2012, 16 (36): 6790-6794. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2012.36.025.
- [22] 高顺利, 王立忠, 刘海英, 等. miR-141 在儿童急性 B 淋巴细胞白血病中的表达及意义 [J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24 (3): 166-169. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.03.002.
- Gao SL, Wang LZ, Liu HY, et al. Expression and clinical significance of miR-141 in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *China Oncology*, 2014, 24 (3): 166-169. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.03.002.

(收稿日期:2015-05-11)

(本文编辑:郎华 校对:李旭清)

(上接第 110 页)

- [17] 涂建飞, 刘一之. 髂内动脉栓塞治疗骨髓移植后出血性膀胱炎的评价 [J]. *介入放射学杂志*, 2006, 15 (5): 267-269. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2006.05.005.
- Tu JF, Liu YZ. The role of bilateral internal iliac arterial embolization in the treatment of hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation [J]. *J Interventional Radiol*, 2006, 15 (5): 267-269. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2006.05.005.
- [18] 禹文君, 冯耀良, 卢瑞南, 等. 膀胱动脉栓塞治疗异基因造血干细胞移植术后难治性出血性膀胱炎的临床分析 [J]. *中华移植杂志*, 2014, 8 (2): 80-84. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1647-3903.2014.02.005.
- Yu WJ, Feng YL, Lu RN, et al. Bladder arterial embolization for the treatment of refractory hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Chinese Journal of transplantation*, 2014, 8 (2): 80-84. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1647-3903.2014.02.005.
- [19] Garderet L, Bittencourt H, Sebe P, et al. Cystectomy for severe hemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2000, 70 (12): 1807-1811.

(收稿日期:2015-08-02)

(本文编辑:吕晶丽 校对:李旭清)