

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160604

造血干细胞移植后神经系统并发症的临床分析

尹 周¹, 张 平², 张 莹¹, 唐晓文^{2*}, 付铮铮², 陈 峰², 薛胜利², 余自强², 孙爱宁², 吴德沛², 董万利¹, 薛 群^{1*}

1. 苏州大学附属第一医院神经内科, 苏州 215006

2. 苏州大学附属第一医院血液科, 苏州 215006

[摘要] **目的:** 分析造血干细胞移植(HSCT)后神经系统(NS)并发症的临床特点, 评估 HSCT 后患者发生 NS 并发症的相关危险因素, 以提高 HSCT 后 NS 并发症的诊断和治疗, 改善患者预后。 **方法:** 回顾性分析 2012 年 8 月至 2015 年 8 月 87 例 HSCT 后发生 NS 并发症患者的临床资料。 **结果:** 87 例 HSCT 伴 NS 并发症患者中, 中枢性神经系统并发症占 71.3% (62/87)、外周性占 28.7% (25/87)。NS 并发症的原发病中, 急性淋巴细胞白血病(ALL)占 34.5% (30/87)、急性髓性白血病(AML)占 23.0% (20/87)、慢性髓性白血病(CML)占 12.6% (11/87)、其他类型白血病和淋巴瘤占 9.2% (8/87)、再生障碍性贫血占 13.8% (12/87)、骨髓增生异常综合征占 6.9% (6/87); 移植相关因素中, 人类白细胞抗原(HLA)全相合 19 例(21.8%)、半相合 53 例(60.9%)、无关相合 15 例(17.2%), 分别有 16.1%、69.4%、14.5% 发生中枢神经并发症, 36.0%、40.0%、24.0% 发生外周神经并发症($\chi^2=6.682, P=0.034$)。NS 并发症的其他相关因素中, 儿童组和成人组发生率分别为 26.4% (23/87) 和 73.6% (64/87, $P=0.435$)。伴有移植抗宿主反应(GVHD)或感染患者的 NS 并发症的发生率分别为 69.0% (60/87) 和 59.8% (52/87, $P<0.05$)。87 例中, 伴中枢神经并发症者发病时间 1~726 (中位数 49) d, 伴外周神经并发症者发病时间 20~694 (中位数 80) d。87 例患者的病死率为 33.3% (29/87), 其中伴中枢神经并发症者病死率占 93.1% (27/29), 伴外周神经并发症者病死率占 6.9% (2/29, $P<0.05$)。 **结论:** HSCT 后中枢性神经系统并发症较外周性发病率高, 发病时间短, 病死率高; HSCT 后 NS 并发症与 HLA 配型、GVHD 和感染有关。

[关键词] 造血干细胞移植; 神经系统并发症; 危险因素**[中图分类号]** R 73-35⁺2 **[文献标志码]** A

Clinical study of the nervous system complications after hematopoietic stem cell transplantation

YIN Zhou¹, ZHANG Ping², ZHANG Ying¹, TANG Xiao-wen^{2*}, FU Zheng-zheng², CHEN Feng², XUE Sheng-li², YU Zi-qiang², SUN Ai-ning², WU De-pei², DONG Wan-li¹, XUE Qun^{1*}

1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China

2. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective:** Analyze the characteristics of nervous system (NS) complications after hematopoietic stem cell transplantation(HSCT), and evaluate risk factors in order to reduce its occurrence, provide better diagnosis and treatment and improve the prognosis of the patients. **Methods:** The clinical outcomes of the patients who developed NS complications after HSCT were collected in our hospital from August 2012 to August 2015, and retrospective analysis was used. **Results:** A total of 87 patients with NS complications after HSCT include central nervous system complications was 71.3% (62/87) and peripheral nerve complications was 28.7% (25/87). The types of primary disease included acute lymphoblastic leukemia (ALL) 34.5% (30/87), acute myelogenous leukemia (AML) 23.0% (20/87), chronic myelogenous leukemia (CML) 12.6% (11/87), other types of leukemia by 9.2% (8/87), aplastic anemia 13.8% (12/87), myelodysplastic syndrome 6.9% (6/87); HLA matched 19 cases (21.8%), HLA mismatched 53 cases (60.9%), unrelated donors 15 cases (17.2%), central nervous system complication rate was 16.1%, 69.4% and 14.5%, respectively; peripheral nerve complication rate was 36.0%, 40.0% and 24.0% respectively ($\chi^2=6.682, P=0.034$). The incidences of NS complications were 26.4% (23/87) in children and 73.6% (64/87) in adults respectively, and there was no significant difference in the types of NS complications ($P=0.435$).

[收稿日期] 2016-05-23**[接受日期]** 2016-07-25**[基金项目]** 江苏省“六大人才高峰”高层次人才选拔培养人选资助项目(WSN-064), 江苏省自然科学基金面上项目(BK2011267). Supported by Six Talent Peak Project of Jiangsu Province (WSN-064) and Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK2011267).**[作者简介]** 尹 周, 硕士生. E-mail: yin.gzhou@163.com

* 通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-67781820, E-mail: xwtang1020@163.com; Tel: 021-67780307, E-mail: qxue_sz@163.com

The cases accompanied with GVHD or infection respectively account for 69.0% (60/87) and 59.8% (52/87), and there were significant difference in the incidences of types of NS complications ($P < 0.05$). The onset time of 87 patients with nervous system complications or peripheral nerve complications was 1-726 days (median 49 days) and 20-694 days (median 80 days), respectively. The overall mortality rate was 33.3% (29/87), with central nervous system complications was 93.1% (27/29), with peripheral nerve complications was 6.9% (2/29, $P < 0.05$). **Conclusions:** The patients with central nervous system complications have higher incidence, higher mortality, and shorter onset time than the patients with peripheral nerve complications, and related with HLA types, GVHD and infection risk factors.

[Key Words] hematopoietic stem cell transplantation; nervous system complications; risk factors

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)已成为治疗造血系统疾病的重要方法之一。随着 HSCT 的应用,移植后并发症也受到广泛关注。目前研究^[1]显示,神经系统(nervous system, NS)并发症常是引起移植相关神经系统疾病和死亡的主要原因之一。此外, HSCT 患者的 NS 并发症发生率较高,预后一般较差,严重时可危及生命,故 NS 并发症的早期评估、诊断及防治对改善 HSCT 患者的预后非常重要。本研究通过回顾分析在我院 HSCT 后发生 NS 并发症的患者的临床资料,探讨 HSCT 后 NS 并发症发生的影响因素及患者的预后,为减少 HSCT 后 NS 并发症的发生、提高 HSCT 后 NS 并发症的诊治水平提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 8 月至 2015 年 8 月在我院进行 HSCT 后伴发 NS 并发症的患者共 87 例,其中,男性 47 例,女性 40 例;年龄 1~63 岁,平均年龄(24.0 ± 11.2)岁。87 例中,急性淋巴细胞白血病(ALL)30 例,急性髓性白血病(AML)20 例,慢性髓性白血病(CML)11 例,其他类型白血病 4 例,淋巴瘤 4 例,再生障碍性贫血(AA)12 例,骨髓增生异常综合征(MDS)6 例。移植类型分别为:半相合 53 例,全相合 19 例,无关相合 15 例;骨髓移植 32 例,外周血移植 24 例,脐带血移植 12 例,脐带血和骨髓移植 9 例,外周血和骨髓移植 9 例,脐带血和外周血移植 1 例。

1.2 NS 并发症诊断及分类 中枢神经系统(central nervous system, CNS)并发症的诊断:根据头颅 CT 和(或)MRI、EEG、肌电图、神经传导速度、体感诱发电位、脑脊液、生化、细菌或真菌、PCR、病毒 DNA、抗体等检查结果及临床表现诊断。排除标准:原发 NS 疾病,与白消安等药物相关的非重复性发作或因情绪因素引起的非器质性疾病。NS 并发

症包括:脑血管病变(脑出血、脑梗死),中枢神经系统感染,脑病(代谢性脑病、药物毒性相关性脑病、移植物抗宿主病),癫痫,肿瘤复发,脱髓鞘脑炎,外周神经系统(peripheral nervous system, PNS)并发症(神经根病、周围神经病、肌病、其他外周神经病变)。

1.3 HLA 相合程度 半相合 HSCT 为人白细胞抗原(HLA)配型 3/6-5/6 相合;全相合为 6/6 或 10/10 相合;无关相合为无关外周或骨髓 HLA 配型 6/10-10/10 相合和脐带血移植配型 4/6-6/6 相合(包括采用多份脐带血移植)。

1.4 预处理方案 白血病和淋巴瘤采用经典或改良马利兰/环磷酰胺(Bu/Cy)或马利兰/氟达拉滨(Bu/Flu)方案, MDS 采用 Bu/Cy 方案,多发性骨髓瘤(MM)采用氟达拉滨/马法兰(Flu/Mel)或 Mel 方案,重型再生障碍性贫血(SAA)采用 Cy+抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)方案。

1.5 急性移植物抗宿主病(aGVHD)的预防 单倍型、非血缘和脐带血 HSCT 采用 ATG+环孢素 A(CsA)/他克莫司(FK506)+短程甲氨蝶呤(MTX)和霉酚酸酯(MMF)方案。同胞相合 HSCT 采用 CsA+短程 MTX+MMF 方案。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 19.0 和 GraphPad 6.0 进行统计学分析。移植后 24 个月内的 CNS 并发症发生的累积概率用 Kaplan-Meier 方法分析。对有统计学意义的 CNS 并发症相关危险因素进行单变量分析;当事件数量不足够大时,采用 Fisher 精确检验进行分类变量分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 伴发 NS 并发症患者的原发病特点 白血病等恶性肿瘤性疾病和 AA 等非恶性肿瘤性疾病分别有 69 例和 18 例发生 NS 并发症,发病率为 79.3% 和 20.7%。其中, ALL 占 34.5%(30/87)、AML 占

23.0%(20/87)、CML 占 12.6%(11/87)、其他类型白血病和淋巴瘤占 9.2%(8/87);AA 占 13.8%(12/87)、MDS 占 6.9%(6/87)。

2.2 HSCT 后 NS 并发症的 HLA 相合及原发病分析 87 例患者中,HLA 全相合占 21.8%、半相合占 60.9%、无关相合占 17.2%,分别有 16.1%、69.4%、14.5%发生 CNS 并发症,36.0%、40.0%、24.0%发生 PNS 并发症($\chi^2=6.682,P=0.034$)。62 例(71.3%)发生 CNS 并发症,其中颅内感染 12

例(13.8%);细菌感染 3 例、病毒感染 6 例、真菌感染 3 例;脑血管病 13 例(14.9%):脑出血 7 例、脑梗死 6 例;脑病 10 例(11.5%);CsA 或 FK506 致中毒性脑病 6 例、Wernicke 脑病 1 例、肝性脑病 3 例;脱髓鞘脑炎 9 例(10.3%);癫痫 16 例(18.4%);原发病 NS 复发 2 例(2.3%)。25 例(28.7%)发生 PNS 并发症,其中神经根病 4 例、周围神经病 12 例和肌病 6 例、其他 3 例。NS 并发症的 HLA 相合分析见表 1。

表 1 与 NS 并发症的 HLA 相合分析

神经疾病类型	HLA 相关程度			总计(N=87)
	半相合(N=53)	全相合(N=19)	无关相合(N=15)	
脑血管病变	10(18.9)	2(10.5)	1(6.7)	13(14.9)
颅内感染	8(15.1)	3(15.8)	1(6.7)	12(13.8)
脑病	8(15.1)	0(0.0)	2(13.3)	10(11.5)
癫痫	9(17.0)	3(15.8)	4(26.7)	16(18.4)
原发病 NS 复发	1(1.9)	1(5.3)	0(0.0)	2(2.3)
脱髓鞘脑炎	7(13.2)	1(5.3)	1(6.7)	9(10.3)
外周神经病变	10(18.9)	9(47.4)	6(40.0)	25(28.7)

2.3 HSCT 后 NS 并发症患者的其他临床特点分析 结果(表 2)表明:男性 47 例,女性 40 例;年龄≤14 岁 23 例、>14 岁 64 例,中位年龄 22(1~63)岁。外周与中枢 NS 并发症患者的性别($P=0.817$)和年龄($P=0.435$)差异均无统计学意义。

87 例发生 NS 并发症的患者中合并移植物抗宿主病(GVHD)60 例(69%),合并感染 52 例(59.8%)。外周与中枢 NS 并发症患者的 HLA 配型、合并 GVHD 或感染发生率差异均有统计学意义($P<0.001$)。

表 2 87 例 HSCT 后 NS 并发症的临床特点

危险因素	总计	外周神经病变	中枢神经病变	χ^2 值	P 值
性别				0.058	0.817
男性	47(54.0)	13(52.0)	34(54.8)		
女性	40(46.0)	12(48.0)	28(45.2)		
年龄				0.747	0.435
≤14 岁	23(26.4)	5(20.0)	18(29.0)		
>14 岁	64(73.6)	20(80.0)	44(71.0)		
HLA 配型				6.628	0.034
全相合	19(21.8)	9(36.0)	10(16.1)		
半相合	53(60.9)	10(40.0)	43(69.4)		
无关相合	15(17.2)	6(24.0)	9(14.5)		
GVHD				10.216	0.002
有	60(69.0)	11(44.0)	49(79.0)		
无	27(31.0)	14(56.0)	13(21.0)		
感染				11.251	0.001
有	52(59.8)	8(32.0)	44(71.0)		
无	35(40.2)	17(68.0)	18(29.0)		
转归				10.131	0.001
死亡	29(33.3)	2(8.0)	27(43.5)		
存活	58(66.7)	23(92.0)	35(56.5)		

2.4 HSCT后NS并发症发病时间及患者的预后 NS并发症于HSCT后1~726 d发生,中位发病时间60 d。CNS并发症于HSCT后1~726 d发生,中位发病时间49 d;PNS并发症于HSCT后20~694 d发生,中位发病时间80 d。87例中有29例病死,病死率为33.3%(29/87),包括CNS并发症27例、PNS并发症2例,2例发生PNS并发症患

者的死亡原因为严重肺部感染。CNS并发症(93.1%)与PNS并发症患者病死率(6.9%)差异有统计学意义($\chi^2=10.13, P=0.001$)。HSCT后发生中枢和外周NS并发症患者24个月累积生存率分别为7.6%(95%CI 4.7%~10.6%)、19.8%(95%CI 15.4%~24.2%),差异有统计学意义($P<0.05$,图1)。

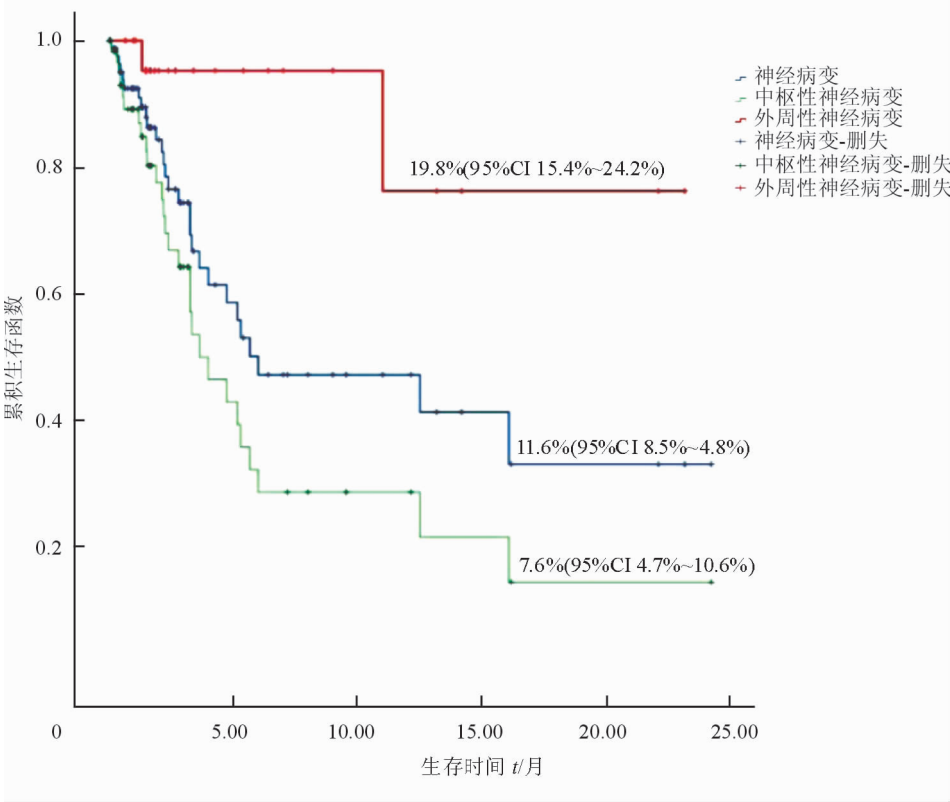


图1 HSCT后发生中枢和外周神经并发症患者的24个月累积生存率

3 讨论

HSCT技术目前已成熟,但移植相关并发症较高,其中HSCT后NS并发症较常见。NS并发症通常发生在移植后急性期及移植后数月至数年内。国外临床研究显示,11%~59%的患者HSCT后会发生CNS并发症,并且HSCT后死亡患者尸检发现超过90%有NS病变^[2];HSCT后17%主要死亡原因为中枢神经病变^[3]。可见,HSCT后CNS并发症的实际发病率远高于临床诊断,并且有较高的病死率。

本研究中,原发病类型对HSCT后NS并发症的发生率没有影响。但是不同原发病HSCT后NS并发症的组成有差异,白血病等恶性疾病以发生颅内感染、脑血管病变、脑病等为主,而AA等以发生PNS病变为主。这可能与恶性肿瘤患者使用化疗

药物及抗排异药物有关。此外,本组病例中原发病CNS复发2例,均经多次治疗后才获得缓解。研究^[4]表明,在CNS维持高浓度的药物如塞替哌或在CNS维持高活性的药物如达沙替尼有助于防止CNS复发。

非亲缘性移植^[2]、脐带血移植^[1]也与HSCT后NS并发症发生相关。本研究进一步证实,HLA相合程度是发生NS并发症的高危因素之一,原因可能在于非血缘和单倍型HSCT往往采用更强的GVHD预防方案,特别ATG可使免疫重建延迟,导致机会感染增加;GVHD事件增多,导致发生颅内并发症的机会增多;放疗可引起血脑屏障破坏,增加其通透性,对NS有直接损伤作用,加之放疗对胸腺也有损伤作用,延迟免疫重建,导致中枢感染等并发症增多。

我们认为,CNS并发症(尤其是癫痫和脑病的

发生)与常用的几种抗肿瘤药物有关。本研究中 16 例癫痫患者有 14 例使用马利兰(Bu)、10 例脑病患者均使用环磷酰胺(Cy)或氟达拉滨(Flu)。资料显示白消安(马利兰)可引起癫痫发作^[5],环磷酰胺可引起脑病,氟达拉滨可引起延迟性脑病,顺铂、吉西他滨、阿糖胞苷和贝伐单抗均可引起后部可逆性脑病综合征(PRES)^[6]。而 CsA、FK506 是预防 GVHD 的最常用药物。这些药物具有类似的神经毒性作用,特别是在相对大剂量治疗的前几个月内更易产生神经毒性作用。使用 CsA 的患者中有 10%~40% 出现神经毒性反应,接受 FK506 治疗的患者也有相近的神经毒性反应发生率^[7]。所有伴发 NS 并发症的单倍型、非血缘和脐带血或同胞相合 HSCT 均用 CsA 或 FK506 预防 aGVHD。CsA 与 FK506 引发脑病的机制相似,均引起血管内皮损伤,常见于全血或血浆药物浓度高的患者,预处理强度影响 CsA 或 FK506 相关脑病的发生^[8]。此外,FK506 还可诱发脑血管炎^[9]。因此,应用 CsA 或 FK506 时,可定期检测患者血药浓度,根据浓度调整剂量,可明显降低 NS 并发症。此外,HSCT 后用碳青霉烯类等抗生素可诱发癫痫,可能与 β -内酰胺环结合 γ -氨基丁酸受体相关^[10];阿昔洛韦和更昔洛韦会导致震颤、激动或嗜睡,有时导致全身性癫痫发作^[11]。因此,在临床中使用这些药物的同时应当评估及预防 NS 并发症的发生。

感染是 NS 并发症发生的独立危险因素之一,最常见的病原体有真菌(特别是曲霉菌)、细菌、病毒(如单纯疱疹病毒、JC 病毒、巨细胞病毒、人疱疹病毒 6 型)、寄生虫^[12]。本研究中颅内感染的发生率为 13.8%,病原体类型分别为细菌、病毒、真菌,感染可能与预处理后黏膜屏障及血脑屏障的保护作用降低,免疫功能低下,致病菌易透通过血脑屏障有关。

本研究中脑出血 7 例,其中 EB 病毒 DNA 阳性 3 例。Aisa 等^[13]报道,HSCT 后脑出血归因于 EB 病毒相关的移植后淋巴组织增生,且尸检发现非典型淋巴细胞浸润大脑和脑膜,同时 EB 病毒 RNA 及 B 细胞相关的抗原均为阳性。本研究中脱髓鞘性脑炎 9 例,经移植免疫排斥及神经功能症状综合评价,用不同剂量激素和(或)免疫球蛋白治疗后,7 例症状明显缓解,与 Delios 等^[14]的报告相似。Delios 等^[14]回顾性分析了 7 例免疫介导的脱髓鞘疾病,包括 3 例急性脱髓鞘性脑脊髓炎、3 例急性炎症性脱

髓鞘性多发性神经病和 1 例自主神经病变,给予免疫球蛋白、高剂量激素和(或)利妥昔单抗治疗后,其中 5 例患者症状明显改善。因此认为,该 NS 并发症可能与免疫相关。也有研究^[15]显示,高血压、高液体负荷、低血脂、低镁血症等都可通过影响相关钙调蛋白抑制剂(calcineurin inhibitors,CNIs)的神经毒性产生 NS 并发症。

NS 并发症可发生于 HSCT 后各个时段,CNS 病变常见于 HSCT 后急性期及急性 GVHD 期间,而 HSCT 后 PNS 并发症发生率低于 CNS,PNS 常出现在慢性 GVHD 期间^[16]。本研究结果显示,CNS 并发症占 71.3%,发病中位时间约为 HSCT 后 2 个月;PNS 病变占 28.7%,发病中位时间约为 HSCT 后 3 个月。本研究 CNS 和 PNS 并发症发生率与研究^[17-18]基本一致。本研究还显示,CNS 并发症患者的死亡率高于 PNS 并发症,伴 PNS 病变患者多因其他原因死亡,提示 CNS 并发症更应受到重视。

综上所述,HSCT 后 NS 并发症相关的危险因素包括移植类型、GVHD、药物毒性、感染等。临床医师应在临床工作中对上述相关因素进行评估,注意观察患者的前驱症状,尤其是对于发生 CNS 并发症的患者,可以通过实验室检查、影像学检查、电生理等辅助检查进行诊断,并明确引起 NS 并发症的原因,以利于干预和防治,从而降低患者死亡率,改善预后。

参考文献

- [1] UCKAN D, CETIN M, YIGITKANLI I, et al. Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children[J]. Bone Marrow Transplant, 2005,35(1):71-76.
- [2] WEBER C, SCHAPER J, TIBUSSEK D, et al. Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2008,41(3):253-259.
- [3] NORDAL R A, WONG C S. Molecular targets in radiation-induced blood-brain barrier disruption[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005,62(1):279-287.
- [4] PORKKA K, KOSKENVESA P, LUNDÁN T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia[J]. Blood, 2008,112(4):1005-1012.
- [5] UCKAN D, CETIN M, YIGITKANLI I, et al. Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children[J]. Bone Marrow Transplant,

- 2005, 35(1):71-76.
- [6] LA MORGIA C, MONDINI S, GUARIDNO M, et al. Busulfan neurotoxicity and EEG abnormalities: a case report [J]. *Neurol sci*, 2004, 25(2):95-97.
- [7] CONNOLLY R M, DOHERTY C P, BEDDY P, et al. Chemotherapy induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [J]. *Lung Cancer*, 2007, 56(3):459-463.
- [8] DE SOUZA FRANCESCHI F L, GREEN J, CAYCI Z, et al. Human herpesvirus 6 is associated with status epilepticus and hyponatremia after umbilical cord blood transplantation [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2014, 25(3):170-172.
- [9] BARTYNSKI W S, ZEIGLER Z R, SHADDUCK R K, et al. Pretransplantation conditioning influence on the occurrence of cyclosporine or FK-506 neurotoxicity in allogeneic bone marrow transplantation [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(2):261-269.
- [10] EGLI A, INFANTI L, DUMOULIN A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors [J]. *J Infect Dis*, 2009, 199(6):837-846.
- [11] MILLER A D, BALL A M, BOOKSTAVAR P B, et al. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations [J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(4):408-423.
- [12] VON EULER M, AXELSSON G, HELLDÉN A. Differential diagnosis of central nervous system involvement in a patient treated with acyclovir [J]. *Ther Drug Monit*, 2013, 35(4):417-419.
- [13] AISA Y, MORI T, NAKAZATO T, et al. Primary central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder presenting as cerebral hemorrhage after unrelated bone marrow transplantation [J]. *Transpl Infect Dis*, 2009, 11(5):438-441.
- [14] DELIOS A M, ROSENBLUM M, JAKUBOWSKI A A, et al. Central and peripheral nervous system immune mediated demyelinating disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for hematologic disease [J]. *J Neurooncol*, 2012, 110(2):251-256.
- [15] PUSTAVOITAU A, BHARDWAJ A, Stevens R. Neurological complications of transplantation [J]. *J Intensive Care Med*, 2011, 26(26):209-222.
- [16] SUZUKI S, MORI T, MIHARA A, et al. Immune-mediated motor polyneuropathy after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 40(3):289-291.
- [17] SIEGAL D, KELLER A, XU W, et al. Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, manifestations, and clinical significance [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(11):1369-1379.
- [18] KISHI Y, MIYAKOSHI S, KAMI M, et al. Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2004, 10(8):561-568.

[本文编辑] 姬静芳