

## 异基因造血干细胞移植术对急性白血病患者甲状腺 功能影响的危险因素研究

胡瑾<sup>1)</sup>, 牛奔<sup>1)</sup>, 李梦<sup>1)</sup>, 马燕琳<sup>2)</sup>

(1)昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院老年医学科; 2)药学部, 云南昆明 650034)

**[摘要]** **目的** 探讨急性白血病(acute leukemia, AL)患者在异基因造血干细胞移植术(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)治疗后导致甲状腺疾病(thyroid dysfunction, TD)的患病情况及危险因素。**方法** 收集2018年1月至2023年6月于云南省第一人民医院血液内科初次行allo-HSCT的98例AL患者的临床资料进行回顾性分析。所有AL患者均予抗肿瘤药物(除免疫检查点抑制剂)和allo-HSCT治疗,根据是否发生TD分为非TD组( $n=55$ )和TD组( $n=43$ ),收集患者的一般情况、实验室指标资料,分析2组间的资料是否有统计学差异,并探讨接受allo-HSCT治疗引起TD的相关危险因素。**结果** 在接受allo-HSCT治疗的98例AL患者中,43例(43.8%)发生甲状腺功能异常,其中甲状腺功能减退(包括临床甲减、亚临床甲减)22例,甲状腺功能亢进(包括临床甲亢、亚临床甲亢)9例,单纯抗体升高12例。非TD组、TD组一般情况的单因素分析中发现,移植时的年龄、性别、供体与受体关系、HLA配型、供受体血型、粒细胞植入时间、PLT植入时间无统计学意义( $P>0.05$ ),疾病类型、是否并发aGVHD差异有统计学意义( $P<0.05$ )。二元Logistic回归分析表明移植后并发aGVHD是发生TD的危险因素( $OR=3.693$ ,  $95\%CI=1.166\sim 11.699$ ,  $P<0.05$ );与基础疾病ALL对比,AML及其他AL发生甲状腺障碍的风险更高( $P<0.05$ )。**结论** 甲状腺功能减退是AL患者接受allo-HSCT治疗引起TD最常见的类型,移植后急性非淋系白血病发生TD概率更高,患者并发aGVHD是TD的危险因素。

**[关键词]** 异基因造血干细胞移植;急性白血病;甲状腺疾病

**[中图分类号]** R581 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)07-0049-07

## A Study of Risk Factors for the Effect of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Thyroid Function in Patients with Acute Leukemia

HU Jin<sup>1)</sup>, NIU Ben<sup>1)</sup>, LI Meng<sup>1)</sup>, MA Yanlin<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Geriatrics; 2) Dept. of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology; The 1st People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650034, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the incidence and identify risk factors associated with thyroid disease (TD) in patients diagnosed with acute leukemia (AL) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** Clinical data of 98 AL patients who underwent allo-HSCT for the first time in the Department of Hematology of the First People's Hospital of Yunnan Province from January 2018 to June 2023 were collected and retrospectively analyzed. All AL patients were treated with anti-tumor drugs (excluding immune

**[收稿日期]** 2023-03-15

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(81960150);云南省中青年学术和技术带头人后备人才基金资助项目(202105AC160028);云南省兴滇英才支持计划“医疗卫生人才”专项(530102197812082712);云南省董碧蓉专家工作站资助项目(202105AF150032);云南省老年疾病临床医学研究中心资助项目(202102AA310002)

**[作者简介]** 胡瑾(1998~),女,云南腾冲人,医学硕士,住院医师,主要从事内分泌代谢疾病研究工作。

**[通信作者]** 牛奔, E-mail: 921638630@qq.com

checkpoint inhibitors) and allo-HSCT, divided into non-TD group ( $n = 55$ ) and TD group ( $n = 43$ ) based on whether TD occurred. We collected the patients' general information and laboratory data, analyzed whether there were statistical differences between the two groups, and explored the related risk factors for TD after allo-HSCT treatment. **Results** Among the 98 AL patients who underwent allo-HSCT, 43 (43.8%) exhibited abnormal thyroid function, including 22 cases of hypothyroidism (comprising clinical and subclinical hypothyroidism), 9 cases of hyperthyroidism (including clinical and subclinical hyperthyroidism), and 12 cases of elevated thyroid antibodies. Univariate analysis of the non-TD group and TD group showed no statistical significance in age, gender, donor-recipient relationship, HLA matching, donor and recipient blood type, neutrophil implantation time and PLT implantation time ( $P > 0.05$ ). However, there were statistically significant differences in disease type and the presence of concurrent aGVHD ( $P < 0.05$ ). The binary logistic regression analysis revealed that aGVHD was identified as a significant risk factor for the development of thyroid disorders after transplantation ( $OR=3.693$ ,  $95\%CI=1.166 \sim 11.699$ ,  $P < 0.05$ ). Furthermore, when compared to the underlying disease ALL, AML and other AL exhibited a significantly higher susceptibility to thyroid disorders ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Hypothyroidism is the most common type of TD caused by allo-HSCT treatment in AL patients, and TD is more likely to occur in acute non-lymphocytic post-transplantation, and patients with aGVHD is a risk factor for TD.

[ **Key words** ] Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Acute leukemia; Thyroid dysfunction

在全球范围内白血病发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>, 我国白血病发病率为 6.21/10 万<sup>[2]</sup>, 在恶性肿瘤所致的死亡率中, 白血病居第 6 位(男)和第 7 位(女), 但在儿童及 35 岁以下的成年人中则居第 1 位。

既往研究发现, 多药化疗是急性白血病(acute leukemia, AL)患者治疗的基石, 随着血液恶性肿瘤的研究进展, 免疫治疗更是让有些患者达到治愈, 能让难治性或复发性患者在长期缓解治疗中, 取得了巨大的成功。在 AL 治疗领域, 免疫治疗包括靶向抗体、干细胞移植等<sup>[3]</sup>。目前造血干细胞移植术(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)的临床应用价值得到普遍认可, 尤其在治疗白血病中占重要地位, 延长了患者的寿命, 但移植过程是复杂的, 多个系统都会受累及, 内分泌系统的累及尤其是甲状腺功能异常是移植后最常见的晚期并发症之一<sup>[4-5]</sup>。造血干细胞移植术主(autologous hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)要分为 2 种, 1 种是自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT), 而另 1 种是异基因造血干细胞移植术(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)。当今因医学技术的发展, allo-HSCT 技术及疗效不断完善, 主要的合并症及死亡原因仍是移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)。GVHD 是在免疫重建过程中, 受体抗原递呈细胞(antigen-presenting cells, APC)和供体成熟 T 细胞相互作用的结果, 根据 GVHD 发生的时

间, 分为急性移植物抗宿主病(acute graft versus host disease, aGVHD)和慢性移植物抗宿主病(chronic graft versus host disease, cGVHD), 一般移植术后 100d 以内发生为 aGVHD<sup>[6-7]</sup>。目前国内外关于 allo-HSCT 对甲状腺疾病(thyroid dysfunction, TD)影响的发病率及危险因素研究数据少, 且大多数研究对象多是儿童, 存在结果相互矛盾的现象。本研究主要探讨 AL 患者接受异基因造血干细胞移植术后引起甲状腺功异常发生情况及危险因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月至 2023 年 6 月于云南省第一人民医院血液内科接受 allo-HSCT 治疗的 98 例 AL 患者作为研究对象。

入组标准<sup>[6, 8-9]</sup>: (1) 年龄  $\geq 14$  岁; (2) 经 MICM(即形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学)分型诊断的急性白血病; (3) 术前均必须使用抗肿瘤药治疗; (4) 接受 allo-HSCT 治疗; (5) 术前甲状腺激素水平正常。

排除标准<sup>[6, 8-9]</sup>: (1) 入组前已有甲状腺疾病史; (2) allo-HSCT 术后 3 月内死亡; (3) 合并其他肿瘤性疾病、原发性自身免疫性疾病; (4) 排除特殊人群如妊娠期、哺乳期女性; (5) 临床病例资料缺失。

文章数据是回顾性研究数据, 无新采血项目,

无新的干预性治疗, 是前期数据的回顾性调查。

## 1.2 研究方法

回顾性分析每位接受 allo-HSCT 的 AL 患者的相关资料, 包括性别、移植时年龄、白血病类型、是否并发 aGVHD、供体与受体关系、HLA 匹配、供受体血型、中性粒细胞植入时间、血小板植入时间、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺激素(thyroxine, T4)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、游离三碘甲状腺素(free triiodothyronine, FT3)、抗甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibodies, TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibodies, TPOAb)、白细胞(white blood cell, WBC)、RBC、血红蛋白(hemolobin, HGB)、血小板(platelet count, PLT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆固醇(cholesterol, CHOL)、甘油三酯(triglyceride, TG)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, CR)、尿酸(uric acid, UA)、血糖(glucose, G)。

## 1.3 研究分组

TD 的诊断标准是根据《中国甲状腺疾病诊治指南》<sup>[10]</sup> 制定的。根据在治疗过程中观察 AL 患者有无发生 TD, 将患者分为非 TD 组( $n = 55$ )、TD 组( $n = 43$ )2 组。

## 1.4 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件包进行统计分析, 计数资料以例数和百分率  $n(\%)$  表示, 组间比较采用  $R \times C$  列联表资料的  $\chi^2$  检验进行统计学分析。所有计量数据均进行正态性检验, 服从正态分布用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 不服从正态分布用中位数(四分位数) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示; 符合正态分布和方差齐性检验的采用方差分析或  $t$  检验; 不符合正态分布的数据采用非参数秩和检验。影响因素分析采用二元 Logistic 回归分析进行独立危险因素分析,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 AL 患者的病例资料

在 98 例纳入研究并接受 allo-HSCT 治疗的 AL 患者中, 男性 57 例, 女性 41 例, 年龄 14 ~ 59 岁, 接受治疗时平均年龄 ( $31.36 \pm 11.05$ ) 岁。

98 例患者中急性髓细胞白血病(acute myelogenous leukemia, AML) 50 例(51.0%), 急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL) 35 例(35.7%), 其他类型 13 例(13.3%)。

AL 患者接受 allo-HSCT 治疗后引起 TD 的发生率为 43.8%, 其中临床甲状腺功能减退占 6.1%, 亚临床甲状腺功能减退占 16.3%, 临床甲状腺功能亢进占 1.0%, 亚临床甲状腺功能亢进占 8.2%, 单纯抗体升高发生率为 12.2%。AL 患者发生不同 TD 的时间不一, 一般甲状腺功能减退多在术后 3 月出现, 见表 1、图 1。

表 1 接受 allo-HSCT 治疗患者的基本情况 [ $(\bar{x} \pm s)/n(\%)$ ]

Tab.1 Basic condition of patients receiving allo-HSCT [ $(\bar{x} \pm s)/n(\%)$ ]

项目	基本情况
年龄(岁)	31.36 $\pm$ 11.05
性别	
男	57(58.2)
女	41(41.8)
急性白血病类型	
AML	50(51.0)
ALL	35(35.7)
其他(MLA/MDS转化等)	13(13.3)
TD发生情况	
临床甲状腺功能减退	6(6.1)
亚临床甲状腺功能减退	16(16.3)
临床甲状腺功能亢进	1(1.0)
亚临床甲状腺功能亢进	8(8.2)
单纯抗体升高	12(12.2)

### 2.2 AL 患者的病例资料对比

纳入云南省第一人民医院血液内科的 98 例 AL 患者作为研究对象, 根据甲状腺功能指标将治疗后分为非 TD 组、TD 组, 对比 2 组患者的一般情况, 结果显示疾病类型、是否并发 aGVHD 比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而移植时年龄、性别、供体与受体关系、HLA 匹配、供受体血型、粒细胞植入、PLT 植入差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对比 2 组的实验室检查, 结果显示移植前 T3 水平、移植前 FT3 水平差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 移植前 TSH 水平、移植前 T4 水平、移植前 FT4 水平、WBC、RBC、HGB、PLT、LDH、AST、ALT、CHOL、TG、BUN、Cr、UA、G 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2、表 3。

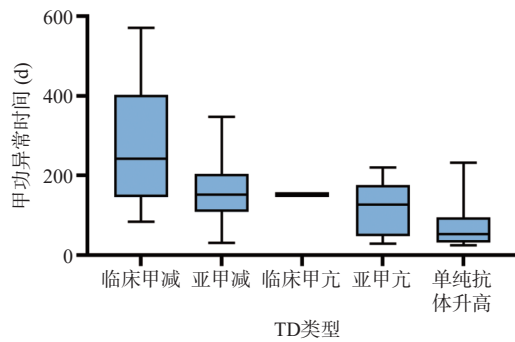


图 1 不同 TD 类型出现的时间

Fig. 1 Time of emergence of different TD types

### 2.3 患者接受 allo-HSCT 治疗后引起 TD 的危险因素

纳入非 TD 组、TD 组 2 组单因素分析有意义的指标, 即 AL 类型(参考类别为 ALL)、是否并发 aGVHD、移植前 T3、移植前 FT3 为自变量, 分组为因变量, 采用二元 Logistic 回归模型进行独立危险因素分析。结果显示, 并发 aGVHD、AML、其他 AL 是甲状腺功能发生异常的危险因

素( $P < 0.05$ ), 见图 2。

### 3 讨论

TD 是 1 个全球性的健康问题<sup>[11-12]</sup>, 是内分泌领域的第二大疾病, 中国内分泌学会和中国甲状腺协会于 2015-2017 年在全国范围展开 31 个省的流行病学调查, 指出 18 岁以上成年人 TD 总体患病率高达 50%, 其中以甲状腺功能异常患病率达 15.17%, 其中亚临床甲减占 12.93%。甲状腺激素水平高低会影响多个系统, 可能会造成临床诊断、临床治疗的困难<sup>[13-15]</sup>。AL 患者在干细胞移植前均需要化疗方案将肿瘤细胞负荷降低, allo-HSCT 后需要免疫抑制剂预防排斥反应, 这使甲状腺功能紊乱的发生率明显增高<sup>[8-9, 16]</sup>。目前缺乏 HSCT 幸存者长期随访的标准化指南, 有研究提出, 移植后甲状腺功能监测的时机 3~6 月或是 1 a, 目前尚无普遍共识<sup>[17-18]</sup>。因此, 对于临床医生来说, 本研究探究在接受 allo-HSCT 治疗

表 2 非 TD 组、TD 组一般情况的单因素分析 [ $n(\%) / M(P_{25}, P_{75})$ ]

Tab. 2 Univariate analysis of the general data of the non-TD group and TD group [ $n(\%) / M(P_{25}, P_{75})$ ]

基本信息	非TD组( $n=55$ )	TD组( $n=43$ )	$Z/\chi^2$	$P$
移植时年龄(岁)				
<35	38(58.5)	27(62.8)	0.429	0.513
$\geq 35$	17(51.5)	16(37.2)		
性别				
男	29(52.7)	28(65.1)	1.522	0.217
女	26(47.3)	15(34.9)		
AL类型				
AML	25(45.5)	25(58.1)	12.806	0.002*
ALL	27(49.1)	8(18.6)		
其他(MAL等)	3(5.5)	10(23.3)		
是否并发aGVHD				
是	34(61.8)	36(83.7)	5.673	0.017*
否	21(38.2)	7(16.3)		
供体与受体关系				
亲缘	52(94.5)	43(100)	0.931	0.335
非亲缘	3(5.5)	0(0)		
HLA匹配				
全相合	25(44.6)	19(44.2)	0.002	0.964
半相合	31(55.4)	24(55.8)		
供体与受体血型				
相同	33(60.0)	32(48.8)	0.765	0.382
不同	22(40.0)	21(51.2)		
粒细胞植入时间(d)	12.00(11.00, 13.00)	12.00(11.00, 15.00)	0.845	0.398
PLT植入时间(d)	13.00(12.00, 15.00)	14.00(12.00, 15.00)	1.594	0.111

\* $P < 0.05$ 。

表 3 非 TD 组、TD 组实验室指标的单因素分析 [n(%)/(x̄±s)/M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

Tab. 3 Univariate analysis of laboratory indicators in the non-TD group and TD group [n(%)/(x̄±s)/M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

项目	非TD组(n=55)	TD组(n=43)	t/Z	P
移植前TSH(mIU/L)	2.25±0.90	2.36±1.07	0.561	0.576
移植前T4(nmol/L)	88.94(81.70, 106.00)	83.90(78.90, 93.73)	1.661	0.097
移植前T3(nmol/L)	1.90(1.66, 2.16)	1.81(1.44, 2.01)	2.016	0.044*
移植前FT4(pmol/L)	14.46(12.89, 16.90)	13.93(12.40, 15.50)	0.992	0.321
移植前FT3(pmol/L)	5.13(4.58, 5.88)	4.93(4.01, 5.29)	2.137	0.033*
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	4.64(3.31, 7.05)	5.52(3.63, 6.78)	0.291	0.771
RBC(×10 <sup>9</sup> /L)	3.42±0.87	3.23±0.83	1.091	0.278
HGB(g/L)	109.87±23.32	104±26.86	0.150	0.253
PLT(×10 <sup>9</sup> /L)	145.00(82.00, 174.00)	103.00(52.75, 164.00)	1.842	0.065
G(mmol/L)	5.00(4.65, 5.65)	5.10(4.70, 5.95)	0.943	0.346
LDH(U/L)	239.00(185.50, 300.00)	254.00(206.50, 319.25)	1.027	0.305
ASL(U/L)	25.50(20.00, 30.00)	24.00(20.00, 39.00)	0.432	0.665
ALT(U/L)	22.50(14.00, 39.00)	16.00(11.00, 38.00)	1.170	0.242
CHOL(mmol/L)	4.41(3.65, 5.16)	3.98(3.09, 4.88)	1.552	0.121
TG(mmol/L)	1.82(1.15, 2.41)	2.01(1.46, 2.81)	1.642	0.104
BUN(mmol/L)	4.30(3.40, 6.50)	4.80(4.00, 6.90)	0.931	0.352
CR(μmol/L)	63.00(56.00, 77.00)	67.00(59.00, 81.00)	1.296	0.195
UA(μmol/L)	331.00(287.00, 418.00)	351.00(252.00, 422.00)	0.039	0.969

\*P < 0.05。

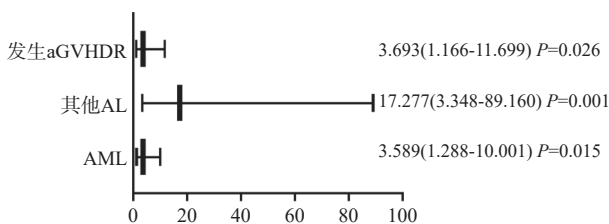


图 2 移植后发生 TD 的危险因素

Fig. 2 Risk factors for developing TD after transplantation

的 AL 患者发生的 TD 的情况及相关影响因素, 显得尤为重要。

本研究共收集了 98 例接受 allo-HSCT 治疗的 AL 患者, 发生甲状腺功能减退(临床甲减、亚临床甲减)22 例(22.4%)。在 2019 年欧洲甲状腺协会在关于免疫重建治疗后甲状腺功能障碍管理有提出<sup>[18]</sup>, allo-HSCT 治疗后亚临床或临床甲状腺功能减退发生在 9%~30% 的病例中, 本研究结果在此范围。本研究 AL 患者接受移植后引起的 TD 的发生率为 43.8%。日本 Akiyama 等<sup>[19]</sup>在接受 allo-HSCT 治疗并存活 100d 以上的 661 例成人患者中, 发现出现甲状腺功能异常的病例 45 例(6.8%), 此外印度 Cherian 等<sup>[20]</sup>、Cima 等<sup>[21]</sup>、Medinger 等<sup>[8]</sup>研究发现造血干细胞移植后甲状腺功能异常的发生率分别为 15.9%、35.7%、27.8%,

都低于本研究。奥地利 Zubarovskaya 等<sup>[22]</sup>对 97 例接受 HSCT 后的 ALL 患者进行了长达 10 a 和 15 a 随访, 发现移植术后出现功能性甲状腺疾病累积发生率为 50%、60%, 高于本研究。移植术后引起的 TD 发病率不同, 可能与地域、纳入数据量、入组或排除条件及随访时间不同相关, 但上述研究都表明甲状腺功能减退症是移植术后最常见的甲状腺疾病。

甲状腺受累可表现为早发型或晚发型调节障碍。Lebbink 等<sup>[23]</sup>发现甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进在 HSCT 后 3 个月非常罕见。本研究单纯抗体升高的甲状腺功能异常发生在移植术后 100 d 内, 且多数为一过性, 可能与术后免疫重建相关。有报道示亚临床甲状腺功能减退多在移植术 3 月后出现, 与本研究结果相似<sup>[24]</sup>。

冯秋等<sup>[25]</sup>对接受 HSCT 治疗的 51 例患者进行统计学分析, 甲状腺功能异常组的 FT3、FT4 水平较甲状腺功能正常组低, 与本研究相似。国内外对接受 allo-HSCT 治疗后引起 TD 的其他血生化指标资料相关因素分析研究几乎无报道, 可能与是回顾性研究有关, 治疗过程中伴随着疾病的缓解及控制, 并发症的预防, 血清学指标可能存在无分析的意义。

有研究表明,不管是前瞻性研究,还是回顾性研究,供体来源不是移植后发生 TD 的危险因素<sup>[26]</sup>,且供体与移植后结局不相关<sup>[27-28]</sup>,提示无论供体与受体是否为亲缘、HLA 匹配是否全相合,可能对移植后的患者 TD 的发生率不会有影响,这与本研究结果相一致。在接受移植后发生甲状腺功能异常的相关因素研究中,多项研究结果是相矛盾的。Medinger 等<sup>[8]</sup>在研究 229 例接受不同治疗方案(骨髓、低强度、基于化疗等)的 allo-HSCT 急性髓系白血病(AML)患者,发现甲状腺功能减退与性别无明显相关性,与年龄负相关( $P=0.045$ )。但 Ataca 等<sup>[29]</sup>对 256 名移植前甲状腺功能检查正常并接受 allo-HSCT 治疗的患者中发现,甲状腺功能障碍是移植后的长期并发症,其中高龄是危险因素之一。有研究表明<sup>[30]</sup>,HSCT 后 TSH 水平的变化与诊断年龄、HSCT 年龄无相关性,与研究结果一致。Felicetti 等<sup>[9]</sup>研究表明移植后发生甲状腺功能障碍的患者女性发病率高于男性( $P < 0.01$ ),而本研究表示移植后 TD 的发生率是男性多于女性,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。考虑到以下因素,普通人群甲状腺疾病有性别差异,然而研究队列中男女比例远远低于一般人口比例,所以表明移植术在 TD 发病中的致病作用比性别更显著。Farhadfar 等<sup>[26]</sup>研究结果表明造血干细胞移植后发生 TD 与血液恶性疾病类型无相关性( $P = 0.246$ ),LEE 等<sup>[24]</sup>发现在移植后 1a 内发生甲状腺功能异常与 AL 类型无关( $P = 0.954$ ),与本研究不一致,考虑与该研究队列中 AML 病例数多相关,必要时应扩大样本量或行前瞻性研究。LEE 等<sup>[24]</sup>的研究也表明移植术后并发 aGVHD 是甲状腺功能异常的危险因素,日本 Mulligan 早在 1987 年的相关研究证实了甲状腺可以成为 GVHD 的靶点,与本研究结果一致。这可能与移植后需长期使用 1 种或多种免疫抑制剂预防 GVHD,同时增加细胞因子风暴发生概率,增加患者自身或供者来源处于沉默状态的自体反应性抗体,从而影响甲状腺功能<sup>[18, 25, 31]</sup>。

目前,接受 allo-HSCT 治疗后引起 TD 的机制尚不明确,可能与疾病本身、免疫重建、长期免疫抑制治疗等因素有关。综上所述,接受 allo-HSCT 治疗后 AL 常常会引起甲状腺激素水平异常,其中甲减、亚甲减最为常见,临床工作中应该定期检测上述指标,加强监测非淋系白血病、并发 aGVHD 的患者的甲功,提前干预,提高患者的疗效、预后。

## [参考文献]

- [1] Sharma R, Jani C. Mapping incidence and mortality of leukemia and its subtypes in 21 world regions in last three decades and projections to 2030[J]. *Annals of Hematology*, 2022, 101(7): 1523-1534.
- [2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *Journal of the National Cancer Center*, 2022, 2(1): 1-9.
- [3] Tang L, Huang Z, Mei H, et al. Immunotherapy in hematologic malignancies: Achievements, challenges and future prospects[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(9): 4043-4081.
- [4] Inamoto Y, Lee S J. Late effects of blood and marrow transplantation[J]. *Haematologica*, 2017, 102(4): 614-625.
- [5] Lawitschka A, Peters C. Long-term effects of myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Current Oncology Reports*, 2018, 20(9): 1-10.
- [6] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅰ)——适应证、预处理方案及供者选择(2014年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8): 775-780.
- [7] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ)——急性移植抗宿主病(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(7): 529-536.
- [8] Medinger M, Zeiter D, Heim D, et al. Hypothyroidism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia Research*, 2017, 58: 43-47.
- [9] Felicetti F, Gatti F, Faraci D, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on thyroid function[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2023, 46(9): 1825-1834.
- [10] 中华医学会内分泌学分会. 《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺疾病的实验室及辅助检查[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(8): 697-702.
- [11] Taylor P N, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *Nature Reviews. Endocrinology*, 2018, 14(5): 301-316.
- [12] Li Y, Teng D, Ba J, et al. Efficacy and safety of long-term

- universal salt iodization on thyroid disorders: Epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China[J]. *Thyroid*, 2020, 30(4): 568–579.
- [13] Wang W, Wang S, Zhang K, et al. Hypothyroidism is associated with clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: Subgroup analysis of China PEACE Study[J]. *Endocrine*, 2021, 74(1): 128–137.
- [14] Brenta G, Nepote A, Barreto A, et al. Low glomerular filtration rate values are associated with higher TSH in an elderly population at high cardiovascular disease risk[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1162626.
- [15] 张鹏程, 罗琴, 杨芳. 血清甲状腺激素和 25-(OH)D<sub>3</sub> 对急性白血病患者化疗疗效的影响 [J]. *中国处方药*, 2019, 17(6): 164–165.
- [16] Paviglianiti A. Endocrine and metabolic disorders after hematopoietic cell transplantation[J]. *Turkish Journal of Haematology: Official Journal of Turkish Society of Haematology*, 2020, 37(2): 111–115.
- [17] Bhatia S, Armenian S H, Landier W. How i monitor long-term and late effects after blood or marrow transplantation[J]. *Blood*, 2017, 130(11): 1302–1314.
- [18] Muller I, Moran C, Lecumberri B, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the management of thyroid dysfunction following immune reconstitution therapy[J]. *European Thyroid Journal*, 2019, 8(4): 173–185.
- [19] Akiyama M, Inamoto K, Katayanagi N, et al. [Clinical features of thyroid dysfunction in adult Japanese after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation][JOL]. [Rinsho ketsueki] The Japanese journal of clinical Hematology, 2022, 63(8): 876–879.
- [20] Cherian K E, Kapoor N, Devasia A J, et al. Endocrine challenges and metabolic profile in recipients of allogeneic haematopoietic stem cell transplant: A cross-sectional study from Southern India[J]. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion*, 2020, 36(3): 484–490.
- [21] Cima L N, Martin S C, Lambrescu I M, et al. Long-term thyroid disorders in pediatric survivors of hematopoietic stem cell transplantation after chemotherapy-only conditioning[J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 2018, 31(8): 869 – 878.
- [22] Zubarovskaya N, Bauer D, Ronceray L, et al. To Lighten the burden of cure: Thyroid disease in long-term survivors after TBI conditioning for paediatric ALL[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2021, 9: 798974.
- [23] Lebbink C A, Bresters D, Tersteeg J P B, et al. Changes in thyroid function parameters 3 months after allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in children[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2023, 188(6): 503–509.
- [24] Lee Y J, Lee H Y, Ahn M B, et al. Thyroid dysfunction in children with leukemia over the first year after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 2018, 31(11): 1241–1247.
- [25] 冯秋, 夏宁, 梁瑜祯. TH1/TH2/TH17 细胞因子与造血干细胞移植术后甲状腺功能的相关性研究 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(11): 1834–1838.
- [26] Farhadfar N, Stan M N, Shah P, et al. Thyroid dysfunction in adult hematopoietic cell transplant survivors: Risks and outcomes[J]. *Bone Marrow Transplantation*, 2018, 53(8): 977–982.
- [27] Wang Y, Wu D P, Liu Q F, et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: Validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants[J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 492–498.
- [28] Srinivasan A, Raffa E, Wall D A, et al. Outcome of haploidentical peripheral blood allografts using post-transplantation cyclophosphamide compared to matched sibling and unrelated donor bone marrow allografts in pediatric patients with hematologic malignancies: A single-center analysis[J]. *Transplantation and Cellular Therapy*, 2022, 28(3): 158. e1–158. e9.
- [29] Ataca Atilla P, Akkus E, Atilla E, et al. Thyroid dysfunctions in adult patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Clinical Transplantation*, 2020, 34(10): 1–10.
- [30] Milenković T, Vujić D, Vuković R, et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents after hematopoietic stem cells transplantation without irradiation[J]. *Vojnosanitetski Pregled*, 2014, 71(12): 1123–1127.
- [31] Pan B, Zhang Y, Sun Y, et al. Deviated balance between Th1 and Th17 cells exacerbates acute graft-versus-host disease in mice[J]. *Cytokine*, 2014, 68(2): 69–75.