

· 论著 ·



黄晓军,教授,博士生导师,北京大学人民医院血液病研究所所长,血液病专家。国家血液系统疾病临床医学研究中心负责人,国家自然科学基金创新研究群体项目负责人,科技部创新团队及教育部创新团队带头人,国家重点学科、国家临床重点专科负责人;兼任亚太血液联盟常委会主任、第四届中国医师协会血液科医师分会会长、第九届中华医学会血液学分会主任委员、美国血液学会国际常委会委员、国际白血病比较研究组织全球委员会委员。

主持国家高技术研究发展计划(863计划)、国家重点研发计划、国家自然科学基金重点项目、国家杰出青年科学基金等国家课题;以通信或第一作者发表SCI论文320余篇,包括*New England Journal of Medicine*、*Lancet Oncology*、*Journal of Clinical Oncology*、*Blood*、*Leukemia*、*Biology of Blood and Bone Marrow Transplantation*等,入选2014—2018年中国高被引学者榜单(医学);移植领域的相关成果被美国、英国骨髓移植协会、美国国家癌症研究所等共28项国际指南或共识引用;荣获国家科学技术进步奖二等奖2项,省部级一等奖4项,何梁何利科学技术与进步奖,吴阶平医药创新奖。

任《中华血液学杂志》总编辑,*British Journal of Haematology* 副主编,*Journal of Hematology and Oncology* 副主编,*Chinese Medical Journal (English)* 副主编,*Annals of Hematology* 高级编委,以及*Blood*、*Bone Marrow Transplantation*、*Blood Reviews* 编委。牵头制定17项指南/共识,培养博士后6名,博士生58名,硕士生10名,北京市拔尖人才2名,科技新星1名。

单倍体相合异基因造血干细胞移植治疗肾上腺脑白质营养不良

陈 瑶^{1,2}, 张晓辉^{1,2}, 许兰平^{1,2}, 刘开彦^{1,2}, 秦 炯³, 杨艳玲⁴, 黄晓军^{1,2△}

(1. 北京大学人民医院血液病研究所,北京 100044; 2. 造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室,北京 100044; 3. 北京大学人民医院儿科,北京 100044; 4. 北京大学第一医院儿科,北京 100034)

[摘要] 目的:X-连锁肾上腺脑白质营养不良(X-linked adrenoleukodystrophy, ALD)是一种严重的遗传性疾病,导致神经系统迅速恶化和过早死亡,异基因造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)仍然是唯一能阻止该疾病神经症状的治疗方法。然而,许多患者缺乏合适的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)匹配相关供体,必须依赖替代供体作为干细胞来源,故本研究探讨采用单倍体相合异基因造血干细胞移植治疗肾上腺脑白质营养不良患儿。**方法:** 2014年12月至2018年12月,8例无HLA完全相合供体的ALD儿童接受了单倍体异基因造血干细胞移植治疗。预处理方案主要用药为马利兰(9.6 mg/kg)、环磷酰胺(200 mg/kg)和氟达拉滨(90 mg/m²),预防移植物抗宿主病的药物包括抗人胸腺细胞免疫球蛋白、环孢菌素A、霉酚酸酯和短疗程甲氨蝶呤。**结果:** 8例患儿均接受父亲来源的单倍体异基因造血干细胞移植治疗。患儿中位年龄为8岁(范围5~12岁),供者中位年龄为36(32~40)岁。干细胞来源采用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)动员的骨髓联合动员后的外周血采集物,总有核细胞中位数为10.89(9.40~12.16)×10⁸/kg, CD34⁺细胞中位数为7.06(0.74~7.80)×10⁶/kg。中性粒细胞植入发生在移植后11 d(范围8~13 d),血小板植入中位时间为移植后10 d(范围8~12 d),所有患儿在植入时均获得完全的供体细胞嵌合。4例患儿患有Ⅱ~Ⅳ级急性移植物

基金项目: 国家自然科学基金(81621001) Supported by National Natural Science Foundation (81621001)

△ Corresponding author's e-mail, huangxiaojun@bjmu.edu.cn

网络出版时间:2019-5-13 14:38:55 网络出版地址:<http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20190509.1009.008.html>

抗宿主病,1例患儿患有慢性移植物抗宿主病,均无重度慢性移植物抗宿主病(*graft-versus-host disease* GVHD)发生。所有患儿中发生2例巨细胞病毒(*cytomegalovirus*,CMV)血症,2例EB病毒(*Epstein-Barr virus*,EBV)血症。总体来看,7例患儿无严重相关移植合并症发生且均生存,1例患儿移植后125 d癫痫后脑痴死亡。**结论:**初步观察表明,采用这种新方案的单倍体异基因干细胞移植能成功地实现ALD患者的完全供体嵌合;根据我们的经验,单倍体相合异基因造血干细胞移植治疗肾上腺脑白质营养不良是安全可行的。

[关键词] 单倍体相合;异基因造血干细胞移植;肾上腺脑白质营养不良;移植物抗宿主病

[中图分类号] R551.3 [文献标志码] A [文章编号] 1671-167X(2019)03-0409-05

doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2019.03.006

Haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for X-linked adrenoleukodystrophy

CHEN Yao^{1,2}, ZHANG Xiao-hui^{1,2}, XU Lan-ping^{1,2}, LIU Kai-yan^{1,2}, QIN Jiong³, YANG Yan-ling⁴, HUANG Xiao-jun^{1,2△}

(1. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China; 2. Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Hematological Diseases, Beijing 100044, China; 3. Department of Pediatrics, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 4. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

ABSTRACT Objective: X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) is a severe inherited disorder leading to rapid neurological deterioration and premature death. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is still the only treatment that halts the neurologic symptoms in ALD. However, many patients lack suitable human leukocyte antigen (HLA) matched related donors and must rely on alternative donors for a source of stem cells. The purpose of this study was to explore the outcomes of haploidentical allogeneic stem cell transplantation for ALD patients. **Methods:** Between December 2014 and December 2018, eight children with ALD lacking HLA matched related or unrelated donors were treated with haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The patients received conditioning regimen with busulfan 9.6 mg/kg, cyclophosphamide 200 mg/kg and fludarabine 90 mg/m². *Graft-versus-host disease* (GVHD) prophylaxis consisted of anti-human thymocyte globulin, cyclosporine A, mycophenolate mofetil and short course of methotrexate. **Results:** All the 8 children received allogeneic stem cell transplants from their fathers. The median age of the recipients was 8 (range: 5–12) years. The median age of the donors was 36 (range: 32–40) years. All the recipients received granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilized bone marrow and peripheral blood-derived stem cells. The median number of total mononuclear cells dose and CD34⁺ dose was 10.89 (range: 9.40–12.16) × 10⁸/kg and 7.06 (range: 0.74–7.80) × 10⁶/kg, respectively. Neutrophil engraftment occurred a median of 11 days (range: 8–13 days) after transplantation. Platelet engraftment occurred a median of 10 days (range: 8–12 days) after transplantation. All the patients achieved complete donor chimerism at the time of engraftment. Four patients had grades II–IV acute GVHD and 1 had chronic *graft-versus-host disease*. No severe chronic GVHD occurred. Among all the children, 2 had cytomegalovirus (CMV) DNAemia and 2 Epstein-Barr virus (EBV) DNAemia. Overall, seven of them survived and had no major complications related to transplantation. One died of cerebral hernia after epilepsy 125 days after transplantation. **Conclusion:** The preliminary observation demonstrates that haploidentical allogeneic stem cell transplantation with this novel regimen could successfully achieve full donor chimerism in ALD patients. According to our experience, haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is safe and feasible in the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy.

KEY WORDS Haploidentical; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; X-linked adrenoleukodystrophy; *Graft-versus-host disease*

肾上腺脑白质营养不良(X-linked adrenoleukodystrophy,ALD)是一种主要累及中枢神经系统白质的进展性、遗传性疾病,由于肾上腺脑白质营养不良蛋白功能缺陷,导致极长链脂肪酸在神经组织及肾上腺细胞中沉积。临床特点是中枢白质的髓鞘发育异常或弥漫性损害,其中儿童脑型常在4~8岁起病,直至患儿完全瘫痪,失明或失聪,实验室诊断依据主要包括极长链脂肪酸的水平升高和*ABCD1*突变。本病预后极差,多在15岁内死亡^[1-2],目前仍

缺乏有效的药物治疗。Aubourg等^[3]在1990年报道1例ALD患儿成功接受人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)配型完全相合异基因骨髓移植治疗,此后陆续的研究报道支持异基因造血干细胞移植对ALD患儿治疗有益^[4]。造血干细胞移植治疗肾上腺脑白质营养不良的可能机制在于供者来源单核细胞能够穿过血脑屏障,分化为小胶质细胞,以纠正酶缺乏,从而终止神经系统病变的进展^[4]。

迄今为止,异基因造血干细胞移植治疗是ALD

等一些遗传代谢疾病唯一有效的干预措施。然而,目前许多 ALD 患儿缺乏 HLA 完全相合的亲缘或非亲缘供体,而使用单倍体配型相同的亲缘供体,可以使缺乏合适供体的患儿及时获得供者造血干细胞。采用单倍体相合亲缘供者在治疗恶性血液病、重型再生障碍性贫血均获得一系列成功报道^[5-7],主要代表性单倍体相合移植方案包括粒细胞刺激因子联合抗胸腺球蛋白方案、移植后大剂量环磷酰胺方案。异基因造血干细胞植人失败一直是治疗 ALD 为代表的这一类遗传代谢病的主要障碍,植人失败率超过 20%。ALD 这类患儿接受单倍体相合异基因造血干细胞移植,术后能否获得完全供体植人,仍然是各造血干细胞移植中心面对的巨大挑战。自 2014 年以来,北京大学人民医院血液病研究所基于粒细胞刺激因子联合抗胸腺球蛋白方案,研究探讨了单倍体相合亲缘间异基因造血干细胞移植在 ALD 患儿治疗中的安全性及可行性,本文回顾性分析了北京大学人民医院血液病研究所治疗的 8 例 ALD 患儿接受异基因造血干细胞移植的相关资料,报道如下。

1 资料与方法

1.1 入选患者

本研究纳入 2014 年 12 月至 2018 年 12 月在北京大学人民医院接受异基因造血干细胞移植的 ALD 患儿。ALD 的诊断标准是基于升高的空腹血浆极长链脂肪酸和 *ABCD1* 基因突变^[8]。本文报道的 8 例确诊 ALD 病例均来自北京大学第一医院和北京大学人民医院儿科,推荐进行异基因造血干细胞移植。供体选择原则:使用非携带者匹配的同胞供体、相同的匹配的脐血(中间分辨率分型为 6/6)或相同的匹配的非亲缘供体(高分辨率分型为 10/10)。如果未检索到 HLA 配型完全相合亲缘及非亲缘供体,选用 HLA 配型单倍体相同父亲供体。本文对这 8 例患儿接受单倍体配型相合亲缘间异基因造血干细胞移植的临床资料进行分析。

1.2 预处理方案

参考文献[9]报道的方案,具体内容如下:静脉注射马利兰 $3.2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,移植前第 8 天至第 6 天共 3 d,总剂量 $9.6 \text{ mg}/\text{kg}$;氟达拉滨每天 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$,移植前第 6 天至第 4 天共 3 d,总剂量 $90 \text{ mg}/\text{m}^2$;环磷酰胺 $50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,移植前第 5 天至第 2 天共 4 d,总剂量 $200 \text{ mg}/\text{kg}$ 。对所有单倍体配型相合的受试者给予静脉输注抗人胸腺细胞免疫球蛋白(anti-human thymocyte globulin, ATG) $2.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,

移植前第 5 天至第 2 天,总剂量 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ 。

1.3 供者干细胞动员、采集

全部供者予粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 皮下注射,连续 5 d。供者于第 4 天采集骨髓血,于第 5 天用 Cobe Spectra 血细胞分离机(美国 Terumo BCT 公司)或 CS-3000 plus 血细胞分离机(美国 Baxter 公司)分离采集外周血干细胞。

1.4 干细胞输注

全部病例均采用 G-CSF 动员的骨髓联合外周血干细胞移植,采集好的供者骨髓及外周血干细胞直接经中心静脉回输。

1.5 移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的预防及移植早期细胞因子支持治疗

GVHD 预防全部采用环孢素 A(ciclosporin A, CsA)、霉酚酸酯(mycophenolate, MMF)及短程甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)方案。即 CsA 从移植前第 9 天开始, CsA $2.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 血药浓度控制在 $150 \sim 250 \mu\text{g}/\text{L}$, 移植后 100 d 开始减量, 180 d 至 270 d 停用; MTX $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ (移植后第 1 天), $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ (移植后第 3、5 和 11 天); MMF $1.0 \text{ g}/\text{d}$, 移植前第 9 天开始, 移植后 30 d 减量, 45 ~ 60 d 停用。移植早期细胞因子支持治疗:全部患儿移植后第 6 天开始给予 G-CSF $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 粒细胞植入后停用。

1.6 植入鉴定及监测

移植后 1 个月、6 个月、1 年定期进行 DNA 指纹图监测,采用短串联重复基因位点的 DNA 测序分析对造血重建后患者行供受者嵌合体检测,供者成分在 95.0% 以上定义为完全供者植人。

1.7 相关诊断定义

(1) 粒细胞及血小板植人定义:连续 3 天中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 为白细胞植人。脱离血小板输注 7 d, 血小板 $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 为血小板植人。(2) 急性 GVHD 及慢性 GVHD:诊断及分级参照文献[10], 分别对皮肤(皮疹范围)、胃肠(每日腹泻量多少)、肝脏(总胆红素水平)主要受损器官进行分级,然后依据各个器官受损分级程度进行总体分级,分为 I ~ IV 级,其中 III ~ IV 级急性 GVHD 为重度 GVHD;慢性 GVHD 按美国国立卫生研究院分级^[11]。(3) 巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)血症及 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)血症:血浆中 CMV-DNA > 1000 拷贝/mL, 连续 2 次定义为 CMV 血症^[12]; 血浆中 EBV-DNA > 500 拷贝/mL, 连续 2 次定义为 EBV 血症^[13]。

2 结果

2.1 临床资料

8 例患儿的年龄中位数为 8(5~12)岁,其中 5 例患儿因家族史筛查发现并确诊为 ALD, 尚未出现神经系统症状, 另外 3 例均为有神经系统症状者, 临床表现包括言语迟钝, 行走不利, 听力、视力下降, 癫痫发作。均采用父亲供者, 单倍体 HLA 配型 3/6 位点相合 7 例, 5/6 位点相合 1 例, 供者经筛查均为健康供者, 中位年龄为 36(32~40)岁。干细胞来源采用 G-CSF 动员的骨髓联合外周血采集物, 总有核细胞中位数为 $10.89 (9.40 \sim 12.16) \times 10^8 / \text{kg}$, CD34⁺ 细胞中位数为 $7.06 (0.74 \sim 7.80) \times 10^6 / \text{kg}$ 。

2.2 造血重建、急慢性 GVHD 及其他主要移植相关并发症

移植后中性粒细胞植入中位时间为 11(9~13)d, 血小板植入中位时间为 10(8~12)d。8 例患儿中 4 例发生 II~IV 急性 GVHD, 其中 2 例发生了重度急性 GVHD, 临床表现累及皮肤及肠道, 经治疗均获得好转, 无急性 GVHD 相关性死亡; 8 例患儿中 1 例发生慢性轻度 GVHD, 均无重度慢性 GVHD 发生。所有患儿中发生 2 例 CMV 血症, 2 例 EBV 血症。

2.3 生存及预后

截至到 2019 年 2 月 1 日, 7 例(87.5%)患儿获得无事件生存, 随访中位时间 263(65~1511)d; 1 例移植前有症状患儿, 移植后 120 d 出现癫痫, 125 d 继发脑疝死亡。所有 8 例患儿在移植后 1 个月均获得完全供者型, 生存大于 1 年的 3 例患儿随访期间 DAN 指纹图均为完全供者型。

3 讨论

ALD 患儿目前缺乏有效的药物治疗, 预后极差, 而异基因造血干细胞移植是唯一有效的干预措施。由于 ALD 这一类先天性疾病患儿在移植前从未接受过放化疗治疗, 因此他们比恶性肿瘤儿童可能更容易发生移植排斥。早期文献报道单倍体相合造血干细胞移植结果, 26 例骨髓移植患者中只有 9 例(34.6%)最终存活^[14]。最新研究报道了 9 例 ALD 行单倍体相合移植, 采用移植后环磷酰胺方案, 仍然只有 4 例(44.4%)患者首次移植获得完全供者植入, 3 例(33.3%)混合嵌合经二次挽救移植治疗获得供者植入, 2 例(22.2%)原发植入失败^[15]。可以看出, 采用移植后环磷酰胺方案的单倍体移植治疗这类疾病仍然存在大于 20% 的植入失

败率。

同样, 我们注意到在造血干细胞移植前的预处理方案中单纯增加环磷酰胺剂量仍然不能获得满意的植入率: 67% 接受高剂量环磷酰胺($240 \sim 260 \text{ mg/kg}$)的患者获得完全植入, 而接受 200 mg/kg 环磷酰胺的患者中植入率仅为 53%^[16]。本次报道中在马利兰、环磷酰胺的预处理过程增加了氟达拉滨, 作为嘌呤类似物, 氟达拉滨对淋巴细胞增殖具有明显的抑制作用。在 $90 \sim 125 \text{ mg/m}^2$ 的剂量范围内, 这种药物几乎没有表现出髓外毒性^[17~18]。接受马利兰(9.6 mg/kg)、环磷酰胺(200 mg/kg)和较小剂量的氟达拉滨(总剂量 90 mg/m^2)预处理方案后, 所有 8 名患儿均迅速地获得了完全供者植入, 目前有 3 例患儿随访时间超过 1 年仍保持完全供者植入状态。

本次报道的单倍体相合异基因造血干细胞移植具有显著的低毒性和高植入率, 初步随访的数据显示供者嵌合体的水平是稳定和持久的。当然, 需要进一步长期的随访和广泛的神经认知研究来确定移植治疗对该疾病自然病史的影响及疗效。造血干细胞移植技术需要进一步考虑如何促进中枢神经系统中供者来源的小胶质细胞快速重建, 从而短时间内实现疾病稳定。

我们在这里报告了使用马利兰、环磷酰胺和氟达拉滨的新预处理方案。目前的数据表明: (1) 该预处理方案允许所有患者持续的完全供体嵌合; (2) 单倍体相合亲缘供体很容易获得, 这可以减少诊断和移植之间的时间间隔, 从而发挥移植治疗的积极结果; (3) 急性和慢性移植物抗宿主病和主要移植相关事件是可控的, 总体生存率令人鼓舞。根据我们的初步观察结果, 单倍体相合异基因造血干细胞移植治疗肾上腺脑白质营养不良是安全可行的, 移植的长期疗效还需要进一步随访观察。

参考文献

- Igarashi M, Schaumburg HH, Powers J, et al. Fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy [J]. *J Neurochem*, 1976, 26(4): 851~860.
- Mahmood A, Dubey P, Moser HW, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes [J]. *Pediatr Transplant*, 2005, 9 (Suppl 7): 55~62.
- Aubourg P, Blanche S, Jambaque I, et al. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation [J]. *N Engl J Med*, 1990, 322(26): 1860~1866.
- Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, et al. Survival analysis of hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(8): 687~692.
- Wang Y, Chang YJ, Xu LP, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? [J]. *Blood*, 2014, 124(6): 843~850.
- Xu LP, Xu ZL, Wang FR, et al. Unmanipulated haploidentical

- transplantation conditioning with busulfan, cyclophosphamide and anti-thymoglobulin for adult severe aplastic anaemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(2): 188–192.
- [7] Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, et al. T-cell-replete HLA-haploididentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(10): 1310–1316.
- [8] Kühl JS, Kupper J, Baqué H, et al. Potential risks to stable long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with cerebral X-linked adrenoleukodystrophy [J]. JAMA Netw Open, 2018, 1(3): e180769.
- [9] Chen Y, Xu LP, Zhang XH, et al. Busulfan, fludarabine, and cyclophosphamide (BFC) conditioning allowed stable engraftment after haplo-identical allogeneic stem cell transplantation in children with adrenoleukodystrophy and mucopolysaccharidosis [J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(6): 770–773.
- [10] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading [J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6): 825–828.
- [11] Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(8): 1343–1359.
- [12] 赵晓甦,刘代红,许兰平,等.异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒肺炎临床特点分析[J].北京大学学报(医学版),2009,41(5):548–553.
- [13] 许兰平,刘代红,刘开彦,等.利妥昔单抗治疗异基因造血干细胞移植后EB病毒感染的疗效和安全性[J].中华内科杂志,2012,51(12):966–970.
- [14] Peters C, Shapiro EG, Anderson J, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploididentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group [J]. Blood, 1998, 91(7): 2601–2608.
- [15] Fernandes JF, Bonfim C, Kerbawy FR, et al. Haploididentical bone marrow transplantation with post transplant cyclophosphamide for patients with X-linked adrenoleukodystrophy: a suitable choice in an urgent situation [J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(4): 392–399.
- [16] Souillet G, Guffon N, Maire I, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated hematopoietic stem cell sources [J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 31(12): 1105–1117.
- [17] Chun HG, Leyland-Jones B, Cheson BD. Fludarabine phosphate: a synthetic purine antimetabolite with significant activity against lymphoid malignancies [J]. J Clin Oncol, 1991, 9(1): 175–188.
- [18] Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy [J]. Blood, 1998, 92(4): 1165–1171.

(2019-03-11 收稿)

(本文编辑:刘淑萍)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《北京大学学报(医学版)》获奖情况

2019年我们迎来了《北京大学学报(医学版)》(原《北京医学院学报》《北京医科大学学报》)60华诞,60年的辛勤耕耘,使学报收获了丰硕的成果。

在这60年里,学报曾先后荣获“全国优秀科技期刊”二等奖、三等奖,2003—2006年连续4届荣获了“百种中国杰出学术期刊”,2009年荣获“全国高校科技期刊优秀编辑质量奖”,2010—2016年度多次荣获“中国科技论文在线优秀期刊”一等奖,2013—2016年连续4年荣获“中国国际影响力优秀学术期刊”。

国家科技部为提升中国科技期刊的整体水平,提出了打造精品科技期刊的概念,自2000年起,先后立项进行了“中国精品科技期刊战略研究”和“中国科技期刊服务与保障系统”的研究工作,基于此,中国科学技术信息研究所建立了中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价系统,该综合评价系统2008年公布了首届“中国精品科技期刊”名单,2011、2014、2017年分别公布了第二、第三和第四届“中国精品科技期刊”和“国际化精品科技期刊”名单。《北京大学学报(医学版)》连续4届入选“中国精品科技期刊”,即“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊。

2004年《北京大学学报(医学版)》在教育部科学技术司举办的全国高校优秀科技期刊评比中荣获一等奖,2006、

2008、2010、2012、2014年分别荣获教育部科学技术司第一、第二、第三、第四、第五届“中国高校精品科技期刊”,作为该项评优活动的延续,2016年起由中国高校科技期刊研究会组织对高校期刊进行评选,“中国高校杰出·百佳·优秀科技期刊”将每两年遴选1次,《北京大学学报(医学版)》2016和2018年度连续两届获得“中国高校杰出科技期刊”。



(本刊编辑部)