

论著·临床研究

脐血总有核细胞数对脐血移植疗效的影响

刘莎 郝文革 黄永兰 孙新

(广州市妇女儿童医疗中心造血干细胞移植中心, 广东 广州 510180)

【摘要】目的 探讨脐血总有核细胞(TNC)剂量对脐血移植疗效的影响。**方法** 34例血液病患者接受脐血移植,按照输注平均脐血总TNC数分为3组:TNC $>10 \times 10^7/\text{kg}$ 组7例、 $10 \times 10^7/\text{kg} > \text{TNC} \geq 7 \times 10^7/\text{kg}$ 组9例、TNC $<7 \times 10^7/\text{kg}$ 组18例。评估3组患儿造血干细胞植入、排斥、移植疗效。**结果** TNC $>10 \times 10^7/\text{kg}$ 组7例,均获得长期稳定植入,平均中性粒细胞计数(ANC) $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ 时间为14.8(12~20)d,PLT $>50 \times 10^9/\text{L}$ 时间为52.3(26~86)d,处于无病存活状态。 $10 \times 10^7/\text{kg} > \text{TNC} \geq 7 \times 10^7/\text{kg}$ 组9例,7例获得植入,平均ANC $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ 时间为16.4(11~30)d,PLT $>50 \times 10^9/\text{L}$ 时间为63.7(34~140)d;4例获得长期稳定植入,无病存活;2例重型 β -地中海贫血患者植入后出现排斥,恢复自身造血;1例植入后死亡;1例移植后早期死亡。TNC $<7 \times 10^7/\text{kg}$ 组18例,16例获得植入,平均ANC $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ 时间为19.5(10~29)d,PLT $>50 \times 10^9/\text{L}$ 时间为70.1(47~116)d;8例长期稳定植入,无病存活;2例重型 β -地中海贫血患者在植入后出现移植排斥,自身造血功能恢复;6例植入后死亡;2例未植入。**结论** 脐血TNC剂量是影响脐血移植中造血干细胞植入时间和嵌合状态的重要因素。增加输注的TNC细胞数可提高脐血移植成功率。

[中国当代儿科杂志,2010,12(7):551-556]

【关键词】 脐血移植;造血干细胞;植入;儿童

【中图分类号】 R457 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2010)07-0551-06

Influence of total nucleated cell dose on the efficacy of cord blood transplantation

LIU Sha, HAO Wen-Ge, HUANG Yong-Lan, SUN Xin. Hematopoietic Stem Cell Transplant Center, Guangzhou Women and Children Medical Center, Guangzhou 510180, China (Sun X, Email: doctorsunxin@hotmail.com)

Abstract: Objective To study the influence of cord blood total nucleated cell (TNC) dose on the efficacy of cord blood transplantation in children. **Methods** Thirty-four children with hematological disease received cord blood transplantation. They were assigned to 3 groups according to the infused TNC dose: TNC $>10 \times 10^7/\text{kg}$ ($n=7$), $10 \times 10^7/\text{kg} > \text{TNC} \geq 7 \times 10^7/\text{kg}$ ($n=9$) and TNC $<7 \times 10^7/\text{kg}$ ($n=18$). The rates of graft and rejection of hematopoietic stem cells and the efficacy of transplantation were examined in the three groups. **Results** All 7 children in the group infused with TNC $>10 \times 10^7/\text{kg}$ got a long-term stable engraftment. The median time of absolute neutrophil count $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ was 14.8 days (range 12-20 days) and platelets $>50 \times 10^9/\text{L}$ was 52.3 days (range 26-86 days). They survived in a disease-free state. Of the 9 children in the group infused with TNC between $10 \times 10^7/\text{kg}$ and $7 \times 10^7/\text{kg}$, 7 got engraftment. The median time of absolute neutrophil count $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ was 16.4 days (range 11-30 days) and platelets $>50 \times 10^9/\text{L}$ was 63.7 days (range 34-140 days). Four children got a long-term stable engraftment and survived in a disease-free state. Two children with beta-thalassemia major had secondary rejection after engraftment and autologous hematopoietic recovery. One child died after engraftment and one child died in the early period after transplantation. Of the 18 children in the group infused with TNC $<7 \times 10^7/\text{kg}$, 16 children got engraftment. The median time of absolute neutrophil count $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ was 19.5 days (range 10-29 days) and platelets $>50 \times 10^9/\text{L}$ was 70.1 days (range 41-116 days). Eight children had a long-term stable engraftment and survived in a disease-free state. Two children with beta-thalassemia major had secondary rejection after engraftment and autologous hematopoietic recovery. Six children died after engraftment. Two children had graft failure. **Conclusions** TNC dose is an important influencing factor for hematopoietic stem cell engraftment in cord blood transplantation. An increased TNC dose may improve the success of cord blood transplantation.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (7):551-556]

Key words: Cord blood transplantation; Hematopoietic stem cell; Engraftment; Child

[收稿日期]2009-07-13;[修回日期]2010-02-12

[作者简介]刘莎,女,大学,主治医师。

[通信作者]孙新,主任医师。

造血干细胞移植是治疗多种血液病的有效治疗手段。既往多采用骨髓移植,随着血细胞分离技术的发展和脐血库的建立,外周血造血干细胞移植和脐血移植的例数也越来越多。自1988年世界首例脐血移植成功,各国相继开展了脐血移植治疗恶性和非恶性血液病。随着脐血库的建立和移植相关技术的进步,近年来国际上脐血移植的例数有了显著的增长,使脐血成为重要的造血干细胞来源之一。脐血的有核细胞和CD34⁺细胞数有限,对于脐血移植后的造血重建存在影响,因而限制了其应用于体重较大的儿童和成人。我院自1996年起建立脐血库,并于1998年5月开始应用非血缘及同胞脐血移植治疗小儿血液病,现就脐血的有核细胞和CD34⁺细胞数对移植疗效的影响做一初步探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

34例患者中,男19例,女15例;平均年龄7.2(1.3~17.1)岁,平均体重22.8(10.0~52.5)kg。急性淋巴细胞性白血病(acute lymphocyte leukemia, ALL)5例,其中第1次完全缓解(complete remission, CR1)2例(例6、例9),均为高危患者(诊断时外周血白细胞计数 $>50 \times 10^9/L$)^[1];第2次完全缓解(CR2)2例;另1例患者为第4次完全缓解(CR4),3次复发均为中枢神经系统白血病(central nerve system leukemia, CNSL)。急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)7例,完全缓解(CR1)6例,未缓解1例。难治性慢性重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)1例。重型 β -地中海贫血21例,按Pesaro分度^[2]分为I-III度,I度4例,II度15例,III度2例。脐血来源中,同胞脐血20例,非血缘相关脐血14例。3例白血病患者(例19、20、30)进行双份脐血移植,3例重型 β -地中海贫血患者(例27、32、34)接受同一供者脐血及骨髓联合移植。例29为重型 β -地中海贫血患者,进行同胞脐血和母亲骨髓间充质干细胞联合移植。

1.2 供受者性别、HLA匹配、ABO血型情况

34例患者中,供受者性别相同14例(3例输注双份脐血者供受者性别均相同),性别不同20例;HLA全相合15例,HLA1个位点不合8例,HLA2个位点不合11例;3例输入2份脐血,HLA位点不合数分别为0/1,1/1,1/2。供受者ABO血型相合14例;不合20例,其中主要不合7例,次要不合8例(1例双份脐血供/受者为O, O/AB),主、次要均

不合3例,2例双份脐血移植供/受者血型分别为A、AB/B和O、A/O。

1.3 预处理方案、输入有核细胞及CD34⁺细胞数量、粒-巨噬细胞集落形成单位

34例患者除1例(SAA)选用含全淋巴结照射(total lymphoid irradiation, TLI)的预处理方案外,其余患者全部选用白消安(busulfan, Bu)、环磷酰胺(cyclophosphamide, Cy)、抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)为主的方案,即每天Bu 4 mg/kg,移植前第9天~第6天;Cy 50 mg/kg,移植前第5天~第2天;ATG 30 mg/kg,移植前第4天~第2天。前期均采用Bu + Cy + ATG方案。后期白血病患者采用羟基脲(hydroxyurea, Hu) + 阿糖胞苷(cytarabine, AraC) + 甲环亚硝脲(MeCC-NU) + Bu + Cy + ATG方案;重型 β -地中海贫血患者采用移植前3个月开始高剂量输血维持Hb $\geq 150 g/L$,去铁胺减轻铁负荷,Hu + 氟达拉滨(fludarabine) + Bu + Cy + ATG方案。34例患者平均输入总有核细胞(total nucleated cell, TNC)7.50(1.19~16.30) $\times 10^7/kg$,CD34⁺细胞4.07(0.62~27.66) $\times 10^5/kg$,粒-巨噬细胞集落形成单位(colony forming units-granulocyte-macrophage, CFU-GM)5.43(0.57~17.02) $\times 10^4/kg$ 。

1.4 脐血来源、复温及输注

脐血有14例来自非血缘供者,均由我院承建的广州脐血库提供。20例同胞脐血是在患者母亲再次怀孕时,经产前诊断确定胎儿为正常儿或地贫杂合子并做HLA配型了解供受者间HLA匹配程度,当患者母亲足月正常分娩时收集同胞脐血,并按脐血库建立的标准操作方法处理后,置-196℃液氮保存。

脐血输注前,用42℃水浴快速复温,由中心静脉快速输入。复温后常规检测TNC、CD34⁺细胞数、CFU-GM,锥虫蓝拒染色计算细胞活率。

1.5 急性移植抗宿主病及肝静脉栓塞综合征的预防

自-5 d开始静脉24 h持续注射环孢霉素A(cyclosporin A, CSA)每天3~5 mg/kg预防急性移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD),病情允许后改为口服,定期监测其血药浓度,使其维持在有效范围。静脉滴注前列腺素E1每小时2~3 $\mu g/kg$ 预防肝静脉栓塞综合征(hepatic veno-occlusive disease, HVOD),至移植后30 d。

1.6 支持治疗

移植后5 d起,注射粒细胞集落刺激因子(granu-

locyte-colony stimulating factor, G-CSF)每天 10 μg/kg,必要时联合应用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF),直至白细胞计数连续3 d 超过 $2.0 \times 10^9/L$ 时开始减量或停用。当血红蛋白 $< 80\text{ g/L}$ 、血小板 (PLT) $< 20 \times 10^9/L$ 或临床有出血症状时输注红细胞及血小板。

1.7 植入证据检测

当患者中性粒细胞计数 (absolute neutrophil count, ANC) $> 0.5 \times 10^9/L$ 3 d 后认为获得植入,根据供受者之间性别、血型、HLA 配型的不同,选用检测 β-地中海贫血基因、性染色体的转变、ABO 血型转换、HLA-A/B/DR 位点分型、DNA 短串联重复序列分析进行鉴定。

表 1 供受者 HLA 不合位点、预处理方案及输注细胞数、造血重建及预后 (TNC $> 10 \times 10^7/kg$ 组)

例号	HLA 不合位点	预处理方案	TNC ($\times 10^7/kg$)	CD34 ⁺ ($\times 10^5/kg$)	CFU-GM ($\times 10^4/kg$)	ANC 恢复至 $0.5 \times 10^9/L$ 的时间(d)	PLT 恢复至 $50 \times 10^9/L$ 的时间(d)	预后
1	0	Bu + Cy + ATG	16.30	10.30	9.00	+15	+60	无病存活
3	2	Bu + Cy + ATG	15.88	27.66	5.74	+13	+26	1 年时复发, 化疗后达 CR, 无病存 活
11	2	Hu + Fludara + Bu + Cy + ATG	12.06	2.05	10.98	+17	+50	无病存活
21	2	Hu + Fludara + Bu + Cy + ATG	14.60	1.30	17.02	+12	+39	无病存活
22	2	Hu + Fludara + Bu + Cy + ATG	15.60	1.03	9.51	+14	+58	无病存活
30	1 及 2	Hu + AraC + MeCCNU + Bu + Cy + ATG	4.14 + 7.00	3.51 + 2.59	10.96 + 5.38	+20	+86	无病存活
33	2	Hu + AraC + MeCCNU + Bu + Cy + ATG	10.75	3.51	5.48	+13	+47	无病存活

表 2 供受者 HLA 不合位点、预处理方案及输注细胞数、造血重建及预后 ($10 \times 10^7/kg > TNC \geq 7 \times 10^7/kg$ 组)

例号	HLA 不合位点	预处理方案	TNC ($\times 10^7/kg$)	CD34 ⁺ ($\times 10^5/kg$)	CFU-GM ($\times 10^4/kg$)	ANC 恢复至 $0.5 \times 10^9/L$ 的时间(d)	PLT 恢复至 $50 \times 10^9/L$ 的时间(d)	预后
2	0	Bu + Cy + ATG	8.18	6.81	5.46	+30	+60	恢复自体造血
4	1	Bu + Cy + ATG	7.11	4.78	7.16	+13	+140	无病存活
5	1	TLI + Cy + ATG	7.79	5.07	8.03	未植活	-	+45 d 死亡
9	1	Bu + Cy + ATG	7.72	3.57	5.71	+17	+46	无病存活
24	1	Hu + Fludara + Bu + Cy + ATG	8.93	1.25	1.52	+16	+42	无病存活
25	2	Hu + AraC + MeCCNU + Bu + Cy + ATG	7.35	4.45	2.50	+11	+34	+90 d 死亡
26	2	Hu + Fludara + Bu + Cy + ATG	7.33	0.95	3.87	+14	+88	恢复自体造血
27	0	Hu + 6TG + Fludara + Bu + Cy + ATG	7.88	4.48	1.20	+14	+36	无病存活
28	0	Hu + 6TG + Fludara + Bu + Cy + ATG	7.00	3.08	3.68	不能评价	-	+12 d 死亡

2 结果

2.1 造血重建

本组病例有 30 例患者获得植入,植入率 88.2%,其中 19 例患者为长期稳定植入。依据输入有核细胞数可分为 3 组,其中 TNC $> 10 \times 10^7/kg$ 组 7 例(例 1、3、11、21、22、30、33),平均 ANC $> 0.5 \times 10^9/L$ 时间为 14.8(12~20)d,PLT $> 50 \times 10^9/L$ 时间为 52.3(26~86)d,7 例均获得长期稳定植入,处于无病存活状态(表 1)。 $10 \times 10^7/kg > TNC \geq 7 \times 10^7/kg$ 组 9 例(例 2、4、5、9、24、25、26、27、28),7 例获得植入,平均 ANC $> 0.5 \times 10^9/L$ 时间为 16.4(11~30)d,

PLT $> 50 \times 10^9/L$ 时间为 63.7(34~140)d。1 例慢性重型再生障碍性贫血未能植活;1 例(例 28)于移植后早期(12 d)死于严重感染,不能评价植入情况。4 例获得长期稳定植入,无病存活;2 例重型 β-地中海贫血患者植入呈混合嵌合型,移植物被排斥后恢复自身造血;1 例急性淋巴细胞性白血病患者在脐血造血干细胞成功植入后死于严重感染(表 2)。TNC $< 7 \times 10^7/kg$ 组 18 例,16 例获得植入,平均 ANC $> 0.5 \times 10^9/L$ 时间为 19.5(10~29)d,PLT $> 50 \times 10^9/L$ 时间为 70.1(47~116)d(表 3)。8 例长期稳定植入,无病存活,2 例重型 β-地中海贫血患者在植入后出现移植排斥,自身造血功能恢复;6 例植入后死亡。见表 3。

表3 供受者 HLA 不合位点、预处理方案及输注细胞数、造血重建及预后 (TNC <7 × 10⁷/kg 组)

例号	HLA 不合位点	预处理方案	TNC (× 10 ⁷ /kg)	CD34 ⁺ (× 10 ⁵ /kg)	CFU-GM (× 10 ⁴ /kg)	ANC 恢复至 0.5 × 10 ⁹ /L 的 时间(d)	PLT 恢复至 50 × 10 ⁹ /L 的 时间(d)	预后
6	2	Bu + Cy + ATG	4.72	0.90	4.11	+19	+79	无病存活
7	0	Bu + Cy + ATG	4.87	5.65	9.87	+16	+89	无病存活
8	1	Bu + Cy + ATG	4.74	2.28	2.75	+25	-	+43 d 死亡
10	2	Bu + Cy + ATG	5.18	1.24	5.34	+19	-	+110 d 死亡
12	0	Bu + Cy + ATG	6.18	0.93	4.45	+17	+61	无病存活
13	0	Hu + Bu + Cy + ATG	6.02	5.12	3.13	+22	+52	无病存活
14	0	Hu + Bu + Cy + ATG	5.03	1.01	2.59	+29	-	恢复自体造血
15	0	Hu + Fludara + Bu + Cy + ATG	3.70	1.86	7.78	+21	+53	无病存活
16	2	Hu + Fludara + Bu + Cy + ATG	6.95	2.67	1.78	+27, +31 d 后下降	-	+75 d 死亡
17	2	Hu + Fludara + Bu + Cy + ATG	6.12	5.15	3.38	未植入	-	再障,恢复 自体造血
18	0	Hu + Fludara + Bu + Cy + ATG	3.63	2.00	1.70	未植入	-	恢复自体造 血,再次骨 髓移植成功
19	1 及 1	Bu + Cy + ATG	3.05 + 3.07	6.01 + 1.57	2.50 + 0.78	+14	-	+101 d 死亡
20	0 及 1	Hu + Ara-c + Bu + Cy + MeCCNU + ATG	3.58 + 1.82	4.19 + 1.66	1.86 + 0.92	+20	+52	无病存活
23	1	Hu + Fludara + Bu + Cy + ATG	4.70	0.70	1.90	+23	+82	无病存活
29	0	Hu + Fludara + Bu + Cy + ATG	4.56	1.17	5.35	+23	-	恢复自体造血
31	1	Hu + AraC + MeCCNU + Bu + Cy + ATG	5.55	6.29	7.30	+15	-	+103 d 死亡
32	0	Hu + Fludara + Bu + Cy + ATG	4.55	1.02	3.32	+18	+116	无病存活
34	0	Hu + Fludara + Bu + Cy + ATG	1.19	0.62	0.57	+10	-	+87 d 死亡

2.2 合并症

2.2.1 预处理的不良反应 全部患者均于首次使用 ATG 后 6~8 h 时出现局部或全身荨麻疹、程度不等的寒战及发热(体温 39.5~40.6℃);12 例出现轻度腹泻,16 例发生口腔溃疡,经对症处理后多于移植前恢复。

2.2.2 急性 GVHD 30 例患者中,I 度急性 GVHD 8 例,II 度急性 GVHD 7 例,III 度急性 GVHD 1 例,IV 度急性 GVHD 1 例。经用甲泼尼松龙、泼尼松、麦考霉酚酸酯等治疗后得到缓解或控制。

2.2.3 出血性膀胱炎 14 例患者发生出血性膀胱炎(hemorrhagic cystitis, HC),III 度 HC 8 例,II 度 HC 2 例,I 度 HC 4 例,多数发生于移植 1 个月以后。经碱化尿液、应用前列腺素 E1 及对症治疗后多可治愈。有 8 例使用雌激素治疗,取得一定疗效。3 例死亡。

2.2.4 HVOD 3 例出现 HVOD,发生于移植后 80 d,经停用肝功能损害药物、应用前列腺素 E₁ 及利尿、护肝药物、对症支持治疗后,症状逐步得到控制。

2.2.5 感染 14 例患者发生巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染,1 例表现为间质性肺炎,其余 13 例均为病毒血症,除 5 例死于其他移植相关并

发症外,其余 9 例患者经更昔洛韦和/或膦甲酸钠治疗后得到控制。真菌感染 4 例,应用二性霉素 B 治疗有效;细菌感染 6 例,多数未能查到病原体,抗感染治疗有效;感染部位有中心静脉插管感染 2 例、支气管炎 2 例、肺炎 9 例、腹膜炎 2 例,舌和颌下软组织蜂窝织炎 1 例、脓毒败血症 2 例,发热原因不明但综合治疗有效 10 例次。单纯疱疹病毒感染 2 例、水痘带状疱疹病毒感染 2 例。甲沟炎 1 例。

2.2.6 其他情况 发生颅内出血 4 例,合并消化道出血 3 例,经积极抢救后 2 例得到控制,2 例死亡。

2.3 预后

9 例患者死亡。其中 1 例为慢性重型再生障碍性贫血。12 例白血病患者死亡 5 例,均死于移植后 110 d 内,死亡原因多为移植相关合并症,如感染、GVHD、出血等;7 例存活病例 1 例在移植后 1 年时复发,经化疗达完全缓解,化疗疗程结束后处于无病存活状态,其余 6 例无病存活,暂未发现其他远期并发症。重型 β-地中海贫血患者有 3 例死亡,1 例于移植后早期死于严重感染;1 例脐血造血干细胞在植入后迅速下降,死于感染及出血;1 例脐血获得成功植入,但在移植后早期即出现严重的颅内出血,经积极抢救无效死亡。

3 讨论

自1988年Gluckman等率先开展脐血移植以来,世界各地脐血移植的例数日益增多,尤其在 日本、欧洲等地区,脐血移植已广泛应用于治疗儿童及成人白血病、地中海贫血等恶性及非恶性血液病。脐血移植的优点在于:(1)能较快获得 HLA 相合程度不等的造血干细胞源;(2)急慢性 GVHD 发生率 低、程度轻;(3)能耐受 HLA 不相合的移植。但是受单份脐血细胞数的限制,脐血移植多用于治疗儿 童血液病,而对于体重较大的儿童及成人进行脐血 移植则有一定困难。另外由于造血细胞指数较低, 造血恢复延迟,尤其血小板恢复延迟,发生感染、出 血的几率增加,移植早期的相关死亡率增加。Rocha 等^[3]分析了541例急性白血病患者采用非血缘供者 脐血移植(unrelated cord blood transplantation, UCBT)、去除T细胞非血缘供者骨髓移植(T cell-depleted unrelated bone marrow transplantation, T-UBMT)、非血缘供者骨髓移植的疗效(UBMT)。结果 发现和UBMT相比,UCBT造血恢复延迟、100 d内 移植相关死亡率高、急性移植物抗宿主病发生率低。 T-UBMT患者急性移植物抗宿主病发生率下降的同 时,复发率升高。UCBT与UBMT两组的复发率相 近。慢性移植物抗宿主病在UCBT、T-UBMT发生 率降低的同时,T-UBMT患者总的死亡率较高。脐 血移植有核细胞重建时间与输入的有核细胞数及 疾病类型相关,同HLA相合程度不相关^[4]。脐血 移植有核细胞和CD34⁺细胞数较高者能获得较好 的疗效。Gluckman等^[5]认为脐血TNC $>3.7 \times 10^7/\text{kg}$ 时粒 细胞恢复较快。Kurtzberg等^[6]报告较高的TNC $>5.1 \times 10^7/\text{kg}$ 明显改善中性粒细胞和血小板的植 入,而输注脐血TNC $\leq 2.5 \times 10^7/\text{kg}$ 者植入率较低 且较慢,存活率明显降低,建议儿童恶性血液病 患者接受造血干细胞移植时TNC应大于 $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ 。脐血TNC最低不能少于 $1.5 \times 10^7/\text{kg}$,以缩短造血恢复 时间和提高植入率^[7]。脐血CD34⁺细胞 $\geq 2.3 \sim 2.5 \times 10^5/\text{kg}$ 可改善脐血移植存活率^[8-9]。本组病 例脐血移植输入细胞中位数为TNC $7.50 \times 10^7/\text{kg}$, CD34⁺细胞 $4.07 \times 10^5/\text{kg}$,植入率达88.2%。未植 入4例中1例输入TNC $3.63 \times 10^7/\text{kg}$,低于 $3.7 \times 10^7/\text{kg}$,与文献报道相符。本研究中TNC $>10 \times 10^7/\text{kg}$ 组平均达到ANC $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ 、PLT $>50 \times 10^9/\text{L}$ 时间均早于另2组,长期稳定植入及无病存

活率也均好于另2组,也与文献相符。

有文献报道,可通过扩增使脐血有核细胞数增 加^[10],但此方法目前已不再应用。也有学者报道可 通过输注双份或多份脐血增加有核细胞数量^[11]。 采用脐血与骨髓、脐血与外周血造血干细胞、脐血 与间充质干细胞混合移植增加输入的造血干细胞 数量,从而促使脐血造血干细胞更快植入,减少患 者造血恢复前感染和出血的发生率,提高脐血移植 的植入率和存活率^[12-13]。对体重较大儿童和成人, 双份或多份脐血移植或脐血加骨髓移植解决了脐 血有核细胞、CD34⁺细胞数不足的问题,从而提高 造血干细胞的植入率,使脐血移植的成功率得到改 善。本组细胞数较低的病例有3例白血病患者采 用双份脐血移植,使TNC达到 $4.4 \sim 11.14 \times 10^7/\text{kg}$; 3例重型 β 地中海贫血患者采用同胞脐血加骨髓联合 移植,使TNC达到 $4.6 \sim 8.29 \times 10^7/\text{kg}$,造血干细胞 均获得植入。

本研究非血缘供者脐血移植14例中移植失败 7例,失败原因可能和预处理方案、病种、移植前疾 病状态及移植后并发症等多因素有关。如例5为 SAA患者,移植前用雄激素、654-2、再障生血片、 ATG等治疗2年未达缓解,曾多次输红细胞、血小 板,并曾在未做预处理情况下输注脐血两次。例8 和例19均为合并严重感染和GVHD,导致多器官功 能衰竭死亡。例9、例25和例31均为移植后出现 出血性膀胱炎及严重感染死亡。

Lucarelli等^[2]在分析造血干细胞移植治疗重型 β -地中海贫血患者的疗效后认为重型 β -地中海贫 血患者接受造血干细胞移植治疗的效果与移植前 患者的疾病状态,即临床分度(主要依据有无规则 使用铁螯合剂去铁、肝脏肿大、肝脏纤维化)密切 相关。本研究施行同胞脐血移植治疗的20例患者 中17例获得植入,其中12例患者为长期稳定植 入,5例在植入后发生排斥。而移植失败的8例患 者按Pesaro分度2例为III度地中海贫血患者,肝 脾明显肿大,肝纤维化明显,结果导致移植失败, 提示临床医生应重视患者在常规治疗过程中接受 正规的输血和铁螯合剂的治疗,维持较理想的临 床分度,尽可能降低今后接受造血干细胞移植的 危险因素的问题。另外输入的脐血造血细胞指数 较低,使得输注脐血后植入困难,在植入后发生移 植排斥,是导致失败的重要原因^[8,14]。脐血加骨 髓移植有助于解决脐血移植造血细胞指数低所 致的植入困难及易被排斥的问题。

[参 考 文 献]

[1] 顾龙君, 孙桂香. 小儿急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第二次修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(5): 305-307.

[2] Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia with bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2001, 28: S11-S13.

[3] Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, Peters C, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia[J]. Blood, 2001, 97(10): 2962-2971.

[4] 廖灿, 刘斌, 黄以宁, 许遵鹏, 辜少玲, 吴韶清, 等. 54例非亲缘脐血造血干细胞移植回顾分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2005, 13(2): 240-244.

[5] Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors: Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group[J]. N Engl J Med, 1997, 337(6): 373-381.

[6] Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, Wagner JE, Baxter-Lowe LA, Wall D, et al. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies[J]. Blood, 2008, 112(10): 4318-4327.

[7] Gluckman E. Hematopoietic stem-cell transplants using umbilical-cord blood[J]. N Engl J Med, 2001, 344(24): 1860-1861.

[8] Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, Baker KS, Blazar BR, Eide C, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival[J]. Blood, 2002, 100(5): 1611-1618.

[9] Styczynski J, Cheung YK, Garvin J, Savage DG, Billote GB, Harrison L, et al. Outcomes of unrelated cord blood transplantation in pediatric recipients [J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 34(2), 129-136.

[10] Shpall EJ, Quinones R, Giller R, Zeng C, Baron AE, Jones RB, et al. Transplantation of ex vivo expanded cord blood[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2002, 8(7): 368-376.

[11] 廖灿, 杨昕, 许遵鹏, 陈劲松, 黄以宁, 刘斌, 等. 多份脐血移植13例回顾性分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2004, 12(3): 274 - 277

[12] Goussetis E, Peristeri J, Kitra V, Kattamis A, Petropoulos D, Pappasotiriou I, et al. Combined umbilical cord blood and bone marrow transplantation in the treatment of beta-thalassemia major[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2000, 17(4): 307-314.

[13] Magro E, Regidor C, Cabrera R, Sanjuán I, Forés R, García-Marco J, et al. Early hematopoietic recovery after single unit unrelated cord blood transplantation in adults supported by co-infusion of mobilized stem cells from a third party donor[J]. Haematologica, 2006, 91(5): 640-648.

[14] Rocha V, Gluckman E. Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors [J]. Br J Haematol, 2009, 147(2): 262-274.

(本文编辑:王庆红)