

论著·临床研究

脐血移植治疗37例儿童恶性血液病的 临床研究—单中心经验

栾佐 唐湘凤 吴南海 徐世侠 章波 王凯 杜宏

(海军总医院儿科, 北京 100048)

[摘要] **目的** 探讨脐血造血干细胞移植(UCBT)治疗儿童恶性血液病的疗效。**方法** 回顾性分析接受UCBT的37例恶性血液病患儿的临床资料,包括急性淋巴细胞性白血病14例,急性髓细胞性白血病9例,幼年粒单细胞白血病5例,慢性粒细胞白血病和骨髓增生异常综合征各3例,急性混合型白血病2例,淋巴瘤肉瘤性白血病1例。其中34例非血缘相关,3例血缘相关。HLA配型6/6相合5例,5/6相合12例,4/6相合11例,3/6相合9例。移植中位年龄5.7岁,中位体重20 kg。**结果** 中性粒细胞和血小板植入中位天数分别是12 d和25 d,植入率分别为95%和78%。中性粒细胞植入率与CD34⁺细胞数呈正相关($P=0.011$)。血小板植入率与CD34⁺细胞数和有核细胞数均有关(分别 $P=0.001$ 、 0.014)。急性移植物抗宿主病(GVHD)的发生率为49%,慢性GVHD为11%。随访中位时间54个月,5年移植相关病死率、总生存率和无病生存率分别为27%、57%和41%。**结论** 脐血移植是快速获得的造血干细胞来源之一,为恶性疾病患儿争取了治疗时间。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 714-719]

[关键词] 脐血移植; 恶性血液病; 儿童

Clinical effect of umbilical cord blood transplantation in 37 pediatric patients with hematologic malignancies: a single-center experience

LUAN Zuo, TANG Xiang-Feng, WU Nan-Hai, XU Shi-Xia, ZHANG Bo, WANG Kai, DU Hong. Department of Pediatrics, Navy General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100048, China (Luan Z, Email: luanzuo@yahoo.com)

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect of umbilical cord blood transplantation (UCBT) in children with hematologic malignancies. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 37 pediatric patients with hematologic malignancies that consisted of 14 cases of acute lymphocyte leukemia, 9 cases of acute myeloid leukemia, 5 cases of juvenile myelomonocytic leukemia, 3 cases of chronic myeloid leukemia, 2 cases of acute mixed leukemia, 3 cases of myelodysplastic syndrome, and 1 case of lymphosarcomatous leukemia. Thirty-seven children with hematologic malignancies received UCBT from unrelated donors (34 cases) and related donors (3 cases). Grafts were 6/6 HLA-matched in 5 cases, 5/6 HLA-matched in 12 cases, 4/6 HLA-matched in 11 cases, and 3/6 HLA-matched in 9 cases. Before transplantation, these patients received rabbit antithymocyte globulin-containing conditioning regimen. The myeloablative conditioning regimen was given in 36 cases and the reduced-intensity conditioning regimen in one case. The median age of transplantation was 5.7 years, and the median weight was 20 kg. The grafts that contained a median of 6.2×10^7 total nucleated cells (TNC)/kg and 2.7×10^5 CD34⁺ cells/kg were infused. **Results** The median times to neutrophil engraftment and platelet engraftment were 12 days and 25 days, respectively, and the rates of neutrophil engraftment and platelet engraftment were 95% and 78%, respectively. The rate of neutrophil engraftment was positively correlated with the number of CD34⁺ cells ($P=0.011$), while the rate of platelet engraftment was correlated with the numbers of CD34⁺ cells and TNC ($P=0.001$; $P=0.014$). The incidence rates of acute and chronic graft-versus-host disease were 49% and 11%, respectively. The median follow-up was 54 months. The 5-year transplant-related mortality, overall survival, and disease-free survival were 27%, 57.4% and 41%, respectively. **Conclusions** UCBT is an alternative source of hematopoietic stem cells for patients with hematologic malignancies.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(7): 714-719]

Key words: Umbilical cord blood transplantation; Hematologic malignancy; Child

[收稿日期] 2013-12-16; [接受日期] 2014-03-03

[作者简介] 栾佐, 男, 硕士, 主任医师。

1988年和1993年世界上先后进行了首例同胞和非血缘脐血造血干细胞移植,并获得了成功。之后脐血造血干细胞以其具有搜寻时间短、容易获得、HLA配型要求不高、感染率低和移植物抗宿主病发生率及程度低等特点,对于没有合适人类白细胞抗原(HLA)配型的同胞供者而又需要移植的患者,脐血造血干细胞可以替代非血缘骨髓和外周干细胞,作为造血干细胞来源之一。因此脐血造血干细胞移植(umbilical cord blood transplantation, UCBT)得到了快速发展,尤其为一些因病情特点而急需移植治疗的患儿争取了移植时机。近年来,UCBT在恶性疾病和非恶性疾病中发展速度很快,尤其在我国的国情下,UCBT在儿童中的应用更为广泛。国外已经有大宗报道,脐血移植在儿童恶性疾病治疗中的作用^[1-2],我院于1999年11月至2010年1月对37例儿童恶性疾病患儿进行了单份UCBT治疗,现将这些患儿的临床资料进行回顾性分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1999年11月至2010年1月在我院接受UCBT的恶性疾病患儿37例,其中34例非血缘相关,3例血缘相关。37例患儿中,男25例,女12例,中位年龄5.7岁(1.0~12.0岁),中位体重20 kg(10~56 kg)。移植前行病毒检测:乙型肝炎表面抗原(HBsAg)均呈阴性;丙型肝炎病毒核糖核酸-PCR仅1例为阳性,其余均为阴性;EB病毒(EBV) IgM和巨细胞病毒(CMV) IgM均阴性;仅5例EBV-IgG和3例CMV-IgG为阴性,其余均为阳性。

37例患儿中,急性淋巴细胞性白血病(ALL)患儿14例,急性髓细胞性白血病(AML)患儿9例,幼年粒单细胞白血病(JMML)患儿5例,慢性粒细胞白血病(CML)和骨髓增生异常综合征(MDS)患儿各3例,急性混合型白血病患者2例,淋巴肉瘤性白血病患者1例,见表1。

白血病分型(高危、中危、低危;M分型)依据和预后判别标准(未缓解、部分缓解、完全缓解)见文献^[3-6]。

表1 37例移植患儿一般情况

病种	例数	移植时疾病状态
ALL	14	6例高危CR1(3例婴儿型和3例Ph阳性);3例标危CR2,3例标危CR3,1例标危CR4;1例部分缓解
AML	9	7例CR1(3例M4,包括1例婴儿型;3例M5;1例M2);2例CR2(M5和M4各1例)
JMML	5	1例未缓解(1例为急变期);2例部分缓解(包括急变期和加速期各1例);2例CR(包括缓解期和加速期各1例)
CML	3	1例第1次慢性期;2例急变期后第2次慢性期
MDS	3	CR(2例RA,1例RAEB-T)
急性混合型白血病	2	2例CR1
淋巴肉瘤性白血病	1	CR2

注:ALL:急性淋巴细胞性白血病;AML:急性髓细胞性白血病;JMML:幼年粒单细胞白血病;CML:慢性粒细胞白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;RA:难治性贫血;RAEB-T:难治性贫血伴原始细胞增多在转变中;CR:完全缓解;CR1、CR2、CR3、CR4:分别为第1、2、3、4次完全缓解。

1.2 脐血资料

脐血来源:山东脐血库12份,广东脐血库10份,北京脐血库8份,天津脐血库、四川脐血库和上海脐血库各2份,浙江脐血库1份。34例非血缘相关,3例血缘相关。脐血进行了HLA-A和B位点低分辨检测,HLA-DR位点高分辨检测。HLA配型6/6相合5例,5/6相合12例,4/6相合11例,3/6相合9例。检测乙型和丙型肝炎病毒核糖核酸-PCR均为阴性,CMV-IgM和IgG均阴性。0 d回输脐血有核细胞中位数为6.2(2.6~19.3) × 10⁷/kg, CD34⁺细胞的中位数为2.7(0.3~10.1) × 10⁵/kg。

1.3 预处理方案

根据疾病类型、移植时疾病状态及年龄,选用不同的方案,均加用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG 10 mg/kg,商品名为复宁),36例采用清髓性预处理,包括28例采用白消安[Bu 0.8~1.2 mg/kg,16次]+环磷酰胺(CTX 120~200 mg/kg)为主方案,其中10例加马法兰[包括5例JMML、4例婴儿白血病,1例CML急变期,9例加足叶乙甙,3例加阿糖胞苷;8例采用全身放疗(TBI 12~13.5 Gy,分成4~9次)+CTX(120 mg/kg)+ATG方案(均为ALL)。1例为ALL因严重肝功能损害,采用非清髓性预处理,方案为氟达拉滨(Flu

125 mg/m²) + CTX (60 mg/kg) + TBI (2 Gy)。

1.4 急性移植物抗宿主病预防方案

急性移植物抗宿主病 (GVHD) 的预防采用环孢霉素 A (CsA) 为基础的方案, 2 例仅用 CsA, 13 例加用小剂量甲基强的松龙 (MP), 6 例加用吗替麦考酚酸酯 (MMF), 16 例采用 CsA+MP+MMF。CsA 从移植前 1 d 开始按照每日 3 mg/kg 持续静脉滴注 24 h, 待肠道恢复正常时改口服。使用 CsA 期间, 采用荧光偏振免疫测定法, 每周监测 CsA 血药浓度, 根据结果调整剂量, 使其维持在 200~400 ng/dL, 移植后 180 d, 逐渐减量停药。

1.5 并发症的预防和治疗

给予前列地尔注射液、低分子肝素预防肝静脉闭塞症; 移植前静脉滴注更昔洛韦, 移植后口服阿昔洛韦预防病毒感染, 移植后 WBC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 时采用 RT-PCR 每周监测 CMV 抗原拷贝值, 如 CMV $> 1 \times 10^3$ copies/mL 作为 CMV 病毒复燃依据, 给予更昔洛韦和 (或) 膦甲酸钠。

1.6 支持治疗

预处理同时给予水化、碱化, 回输后予输注丙种球蛋白。酌情予脂肪乳、氨基酸、人血白蛋白等; 当血小板和血红蛋白分别低于 $20 \times 10^9/L$ 和 70 g/L 时输注经 ⁶⁰Co 20 Gy 照射及相应过滤器过滤的机采血小板和红细胞悬液。自移植后 1 d 开始至 WBC $> 10 \times 10^9/L$ 给予粒细胞刺激因子。

1.7 植入证据的检测

移植后 WBC $\geq 2.0 \times 10^9/L$ 时, 采骨髓行如下检测: 对于 HLA 不相合采用分子生物学 PCR-SSO 方法检测不同位点基因分型; 对于不同性别采用性染色体核型分析; 对于 HLA 全相合且同性别者采用荧光标记复合扩增短串联重复 (STR) 位点检测, 供者达 95% 以上为完全嵌合。

1.8 主要观察指标

- (1) 造血重建: 粒系和血小板植入。粒系植入以中性粒细胞绝对值连续 3 d $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 为标准 (确定第 1 天为粒系植入天数); 血小板植入以脱离血小板输注且血小板计数连续 7 d $\geq 20 \times 10^9/L$ 为标准 (确定第 1 天为血小板植入天数)。
- (2) 急性 GVHD 的发生。
- (3) 并发症情况。
- (4) 结果随访及长期生存分析。

1.9 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学分析, 采用秩和检验进行中位值组间数据的分析, 用 Kaplan-Meier 方法进行总生存率分析、以方差分析和 Log-rank 检验对各组进行统计。2 例未植入者进行急性 GVHD 相关分析被排除; 移植后 100 d 内死亡的 10 例病例未纳入慢性 GVHD 的分析。

2 结果

2.1 造血重建

除 2 例外, 35 例粒系均植入, 植入中位时间是 +12 d (+8 d~+35 d), 其中 CD34⁺ 细胞数 $> 2.71 \times 10^5/kg$ 组较 $\leq 2.71 \times 10^5/kg$ 组粒细胞植入时间提前, 分别为 13 d 和 17 d ($P=0.036$), 35 d 植入的累积发生率为 95% (35/37)。8 例患儿在血小板植入前死亡, 血小板植入中位时间是 +25 d (+16~+42 d), 42 d 植入的累积发生率为 78% (29/37)。影响造血重建的变量因素分析见表 2。

2.2 GVHD 的发生情况

在可评估的 35 例患儿中, 17 例 (49%) 发生急性 GVHD, 其中 I~II 度发生率为 37% (13/35), III~IV 度急性 GVHD 发生率为 11% (4/35), 发生 II~IV 度急性 GVHD 的中位时间是 +28 d (+13 d~+104 d)。2 例 IV 度患儿加用 MP 和 CD25 单抗, 未控制, 发病平均年龄为 1.1 岁, 均为 HLA 配型 3 个位点不合者; 3 例发生慢性 GVHD, 其中局限型 2 例, 广泛型 1 例。影响 GVHD 发生的变量因素分析见表 2。

2.3 移植相关其他并发症与治疗

移植相关并发症具体情况见表 3, 可见 28 例发生 CMV 感染, 其发生率高达 76%, 发生中位时间约 26 d, 25 例可控制, 而 3 例进展为间质性肺炎而死亡。秩和检验显示, CMV 感染率与预处理方案无关 ($P=0.672$), 与急性 GVHD 预防方案有关 ($P=0.036$)。

2.4 结果随访及长期生存分析

随访截至 2012 年 11 月, 随访中位时间 54 (34~156) 个月, 现存活 20 例, 包括 1 例移植时合并丙型肝炎和 1 例并发移植后淋巴细胞增殖性疾病 (PTLD) 患儿^[7]。死亡 17 例, 其中 7 例因原发病复发 (3 例 JMML, 1 例高危 ALL, 1 例淋巴

肉瘤性白血病, 2例AML)死亡, 1例部分缓解ALL患儿因发生IV度急性GVHD合并感染死亡, 9例因感染(3例CMV间质性肺炎, 2例霉菌性肺炎, 4例未明病原体)死亡。原发病复发发生的中位时间是6(1.5~8)个月, 复发率为19%(7/37); 移

植相关死亡发生的中位时间是139d(36~457d), 5年的移植相关病死率为27%(10/37)。2年整体生存率(OS)和无病生存率(DFS)分别为75%和58%, 5年OS和DFS分别为57%和41%, Kaplan-Meier生存曲线见图1。

表2 影响不同结果的变量因素的分析

结果	分析变量	不利变量值	P值
中性粒细胞重建	回输的CD34 ⁺ 细胞数	≤ 2.71 × 10 ⁵ /kg	0.011
	有核细胞数		0.256
	HLA配型不合(低分辨)(0或1个不合组与2或3个不合组比较)		0.475
	预处理方案(Bu+CTX组与TBI+CTX组比较)		0.565
血小板重建	回输的CD34 ⁺ 细胞数	≤ 2.71 × 10 ⁵ /kg	0.001
	回输的单个核细胞数	≤ 5.1 × 10 ⁷ /kg	0.014
	HLA配型不合(低分辨)(0或1个不合组与2或3个不合组比较)		0.554
	预处理方案(Bu+CTX组与TBI+CTX组比较)		0.654
I~II度急性GVHD	HLA配型不合(低分辨)(0或1个不合组与2或3个不合组比较)		0.282
	急性GVHD预防方案(CsA组、CsA+MP组与CsA+MP+MMF组比较)		0.865
III~IV度急性GVHD	HLA配型不合(低分辨)(0或1个不合组与2或3个不合组比较)	4/6或3/6	0.022
	急性GVHD预防方案(CsA组、CsA+MP组与CsA+MP+MMF组比较)		0.635
慢性GVHD	急性GVHD的发生	有	0.001
	HLA配型不合(低分辨)(0或1个不合组与2或3个不合组比较)		0.341

表3 移植相关并发症发生情况

并发症	例数	发生率(%)	发生时间(d)	治疗疗效
病毒感染				
巨细胞病毒	28	76	26(12~50)	25例控制, 3例发展为间质性肺炎死亡
EB病毒	6	16	38(25~60)	均控制
水痘-带状疱疹病毒	1	3	56	治疗后13d控制
出血性膀胱炎	5	14	42(34~56)	均控制, 有效中位时间26d(15~79d)
肝静脉闭塞症	2	4	15d、33d	均死亡
神经系统			55(46~86)	3例缓解, 1例脑梗死死亡
环孢素脑病	2	4		
癫痫	1	3		
脑梗死	1	3		
植入综合征	1	3	9	予甲基强的松龙治疗后控制

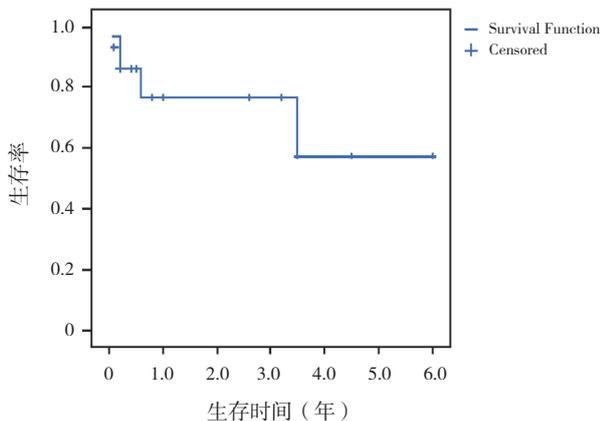


图1 移植后生存曲线分析

3 讨论

与其他来源的造血干细胞相比, 脐血移植植入失败率较高^[8-9], 分析其原因为: 其一, 回输的脐血细胞数低, 尤其是CD34⁺细胞数; 其二, 供受者之间HLA配型不合比例高以及配型方向有关所致^[10-11]。本研究结果显示: 恶性疾病粒系和血小板的植入率分别为95%和78%。粒系和血小板植入率与CD34⁺细胞数有关, 粒系植入率与有核细胞数无关, 但血小板植入率与有核细胞数有关。此结果与其他文献报道相同^[9-12], 不同之处在于植

入率与 HLA 配型不合无关, 原因需要进一步明确。国外相关文献报道, 粒系和血小板植入的中位天数分别为 20 d 和 60 d^[9]。本研究中粒系和血小板植入的中位天数分别是 12 d 和 25 d, 显示本组病例植入时间较快, 这与输入 CD34⁺ 细胞数高成正比, 这也证实了脐血植入与 CD34⁺ 细胞数有关。本研究结果也显示, 粒系与血小板植入率与预处理方案均无关系。因此, 为了提高此类疾病的植入率, 同时减少预处理的毒副作用, 有如下措施, 首先, 加大回输脐血的 CD34⁺ 细胞数; 其次, 在预处理时, 加用如 Flu 等药物来加强免疫抑制^[13], 尽量减少 TBI 的远期毒副作用; 第三, 要尽量提高 HLA 配型的相合程度, 同时选择脐血时需要考虑其方向性^[10-11]; 第四, 可采用输注第三方脐带间充质干细胞具有造血支持性能来纠正脐血移植后移植物排斥现象, 起到了脐血移植后中性粒细胞植入时间提前^[14]。

自脐血应用治疗恶性疾病以来, 因其免疫原性弱, 与非血缘骨髓移植 (UD-BMT) 相比, 非血缘 UCBT (UD-UCBT) 后原发病的复发率和整体生存率一直是学术界的关注热点, Eapen 等^[15]比较了 UD-BMT 和 UD-UCBT 治疗儿童白血病的临床疗效, 得出全相合 UD-BMT 和 UD-UCBT 后的复发率分别为 39.4% 和 19.4%~31.4%, 差异无统计学意义, 且两个位点不合 UD-UCBT 后复发率比 UD-BMT 还低。本研究结果显示, 恶性疾病 UCBT 后复发率为 19%, 与国外资料相当。Shi-Xia^[16]将 UD-UCBT 和 UBMT 治疗儿童恶性疾病进行了 meta 分析, 得出由于 UD-UCBT 后造血恢复延迟, 使其植入失败率和早期 TRM 高, 但因为 UD-UCBT 后 GVHD 发生率低, 故两者长期 EFS 无明显差异。

本研究 CMV 复燃的发生率高, 达 76%, 其中有 3 例发生 CMV 肺炎而死亡, 这与脐血移植后的抗病毒细胞介导的免疫反应的重建和保护能力低有关^[17-19], 因为移植后 CMV 感染与移植物的类型和患儿移植前感染情况有关, 脐血移植后 CMV 感染率、病毒的复制峰值、发展为 CMV 病及感染的时间均较骨髓和外周有所提高和延长, 本研究显示 CMV 感染率与预处理方案无关, 与急性 GVHD 预防方案有关, 提示为了降低急性 GVHD 的发生率, 本研究采用的加强免疫抑制的预防方案, 这样反而增加了 CMV 复燃的几率, 因此为了

降低 CMV 感染率, 将尽量减轻免疫抑制, 同时本组病例 CMV 发生率高也与这组患儿移植前 CMV 血清约 90% 阳性有关。Albano 等^[20]认为移植后 CMV 感染者较没有感染者有较高的排斥率。因此对于脐血移植后, 应该采用更加积极的措施来预防和治疗 CMV 感染, 如采用口服缬更昔洛韦或静脉输注泛昔洛韦或更昔洛韦预防脐血移植后 CMV 感染^[21]。

本组病例移植相关病死率为 37%, 肺部感染是死亡的主要原因, 这同样与 UD-UCBT 后免疫恢复慢^[22], 其次为了促进脐血的植入, 采用骨髓性预处理, 反而增加了感染机会。相关文献报道, UD-UCBT 骨髓性的移植相关病死率为 30%~50%, 而非骨髓性的移植相关病死率为 14%~24%^[23-25]。因此, 选择合适的病种, 应用合理的减低强度的预处理可降低移植相关病死率。

脐血移植也会出现一些少见并发症, 如 1 例 Ph 阳性 ALL 患儿在移植后 92 d 出现 EBV 相关的移植后淋巴增殖性疾病 (PTLD)。文献报道, 脐血移植后 PTLD 的发生率约 12%, 总病死率约 35%^[26]。此例经过积极有效治疗后, 目前仍无病生存。本病例治疗之所以有效, 与及早确诊有很大关系, 因此在临床上, 严格监测移植后 EBV 抗原定量, 尤其对于不能解释的发热和扁桃体淋巴结肿大者, 应警惕 PTLD 的发生。

值得一提的是 1 例移植时合并丙型肝炎患者, 现仍无病存活, 且经移植后现丙型肝炎病毒呈阴性。因为肝炎病毒感染会引起肝脏损伤和免疫功能障碍, 因此对于伴随肝炎病毒阳性患儿, 需要进行造血干细胞移植, 可能会增加移植后非复发病死率, 如发生肝静脉闭塞症及爆发性肝炎。Ramos 等^[27]比较了携带丙型肝炎病毒患者和非携带者进行造血干细胞移植, 两者 1 年的非复发病死率分别为 43% 和 23%, 差异有统计学意义, 对于携带型肝炎病毒患者进行造血干细胞移植有极大的风险。

综上, 脐血是有效的造血干细胞供体来源之一, 在儿童恶性疾病的治疗中有着不能低估的地位, 其原发病的复发率也无明显增加。现随着移植支持治疗的不断改进, 抗感染药物的不断推进, 在降低移植后感染有很好的潜能, 这将大大降低移植相关病死率, 进一步扩大脐血移植在儿童恶

性疾病治疗的作用。

【参 考 文 献】

- [1] Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(22): 1565-1577.
- [2] Gluckman E, Rocha V. Cord blood transplantation for children with acute leukaemia: a Eurocord registry analysis[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2004, 33(3): 271-273.
- [3] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第三次修订草案)[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(5): 392-395.
- [4] 符仁义, 刘玉峰. 儿童血液与肿瘤疾病[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2005: 264-265, 328-336.
- [5] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007: 163-165.
- [6] Chan RJ, Cooper T, Kratz CP, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia: a report from the 2nd International JMML Symposium[J]. *Leuk Res*, 2009, 33(3): 355-362.
- [7] 唐湘凤, 栾佐, 吴南海, 等. 无关脐血移植后淋巴增殖性疾病病例报道[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(4): 315-316.
- [8] Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, et al. Results of the Cord Blood Transplantation Study(COBLT): Clinical outcomes of 193 unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with malignant conditions[J]. *Blood*, 2008, 112(10): 4318-4327.
- [9] Diaz MA, Gonzalez-Vicent M, Ramirez M, et al. Allogeneic cord blood transplantation in children with hematological malignancies: a long-term follow-up single-center study[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 26(4): 165-174.
- [10] Stevens CE, Carrier C, Carpenter C, et al. HLA mismatch direction in cord blood transplantation: impact on outcome and implications for cord blood unit selection[J]. *Blood*, 2011, 118(14): 3969-3978.
- [11] Kanda J, Atsuta Y, Wake A, et al. Impact of the Direction of HLA mismatch on transplantation outcomes in single unrelated cord blood transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(2): 247-254.
- [12] 刘莎, 郝文革, 黄永兰, 等. 脐血总有核细胞数对脐血移植疗效的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(7): 551-556.
- [13] Sanz J, Boluda JC, Martin C, et al. Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with hematological malignancy using busulfan, thiotepa, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(10): 1287-1293.
- [14] Lee SH, Lee MW, Yoo KH, et al. Co-transplantation of third-party umbilical cord blood-derived MSCs promotes engraftment in children undergoing unrelated umbilical cord blood transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(8): 1040-1045.
- [15] Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study[J]. *Lancet*, 2007, 396(9577): 1947-1954.
- [16] Shi-Xia X, Xian-Hua T, Xiang-Feng T. Unrelated umbilical cord blood transplantation and unrelated bone marrow transplantation in children with hematological disease: a meta-analysis[J]. *Pediatr Transplant*, 2009, 13(3): 278-284.
- [17] Szabolcs P, Cairo MS. Unrelated umbilical cord blood transplantation and immune reconstitution[J]. *Semin Hematol*, 2010, 47(1): 22-36.
- [18] Tomonari A, Iseki T, Ooi J, et al. Cytomegalovirus infection following unrelated cord blood transplantation for adult patients: a single institute experience in Japan[J]. *Br J Haematol*. 2003 121(2): 304-311.
- [19] Merindol N, Salem Fourati I, Brito RM, et al. Reconstitution of protective immune responses against cytomegalovirus and varicella zoster virus does not require disease development in pediatric recipients of umbilical cord blood transplantation[J]. *J Immunol*, 2012, 189(10): 5016-5028.
- [20] Albano MS, Taylor P, Pass RF, et al. Umbilical cord blood transplantation and cytomegalovirus: posttransplantation infection and donor screening[J]. *Blood*, 2006, 108(13): 4275-4282.
- [21] Montesinos P, Sanz J, Cantero S, et al. Incidence, risk factors, and outcome of cytomegalovirus infection and disease in patients receiving prophylaxis with oral valganciclovir or intravenous ganciclovir after umbilical cord blood transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(6): 730-740.
- [22] Brown JA, Boussiotis VA. Umbilical cord blood transplantation: basic biology and clinical challenges to immune reconstitution[J]. *Clin Immunol*, 2008, 127(3): 286-297.
- [23] Ebihara Y, Takahashi S, Mochizukia S, et al. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning regimen in adolescent and young adult patients with hematologic malignancies: a single institute analysis[J]. *Leuk Res*, 2012, 36(2): 128-131.
- [24] Rocha V, Kabbara N, Ionescu I, et al. Pediatric related and unrelated cord blood transplantation for malignant diseases[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 44(10): 653-659.
- [25] Bradley MB, Satwani P, Baldinger L, et al. Reduced intensity allogeneic umbilical cord blood transplantation in children and adolescent recipients with malignant and non-malignant diseases[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 40(7): 621-631.
- [26] Jeon TY, Kim JH, Eo H, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in children: manifestations in hematopoietic cell recipients in comparison with liver recipients[J]. *Radiology*, 2010, 257(2): 490-497.
- [27] Ramos CA, Saliba RM, de Padua L, et al. Impact of hepatitis C virus seropositivity on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies[J]. *Haematologica*, 2009, 94(2): 249-257.

(本文编辑: 万静)