

论著·临床研究

单倍体造血干细胞联合第三方脐血移植 治疗慢性肉芽肿临床研究

唐湘凤¹ 卢伟¹ 井远方¹ 黄友章² 吴南海¹ 栾佐¹

(中国人民解放军总医院第六医学中心 1. 儿科; 2. 血液科实验室, 北京 100048)

[摘要] **目的** 探讨单倍体造血干细胞(haplo-HSC)联合第三方脐血(tpCB)移植治疗X连锁慢性肉芽肿(X-CGD)的临床疗效。**方法** 2014年4月至2018年3月我院收治26例男性X-CGD患儿,采用haplo-HSC联合tpCB移植治疗,移植中位年龄3.5岁,供者25例为父亲,1例为姑姑。HLA配型5/6相合9例,4/6相合12例,3/6相合5例。清髓性预处理方案选用白消安/环磷酰胺/氟达拉滨/抗胸腺球蛋白;预防急性移植抗宿主病(aGVHD)采用环孢素A和吗替麦考酚酯。于移植第1天分别输注单倍体骨髓造血干细胞和tpCB,移植第2天输注单倍体外周造血干细胞,回输单倍体总有核细胞中位数为 $14.6 \times 10^8/\text{kg}$ 体重,CD34⁺细胞中位数为 $5.9 \times 10^6/\text{kg}$ 体重,CD3⁺细胞中位数为 $2.1 \times 10^8/\text{kg}$ 体重。**结果** 中性粒细胞和血小板植入中位数分别是移植后12 d和23 d。移植后30 d为供者型完全嵌合,其中25例为单倍体,1例为脐血。无1例发生原发性植入失败和植入功能不良,1例发生继发性植入失败。NADPH氧化酶活力于移植后1个月均恢复正常。I~II度aGVHD发生率达35%,III~IV度达15%,1例出现慢性GVHD(cGVHD,皮肤局限性),予激素未进展。随访6~52个月,存活25例,其中24例为无病存活(23例不伴cGVHD,1例伴慢性局限性皮肤排异),NADPH氧化酶活性均恢复正常,1例发生继发性植入失败但仍存活;1例于移植后16个月死于病毒性间质性肺炎。5年的EFS率和OS率分别为 $81\% \pm 12\%$ 和 $89\% \pm 10\%$ 。**结论** haplo-HSC联合tpCB是治疗儿童X-CGD的有效方法之一。
[中国当代儿科杂志, 2019, 21(6): 552-557]

[关键词] 慢性肉芽肿;单倍体造血干细胞;脐血;移植;儿童

A clinical study of haploid hematopoietic stem cells combined with third-party umbilical cord blood transplantation in the treatment of chronic granulomatous disease

TANG Xiang-Feng, LU Wei, JING Yuan-Fang, HUANG You-Zhang, WU Nan-Hai, LUAN Zuo. Department of Pediatrics, Sixth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China (Email: m18600317816@163.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of haploid hematopoietic stem cells (haplo-HSC) combined with third-party umbilical cord blood (tpCB) transplantation in the treatment of X-linked chronic granulomatous disease (X-CGD). **Methods** The clinical data of 26 boys with X-CGD were retrospectively analyzed who were admitted to the Sixth Medical Center of PLA General Hospital between April 2014 and March 2018. All the patients were treated with haplo-HSC combined with tpCB transplantation. The median age of the patients was 3.5 years. The donor was the father in 25 cases and an aunt in 1 case. Transplantation was 5/6 HLA-matched in 9 cases, 4/6 in 12 cases, and 3/6 in 5 cases. The patients received busulfan, cyclophosphamide, fludarabine, or anti-thymocyte globulin for myeloablative preconditioning. Cyclosporine A and mycophenolate mofetil were used for prevention of acute graft-versus-host disease (aGVHD). Then the patients were treated with haploid bone marrow hematopoietic stem cells combined with tpCB transplantation on day 1 and haploid peripheral hematopoietic stem cells on day 2. The counts of median donor total nucleated cells, CD34⁺ cells, and CD3⁺ cells were $14.6 \times 10^8/\text{kg}$, $5.86 \times 10^6/\text{kg}$, and $2.13 \times 10^8/\text{kg}$ respectively. **Results** The median time to neutrophil and platelet engraftment was 12 and 23 days after transplantation respectively. Full donor hematopoietic chimerism was observed on day 30. Twenty-five cases were from haplo-HSC

[收稿日期] 2018-11-14; [接受日期] 2019-05-05

[作者简介] 唐湘凤,女,硕士,副主任医师。Email: m18600317816@163.com。

and 1 was from cord blood. No primary implant failure and implant dysfunction occurred, and secondary implant failure occurred in one case. The NADPH oxidase activity returned to normal one month after transplantation. The incidence of grade I-II aGVHD and grade III-IV aGVHD was 35% and 15% respectively. Chronic GVHD (cGVHD) of the skin occurred in one case, and no progression was observed after steroid administration. During the follow-up period of 6-51 months, 25 patients survived, of whom 24 were disease-free (23 patients without cGVHD and 1 with cGVHD of the skin) and NADPH oxidase activity returned to normal; one patient developed secondary implant failure but survived; one patient died of viral interstitial pneumonia 16 months after transplantation. The 5-year event-free survival rate and overall survival rate were 81%±12% and 89%±10% respectively. **Conclusions** Haplo-HSC combined with tpCB transplantation is one of the effective methods for the treatment of X-CGD in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(6): 552-557]

Key words: Chronic granulomatous disease; Haploid hematopoietic stem cell; Cord blood; Transplantation; Child

慢性肉芽肿 (chronic granulomatous disease, CGD) 是一类基因突变引起免疫细胞中的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶活性显著降低的原发性免疫缺陷病 (primary immunodeficiency disease, PID), 导致免疫细胞吞噬微生物后, 不能有效地杀灭过氧化氢酶阳性菌, 导致患者对葡萄糖球菌、沙门菌等细菌和曲霉菌等真菌易感性增高。患儿幼年起病, 表现为长期不愈或反复发作的慢性感染及炎症反应失调所致肉芽肿形成。此病于 1954 年首次被提出, 遗传方式有 X 连锁、常染色体隐性和常染色体显性遗传, 其中 X 连锁慢性肉芽肿 (X-CGD) 占 60%~70%, 常发病更早。通常生后第一年发病者比婴儿期以后发病者预后更差。近年来, 随着抗生素, 尤其抗真菌药物的应用, CGD 预后有很大改善, 但并非根治方法, 目前异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是根治 CGD 的方法之一^[1-3]。CGD 患儿通常是携带感染行 allo-HSCT, 为了提高成功率, 需要造血免疫快速重建, 因此采用单倍体造血干细胞 (haploidentical hematopoietic stem cell, haplo-HSC) 移植可达到此效果。为了促进植入, 降低移植后排异, 本研究采用 haplo-HSC 联合第三方脐血 (the third-party cord blood, tpCB) 移植治疗, 现回顾性分析我科于 2014 年 4 月至 2018 年 3 月采取 haplo-HSC 联合 tpCB 移植治疗 26 例 X-CGD 患儿的临床资料, 现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 4 月至 2018 年 3 月于解放军总医院第六医学中心接受 haplo-HSC 联合 tpCB 移植

治疗的 X-CGD 患儿 26 例为研究对象, 均为男性, 移植中位年龄为 3.5 (0.8~7.5) 岁。所有患儿通过检测 NADPH 氧化酶活性 (荧光法) 及基因突变 (高通量测序法) 来明确诊断, 其中 25 例显示 CYBB 基因突变 (24 例来源于母亲, 1 例为自发突变), 1 例显示 CYBA 基因突变 (父母携带)。所有患儿均有反复严重感染病史, 表现在淋巴结、肺部、肠道和肛周, 23 例有不同程度的结核菌感染, 其中 3 例有肺结核; 7 例病人因患重症肺炎入住 ICU 治疗, 其中 3 例曾行呼吸机辅助呼吸; 10 例患儿因有淋巴结或肛周脓肿病灶行外科手术处理。患儿父母均签署移植相关同意书。

1.2 供者资料

所有患儿均无人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 全相合同胞, 25 例供者来自父亲, 1 例来自姑姑。供者年龄 <45 周岁, 优选 HLA 配型相合点位数多者; 若 HLA 配型相合点位数相同, 优选与受者血型相同者; 若 HLA 配型相合点位数相同, 但是供受者血型不同, 优选健康父亲^[4]。排除: (1) 乙型肝炎病毒表面抗原阳性; (2) 丙型肝炎病毒抗体阳性; (3) 艾滋病病毒抗体阳性; (4) 梅毒试验阳性; (5) 有精神心理障碍性疾病; (6) 有风湿病及心脑血管疾病。供受者之间的 HLA-A 位点、B 位点和 DRB1 位点高分辨中, 5/6 相合 9 例, 4/6 相合 12 例, 3/6 相合 5 例。血型全相合 12 例, 主要不合 6 例, 次要不合 5 例, 血型主次要均不合 3 例。所有供者从移植前 3 d 开始连续 5 d 按照每日 5~10 μg/kg 体重皮下注射重组人粒细胞刺激因子 (G-CSF)。造血干细胞移植分两天进行, 第 1 天回输单倍体骨髓造血干细胞和 tpCB, 第 2 天回输单倍体外周造血干细胞。对供受者间血型主 / 次不合及主次均不合者, 骨髓进行去红细胞和 / 或去血浆处理, 回输骨

髓和外周血单个核细胞比例为1:1~1.5,回输总有核细胞数为 $14.6(6.1\sim 17.1) \times 10^8/\text{kg}$ 体重,CD34⁺细胞数为 $5.9(3.6\sim 8.7) \times 10^6/\text{kg}$ 体重,CD3⁺细胞数为 $2.1(1.8\sim 2.8) \times 10^8/\text{kg}$ 体重。移植第1天回输骨髓前4h,予输注tpCB细胞,脐血HLA-A、B和DRB1高分辨中,5/6相合5例,4/6相合17例,3/6相合4例。回输的单个核细胞数为 $8.2(6.3\sim 11.3) \times 10^7/\text{kg}$ 体重,CD34⁺细胞数为 $3.8(2.1\sim 6.8) \times 10^5/\text{kg}$ 体重。

1.3 移植方案

均采用清髓性预处理方案,选用白消安(每日3.2~4.4 mg/kg体重,4d)/环磷酰胺(每日50 mg/kg体重,4d)/氟达拉滨(每日40 mg/kg体重,3d)/抗胸腺球蛋白(每日2.5 mg/kg体重,4d)。采用环孢素A和吗替麦考酚酯预防急性移植物抗宿主病(acute graft versus host disease, aGVHD),环孢素A从移植前3d开始按照每日2.5 mg/kg体重持续24h静脉滴注,采用荧光偏振免疫测定法,每周监测血药浓度,稳态浓度维持在200~250 ng/dL,待肠道恢复正常时改口服,血药谷浓度维持在120~150 ng/dL,持续至移植后1年,无排异发生开始减量,直至半年内减停;吗替麦考酚酯从移植前11d开始按照每日25~30 mg/kg体重分三次口服,待粒细胞植入后减量,移植后28d停用。所有患儿均在百级层流病房接受预处理直至中性粒细胞绝对值(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$,从预处理开始给予水化、碱化、止吐、保肝、护心、保护黏膜和预防感染;移植前静脉滴注更昔洛韦,移植后口服阿昔洛韦预防巨细胞病毒(CMV)感染;给予前列地尔和低分子肝素预防肝静脉闭塞症(VOD)。移植后定期输注人血免疫丙种球蛋白;酌情给予脂肪乳、氨基酸、人血白蛋白等;当血小板 $\leq 20 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 $\leq 70 \text{ g/L}$ 时,分别输注辐照机采血小板和红细胞悬液;自移植后5d开始予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)至白细胞计数上升至 $>10 \times 10^9/\text{L}$ 。

1.4 移植证据的检测

移植后当白细胞计数 $\geq 2.0 \times 10^9/\text{L}$ 时采骨髓行检测: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FISH检测鉴定。

1.5 主要观察指标

(1)造血重建:包括粒系、巨核系细胞植入和植入失败。粒系细胞植入以外周血ANC连续3d $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 为标准(确定第1天为植入天数);巨核系细胞植入是指血小板脱离输注,其计数连续7d $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 为标准(确定第1天为植入天数)。植入失败分原发性和继发性两种,其中原发性植入失败是指移植后28d外周血ANC仍未植入,供者型嵌合率 $<95\%$;继发性植入失败是指植入后ANC再次 $<0.5 \times 10^9/\text{L}$,供者型嵌合率 $<95\%$,需要排除因GVHD所致;植入功能不良是指完全供者型嵌合情况下,ANC $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ 和血小板 $<20 \times 10^9/\text{L}$ 持续2周;(2)原发病评估:包括检测NADPH酶的活力和突变基因的恢复情况;(3)预处理相关毒性:是指由于预处理所致毒性;(4)GVHD发生情况:包括aGVHD和慢性GVHD(cGVHD),aGVHD是指移植后100d以内发生的排异,cGVHD是指移植后100d以后发生的排异;(5)并发症情况;(6)结果随访及长期生存分析:包括无事件生存(event-free survival, EFS)是指通过造血干细胞移植治疗后有效且无病存活;整体生存(overall survival, OS)是指从移植时间到最后随访时间仍存活;移植相关死亡(transplantation related mortality, TRM)是指非疾病进展而死亡;早期死亡是指移植后60d以内的死亡。

1.6 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以中位数(范围)表示,计数资料以百分率(%)表示。采用Kaplan-Meier方法进行生存分析。

2 结果

2.1 造血重建

26例患儿中性粒细胞和血小板全部植入,植入率均为100%,未发生1例原发性植入失败。ANC $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 和血小板 $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 的天数分别为移植后12(11~18)d和23(9~65)d,其中1例脐血植入者,中性粒细胞和血小板植入天数分别为移植后13d和65d。移植后当WBC

$\geq 2 \times 10^9/L$ 时, 抽骨髓进行性染色体 FISH 检测或 PCR-SSO 方法检测不同位点基因分型, 均为完全供者型嵌合, 其中 25 例为单倍体, 1 例为脐血。定期行嵌合检测, 22 例均为稳定型完全供者型嵌合 (包括 1 例脐血植入者), 血型持续为供者型; 4 例于移植后 4 (3~6) 个月嵌合率降至 80%~90%, 予停环孢素 A 和 / 或供者干细胞回输, 3 例恢复完全供者嵌合, 1 例于移植后 8 个月发生继发性植入失败。未发生 1 例植入功能不良。

2.2 原发病评估

26 例患儿 NADPH 酶活力于移植后 1 个月均恢复正常, 其中 25 例持续维持在正常水平 (包括 1 例于移植后 16 个月死亡的患儿), 于移植后 8 个月发生继发性植入失败 1 例者, NADPH 酶活力至缺陷水平。所有患儿的基因突变均于移植后 2 个月恢复正常, 其中 25 例患儿未再出现基因突变 (包括 1 例于移植后 16 个月死亡的患儿), 发生继发性植入失败的 1 例患儿基因突变再次显现。

2.3 预处理相关毒性

所有患儿均按计划完成预处理, 有出现恶心、呕吐的患儿, 经对症治疗后均缓解; 12 例出现黏膜炎, 对症处理后控制。无患儿出现心脏和肾脏毒性, 有 10 例出现丙氨酸氨基转移酶增高, 予保肝治疗后降至正常, 无 1 例 VOD 发生。

2.4 GVHD 的发生和治疗情况

I ~ II 度 aGVHD 发生率达 35% (9/26), 给予甲基泼尼松龙治疗后控制; III ~ IV 度 aGVHD 达 15% (4/26), 予甲基泼尼松龙、CD25 单抗, 或将环孢素 A 改为他克莫司控制。26 例患儿移植后存活均超过 100 d, 其中 1 例 (4%) 出现 cGVHD, 为皮肤局限性, 予激素治疗未进展。

2.5 并发症情况

26 例患儿中, 15 例 (57%) 出现 CMV 血症, 8 例 (30%) 出现 EB 病毒血症, 予膦甲酸钠、更昔洛韦或缙更昔洛韦等抗病毒药和 / 或 CMV 特异性丙种球蛋白治疗后, 仅 1 例进展为间质性肺炎, 无 1 例进展为 EB 病毒相关移植后淋巴细胞增殖性疾病 (PTLD)。6 例出现病毒性肠炎 (5 例单纯疱疹 VI 型, 2 例 CMV), 予对症及抗病毒治疗后控制。3 例发生严重溶血性贫血, 2 例激素控制, 1 例激素耐药 (于移植后 16 个月死于 CMV 间质性肺炎)。

2.6 随访及存活情况

随访至 2018 年 10 月, 中位随访时间 18 (6~52) 个月, 存活 25 例, 其中 24 例为无病存活, 为完全供者型嵌合, NADPH 酶活力均恢复正常, 致病突变基因未见出现, 血型均转为供者型血型, 23 例不伴 cGVHD, 1 例伴慢性局限型皮肤排异; 1 例发生继发性植入失败的患儿, 目前带病存活, 给予预防感染治疗, 未行二次移植。1 例因间质性肺炎死亡。TRM 为 4%, 5 年的预期 EFS 率和 OS 率分别为 $81\% \pm 12\%$ 和 $89\% \pm 10\%$, 无 1 例早期死亡。生存分析见图 1~2。

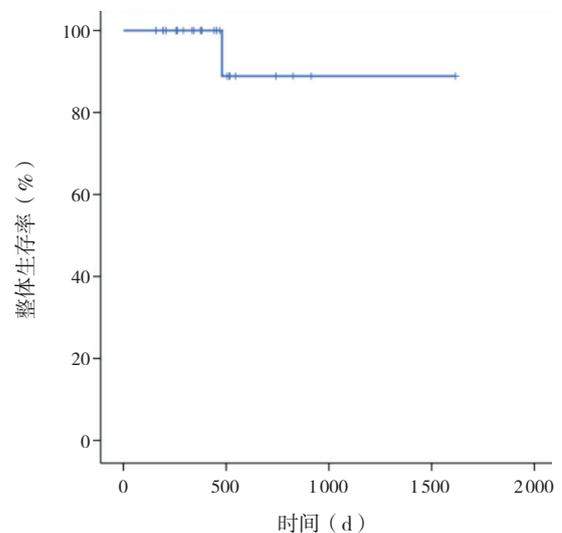


图 1 26 例患儿的整体生存曲线

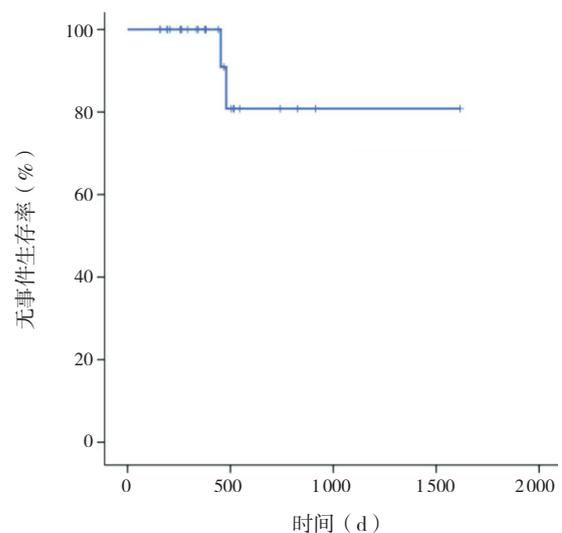


图 2 26 例患儿的无事件生存曲线

3 讨论

PID 是一类由于基因缺陷引起的先天性免疫发育和/或功能缺陷的罕见病,具有反复严重感染、自身免疫、继发肿瘤等临床表现。其中 CGD 是一类较常见的 PID,其发病率国内无相关报道,美国和欧洲每年大约是 1/200000~1/250000 活体新生儿。其发病机制是由于 CYBB、CYBA、NCF1、NCF2 和 NCF4 五个基因中的任何一个出现突变引起吞噬细胞中的 NADPH 氧化酶活性显著降低,甚至缺乏,不能产生足量过氧化氢,导致免疫细胞吞噬微生物后,不能有效地杀灭过氧化氢酶阳性菌,导致患者易感性增高。在发展中国家,此类患儿生后预防接种卡介苗而引起结核菌感染,甚至血行播散型肺结核,加重感染病死率。CGD 遗传方式以 X 连锁为主,多为 CYBB 突变,常发病更早,且发病越早,预后越差。

近年来,随着抗真菌药物的应用,其预后有很大改善,有的采用粒细胞回输^[5]也可改善预后,但并非根治的方法,根本治疗方法就是基因治疗^[6-7],但目前仍在试验阶段。allo-HSCT 可使患儿免疫重建,是目前根治的唯一方法。关于 CGD 移植治疗存在很大争议:(1) CGD 是一种非恶性疾病,是否值得冒险行 allo-HSCT 治疗;(2)如何决定移植,移植时机如何确定。相关文献比较了采用传统和移植治疗的预后,结果显示:移植组患儿每年感染发生率较传统治疗组明显降低,为 15% vs 71%;同时比较了两组的生存质量,如身高和体重指数,移植组明显好于传统组,结论就是 CGD 一旦明确诊断,最好尽早行 allo-HSCT 治疗,否则会错失移植时机,危及生命^[1-2]。近年来,allo-HSCT 成功率逐年提高,相关报道 allo-HSCT 治疗 CGD 的无病存活率高达 90%~95%^[3],故移植治疗需要更积极。同胞全相合(MSD)是最佳造血干细胞来源,但我国独生子女政策实施达 30 年之久,找到 MSD 概率不到 10%,在骨髓库中寻找合适非血缘供者概率低、寻找周期长、反悔率较高,导致延误移植时机;非血缘脐血是治疗 CGD 的来源之一,其所含淋巴细胞和 NK 细胞功能不成熟,免疫原性低,产生参与免疫反应的细胞因子数量不足,一般认为脐血移植(cord blood transplantation, CBT)后的 GVHD 发生率及严重程度均较骨髓移

植低^[8]。我中心曾有报道 CBT 治疗 X-CGD^[9],但 CBT 后造血和免疫重建慢,中性粒细胞缺失期延长^[10],且早期或晚期不植入发生率达 23%^[11-12],这对于移植前均有不同程度感染病灶的 PID 患儿,明显增加移植相关病死率。而经 haplo-HSC 移植治疗后免疫重建快,且每个患儿至少有包括父母在内 2 个单倍体供者,依从性高,可随时进行后续二次干细胞采集,故对于无 MSD 患儿而言,父母来源的 haplo-HSC 移植也不失为一个合适的供者来源。相关文献报道为了弥补脐血劣势,将单倍体来源的造血干细胞经过 CD34⁺分选联合 CBT 治疗恶性疾病,明显缩短了移植后粒细胞缺失期,但是治疗成本极高,临床不易操作,而且仍有不植入^[13-14]。为了发挥两种来源造血干细胞的优势,本研究采用 haplo-HSC 联合 tpCB 移植治疗 CGD。仅采用 haplo-HSC 移植治疗 CGD 的文献报道均为个案报道,且成功病例少。

造血干细胞移植治疗 CGD 面临的第一个问题为原发性或继发性不植入发生率高达 20%^[15-16],我中心为了提高植入率,均采用清髓性预处理方案,植入率达 100%,未发生 1 例原发性植入失败,目前 22 例均为稳定型完全供者型嵌合(包括 1 例脐血植入者),血型持续稳定转为供者型,4 例嵌合不稳定,予停环孢素 A 和/或供者干细胞回输,3 例恢复完全供者嵌合,但仍有 1 例发生继发性植入失败,分析其可能原因是儿童血药浓度的个体差异极大^[17],此患儿可能未达到有效血药浓度,故清髓效果差。本研究在移植前及移植期给予强有力的抗感染及抗真菌处理的基础上,采用清髓预处理方案,患儿均可耐受,但病毒血症发生率较高,给予相关抗病毒治疗后,仍有 1 例进展为间质性肺炎。

GVHD 仍然是最严重的并发症,发病率为 50%~70%,病死率达 21%~72.5%。目前,防治 haplo-HSC 移植后的 GVHD,采用的方法有体外去 T 细胞、回输干细胞后给予环磷酰胺^[18],本研究采取 haplo-HSC 联合 tpCB 移植方法,Ⅲ~Ⅳ度 aGVHD 均控制良好,仅 1 例出现 cGVHD,为皮肤局限性,予激素治疗未进展,该方法利用脐血内含有一种 CD4⁺CD25⁺Tregs 细胞^[19],有研究发现 Tregs 在控制 GVHD 发生方面发挥了重要作用^[20]。

本组无病存活的 24 例患儿的 NADPH 氧化酶

活力均恢复正常,移植后复查患儿突变基因为阴性,在随访期内均未出现反复的严重感染。5年的EFS和OS率分别是 $81\% \pm 12\%$ 和 $89\% \pm 10\%$,较国外报道低^[3],可能原因为本研究病例数少,随访时间短,加之中国为发展中国家,此类疾病的诊断时间较发达国家晚,诊断时已经有严重的感染存在。

CGD为非恶性疾病,且儿童预期生命周期长,治疗目标不仅为患儿争取生命,同时需要改善患儿将来的生存质量,使移植后患儿能与正常儿童一样,正常就学、融入社会,身体和心理得到良好救治。本组患儿通常是在移植后1~1.5年停用免疫抑制药物后,无需继续服用任何药物,无1例复发。总结经验如下:单倍体是有效的造血干细胞供体来源之一,对无HLA全相合同胞及非血缘供者,haplo-HSC在儿童CGD治疗中有着不能低估的地位,提示haplo-HSC联合tpCB移植是根治CGD的有效方法之一,目前具体机制尚未阐明,对细胞植入及GVHD的影响尚需深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] Cole T, Pearce MS, Cant AJ, et al. Clinical outcome in children with chronic granulomatous disease managed conservatively or with hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(5): 1150-1155.
- [2] Ahlin A, Fasth A. Chronic granulomatous disease - conventional treatment vs. hematopoietic stem cell transplantation: an update[J]. *Curr Opin Hematol*, 2015, 22(1): 41-45.
- [3] Gungor T, Teira P, Slatter M, et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study[J]. *Lancet*, 2014, 383(9915): 436-448.
- [4] 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.
- [5] Marciano BE, Allen ES, Conry-Cantilena C, et al. Granulocyte transfusions in patients with chronic granulomatous disease and refractory infections: the NIH experience[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(2): 622-625.
- [6] Kang EM, Choi U, Theobald N, et al. Retrovirus gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease can achieve stable long-term correction of oxidase activity in peripheral blood neutrophils[J]. *Blood*, 2010, 115(4): 783-791.
- [7] Kang HJ, Bartholomae CC, Paruzynski A, et al. Retroviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease: results from phase I/II trial[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(1): 2092-2101.
- [8] Rocha V, Cornish J, Sievers EL, 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.
- [9] 唐湘凤, 卢伟, 井远方, 等. 非血缘脐血干细胞移植治疗X连锁慢性肉芽肿7例[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2016, 21(5): 231-236.
- [10] Bartelink IH, Belitser SV, Knibbe CA, et al. Immune reconstitution kinetics as an early predictor for mortality using various hematopoietic stem cell sources in children[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(2): 305-313.
- [11] Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(1 Suppl 1): 165-170.
- [12] Ponce DM, Lubin M, Gonzales AM, et al. The use of backup units to enhance the safety of unrelated donor cord blood transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(4): 648-651.
- [13] Tsai SB, Liu HT, Shore T, et al. Frequency and risk factors associated with cord graft failure after transplant with single-unit umbilical cord cells supplemented by haploidentical cells with reduced-intensity conditioning[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(6): 1065-1072.
- [14] Kwon M, Martínez-Laperche C, Balsalobre P, et al. Early peripheral blood and T-cell chimerism dynamics after umbilical cord blood transplantation supported with haploidentical cells[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(2): 212-218.
- [15] Zhou L, Dong LJ, Gao ZY, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for a case with X-linked chronic granulomatous disease[J]. *Pediatr Transplant*, 2017, 21(1). doi: 10.1111/ptr.12861.
- [16] Oshrine B, Morsheimer M, Heimall J, et al. Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplantation of chronic granulomatous disease[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(2): 359-361.
- [17] Malar R, Sjøo F, Rentsch K, et al. Therapeutic drug monitoring is essential for intravenous busulfan therapy in pediatric hematopoietic stem cell recipients[J]. *Pediatr Transplant*, 2011, 15(6): 580-588.
- [18] Raiola AM, Risitano A, Sacchi N, et al. Impact of HLA disparity in haploidentical bone marrow transplantation followed by high-dose cyclophosphamide[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(1): 119-121.
- [19] Hutton JF, Gargett T, Sadlon TJ, et al. Development of CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatory T cells from cord blood hematopoietic progenitor cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 85(3): 445-451.
- [20] Theil A, Tuve S, Oelschlägel U, et al. Adoptive transfer of allogeneic regulatory T cells into patients with chronic graft-versus-host disease[J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(4): 473-486.

(本文编辑: 万静)