



**郝思国**，主任医师，教授，博士研究生导师。现为上海交通大学医学院附属新华医院血液科主任，上海血液学研究所副所长。2003年于上海第二医科大学，上海血液学研究所获内科血液学博士学位。曾于2000年赴新加坡总医院(Singapore General Hospital)血液中心，进行造血干细胞移植的访问研修。2004—2007年在加拿大从事肿瘤免疫治疗的博士后研究。从医26年，在各种血液肿瘤综合治疗以及自体、异基因造血干细胞移植等方面积累了丰富的临床经验，善于处理血液科各种疑难杂症。完成了多项国家自然科学基金在内的省部级科研课题。已发表论文60余篇，其中以第一作者在国际著名SCI杂志*The Journal of Immunology*及*Immunology*等发表论文16篇。主编和参与编著专

业著作5部。曾获省级科技奖1项。担任国内国际多家杂志的编委及特邀审稿专家，国家自然科学基金评审专家，目前担任上海血液学会委员、上海中西医结合学会血液分会常委、中华造血干细胞库以及上海市脐带血库特聘专家，现为美国癌症研究协会(AACR)常务会员。目前承担3项国家自然科学基金面上项目。

## 脐血移植治疗血液系统恶性疾病的临床研究进展

马立元 郝思国

上海交通大学医学院附属新华医院血液科，上海 200092

**[摘要]** 异基因造血干细胞移植是治愈血液系统恶性疾病的唯一治疗手段，但常因难以获得人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)相合的造血干细胞而受到限制。脐血含有丰富的造血干细胞，可作为造血干细胞移植的干细胞来源。它具有实物冻存、应用方便以及移植物抗宿主病较轻等优点。近年来，应用脐血移植成功地治疗恶性血液肿瘤的报道愈来愈多，脐血移植的基础研究也获得了较大的进步。现就脐血移植的应用现状、研究进展以及如何选择合适的脐血作一综述。

**[关键词]** 造血干细胞移植；脐血；恶性血液肿瘤

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.10.003

中图分类号: R733 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)10-0732-06

**Clinical research progresses in umbilical cord blood transplantation in the treatment of hematologic malignancies** MA Li-yuan, HAO Si-guo (Department of Hematology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Correspondence to: HAO Si-guo E-mail: haosghj88@hotmail.com

**[Abstract]** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is the only treatment method to cure hematologic malignancies. However, difficulty in obtaining the human leukocyte antigen (HLA) match donors is a major limitation in this therapeutic strategy. Many studies have demonstrated that umbilical cord blood is rich in hematopoietic stem cells and can be used as a source of stem cells of hematopoietic stem cell transplantation. Growing evidence also supports the efficacy of cord blood transplantation (CBT) to treat patients with haematological malignancies, and the number of CBTs is rapidly increasing. Compared to other sources of stem cells, umbilical cord blood is physical cryopreserved. Therefore, it is very convenient for transplantation, particular for those who need to receive transplantation

sooner. In addition, the incidence and severity of graft versus host disease(GVHD) in CBT are usually relatively lower. Herein, we review considerations regarding status, research progresses and selection of umbilical cord blood in CBT.

[Key words] Hematopoietic stem cell transplantation; Umbilical cord blood; Hematologic malignancies

异基因造血干细胞移植是有望治愈血液系统恶性疾病的唯一治疗手段,但常因人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)相合供体的缺乏受到严重制约<sup>[1-2]</sup>。HLA相合的非亲缘无关供体可作为供体来源,但仅有不到30%的患者能够寻找到合适的供者,尤其是稀有人种因受种族背景等影响,找到合适供体的概率更低<sup>[3]</sup>。且配型手续、供体体检、采集过程时间较长以及供体反悔等不可控因素,使得部分患者未能移植就已死亡,或疾病进展失去移植的机会。因此,寻找新的造血干细胞来源显得尤为重要。非亲缘脐血是一种新的造血干细胞供体来源途径。国内外研究表明,脐血含丰富的具有高增殖潜能的造血干/祖细胞。和非亲缘无关骨髓供体或动员外周血造血干细胞供体比较,脐血具有采集过程简便迅速、对供体健康无损害、移植物抗宿主病发生率低及对HLA配型要求相对宽松等优点<sup>[4]</sup>。近年来,脐血造血干细胞移植在儿童及成人恶性血液病治疗中发挥着重要作用,挽救了无数患者生命。

### 1 脐血造血干细胞移植历史

1988年10月,在法、美两国医师的紧密合作下,世界首例脐血造血干细胞移植成功。患者是1位患有严重Fanconi贫血的5岁男性儿童。患儿妹妹的脐血在美国印第安纳大学医学院经产前检查后发现与其HLA完全相合,且不携带Fanconi贫血的基因缺陷,因此脐血被该医学院收集并冻存。法国巴黎圣路易斯医院Gluckman医师长期致力于骨髓移植治疗Fanconi贫血,并积累了丰富的经验。最终,患儿在法国圣路易斯医院接受脐血造血干细胞移植。预处理方案为低剂量环磷酰胺联合全身淋巴组织照射。移植后第22天提示植入成功,最终获得造血及免疫功能重建。患儿未发生移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD),迄今为止,已长期存活近26年。这一成功激发了各国血液学工作

者对脐血移植的兴趣,此后许多国家建立了脐血库,脐血造血干细胞移植如雨后春笋般的发展起来。我国自1990年以来,北京、上海和广州等相继建立了脐血库,脐血造血干细胞移植规模也不断扩大。脐血造血干细胞移植在造血干细胞移植治疗领域的作用越来越受到重视。

### 2 儿童脐血造血干细胞移植

多年以来,人们认为脐血中的造血干细胞数量较少,无法满足成人造血重建的需求,因此,脐血造血干细胞移植主要用来治疗儿童恶性血液病。鉴于多数患儿母亲没有再次怀孕以及缺乏为特定家庭使用的脐血库,国内外脐血库内存储的脐血主要为非亲缘脐血,欧洲脐血库中亲缘同胞脐血仅占8%<sup>[5]</sup>。2000年,国际骨髓移植登记组-欧洲脐血研究组比较了亲缘HLA全相合骨髓移植和脐血移植,结果发现脐血移植虽然粒细胞及血小板恢复延迟,但2组患者的生存率相似,且脐血移植患者急、慢性GVHD发生率及严重程度明显低于骨髓移植患者。这一研究结果最早明确了脐血移植的可行性和优势,同时该研究还提示,脐血造血干细胞数量及移植时的疾病状态是影响移植后预后的重要因素<sup>[6]</sup>。Kurtzberg等<sup>[7]</sup>首次报道了25例患儿接受非亲缘脐血移植治疗的疗效,移植后第100天总体生存率为64%,进一步肯定了非亲缘脐血移植的可行性和安全性。此外,1项针对非亲缘HLA不完全相合脐血移植和非亲缘HLA全相合骨髓或外周血造血干细胞移植的临床回顾性研究结果显示:与骨髓或外周血相比,脐血移植植入延迟,急、慢性GVHD发生率,但疾病的复发率、总体生存率及无白血病生存与前2者相似<sup>[8]</sup>。国际骨髓移植登记组研究发现,HLA全相合的非亲缘脐血移植治疗儿童急性白血病的疗效优于HLA全相合非亲缘骨髓移植,而HLA不全相合非亲缘骨髓移植与脐血移植相比较,骨髓移植急、慢性GVHD发生率

更高<sup>[9]</sup>。1项研究比较了非亲缘HLA不全相合脐血移植和HLA半相合的骨髓和外周血干细胞移植治疗免疫缺陷患儿的疗效, 2者无病生存率(disease free survival, DFS)相似, 且脐血移植免疫重建和嵌合程度更好<sup>[10]</sup>。

### 3 成人脐血造血干细胞移植

#### 3.1 单份脐血造血干细胞移植

脐血造血干细胞移植在儿童血液系统疾病治疗中获得巨大成功, 然而成人患者单份脐血移植最初阶段疗效并不十分乐观, 约40%的患者在移植后100 d内死亡<sup>[11]</sup>。此后, 通过加强对移植患者的选择、改善支持治疗以及增加输注的脐血细胞数量, 成人单份脐血移植疗效获得一定程度改观。1项纳入514例成人单份脐血移植患者的多中心临床研究结果显示, 1年总体生存率为37%, 年龄及移植前疾病状态是预后相关危险因素<sup>[12]</sup>。另外, 有研究发现成人单份脐血移植在骨髓增生异常综合征患者中疗效理想, 2年DFS为30%<sup>[13]</sup>; 此外, 单份脐血移植在成人血液系统恶性肿瘤早期患者中也取得了令人鼓舞的疗效, 5年DFS为46%<sup>[14]</sup>。日本研究者报道成人单份脐血移植后5年无事件生存率达到了63%<sup>[15]</sup>, 这些研究结果确定了成人单份脐血造血干细胞移植的可行性和安全性。

#### 3.2 双份脐血造血干细胞移植

在成人脐血移植过程中, 众多研究发现输注的脐血细胞数量与患者脐血的成功植入以及总生存率密切相关。由于单份脐血有核细胞以及CD34<sup>+</sup>细胞的数量有限, 成人体表面积偏大, 单份脐血无法达到移植所需的有核细胞的数量, 这就催生了应用双份脐血移植的发展。2005年明尼苏达大学移植中心首次进行了比较研究, 如脐血有核细胞数 $>3.5 \times 10^7/\text{kg}$ , 患者接受单份脐血移植, 如果脐血有核细胞数 $<3.5 \times 10^7/\text{kg}$ , 则给患者输注双份脐血, 结果显示, 接受双份脐血的患者植入率比单份脐血高<sup>[16]</sup>。此后, 很多移植中心相继开展成人双份脐血移植, 均取得了显著的临床疗效, DFS为30%~50%<sup>[17-19]</sup>。Barker等<sup>[20]</sup>回顾性研究发现, 和单份脐血相比, 双份脐血能够明显提高

成人及高体质量儿童移植植入率并降低移植相关死亡率。双份脐血移植后最终只有1份优势脐血植入成功, 但是很难预测双份脐血中哪一份会成为优势脐血而成功植入。目前只有1项研究提示CD3<sup>+</sup>细胞比例及复苏后CD34细胞活力和脐血优势植入有关( $P=0.04$ 和 $P=0.008$ )<sup>[21]</sup>。有学者认为, 双份脐血植入率高是因为双份中至少有1份会植入, 因此植入成功的概率增加了; 而另有学者认为, 双份脐血中其中1份为另1份提供了造血微环境。但迄今为止, 双份脐血植入的潜在机制尚不明确。因此, 单份脐血可能最适合儿童患者移植, 而成人单份脐血及双份脐血移植疗效优劣尚需进一步研究<sup>[22]</sup>。

### 4 脐血造血干细胞移植供体选择

#### 4.1 脐血的选择原则

无论开展单份还是双份脐血移植, 对脐血的选择一般应遵循以下3个原则: 受者每公斤体质量脐血有核细胞总数(TNC/kg); HLA-A、HLA-B低分辨及HLA-DRB1高分辨相合程度(4~6/6); 脐血库的选择。

由于目前暂无理想的模型用来指导受者每公斤体质量脐血单个核细胞数目(TNC), 因此, 多数中心均采用受者实际体质量进行计算。建议利用移植时的实际体质量, 从而排除化疗以及激素等药物对受者体质量的影响。单份脐血和双份脐血移植对于脐血细胞数量的要求是不同的。美国纽约血库中心分析了1 061例接受单份脐血清髓性移植的血液系统恶性肿瘤患者的临床资料, 并制定出HLA不相合脐血移植中脐血有核细胞数量需求的指南<sup>[23]</sup>。从这些脐血移植患者的临床资料分析结果来看, 不考虑脐血的TNC(中位数 $4.0 \times 10^7/\text{kg}$ ), 6/6相合移植效果最好, 提示HLA-A、HLA-B及HLA-DRB1相合程度是移植成功更重要的影响因素。但是尽管如此, 很少有移植中心移植的脐血TNC $<1.5 \times 10^7/\text{kg}$ 。对于脐血HLA 5/6相合的患者则需要脐血TNC $\geq 2.5 \times 10^7/\text{kg}$ , 而HLA 4/6相合的患者需要脐血TNC $\geq 5.0 \times 10^7/\text{kg}$ 。因此, 多数中心达成如下共识: 即HLA不相合程度越高, 需要的脐血TNC越多, 反之亦然。双份脐血移植

能够提高植入率,降低移植相关死亡率及复发率。鉴于双份脐血中每份脐血都存在成为优势脐血而提高植入成功的潜能,因此双份脐血都同等重要,单份脐血的选择标准同样适用于双份脐血的选择。至于双份脐血中如何用HLA相合性来权衡TNC,目前尚不明确。有1项研究表明,双份脐血总TNC( $P=0.0007$ )及CD3<sup>+</sup>细胞比例( $P=0.001$ )和植入率密切相关<sup>[21]</sup>。该中心推荐双份脐血中每份脐血TNC不低于 $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ ,随着双份脐血移植规模的不断扩大,该标准有望进一步优化。

众多临床研究发现HLA-A、HLA-B、HLA-DRB1位点不相合导致植入延迟, GVHD发生率增加。所有的大样本研究表明,HLA不相合增加移植相关死亡率,并降低生存率。因此,脐血移植配型标准应为HLA-A、HLA-B低分辨及HLA-DRB1高分辨检测<sup>[24]</sup>。虽然目前尚无明确证据支持HLA-C位点的重要性,但有1项回顾性临床研究结果提示,HLA-C位点不合的白血病及骨髓增生异常综合征患者移植相关死亡率比相合患者高<sup>[25]</sup>。当然也有移植中心建议,如果有好多份HLA-A、HLA-B低分辨及HLA-DRB1高分辨相合的脐血,那么毫无疑问优先选择其中HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DRB1高分辨均完全相合的那份脐血,但这种可能性较低,因为很多脐血库在脐血冻存前未进行上述所有位点的高分辨检测,解冻后再进行高分辨检测显然不现实。此外,有研究者在选择HLA不全相合脐血时,优先考虑单向不相合(GVHD方向),而不考虑双向不相合或单向不相合(rejection方向),因为前者移植后具有明显的生存优势<sup>[26]</sup>。有趣的是,有2个研究中心报道了当患者携带有与脐血非遗传性母系抗原相似的HLA位点时,移植后移植相关死亡率

及复发率明显下降,这可能是因为脐血和非遗传性母系抗原接触后已经诱导了免疫耐受,当移植时脐血和携带有与该脐血非遗传性母系抗原相似的患者抗原接触后,免疫反应就相对弱化<sup>[27-28]</sup>。双份脐血HLA配型与单份脐血标准基本一致,双份脐血间HLA相合程度并不影响植入及患者生存率。此外,该中心还发现双份脐血HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DRB1及HLA-DQB1共10个位点高分辨相合程度并不影响脐血植入( $P=0.66$ )<sup>[21]</sup>。

#### 4.2 脐血造血干细胞移植预处理方案

脐血移植预处理方案对于移植成败至关重要。制定合理的预处理方案时需要综合考虑患者疾病类型、疾病状态、年龄及伴随疾病等因素。脐血移植常见预处理方案有大剂量TBI为基础的清髓性方案以及非大剂量TBI为基础的预处理方案及减低剂量预处理方案(RIC,表1)。预处理方案均获得了理想的脐血植入率,可供各个移植中心参考。

### 5 成人脐血造血干细胞移植和非亲缘无关造血干细胞移植的选择

如果患者无合适的亲缘HLA完全相合供体,那么应该选择脐血造血干细胞移植还是非亲缘无关供体移植?针对此问题目前尚无完整的前瞻性临床研究提供确切答案<sup>[32]</sup>。但是有许多回顾性临床研究表明,单份脐血及双份脐血移植疗效可以和非亲缘无关供体移植相媲美。Eapen等<sup>[33]</sup>比较了165例成人单份脐血移植,888例HLA相合非亲缘外周血造血干细胞移植和472例HLA相合非亲缘骨髓移植疗效。脐血移植移植相关死亡率较高,但急慢性GVHD发生率较低。脐血移植、HLA相合非亲缘移植及HLA不相合非亲缘移植的DFS相当,移植时的疾病状态是影响预后的重要因素。Brunstein等<sup>[34]</sup>

表1 脐血移植常见预处理方案

Tab. 1 The common preprocessing scheme of umbilical cord blood transplantation

The preprocessing scheme	TBI/Gy	CY/mg · kg <sup>-1</sup>	ATG/mg · kg <sup>-1</sup>	FLU/mg · m <sup>-2</sup>	MEL/mg · m <sup>-2</sup>	Thiotepa/mg · kg <sup>-1</sup>
Myeloablative <sup>[29]</sup>	13.2-13.75	120	90(马)			
None large dose TBI <sup>[20]</sup>	13.2	120		75		
RIC <sup>[17]</sup>			6(兔)	180	100	
RIC <sup>[30]</sup>	2	50	± 90(马)	200		
RIC <sup>[31]</sup>	4	50		150		10

证实清髓预处理方案下, 双份脐血移植、HLA全相合亲缘供体移植及HLA全相合, 不全相合非亲缘无关供体移植疗效相当。另外有2项回顾性临床研究表明RIC预处理方案下, 双份脐血移植和HLA全相合非亲缘无关供体移植疗效相似。因此, 如果没有合适的HLA全相合亲缘供体, 有些中心倾向于寻找10/10相合非亲缘无关供体, 如果没有找到, 或者迫切需要移植的患者, 选择脐血移植可能是最佳方案。

## 6 脐血库

脐血和脐血之间有质量差异, 而脐血库和脐血库之间也存在差别。上述差别体现在多个方面。McCullough等<sup>[35]</sup>发现268份检测的脐血中, 56%存在质量问题, 其中10%对患者有一定危害性。有研究中心发现不同脐血库来源的脐血复苏后其细胞活力及CD34<sup>+</sup>细胞比例各不相同, 而其中活力低下的脐血很难植入成功<sup>[36]</sup>。因此, 这种脐血库之间的脐血质量差异也更加凸显了双份脐血移植的重要性, 因为双份脐血移植保证有一份高质量的脐血可能性更高。此外, 有些脐血库的冻存袋质量欠佳, 复苏时有时候会发生冻存袋破裂等事故。最后, 各个脐血库的质控以及对病原体的检测难以标准化, 我国尚无相关统一标准化流程可供选择, 而美国则严格遵循美国血库协会标准。

## 7 小结

在过去的20余年间, 脐血造血干细胞移植取得了突飞猛进的发展, 尤其儿童脐血移植疗效十分鼓舞人心。成人脐血移植从单份脐血发展为双份脐血阶段, 也获得了长足进步, 很多回顾性临床研究结果显示, 非亲缘无关供体脐血移植疗效和非亲缘无关供体骨髓移植或外周血干细胞移植疗效相当。但目前尚无多中心前瞻性研究结果, 因此未来需要开展相关领域深入研究。另外, 脐血移植还存在植入延迟, 免疫系统重建慢从而增加晚期病毒感染等问题。针对该问题, 脐血体外扩增、脐血骨髓腔内注射, 促进干细胞归巢及间充质干细胞支持等策略有望最终解决这些难题。相信将来随着脐血库的发展壮大, 脐血供体选择更优化, 预处理

方案更合理, 并发症处理更规范、更有效, 脐血移植在临床应用中能发挥更大优势, 应用前景更加广阔。

## [参 考 文 献]

- [1] BARKER J N, KREPSKI T P, DEFOR T E, et al. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, 8(5): 257-260.
- [2] GREWAL S S, BARKER J N, DAVIES S M, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? [J]. *Blood*, 2003, 101(11): 4233-4244.
- [3] CONFER D L. The national marrow donor program. Meeting the needs of the medically underserved [J]. *Cancer*, 2001, 91(1 Suppl): 274-278.
- [4] BRUNSTEIN C G, WAGNER J E. Umbilical cord blood transplantation and banking [J]. *Annu Rev Med*, 2006, 57: 403-417.
- [5] GLUCKMAN E, RUGGERI A, ROCHA V, et al. Family-directed umbilical cord blood banking [J]. *Haematologica*, 2011, 96(11): 1700-1707.
- [6] GLUCKMAN E, ROCHA V, BOYER-CHAMMARD A, 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.
- [7] KURTZBERG J, LAUGHLIN M, GRAHAM M L, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(3): 157-166.
- [8] ROCHA V, CORNISH J, SIEVERS E L, 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] EAPEN M, RUBINSTEIN P, ZHANG M J, 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, 369(9577): 1947-1954.
- [10] FERNANDES J F, ROCHA V, LABOPIN M, et al. Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood? [J]. *Blood*, 2012, 119(12): 2949-2955.
- [11] LAUGHLIN M J, BARKER J, BAMBACH B, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(24): 1815-1822.
- [12] COHEN Y C, SCARADAVOU A, STEVENS C E, et al. Factors affecting mortality following myeloablative cord blood transplantation in adults: a pooled analysis of three international registries [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(1): 70-76.

- [ 13 ] ROBIN M, SANZ G F, IONESCU I, et al. Unrelated cord blood transplantation in adults with myelodysplasia or secondary acute myeloblastic leukemia: a survey on behalf of Eurocord and CLWP of EBMT [ J ] . *Leukemia*, 2011, 25(1): 75–81.
- [ 14 ] SANZ J, BOLUDA J C, 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.
- [ 15 ] OOI J, TAKAHASHI S, TOMONARI A, et al. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults with acute myelogenous leukemia [ J ] . *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(12): 1341–1347.
- [ 16 ] BARKER J N, WEISDORF D J, DEFOR T E, et al. Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning [ J ] . *Blood*, 2003, 102(5): 1915–1919.
- [ 17 ] BALLEEN K K, SPITZER T R, YEAP B Y, et al. Double unrelated reduced-intensity umbilical cord blood transplantation in adults [ J ] . *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(1): 82–89.
- [ 18 ] ROCHA V, MOHTY M, GLUCKMAN E, et al. Reduced-intensity conditioning regimens before unrelated cord blood transplantation in adults with acute leukaemia and other haematological malignancies [ J ] . *Curr Opin Oncol*, 2009, 21(Suppl 1): 31–34.
- [ 19 ] CUTLER C, STEVENSON K, KIM H T, et al. Double umbilical cord blood transplantation with reduced intensity conditioning and sirolimus-based GVHD prophylaxis [ J ] . *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(5): 659–667.
- [ 20 ] BARKER J N, WEISDORF D J, DEFOR T E, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy [ J ] . *Blood*, 2005, 105(3): 1343–1347.
- [ 21 ] AVERY S, SHI W, LUBIN M, et al. Influence of infused cell dose and HLA match on engraftment after double-unit cord blood allografts [ J ] . *Blood*, 2011, 117(12): 3277–3285.
- [ 22 ] SCARADAVOU A, BRUNSTEIN C G, EAPEN M, et al. Double unit grafts successfully extend the application of umbilical cord blood transplantation in adults with acute leukemia [ J ] . *Blood*, 2013, 121(5): 752–758.
- [ 23 ] BARKER J N, SCARADAVOU A, STEVENS C E. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies [ J ] . *Blood*, 2010, 115(9): 1843–1849.
- [ 24 ] GLUCKMAN E, ROCHA V. Donor selection for unrelated cord blood transplants [ J ] . *Curr Opin Immunol*, 2006, 18(5): 565–570.
- [ 25 ] EAPEN M, KLEIN J P, SANZ G F, et al. Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis [ J ] . *Lancet Oncol*, 2011, 12(13): 1214–1221.
- [ 26 ] SCARADAVOU A. Unrelated umbilical cord blood unit selection [ J ] . *Semin Hematol*, 2010, 47(1): 13–21.
- [ 27 ] VAN ROOD J J, STEVENS C E, SMITS J, et al. Reexposure of cord blood to noninherited maternal HLA antigens improves transplant outcome in hematological malignancies [ J ] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(47): 19952–19957.
- [ 28 ] ROCHA V, SPELLMAN S, ZHANG M J, et al. Effect of HLA-matching recipients to donor noninherited maternal antigens on outcomes after mismatched umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy [ J ] . *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(12): 1890–1896.
- [ 29 ] WAGNER J E, BARKER J N, DEFOR T E, 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.
- [ 30 ] BRUNSTEIN C G, BARKER J N, WEISDORF D J, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease [ J ] . *Blood*, 2007, 110(8): 3064–3070.
- [ 31 ] PONCE D M, SAUTER C, DEVLIN S, et al. A novel reduced-intensity conditioning regimen induces a high incidence of sustained donor-derived neutrophil and platelet engraftment after double-unit cord blood transplantation [ J ] . *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(5): 799–803.
- [ 32 ] BALLEEN K K, KORETH J, CHEN Y B, et al. Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant [ J ] . *Blood*, 2012, 119(9): 1972–1980.
- [ 33 ] EAPEN M, ROCHA V, SANZ G, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis [ J ] . *Lancet Oncol*, 2010, 11(7): 653–660.
- [ 34 ] BRUNSTEIN C G, GUTMAN J A, WEISDORF D J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood [ J ] . *Blood*, 2010, 116(22): 4693–4699.
- [ 35 ] MCCULLOUGH J, MCKENNA D, KADIDLO D, et al. Issues in the quality of umbilical cord blood stem cells for transplantation [ J ] . *Transfusion*, 2005, 45(6): 832–841.
- [ 36 ] SCARADAVOU A, SMITH K M, HAWKE R, et al. Cord blood units with low CD34+ cell viability have a low probability of engraftment after double unit transplantation [ J ] . *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(4): 500–508.

(收稿日期: 2014-07-12)