

· 调查研究 ·

广东省脐带血造血干细胞库应用数据分析

史聪颖^{1,2} 周海洋^{1,2} 魏伟^{1,2} 黄婉君^{1,2} 王颀^{1,3} 张复华⁴¹广东省脐带血造血干细胞库(广州 510663);²广州市天河诺亚生物工程有限公司(广州 510663);³广东省妇幼保健院(广州 523146);⁴华南理工大学附属第六医院佛山市南海区人民医院血液肿瘤科(广东佛山 528200)

【摘要】 目的 利用广东省脐带血造血干细胞库的临床应用数据,总结脐血在广东省内临床应用现况及其影响因素和治疗效果。**方法** 对广东脐血库2007-2020年2 132份临床应用脐血的应用疾病类型、脐血相关质量指标、应用后的植入情况、总生存率等数据进行统计分析。**结果** 广东省脐血库公共库脐血目前治疗的主要疾病是血液病(87.3%)。脐血治疗的疾病类型与应用地区、性别、单个核细胞数、治疗类型和HLA配型情况差异均有统计学意义($P < 0.01$)。疾病类型、治疗类型、植入情况与第二年总生存率显著相关($P < 0.01$)。自体脐血临床应用中,除了血液病以外,应用最多的是神经再生方向;自体脐血治疗的疾病分类与性别、年龄、体重、TNC、冻存血量显著相关($P < 0.01$)。**结论** 目前临床上脐血治疗的疾病与应用地区、性别等多个因素相关,以血液病治疗为主,并逐渐向神经再生等应用方向延伸,体现出脐血用于临床治疗的巨大潜力。

【关键词】 脐血; 移植; 输注; 干细胞**【中图分类号】** R457.7

An analysis on the application data from Institution of Guangdong Cord Blood Bank SHI Congying*, ZHOU Haiyang, WEI Wei, HUANG Wanjun, WANG Qi, ZHANG Fuhua. *Institution of Guangdong Cord Blood Bank, Guangzhou 510663, China; *Guangzhou Municipality TianheNuoya Bio-engineering Co., Ltd, Guangzhou 510663, China

Corresponding author: ZHANG Fuhua E-mail: 417281439@qq.com

【Abstract】 Objective To summarize the latest clinical application characteristics, influencing factors and therapeutic effects of umbilical cord blood (UCB) in Guangdong province, by using the clinical application data from Institution of Guangdong Cord Blood Bank. **Methods** The clinical application data on 2 132 cord blood samples from Institution of Guangdong Cord Blood Bank from 2007 to 2020 were statistically analyzed, including the types of diseases treated with umbilical cord blood, indexes of cord blood quality, implantation situation after application, and overall survival rate. **Results** The main disorders treated with UCB from the public banks in Guangdong were blood diseases (87.3%). There were significant differences in disease type, application area, sex, mononuclear cell number, treatment type and human leukocyte antigen (HLA)-matched condition ($P < 0.01$). The overall survival rate in the second year was significantly correlated with disease type, treatment type and implantation status ($P < 0.01$). In addition to hematologic diseases, autologous UCB was mostly used in nerve regeneration. Classification of the diseases treated with autologous cord blood was significantly correlated with gender, age, body weight, TNC and frozen blood volume ($P < 0.01$). **Conclusions** The diseases clinically treated with UCB are related to multiple factors such as application area and gender. UCB is mainly used for blood diseases, and gradually extended to apply to the treatment of nerve regeneration, showing great potential of cord blood in clinical treatment.

【Key words】 cord blood; transplantation; infusion; stem cells

脐血富含多种干细胞与营养物质,包括造血干细胞、间充质干细胞、内皮祖细胞、非限制性体细胞和非常小胚胎/外胚层样干细胞等^[1-2]。由于

脐血来源广泛,并具有特有的免疫学特性,因此,其作为新的造血干细胞移植的供源具有极大的优势和潜力。目前脐血造血干细胞移植已逐渐成为血液学专家的共识,脐血也越来越多地应用于儿童和成人血液病的治疗。除脐血造血干细胞移植外,目前临床还存在另一种脐血的输注应用治疗方案,即把脐血作为辅助,在外周血造血干细胞移

植完成后再输注到患者体内。该方法将脐血视为一种营养物质,通过脐血中的细胞因子或脐血中单个核细胞的旁分泌作用改善外周血造血干细胞移植的预后症状^[3-4]。

广东省脐带血造血干细胞库(以下简称广东省脐血库)是经我国卫生健康委员会批准成立的,隶属于广东省妇幼保健院。本研究对广东省脐血库 2007~2020 年脐血临床应用数据进行了分析报告。

1 资料与方法

1.1 一般资料 脐血来自广东省内二甲以上医院,采集前产妇均已签署脐血采集知情同意书,填写产前化验检查结果、健康调查表,以记录产妇本人及家属的家族病史和遗传病史。所有产妇产前经查乙肝表面抗原、丙肝抗体、梅毒抗体、艾滋病抗体均为阴性,地中海贫血及 6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G-6-PD)缺乏症均为正常。脐血采集于采血袋中,通过相同的运输条件送回广东省脐血库^[5]。剔除缺项数据资料后,最终筛选整理 2007~2020 年广东省脐血库出库的 2 132 例脐血应用资料,这些脐血在应用医院被用于各类疾病治疗,其中公共库应用 1 815 例,自体库应用 317 例。

1.2 试剂与仪器 脐血采血袋(山东威高集团,含 28 mL 血液保存液),6%羟乙基淀粉(HESPA[®], B. BRAUN 公司),甲基纤维素培养基(StemCell 公司),RPMI-1640 培养基(GIBCO),单抗 CD45-FITC、单抗 CD34-PE、IgG1-PE、7-AAD 和 1%溶血素均购自 BD 公司,计数相关试剂均购自 Sysmex 公司。医用低温离心机(RC 3BP+, Thermo Scientific 公司),自动血液分析仪(XE-5000, Sysmex 公司),热合机(SE250 型,韩国森通),超净工作台(SW-CJ-2FD, 苏净安泰空气技术有限公司),CO₂培养箱(FORMA 公司),倒置显微镜(CK40 和 CKX41, OLYMPUS 公司),流式细胞仪(FACSCalibur, BD 公司)。

1.3 检测指标

1.3.1 冻前总有核细胞计数(total nucleated cell, TNC) 计数浓缩后脐血有核细胞的浓度,根据浓缩血量与有核细胞的浓度乘积计算冻前有核细胞总数。

1.3.2 CD34+细胞含量及有核细胞活性 干细胞培养室取样后的剩余血样作为待检样本。使用单抗 CD45-FITC、IgG1-PE(CD34-PE 阴性对照)、单抗 CD34-PE 及 7-AAD 对样本进行标记^[6]。流式细胞仪检测已标记好的样本,根据 ISHAGE 标准^[7],利

用 CD45、CD34 单克隆抗体(CD45 是有核细胞的特异性标志物,CD34 是造血干祖细胞的特异性标志物)来对脐血进行检测。根据造血干祖细胞的 4 个特征(CD34 阳性,CD45 弱阳性,低 SSC, FSC 与淋巴细胞相似)圈选出造血干祖细胞占有核细胞的含量,即得到 CD34+细胞含量。根据 7-AAD 可使死细胞染色的原理来检测脐血中活细胞占有核细胞的含量,即有核细胞活性。

1.3.3 患者输注细胞数 计算每公斤体质量输注的细胞数量,根据 TNC 和患者体质量(kg)的除商计算患者输注细胞数,单位为 10⁷/kg。

1.3.4 粒细胞巨噬细胞集落形成单位(colony forming unit-granulocyte and macrophage, CFU-GM)计数 根据标本细胞悬液浓度及最终培养体系为 3.3 mL,结合计算所需加入的甲基纤维素培养基及细胞悬液的各自体积,制成有核细胞终浓度定量为 5 × 10⁴ /mL 的培养体系。将培养体系平均加入 6 孔培养板的 3 个孔中,保证每孔都有 1 mL。将培养板放入 37 ℃、5% CO₂、湿度>95%的 CO₂培养箱中培养 14 d。培养结束取出培养板在倒置显微镜下观察,统计每份脐血培养的 3 个孔的集落数,取其均值作为该份脐血的 CFU-GM 细胞计数结果。

1.4 方法 研究采用回顾性分析方法对这 2 132 例脐血应用的疾病类型、脐血相关质量指标(TNC、CD34+细胞含量、患者输注细胞数、脐血冻存年限、患者与匹配的脐血 HLA 相合位点数、CFU-GM^[5])以及应用后的效果:如植入情况(成功/失败)、第 100 天总生存率、半年总生存率、1 年总生存率、2 年总生存率等信息进行统计分析。脐血经程控降温后,长期保存在-150 ℃以下的气相液氮管 MVE 不锈钢液氮罐中(CHART, USA)。TNC 利用自动血液分析仪 sysmex XE-5000 中提取的白细胞(WBC)计算的。HLA 配对情况为采用 PCR 法检测的低分辨率型配对的数据。所有出库应用的脐血均进行乙肝表面抗原(HBsAg)、丙肝抗体(HCV-Ab)、梅毒抗体(TP-Ab)、艾滋病抗体(HIV-Ab)和细菌霉菌检测且结果为阴性,地中海贫血及 6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G-6-PD)缺乏症检测均为正常。对脐血的临床应用分为两大类:临床应用类和科研类。根据《脐带血造血干细胞治疗技术管理规范(试行)》对脐血临床应用大类治疗的疾病分为四类:恶性血液疾病、非恶性血液疾病、免疫缺陷疾病、代谢性疾病。

1.5 统计学方法 根据所收集的脐血应用信息,建立统计学量化表格,应用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,应用 Graphpad Prism 8 软件绘制总生存曲线图。对分类变量地区、性别、治疗类型、HLA

配对情况和总生存情况进行赋值,分类与赋值排序无关。计量数据的检测结果以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行非参数检验;计数资料以例(%)表示,比较行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 广东省脐血库公共库脐血的临床应用情况

2007-2020年广东省脐血库公共库脐血的临床应用情况及相关质量指标见表1,公共库临床应用脐血1 815例,其中用于治疗恶性血液疾病1 024例(56.4%),非恶性血液病560例(30.9%),免疫缺陷

病82例(4.5%),代谢性疾病56例(3.1%),科研类应用93例(5.1%)。不同临床应用分类的应用地区、性别、年龄、TNC、输注细胞数、治疗类型和HLA配型情况差异有统计学意义($P < 0.01$)。华南、华东、华北的应用数量明显高于华中、东北、西北、西南地区,华南非恶性血液病和恶性血液病的脐血应用明显高于其它地区。受脐血治疗的男性显著多于女性。代谢性疾病和免疫缺陷病的患病年龄显著低于其他疾病,用于移植治疗的数量显著高于其他疾病分类,6/6配型的HLA配型情况显著高于其他疾病,输注细胞数显著高于其他疾病。

表1 广东省脐血库的脐血应用情况($n = 1815$)

Tab.1 Application characteristics of Guangdong public UCB bank samples

例(%)

		临床应用				科研应用	χ^2 值	P值
		非恶性血液病	恶性血液病	代谢性疾病	免疫缺陷病			
应用例数		560(30.9)	1 024(56.4)	56(3.1)	82(4.5)	93(5.1)		
区域分布	华南地区	430(76.8)	577(56.3)	13(23.2)	16(19.5)	82(88.2)		
	华东地区	77(13.8)	367(35.8)	18(32.1)	38(46.3)	8(8.6)		
	华中地区	3(0.5)	7(0.7)	0	2(2.4)	0		
	华北地区	46(8.2)	68(6.6)	25(44.6)	16(19.5)	3(3.2)	406.048	<0.001
	东北地区	0	3(0.3)	0	0	0		
	西北地区	1(0.2)	0	0	0	0		
	西南地区	3(0.5)	2(0.2)	0	10(12.2)	0		
性别	男	320(57.1)	608(59.4)	46(82.1)	69(84.1)	43(46.2)	40.697	<0.001
	女	240(42.9)	416(40.6)	10(17.9)	13(15.9)	50(53.8)		
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]		11.00(6.00, 26.00)	17.00(7.00, 33.00)	3.00(2.00, 7.00)	2.00(1.00, 4.00)	53.00(22.00, 66.00)	282.506	<0.001
TNC[$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^8$]		14.55(11.82, 17.90)	15.53(12.56, 18.91)	13.28(11.93, 16.09)	13.19(10.96, 15.75)	8.13(6.87, 10.53)	158.185	<0.001
CD34 ⁺ 细胞数 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^6$]		5.88(3.65, 8.84)	6.21(3.37, 9.65)	6.58(5.07, 7.60)	6.77(4.36, 10.55)	2.64(1.62, 4.02)	67.601	<0.001
输注细胞数 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^7/\text{kg}$]		3.52(2.10, 5.50)	3.02(2.08, 5.04)	6.77(5.02, 7.91)	8.48(5.59, 11.64)	1.20(0.87, 2.71)	246.065	<0.001
脐血冻存时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, 年]		3.00 (1.00, 5.00)	3.00 (1.00, 5.00)	3.00 (1.50, 5.50)	3.00 (1.00, 4.00)	2.00 (1.00, 3.00)	5.685	0.224
治疗类型	移植	357(63.8)	753(73.5)	56(100)	78(95.1)	16(17.4)	184.282	<0.001
	输注	203(36.3)	271(26.5)	0	4(4.9)	76(82.6)		
	4/6	145(25.9)	391(38.2)	5(8.9)	14(17.1)	30(32.3)		
HLA 配型情况	5/6	298(53.2)	487(47.6)	33(58.9)	38(46.3)	43(46.2)	69.902	<0.001
	6/6	117(20.9)	146(14.3)	18(32.1)	30(36.6)	20(21.5)		

对广东省脐血库公共库出库的临床应用类脐血的应用数据与随访的总生存率的分析见表2。数据结果显示,不同生存率与植入情况之间差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),脐血植入成功显著提高生存率。2年总生存率与疾病分类、治疗类型和植入情况之间差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),非恶性血液病的生存率最高,恶性血液病次之,代谢性疾病再次,免疫缺陷病最低;输注辅助治疗的生

存率比移植治疗高。

2.2 广东省脐血库公共库脐血应用总生存曲线选取广东省脐血库公共库应用的脐血中2年随访数据完整的数据进行总生存率分析并输出总生存曲线图(图1)。数据显示,非恶性血液病的2年总生存率为83%,恶性血液病为71%,代谢性疾病为66.7%,免疫缺陷病为69.8%。

表2 脐血临床应用情况与总生存期的单因素分析

Tab.2 ANOVA analysis of overall survival and characteristics of clinical therapeutic cord blood samples

总生存率		疾病类型	性别	患者年龄	患者体重	HLA 配型情况	TNC	CD34 ⁺ 细胞数	输注细胞数	脐血冻存时间	治疗类型	植入情况
100 d	<i>F</i> 值	1.353	0.326	0.727	0.466	0.193	0.203	0.001	0.018	1.869	0.121	20.197**
0.5 年	<i>F</i> 值	5.355	0.502	0.395	0.133	1.162	1.957	0.76	0.87	0.223	7.643	52.968**
1 年	<i>F</i> 值	8.446**	0.663	0.029	0.099	0.000	2.417	0.205	0.116	0.113	6.579**	42.527**
2 年	<i>F</i> 值	7.027**	0.078	0.019	0.159	0.271	1.147	0.252	0.277	0.187	9.645**	39.544**

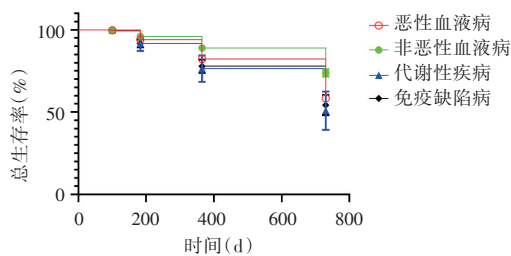
注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 

图1 广东省脐血库脐血治疗的生存曲线

Fig.1 Survival rates of therapy of Guangdong UCB bank samples

2.3 广东省脐血库自体库脐血临床应用情况

广东省脐血库自体库脐血应用包含自存自用、自存后同胞间使用以及自存后直系亲属使用三类。2007-2020年广东省脐血库自体库脐血出库应用于恶性血液病6例,非恶性血液病170例,免疫缺陷病2例,糖尿病13例,神经母细胞瘤2例,再生医学方向124例,见表3。

3 讨论

本研究数据资料显示,血液病的治疗(87.3%)

表3 广东省脐血库自体脐血应用情况($n = 317$)

Tab.3 Application data of Guangdong private UCB bank

 $M(P_{25}, P_{75})$

	非恶性血液病	恶性血液病	免疫缺陷病	糖尿病	神经母细胞瘤	再生医学方向	χ^2 值	P值
患者人数	170	6	2	13	2	124		
性别[例(%)]							13.473	0.019
男	103(60.6)	3(50)	2(100)	6(46.2)	0(0)	92(74.2)		
女	67(39.4)	3(50)	0(0)	7(53.8)	2(100)	32(25.8)		
患者年龄(岁)	6.50 (5.00, 9.00)	24.00 (9.00, 33.00)	4.00 (4.00, 4.00)	30.00 (15.00, 35.00)	3.00 (3.00, 3.00)	3.00 (2.00, 5.00)	48.697	< 0.001
患者体质量	20.00 (16.50, 25.00)	46.50 (22.00, 56.00)	15.25 (14.50, 16.00)	56.00 (38.30, 60.00)	13.25 (12.00, 14.50)	14.10 (9.65, 18.00)	46.786	< 0.001
TNC	6.78 (5.19, 9.02)	5.22 (4.72, 7.50)	8.57 (5.63, 11.51)	5.30 (2.92, 7.19)	4.68 (3.28, 6.07)	5.87 (3.54, 8.52)	8.807	0.015
输注细胞数($\times 10^7/\text{kg}$)	2.51 (1.63, 3.45)	1.11 (0.64, 1.33)	4.88 (2.64, 7.11)	0.51 (0.34, 0.92)	2.90 (2.31, 3.50)	2.87 (1.89, 4.80)	38.911	< 0.001
脐血冻存时间(年)	3 (2.00, 4.00)	2.5 (1.00, 3.00)	1 (1.00, 1.00)	1 (1.00, 2.00)	3 (3.00, 3.00)	3.0 (0.100, 5.00)	12.339	0.015
脐血冻存体积(mL)	33.00 (28.38, 35.00)	33.00 (32.50, 35.00)	25.47 (24.80, 26.13)	29.50 (26.50, 31.75)	33.75 (32.50, 35.00)	31.75 (27.50, 34.25)	8.680	0.016

仍然是目前脐血应用的主要方向,且主要治疗方式是脐血移植。而异基因脐血用于治疗代谢性疾病和免疫缺陷的病例较少;由于相关管理办法,异基因脐血及相关成分目前也较少应用于临床科研研究。近年来随着对脐血应用的研究加深,脐血除了作为移植用的医疗资源,也可用以输注作为辅助治疗资源,通过拓宽适应证的途径提高脐血治疗应用的效率。LI等^[8]的研究就开发出了一种

利用异基因脐血作为补充移植的外周血造血干细胞移植技术治疗重症地中海贫血和白血病^[8]。本研究显示恶性血液病的脐血治疗中有73.5%脐血移植,26.5%是脐血输注,而非恶性血液病的脐血治疗的相应比例为63.8%和36.3%,证明了脐血不仅可用于移植治疗血液病,更可作为辅助补充的营养细胞协助外周血造血干细胞移植和骨髓造血干细胞移植,具有极高的应用价值。对于科研类

脐血应用,82.6%的脐血用于输注辅助治疗疾病,这些脐血都根据临床试验路径开展研究。一项临床研究表明,异基因脐血的输注对缺血性中风患者没有严重的不良反应,同时可以改善患者的神经和运动功能^[9]。科研类脐血应用目前已用于再生医疗、糖尿病、脑性瘫痪、亚健康、外阴癌、肺癌、静脉栓塞、老年痴呆、退行性病变、睡眠呼吸障碍、炎症性肠病等11个病种,研究的开展将有望扩大脐血治疗的临床适应症,提高脐血的治疗应用范围。脐血中富含的各类干细胞已逐渐被医生认识和并尝试应用于临床研究以期治疗各类难治性疾病,这可归因于脐血未经任何化学处理,安全可控,同时脐血中丰富的干细胞的旁分泌效应也使疾病的治疗获益。

除了异基因脐血的应用外,自体脐血也被用于临床治疗研究^[10]。对于脐血库自体库应用情况,非恶性血液病的治疗是目前自体脐血临床应用的主要方向。由于广东省是重型 β 地中海贫血的高发地区,自体脐血亦被广泛用于同胞间使用以治疗重型 β 地中海贫血。此外,自体脐血也开始用于部分白血病和重型再障的治疗,其中白血病治疗共6例,2例为同胞间使用,4例为直系亲属使用;再生障碍性贫血共12例,9例为自存自用,3例为同胞间使用。近年来,由于自体脐血输注的安全性和有效性,自体脐血应用治疗脑瘫逐渐成为了临床应用研究的热门^[11-12]。SUN等^[13]进行了一项用自体脐血治疗63名脑瘫儿童的研究,结果显示自体脐血治疗小儿脑性瘫痪是安全的,且能改善患儿的运动功能。DAWSON等^[14]也开展了一项使用自体脐血治疗自闭症儿童的临床试验,表明自体脐血输注对自闭症儿童是安全有效的,并且对自闭症患儿在社交方面的行为有显著的改善。广东省脐血库亦联合广东省妇幼保健院、深圳市儿童医院、中山大学孙逸仙纪念医院合作开展了自体脐血应用治疗脑瘫脑损伤的项目,并取得了一定的效果。广东省脐血库与广东省妇幼保健院合作开展了早产儿自体脐血输注的安全性研究,并做了10年长期随访验证其安全性,通过进一步研究发现自体脐血输注在预防和改善早产儿并发症,如支气管肺发育不良方面^[15-16]有重要作用,能有效减少呼吸支持持续时间。有I期临床研究发现,自体脐血输注治疗儿童感音神经性听力损失是安全且可行的^[17]。自体脐血的治疗应用拓展,也将为异基因脐血治疗应用范围的扩展奠定基础。

本研究数据显示,应用于不同疾病类型的脐血,其平均输注细胞数均高于《造血干细胞移植技术

管理规范(2017年版)》脐血输注细胞数 $\geq 2 \times 10^7/\text{kg}$ 的要求,总生存期与TNC、TNC/kg、CD34⁺细胞数、患者年龄、患者体重和低温保存时间无关,结果表明随着临床技术的发展,经筛选可用于临床的脐血质量优质,其治疗应用可不再局限于小孩,亦能适用于成年人疾病的治疗,且TNC、输注细胞数均已能达到较高水平,然更多的TNC和输注细胞数并没有明显提高患者第1、2年的总生存率。而总生存时间与脐血的植入率(91.2%)之间差异有统计学意义($P < 0.05$),说明植入率仍是影响总生存时间的主要因素。脐血移植后的移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)的程度是影响移植后的总生存率的重要因素之一,有研究表明GVHD的程度与高分辨HLA配对情况有相关性^[18-19],目前临床也已不再局限于该6个位点的低分辨分型,越来越多的医院均已要求提供脐血的高分辨分型,包括HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DRB、HLA-DQB、HLA-DPB和KIR^[20]。然而本数据显示HLA配对的情况与总生存率差异无统计学意义,可能与录入的低分辨HLA-A、HLA-B和HLA-DRB配对位点数据不足以分析其与总生存率的关系有关。目前临床医生对脐血造血干细胞移植应用的主要顾虑在于,脐血的细胞量可能仅供小儿患者使用且仅能移植应用一次。本研究数据显示,接受脐血造血干细胞移植的非恶性血液病患者年龄中位数为11岁,恶性血液病患者年龄中位数为17岁,最大接受治疗的年龄为79岁,这一数据说明,只要临床指标合适,脐血造血干细胞移植适用于各种年龄段。诚然外周血造血干细胞与脐血造血干细胞的应用各有优缺点,但脐血造血干细胞确实为有需要的患者提供了更多的可能。

本研究具有一定的局限性,后续进一步的研究方向可从增加移植后白细胞植入时间、血小板植入时间、GVHD发生等级数据、HLA高分辨配型情况等方面着手,进一步完善数据,利用大数据深入分析其中的差异,为脐血的临床应用提出有意义脐血选择方案。相信随着脐血在临床应用方面研究的深入,脐血的临床应用将更加广泛,为患者提供更多的治疗选择。

参考文献

- [1] STINER R, ALEXANDER M, LIU G, et al. Transplantation of stem cells from umbilical cord blood as therapy for type I diabetes [J]. Cell Tissue Res, 2019, 378(2):155-162.
- [2] 韦茹,张悦,马杰,等.脐血25-羟维生素D水平与6个月龄婴儿神经发育的关系[J].实用医学杂志,2020,36(14):1913-1918.
- [3] KE P, BAO X B, HU X H, et al. Myeloablative conditioning reg-

- imens with combined of haploidentical and cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome patients [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(2):162-168.
- [4] TAO T, LI Z, CHU X L, et al. Clinical features of chronic graft-versus-host disease following haploidentical transplantation combined with infusion of a cord blood [J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(11):745-753.
- [5] SHI C Y, WEI W, LYU L J, et al. Umbilical cord blood application analysis of Guangdong Cord Blood Bank [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(16):1997-1998.
- [6] 罗绮薇, 蔡燕丽, 黄炎珍, 等. 采集到制备的不同时长对脐带血干细胞冻前质量的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(14):2609-2613.
- [7] 魏伟, 叶艳贞, 周肖郁, 等. 固定抗凝剂量加入不同量脐血后脐血质量分析评估的研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(1):248-252.
- [8] LI C, HE Y, WU X, et al. Complementary transplantation with haploidentical stem cells and unrelated cord blood for leukemia and thalassemia [J]. *Blood*, 2016, 128(22): 1235-1235.
- [9] LASKOWITZ D T, BENNETT E R, DURHAM R J, et al. Allo-geneic umbilical cord blood infusion for adults with ischemic stroke: Clinical outcomes from a phase I safety study [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018, 7(7):521-529.
- [10] RAFII H, BERNAUDIN F, ROUARD H, et al. Family cord blood banking for sickle cell disease: A twenty-year experience in two dedicated public cord blood banks [J]. *Haematologica*, 2017, 102(6):976-983.
- [11] HUANG L, ZHANG C, GU J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of human umbilical cord blood mesenchymal stem cell infusion for children with cerebral palsy [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(2):325-334.
- [12] DONG H, LI G, SHANG C, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell (UC-MSC) transplantations for cerebral palsy [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3):901-906.
- [13] SUN J M, SONG A W, CASE L E, et al. Effect of autologous cord blood infusion on motor function and brain connectivity in young children with cerebral palsy: A randomized, placebo-controlled trial [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(12):2071-2078.
- [14] DAWSON G, SUN J M, DAVLANTIS K S, et al. Autologous cord blood infusions are safe and feasible in young children with autism spectrum disorder: Results of a single-center phase i open-label trial [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(5):1332-1339.
- [15] REN Z, XU F, ZHANG X, et al. Autologous cord blood cell infusion in preterm neonates safely reduces respiratory support duration and potentially preterm complications [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(2):169-176.
- [16] REN Z, FANG X, ZHANG Q, et al. Use of autologous cord blood mononuclear cells infusion for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm neonates: A study protocol for a placebo - controlled randomized multicenter trial [NCT03053076] [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8:136.
- [17] BAUMGARTNER L S, MOORE E, SHOOK D, et al. Safety of autologous umbilical cord blood therapy for acquired sensorineural hearing loss in children [J]. *J Audiol Otol*, 2018, 22(4):209-222.
- [18] CHEN D P, CHANG S W, JAING T H, et al. Single nucleotide polymorphisms within HLA region are associated with disease relapse for patients with unrelated cord blood transplantation [J]. *PeerJ*, 2018, 6:e5228.
- [19] YOKOYAMA H, KANDA J, KATO S, et al. Effects of HLA mismatch on cytomegalovirus reactivation in cord blood transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(7):1004-1012.
- [20] ZHU X, TANG B, SUN Z. Umbilical cord blood transplantation: Still growing and improving [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10 Suppl 2(Suppl 2):s62-s74.

(收稿:2022-01-05 编辑:王舒仪)