

间充质干细胞联合单倍体异基因造血干细胞移植治疗 27 例重型再生障碍性贫血临床疗效

吴亚妹¹, 曹永彬¹, 李晓红¹, 徐丽昕¹, 刘周阳¹, 刘蓓¹, 闫蓓¹, 杨雪良¹, 李松威¹, 樊世芬¹, 达万明², 高春记², 吴晓雄¹

¹解放军总医院第一附属医院 血液科, 北京 100048; ²解放军总医院 血液科, 北京 100853

摘要: 目的 回顾性分析重型再生障碍性贫血 (severe aplastic anemia, SAA) 行脐带间充质干细胞 (umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs) 联合单倍体异基因造血干细胞移植 (haploidentical stem cells transplantation, haplo-HSCT) 治疗的临床疗效。方法 总结解放军总医院第一附属医院血液科 2007 年 1 月 - 2013 年 12 月住院收治的 27 例 SAA 患者进行 UC-MSCs 联合 haplo-HSCT 治疗的资料, 观察移植后细胞植入、移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 发生率及严重程度和 2 年总生存率 (overall survival, OS)。结果 干细胞全部植入成功, 无 MSC 回输不良事件发生。白细胞及血小板植入时间分别为 12(8~21) d 及 14(10~26) d; II~IV 度和 III/IV 度 aGVHD 发生率分别为 40.7% 和 22.2%, cGVHD 发生率为 50.0%, 广泛性仅为 15.4%; 2 年 OS 为 76.3%。结论 UC-MSCs 联合 haplo-HSCT 对无全相合亲缘或无关供者的 SAA 患者疗效可行有效, 可作为 SAA 患者挽救治疗选择。

关键词: 造血干细胞移植; 单倍体; 间充质干细胞; 再生障碍性贫血

中图分类号: R 556.5 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2014)12-1191-05 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2014.12.004

网络出版时间: 2014-07-30 10:32 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20140730.1032.002.html>

Clinical effect of cotransplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and umbilical cord mesenchymal stem cells for patients with severe aplastic anemia

WU Ya-mei¹, CAO Yong-bin¹, LI Xiao-hong¹, XU Li-xin¹, LIU Zhou-yang¹, LIU Bei¹, YAN Bei¹, YANG Xue-liang¹, LI Song-wei¹, FAN Shi-fen¹, DA Wan-ming², GAO Chun-ji², WU Xiao-xiong¹

¹Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China; ²Department of Hematology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: WU Xiao-xiong. Email: xiongwuxiao@sohu.com

Abstract: Objective To analyse the clinical effect of cotransplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) for patients with severe aplastic anemia (SAA). **Methods** Clinical data about 27 patients with haploidentical stem cells transplantation (haplo-HSCT) in our center from January 2007 to December 2013 were summarized. The engraftment, graft-versus-host disease (GVHD), overall survival (OS), disease/progression-free survival (PFS) and relapse after 2 years were observed. **Results** All patients given MSCs showed sustained hematopoietic engraftment without any adverse UC-MSC infusion-related reaction. The median times of transplantation of neutrophil $> 0.50 \times 10^9/L$ and platelet $> 20 \times 10^9/L$ engraftment were 12.0 days (8-21 days) and 14.0 days (10-26 days), respectively. Grade II to IV and III / IV aGVHD was observed in 11 of 27 patients (40.7%) and 6 of 27 cases (22.2%), respectively. Chronic GVHD was observed in 13 of 26 patients (50.0%) and was extensive in 4 patients (15.4%). The probability that patients would attain 2-years overall survival (OS) was 76.3%. **Conclusion** Cotransplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and UC-MSCs has good treatment effect to patients with SAA without HLA-identical sibling donors or unrelated donors, which is a feasible salvage approach.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation; haploid; mesenchymal stem cells; aplastic anemia

亲缘人白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 全相合异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)

是治疗重型再生障碍性贫血 (severe aplastic anemia, SAA) 的最佳方案之一, 但在中国只有不到 30% 青少年 SAA 患者能找到 HLA 配型完全相合亲缘或无关供者^[1-2]。近 20 年随着移植方案的改进, 单倍体异基因造血干细胞移植 (haploidentical HSCT, haplo-HSCT) 不仅作为恶性血液病的挽救治疗方案, 也逐渐作为挽救方案应用于对免疫抑制剂治疗无效 (难治 SAA) 或起初治疗有效后病情反复 (复发 SAA) 同时长期无法摆脱输血的 SAA^[3-4]。但 SAA

收稿日期: 2014-05-19

基金项目: 全军医学科技青年培育项目 (13QNP179)

Supported by the Medical Science and Technique Training Foundation for Youths of Chinese People's Liberation Army (13QNP179)

作者简介: 吴亚妹, 女, 硕士, 主治医师。研究方向: 造血衰竭性疾病临床及基础。Email: rippleya@126.com

通信作者: 吴晓雄, 男, 博士, 主任医师, 主任。Email: xiongwuxiao@sohu.com

患者因本身骨髓造血功能衰竭及骨髓造血微环境不良,使得干细胞植入不良甚至不能植入、移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD)、免疫重建延迟及重症感染等问题更为棘手,临床效果仍十分不理想^[5-8]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 具有自我更新、多向分化及低免疫原性。近期文献报道,该细胞可分泌多种细胞因子促进干细胞植入,同时减少 GVHD 发生率及严重程度^[9-10]。本文就解放军总医院第一附属医院血液科行单倍体异基因造血干细胞联合脐带间充质干细胞 (umbilical cord MSCs, UC-MSCs) 27 例 SAA 患者移植情况进行总结分析。

资料和方法

1 资料 2007 年 1 月 - 2013 年 12 月,解放军总医院第一附属医院血液科 27 例诊断为 SAA 的患者,有移植适应证并自愿接受异基因造血干细胞移植,但无配型全相合同胞供者及骨髓库无关供者。其中, SAA 8 例 (29.6%), 极重型再生障碍性贫血 (very severe aplastic anemia, VSAA) 17 例 (63%), 再生障碍性贫血合并阵发性睡眠型血红蛋白尿 (severe aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, SAA&PNH) 2 例 (7.4%); 接受 haplo-HSCT 治疗前单纯环孢素 A (CSP)+ 雄激素治疗无效 20 例 (74.4%), ATG 治疗后复发或无效 5 例 (18.5%), 第 1 次 allo-HSCT 植入失败 2 例 (7.4%); 疾病诊断到 haplo-HSCT 移植的中位时间为 7(3 ~ 129) 个月, 13 例 (48.2%) < 6 个月, 6 例 (22.2%) > 3 年, 6 个月 ~ 3 年 8 例 (29.6%); 男性 13 例 (48.1%), 女性 14 例 (51.9%); 年龄 4 ~ 38 岁, 中位年龄 16 岁 (表 1)。HLA 配型 3 个位点不和 13 例 (48.2%), 2 个位点不和 12 例 (44.4%), 1 个位点不和 2 例 (7.4%) (表 2)。UC-MSCs 联合 haplo-HSCT 治疗重型再生障碍性贫血临床研究方案通过解放军总医院第一附属医院伦理委员会审查, 所有入组患者或其监护人均已签署知情同意书并通过伦理委员会审查。

2 诊断标准 SAA 的诊断依据国际再生障碍性贫血研究组织诊断标准, 同时结合骨髓病理及细胞遗传学结果^[11-12]。

3 预处理方案 方案 1(SAA 及 VSAA): 氟达拉滨 (Flu) 30 mg/(m²·d) -5 ~ -2 d, 环磷酰胺 (Cy) 600 mg/(m²·d) -5 ~ -2 d, 兔抗人胸腺免疫球蛋白 (ATG, 费森尤斯, 德国) 5 mg/(kg·d) -4 ~ -1 d (图 1A)。方案 2 (SAA&PNH): 白消安 (Bu) 0.6 mg/(kg·6 h) -8 ~ -5 d, Cy 1.8 g/(m²·d) -4 ~ -3 d, ATG 5 mg/(m²·d) -4 ~

-1 d (图 1B) (干细胞回输日期定为 0 d, 干细胞回输前日期定为 -10 ~ -1 d)。

4 供者的骨髓采集及外周血动员、分离及回输

表 1 供患者移植前临床资料

Tab. 1 Characteristics of patients and their donors before transplantation

Variable	Data
Median age of patients (y, Md)	16(4-38)
0-20 y (n, %)	18(66.7)
21-50y (n, %)	9(33.3)
Median age of donors (y, Md)	34(12-57)
1-50 y (n, %)	25(92.6)
> 50 y (n, %)	2(7.4)
Disease (n, %)	
SAA	8(29.6)
VSAA	17(63.0)
SAA & PNH	2(7.4)
Disease status before HSCT (n, %)	
CSP + stanozole/andriol	20(74.1)
First graft failure	2(7.4)
Relapse after ATG	5(18.5)
Transfusion RBC before HSCT (U, Md)	19(6-42)
< 15 U (n, %)	10(37.0)
15-24 U (n, %)	8(29.6)
≥ 25 U	9(33.4)
Conditioning regimens (n, %)	
Flu + CY + ATG	25(92.6)
BU + CY + ATG	2(7.4)
Median time from diagnosis to HSCT (m, Md)	7(3-129)
≤ 6 m (n, %)	13(48.2)
7-36 m (n, %)	8(29.6)
≥ 36 m (n, %)	6(22.2)
Donor-patient sex match (n, %)	
MM	5(18.5)
MF	5(18.5)
FM	8(29.6)
FF	9(33.4)
Donor-patient relationship (n, %)	
Mother to child	12(44.5)
Father to child	7(25.9)
Child to parent	1(3.7)
Sibling	7(25.9)
Cousin	0(0)
ABO match (n, %)	
Matched	16(59.3)
Mismatched	11(41.7)
Graft type (n, %)	
BM + PB	27(100.0)
GSF use after HSCT (n, %)	27(100.0)
Median MNCs (× 10 ⁸ /kg, Md)	9.28(6.30-13.18)
Median CD34 ⁺ (× 10 ⁶ /kg, Md)	3.79(1.96-12.20)
Median follow-up time among living patients (m, Md)	12.5(4-84)

y: year; m: month; MNC: mononuclear cells; F: female; M: male; BM: bone marrow; PB: peripheral blood

表 2 供患者关系及 HLA 配型
Tab. 2 Donor-recipient relationships and HLA histocompatibility

Variable	Total	Donor (n, %)			
		Mother	Father	Sibling	Offspring
Number	27(100)	12(44.5)	7(25.9)	7(25.9)	1(3.7)
HLA-antigen class mismatched					
Class I	4(14.8)	1(8.3)	0	1(14.3)	0(0)
Class II	2(7.4)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
Class I and II	21(77.8)	11(91.7)	6(85.7)	5(71.4)	1(100)
No. of HLA-antigen mismatched					
1 Ag	2(7.4)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
2 Ag	12(44.4)	4(33.3)	3(42.9)	4(57.1)	1(100)
3 Ag	13(48.2)	8(66.7)	3(42.8)	2(28.6)	0(0)
No. and location of mismatched loci					
Only at HLA-A	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Only at HLA-B	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Only at HLA-DRB1	2(7.4)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
Mismatches at HLA-A,-B	4(14.8)	1(8.3)	0(0)	1(14.3)	0(0)
Mismatches at HLA-A,-DRB1	3(11.1)	0(0)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)
Mismatches at HLA-B,-DRB1	5(18.5)	3(25.0)	2(28.6)	2(28.6)	1(100)
Mismatches at HLA-A,-B,-DRB1	13(48.2)	8(66.7)	3(42.8)	2(28.6)	0(0)

移植前 5 d 供者皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF) $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 连用 5 d。0 d 采集供者骨髓, +1 d 经 CS-3000 血细胞分离机分离外周血单个核细胞。共采集单个核细胞数 (mononuclear cell, MNC) $\geq 6 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+ \geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ 。新鲜制备的 UC-MSCs 订购于汉氏联合细胞工程中心。0 d 供者骨髓干细胞回输前 4 h 回输第三方 UC-MSCs, 输注时间约 30 min, UC-MSCs 回输数量为 $0.5 \times 10^5/\text{kg}^{[2-3]}$ 。

5 GVHD 预防 经典的环孢素 (cyclosporin, CSP)、骁悉及 ATG, +4 d 加用 CD25 单克隆抗体 (舒莱 20 mg)。

6 植入、GVHD 分级及嵌合 中性粒细胞检测值连续 3 d $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板检测值连续 5 d $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 为白细胞及血小板植入期。GVHD 分级依据格鲁兹堡分级^[13]。所有病人均在移植后 30 d、180 d、365 d 应用短串连重复序列 (STR2PCR) 检测移植后供患者嵌合情况, 如供患者性别不和, 同时检测细胞遗传学改变。

7 随访 第 1 年每隔 3 个月随诊 1 次, 第 2 年每隔 6 个月随访 1 次。本组病人观察日期截止至 2013 年 12 月 31 日。随访项目包括一般情况、皮疹、腹泻、aGVHD、cGVHD、疾病持续缓解或复发状态、尿常规指标、胸部 CT、血常规指标、肝肾功能、心电图。

8 统计学方法 应用 SPSS21.0 统计软件, Kaplan-

Meier 分析 2 年总生存率 (overall survival, OS)。见图 1。

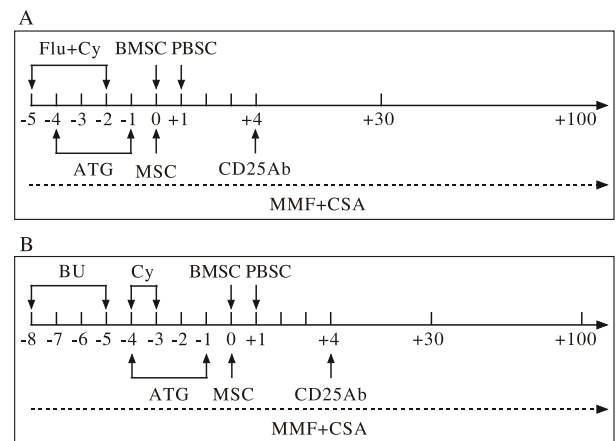


图 1 SAA 及 VSAA(A)、SAA & PNH(B) 预处理方案

Fig.1 Conditioning regimens of SAA(A) and VSAA(A), SAA & PNH (B)

结果

1 植入情况 27 例输入的 MNC 中位数为 $9.28(6.30 \sim 13.18) \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 中位数为 $3.79(1.96 \sim 12.20) \times 10^6/\text{kg}$ (表 1)。干细胞全部植入成功, 白细胞植入中位时间 12(8 ~ 21) d, 血小板植入中位时间为 14(10 ~ 26) d (表 3)。移植后所有患者均为 100% 供者型。

2 GVHD 情况 移植后 12 ~ 78 d 15 例出现 aGVHD, 其中 I 度 4 例 (14.8%), II 度 5 例 (18.5%), III 度 4 例 (14.8%), IV 度 2 例 (7.4%)。II ~ IV 度和 III / IV 度 aGVHD 发生率分别为 40.7% 和 22.2%。生存期 > 90 d 26 例患者中 13 例 (50%) 出现

cGVHD, 其中广泛型为 4 例 (15.4%) (表 3)。对于 GVHD 应用泼尼松龙 (1 ~ 2 mg/kg) 治疗, 依据病情或泼尼松龙反应程度序贯减停。治疗效果欠佳患者换用二线免疫抑制剂如 FK-506, 3 例重症患者加用 CD25 单克隆抗体治疗。轻度 GVHD 治疗均有效, 6 例 III ~ IV 度重症 cGVHD 及 4 例广泛性 cGVHD 中 8 例治疗有效, 2 例效果欠佳。

3 感染情况 感染的发生率 55.5%, 体温 >37.3℃ 的持续时间为 2 ~ 10 d, 中位时间为 5 d。经碳氢酶烯类、万古霉素、伊曲康唑或卡泊芬净、膦甲酸钠注射液等抗生素处理后发热逐渐得到控制。干细胞植入后, 临床诊断侵袭性真菌感染 8 例 (曲霉菌感染 5 例, 白色念珠菌感染 1 例, 非白色念珠菌 2 例), 拟诊侵袭性真菌感染 3 例, 给予抗真菌治疗后好转; 合并巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染 15 例 (55.5%), EBV 感染 10 例 (37%), 1 例发展为 CMV 相关间质性肺炎, 无发展为 EBV 相关移植后淋巴增殖性疾病 (posttransplant lymphoproliferative disorders, PTL), 余给予抗病毒治疗后均好转控制。见表 3。

表 3 半相合异基因造血干细胞移植后相关结果
Tab. 3 Haplo-HSCT outcomes and associated data

Outcome	Data
Median ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ (d, Md)	12(8-21)
Median PLT $\geq 20 \times 10^9/L$ (d, Md)	14(10-26)
Engraftment (n, %)	27(100)
Full donor chimerism on days +30 (n, %)	27 (100)
aGVHD (n, %)	
None	12(45.5)
I	4(14.8)
II	5(18.5)
III	4(14.8)
IV	2(7.4)
Mediann occurrence time of aGVHD (d, Md)	22(12-78)
cGVHD (n, %)	
None	13(50.0)
Limited	9(34.6)
Extensive	4(15.4)
Viremia	
CMV (n, %)	15(55.5)
CMV-associated IPn	1(3.7)
EBV (n, %)	10(37.0)
EBV-associated PTL	0(0)
Mortality (n, %)	5(18.5)
Cause	
Graft loss	0(0)
GVHD	2(40.0)
Infections	3(60.0)

ANC: absolute neutrophil count; PLT: platelets; d: day

4 预后 在移植后 1 ~ 84 个月中, 22 例 (81.5%) 存活, 2 例死于 GVHD, 3 例死于感染。2 年 OS 为 76.3%。见图 2。

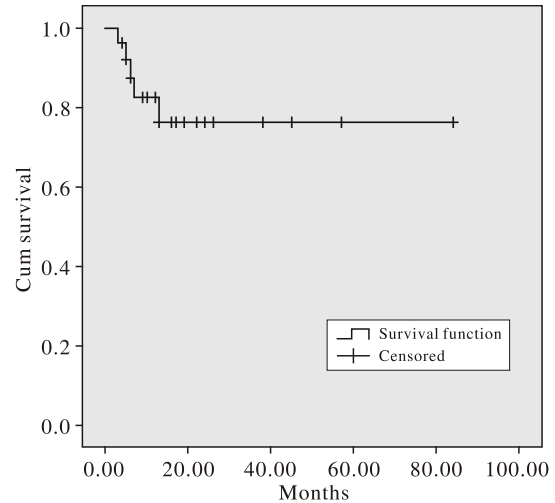


图 2 再生障碍性贫血患者移植后 2 年总生存率

Fig.2 Two-years OS of patients with SAA

讨论

干细胞植入不良甚至干细胞植入失败是 SAAallo-HSCT 中面临的危及生命的主要并发症, 尤其是在 haplo-HSCT 中。Locasciulli 等^[14] 研究表明, 2000 年以前亲缘全相合 HSCT 中移植植物植入失败率高达 10%。Liu 等^[15] 研究表明, 对于恶性血液病行 haplo-HSCT, 共同输注 MSC 可提高 TPO 分泌水平, 进而可促进血小板植入。Fang 等^[16] 曾报道 1 例第 1 次植入失败患者, 在第 2 次 allo-HSCT 时在未更换供者的情况下加用脂肪 MSC 共同输注, 干细胞植入成功。我们近期研究表明, 对 50 例难治/复发恶性血液病患者, 采用 UC-MSCs 与造血干细胞联合移植, 植入好, GVHD 发生率及严重程度低^[17]。本研究中, 27 例干细胞均植入成功, 白细胞植入及血小板植入中位时间分别为 12 d 和 14 d, 移植后嵌合率为 100% 供者型, 与本单位同时期全相合 HSCT 细胞植入时间无明显差异及延迟。特别指出的是, 在本研究中, 入组患者有 14 例为 SAA II 型, 输注红细胞单位均大于 15 U, 同时有 5 例 ATG 治疗失败, 2 例第 1 次 HSCT 植入失败, 但采用本研究预处理方案, 接受 haplo-HSCT 治疗同时联合输注 UC-MSCs, 植入顺利, 未出现干细胞植入不良及失败。

GVHD 是 SAA 患者 allo-HSCT 中面临的另一个主要并发症。Bensinger 等^[18] 研究表明, 在全相合造血干细胞移植中 II ~ IV 及 III ~ IV aGVHD

发生率分别为 44% ~ 64% 及 16% ~ 26%，广泛性 cGVHD 发生率为 30 ~ 46%。本组研究中，II ~ IV 及 III ~ IV aGVHD 发生率分别为 40.7% 及 13.8%，广泛性 cGVHD 发生率为 15.4%。Ning 等^[10] 研究表明，对于恶性血液病患者行亲缘全相合造血干细胞移植中共同输注 MSC 可明显减轻 GVHD 发生程度及发生率。UC-MSCs 不表达组织相容性复合体 MHC-II 类分子，不表达或者表达极低水平 MHC-I 类分子，也不表达共刺激分子，很难被机体免疫系统识别，并在体内和体外均表现出一定的免疫抑制作用^[9,19]。本组研究稍优于以往研究结果，这表明采用 ATG、CD25、CSP、MMF 同时联合 UC-MSCs 预防 GVHD 方案有效可行。

感染是 SAA allo-HSCT 中面临的第 3 个主要并发症，重症感染可导致已植入干细胞再次排斥。本组研究中，在预处理时给予更昔洛韦和阿昔洛韦预防治疗，有效清除体内 CMV 及 EBV 残留病毒，干细胞回输后继续给予阿昔洛韦预防病毒感染。虽分别有 15 例及 10 例在移植后检测到 CMV 或 EBV 病毒复制，但给予膦甲酸钠或阿昔洛韦联合丙种球蛋白抗病毒治疗，有效控制了病毒的复制，仅 1 例移植前病史超过 3 年的患者出现了 CMV 相关肺炎。

对于既往免疫抑制剂治疗无效或治疗有效后复发的难以摆脱输注成分血的 SAA 患者，在无全相合亲缘或无关供者情况下，目前尚无特别有效治疗方法，预后差病死率高。本组研究给予 UC-MSC 联合 haplo-HSCT 治疗，2 年 OS 为 76.3%，有效延长了患者生命。综上所述，UC-MSCs 联合 haplo-HSCT 对 SAA 具有良好疗效，是无全相合供者的 SAA 患者的有效挽救治疗选择。

参考文献

- 1 Wang HX, Yan HM, Duan LN, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in child hematologic malignancies with G-CSF-mobilized marrow grafts without T-cell depletion: a single-center report of 45 cases [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 26(3): 119-128.
- 2 Fang B, Song Y, Li N, et al. Cotransplantation of haploidentical mesenchymal stem cells to reduce the risk of graft failure in a patient with refractory severe aplastic anemia [J]. *Acta Haematol*, 2008, 119(3): 162-165.
- 3 Xu LP, Liu KY, Liu DH, et al. A novel protocol for haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(12): 1507-1512.
- 4 Wang HX, Wang ZD, Zheng XL, et al. Hematopoietic stem cell transplantation with umbilical cord multipotent stromal cell infusion for the treatment of aplastic anemia—a single-center experience [J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(9): 1118-1125.
- 5 Mo X, Huang X. Advancement of human leukocyte antigen-partially matched related hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Front Med*, 2013, 7(3): 306-315.
- 6 Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(6): 690-697.
- 7 Bethge WA, Haegeler M, Faul C, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with reduced-intensity conditioning and CD3/CD19 depletion: fast engraftment and low toxicity [J]. *Exp Hematol*, 2006, 34(12): 1746-1752.
- 8 Passweg JR, Pérez WS, Eapen M, et al. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37(7): 641-649.
- 9 Lu LL, Liu YJ, Yang SG, et al. Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis-supportive function and other potentials [J]. *Haematologica*, 2006, 91(8): 1017-1026.
- 10 Ning H, Yang F, Jiang M, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study [J]. *Leukemia*, 2008, 22(3): 593-599.
- 11 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 225.
- 12 Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia [J]. *Blood*, 1979, 53(3): 504-514.
- 13 Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, et al. Consensus among bone marrow transplanters for diagnosis, grading and treatment of chronic graft-versus-host disease. Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1989, 4(3): 247-254.
- 14 Locasciulli A, Van't Veer L, Hovs J, et al. Bone marrow transplantation (BMT) in children with severe aplastic anemia (SAA) from donors other than HLA identical siblings. EBMT Working Party on Severe Aplastic Anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1991, 7(S3): 90-91.
- 15 Liu KY, Chen YH, Zeng Y, et al. Coinfusion of mesenchymal stromal cells facilitates platelet recovery without increasing leukemia recurrence in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a randomized, controlled clinical study [J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(10): 1679-1685.
- 16 Fang B, Li N, Song Y, et al. Cotransplantation of haploidentical mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells and to reduce the risk of graft failure in two children with severe aplastic anemia [J]. *Pediatr Transplant*, 2009, 13(4): 499-502.
- 17 Wu Y, Wang Z, Cao Y, et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells with a myeloablative regimen for refractory/relapsed hematologic malignancy [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(12): 1675-1684.
- 18 Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(3): 175-181.
- 19 Le Blanc K, Ringden O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience [J]. *J Intern Med*, 2007, 262(5): 509-525.