

临床研究

间充质干细胞联合单倍体造血干细胞移植治疗 87 例难治 / 复发恶性血液病临床疗效

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 回顾性分析难治 / 复发恶性血液病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 hematologic stem cells transplantation, haplo-HSCT) 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 87 例难治 / 复发恶性血液病进行 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)、无疾病进展率 (progression-free survival, PFS) 及复发率。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(9 ~ 21) d 及 14(10 ~ 28) d; II ~ IV 度和 III ~ IV 度 aGVHD 发生率分别为 34.5% 和 18.4%, cGVHD 发生率为 46.5%, 广泛性仅为 11.3%; 2 年 OS、PFS 和复发率为 66.7%、62.9% 及 13.8%。59 例存活, 11 例死于 GVHD, 9 例死于感染, 8 例死于疾病复发。结论 UC-MSCs 联合 haplo-HSCT 对难治 / 复发恶性血液病患者有效, 是具有高危因素、无全相合供者患者的挽救治疗选择。

关键词: 造血干细胞移植; 单倍体; 间充质干细胞; 白血病

中图分类号: R 556.5 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2014)11-1081-06 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2014.11.001
网络出版时间: 2014-07-30 10:27 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20140730.1027.001.html>

Cotransplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) for patients with refractory/relapsed hematologic malignancy

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, The 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 refractory/relapsed hematologic malignancy. **Methods** Clinical data about 87 patients with refractory/relapsed hematologic malignancy who underwent haploidentical hematologic stem cells transplantation (haplo-HSCT) at The First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital 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 time of transplantation of neutrophil $> 0.50 \times 10^9/L$ and platelet $> 20 \times 10^9/L$ engraftment was 12.0 days (9-21 days) and 14.0 days (10-28 days), respectively. Grade II to IV and III to IV aGVHD was observed in 30 of 87 (34.5%) patients and 16 of 87 (18.4%), respectively. Chronic GVHD was observed in 33 of 71 (46.5%) patients and was extensive in 8 patients (11.3%). The probability that patients would attain 2-years OS, PFS and relapse was 66.7%, 62.9% and 13.8%, respectively. During follow-up for 1 to 79 months, 59 cases (67.8%) survived and 28 cases died, 9 patients died as a result of infection, 11 patients of GVHD and 8 patients of relapse. **Conclusion** Cotransplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and UC-MSCs has good treatment effect to refractory/relapsed hematologic malignancy, and also it is a good survival opportunity for high-risk patients.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation; haploid; mesenchymal stem cells; leukemia

收稿日期: 2014-05-19

基金项目: 全军医学科技青年培育项目 (13QN179)

Supported by the Medical Science and Technique Training Foundation for Youths of the Chinese People's Liberation Army (13QN179)

作者简介: 吴亚妹, 女, 硕士, 主治医师。专业方向: 恶性血液病临床及基础研究。Email: rippleya@126.com

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

目前, 难治/复发恶性血液病困难缓解、耐药、早期复发及低生存率等问题, 治疗效果非常不理想^[1-2]。异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是恶性血液病及遗传性疾病有效的治疗手段, 但人白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 配型要求高, 供者受限, 在中国 HLA 配型成功率 < 30%。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 hematologic stem cells transplantation, haplo-HSCT) 逐渐开展并取得一定临床疗效。但移植物植入不良、移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD)、免疫重建延迟及移植相关并发症 (transplantation-related toxicities, TRT) 等问题使得 haplo-HSCT 仍面临巨大治疗风险^[3-7]。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, 近期文献报道其可促进干细胞植入, 同时减少 GVHD 发生率及严重程度^[8-11]。本文就解放军总医院第一附属医院血液科完成的 87 例难治/复发恶性血液病患者行 haplo-HSCT 联合脐带间充质干细胞 (umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs) 治疗情况进行总结分析。

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 87 例诊断为难治/复发恶性血液病的患者, 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, 急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 39 例, 急性淋巴细胞白血病 34 例, 慢性粒细胞白血病 (chronic myeloid leukemia, CML)(-AP/-BC 期) 5 例, 非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 9 例; 难治 53 例 (60.9%), 复发 34 例 (39.1%); 男性 46 例 (52.8%), 女性 41 例 (47.2%)。年龄 4 ~ 58 岁, 中位年龄 23 岁; 疾病诊断到 haplo-HSCT 的中位时间 9 个月, 18 例 (20.7%) 治疗时间为 13 ~ 24 个月, 11 例 (12.7%) 治疗时间 > 25 个月 (表 1)。HLA 配型 3 个位点不和 49 例, 2 个位点不和 23 例, 1 个位点不和 15 例 (表 2)。UC-MSCs 联合 haplo-HSCT 治疗难治/复发恶性血液病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 白血病的诊断依据法 - 美 - 英合作组织 (French-American-British Cooperative Group,

FAB) 诊断标准, 结合免疫分型及细胞遗传学^[12]。

3 预处理方案 AML 和 CML 患者采用方案 1: 氟达拉滨 (fludarabine, Flu) 35 mg/(m² · d) -10 ~ -8 d, 阿糖胞苷 (arabinsyl cytosine, Ara-C) 2 g/(m² · d) -10 ~

表 1 供患者移植前一般资料总结

Tab. 1 Characteristics of patients and their donors before transplantation

Variable	Data
Median age of patients (yrs, Md)	23(4-58)
0-20 (n, %)	27(43.7)
21-50 (n, %)	43(49.4)
> 50 (n, %)	6(6.9)
Median age of donors (yrs, Md)	37(12-59)
1-50 (n, %)	79(90.8)
> 50 (n, %)	8(9.2)
Disease (n, %)	
CML-AP/-BC	5(5.8)
AML	27(31.0)
Secondary AML with MDS	12(13.8)
ALL	34(39.1)
NHL	9(10.3)
Disease status (n, %)	
RF	53(60.9)
RL/RL2/RL3	34(39.1)
Conditioning regimens (n, %)	
BU + CY + ATG	47(54.0)
TBI + CY + ATG	40(46.0)
Median time from diagnosis to HSCT (m, Md)	9(3-51)
≤ 12 m (n, %)	58(66.6)
13 - 24 m (n, %)	18(20.7)
≥ 25 m (n, %)	11(12.7)
Donor-patient sex match (n, %)	
MM	27(31.0)
MF	16(18.4)
FM	19(21.8)
FF	25(28.8)
Donor-patient relationship (n, %)	
Mother to child	25(28.8)
Father to child	17(19.5)
Child to parent	9(10.3)
Sibling	35(40.2)
Cousin	1(1.2)
ABO match (n, %)	
Matched	43(49.4)
Mismatched	44(50.6)
Graft type (n, %)	
BM + PB	87(100.0)
GSF use after HSCT (n, %)	87(100.0)
Median MNCs (× 10 ⁸ /kg, Md)	8.54(5.34-15.56)
Median CD34 ⁺ (× 10 ⁶ /kg, Md)	3.36(1.78-14.42)
Median follow-up time among living patients (m, Md)	16(4-79)

RL: relapsed; RL 2, 3: second or third relapse; RF: refractory; m: month; MNC: mononuclear cells; F: female; M: male; BM: bone marrow; PB: peripheral blood

表2 供患者HLA配型情况
Tab.2 Donor-recipient relationships and HLA histocompatibility

Variable	Total (n, %)	Donor (n, %)				
		Mother	Father	Sibling	Offspring	Cousin
Number	87(100)	25(28.8)	17(19.5)	35(40.2)	9(10.3)	1(1.2)
HLA-antigen class mismatched						
Class I	18(20.7)	2(8.0)	1(5.9)	12(34.2)	2(22.2)	1(100)
Class II	5(5.7)	0	0(0)	5(14.3)	0(0)	0(0)
Class I and II	64(73.6)	23(92.0)	16(94.1)	18(51.5)	7(77.8)	0(0)
No. of HLA-antigen mismatched						
1 Ag	15(17.2)	1(4.0)	0(0)	13(37.1)	1(11.1)	0(0)
2 Ag	23(26.5)	3(12.0)	5(29.4)	13(37.1)	1(11.1)	1(100)
3 Ag	49(56.3)	21(84.0)	12(70.6)	9(25.8)	7(77.8)	0(0)
No. and location of mismatched loci						
Only at HLA-A	4(4.6)	0(0)	0(0)	4(11.4)	0(0)	0(0)
Only at HLA-B	6(6.9)	1(4.0)	0(0)	4(11.4)	1(11.1)	0(0)
Only at HLA-DRB1	5(5.7)	0(0)	0(0)	5(14.3)	0(0)	0(0)
Mismatches at HLA-A,-B	8(9.2)	1(4.0)	1(5.9)	4(11.4)	1(11.1)	1(100)
Mismatches at HLA-A,-DRB1	3(3.5)	0(0)	0(0)	3(8.5)	0(0)	0(0)
Mismatches at HLA-B,-DRB1	12(13.8)	2(8.0)	4(23.5)	6(17.2)	0(0)	0(0)
Mismatches at HLA-A,-B,-DRB1	49(56.3)	21(84.0)	12(70.6)	9(25.8)	7(77.8)	0(0)

-8 d, 白消安 (busulfan, Bu) 0.8 mg/(kg · 6 h) -7 ~ -5 d, 替尼泊苷 (VM-26) 300 mg/(m² · d) -4 d, 环磷酰胺 (cyclophosphamide, Cy) 1.8 g/(m² · d) -3 ~ -2 d, 兔抗人胸腺免疫球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG) (费森尤斯, 德国) 5 mg/(kg · d) -4 ~ -1 d。对于急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 和 NHL 患者采用方案 2: 全身放射治疗 (total body irradiation, TBI) 1.8 Gy/(m² · d) -10 ~ -8 d, Flu 35 mg/(m² · d) -7 ~ -5 d, Ara-C 2 g/(m² · d) -7 ~ -5 d, VM-26 300 mg/(m² · d) -4 d, Cy 1.8 g/(m² · d) -3 ~ -2 d, ATG 5 mg/(kg · d) -4 ~ -1 d (干细胞回输日期定为 0 d, 干细胞回输前日期定为 -10 ~ -1 d)。特别指出: AML 或 CML 患者如有髓外浸润采用方案 2, 年龄 < 10 岁的 ALL 患者采用方案 1。

4 供者的骨髓采集及外周血动员、分离及回输 移植前 5 d 供者皮下注射惠尔血 5 μg/(kg · d), 连用 5 d。0 d 采集供者骨髓, 采集量 600 ~ 800 ml, +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) ≥ 6 × 10⁸/kg, CD34⁺ ≥ 2 × 10⁶/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 × 10⁵/kg^[15]。

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 ≥ 0.5 × 10⁹/L、血小板检测值连续 5 d ≥ 20 × 10⁹/L 为白细胞及血小板植入期。GVHD 分级依据格鲁兹堡分级^[8]。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 SPSS 21.0 统计软件, Kaplan-Meier 分析 2 年 OS、PFS 及复发率。

结果

1 植入情况 87 例输入的 MNC 中位数为 8.54(5.34 ~ 15.56) × 10⁸/kg, CD34⁺ 中位数为 3.36(1.78 ~ 14.42) × 10⁶/kg (表 1)。干细胞全部植入成功, 白细胞植入中位时间 12(9 ~ 21) d, 血小板植入中位时间为 14(10 ~ 28) d (表 3)。移植后所有患者均为 100% 供者型。

2 GVHD 情况 移植后 10 ~ 83 d 44 例出现 aGVHD, 其中 I 度 14 例 (16.1%), II 度 14 例 (16.1%), III 度 8 例 (9.2%), IV 度 8 例 (9.2%)。II ~ IV 度和 III ~ IV 度 aGVHD 发生率分别为 34.5% 和 18.4%。生存 > 90 d 的 71 例患者中 33 例 (46.5%) 出现 cGVHD,

其中广泛型 8 例 (11.3%) (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, 7 例重症患者加用 CD25 单克隆抗体治疗。轻度 GVHD 治疗均有效, 17 例

表 3 半相合异基因造血干细胞移植后相关结果

Tab. 3 Outcomes of haplo-HSCT and associated data

Outcomes	Data
Median ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ (d)	12(9-21)
Median PLT $\geq 20 \times 10^9/L$ (d)	14(10-28)
Engraftment (n, %)	87(100)
Full donor chimerism on days +30 (n, %)	87(100)
aGVHD (n, %)	
None	43(49.4)
I	14(16.1)
II	14(16.1)
III	8(9.2)
IV	8(9.2)
cGVHD (n, %)	
None	38(53.5)
Limited	25(35.2)
Extensive	8(11.3)
Relapse (n, %)	9(10.3)
Median time of relapse (d)	133(65-387)
Viremia	
CMV (n, %)	48(55.2)
CMV-associated IPn	2(2.3)
EBV (n, %)	36(36.8)
EBV-associated PTLD	1(1.2)
Mortality (n, %)	28(32.2)
Cause	
Graft loss	0(0)
GVHD	11(39.3)
Infections	9(32.1)
Relapse	8(28.6)

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

III ~ IV 度重症 cGVHD 及 8 例广泛性 cGVHD 中 14 例治疗有效, 11 例效果欠佳。

3 感染情况 感染的发生率 56.3%, 体温 $> 37.3^\circ\text{C}$ 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 30 例 (曲霉菌感染 18 例, 白色念珠菌感染 4 例, 非白色念珠菌 8 例), 拟诊侵袭性真菌感染 9 例, 给予抗真菌治疗后好转; 合并巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染 48 例 (55.2%), EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染 36 例 (36.8%), 2 例发展为 CMV 相关间质性肺炎, 1 例发展为 EBV 相关移植后淋巴增殖性疾病 (posttransplant lymphoproliferative disorders, PTLD), 余给予抗病毒治疗后均好转控制 (表 3)。

4 复发与预后 87 例中 9 例 (10.3%) 2 年内复发, 复发中位时间 133(65 ~ 387) d, 1 例减停免疫抑制剂并回输供者淋巴细胞后再次缓解, 另 8 例治疗无效, 2 年累积复发率为 13.8% (图 1A), 2 年 PFS 及 OS 分别为 62.9% (图 1B)、66.7% (图 1C)。在移植后 4 ~ 79 个月, 59 例 (67.8%) 存活, 11 例死于 GVHD, 9 例患者死于感染, 8 例死于疾病复发。

5 移植相关并发症 87 例均接受清髓预处理方案, 其中 15 例 (17%) 出现 III ~ IV 级移植相关不良事件 (表 4)。口腔溃疡 2 例 (2.3%), 腹泻 5 例 (5.8%), 消化道出血 1 例 (1.1%), 出血性膀胱炎 3 例 (3.4%), 间质性肺炎 1 例 (1.1%), 肝损伤 2 例 (2.2%)。接受方案 2 的患者口腔溃疡、腹泻及间质性肺炎不良事件发生率高于方案 1 组, 可能与 TBI 治疗相关, 给予保护消化道黏膜、水化碱化及对症治疗后均获得好转。

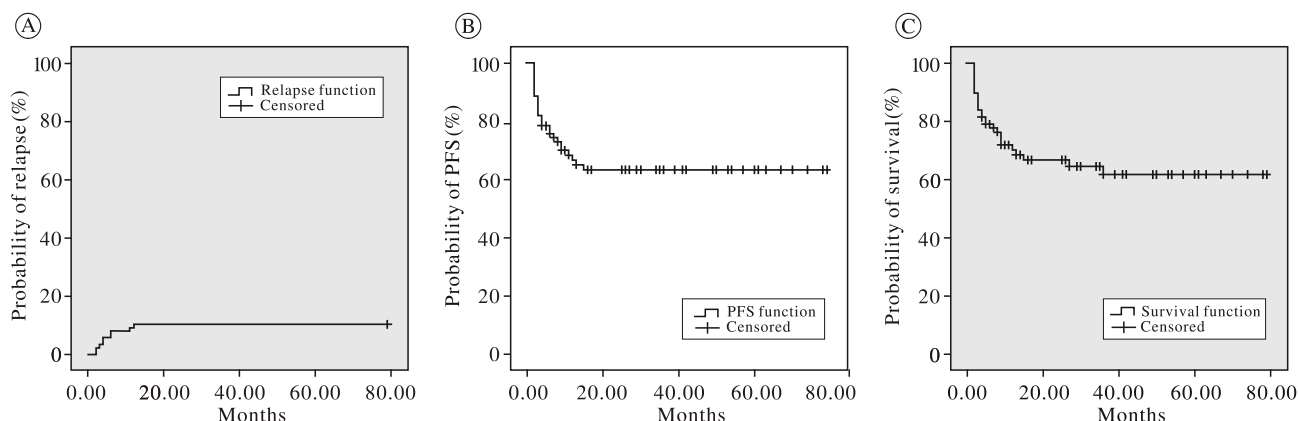


图 1 移植后 2 年复发率 (A)、无疾病进展率 (B) 及总体生存率 (C)

Fig. 1 Probability of relapse (A), PFS (B), OS (C) after 2 years

表4 Ⅲ/Ⅳ级移植相关并发症
Tab. 4 Grade Ⅲ/Ⅳ TRT adverse events (n, %)

Adverse event	HLA-haploidentical HSCT	
	Grade Ⅲ	Grade Ⅳ
Oral ulcer	2(2.3)	
Diarrhoea	3(3.5)	2(2.3)
Noncardiac edema	1(1.1)	
Gastrointestinal hemorrhage		1(1.1)
Hemorrhagic cystitis	2(2.3)	1(1.1)
Interstitial pneumonia	1(1.1)	
Liver dysfunction	1(1.1)	1(1.1)
Total	15(17.0)	

讨论

2004年, Le Blanc等^[9]曾报道采用第三方来源的BM-MSCs治疗1例常规免疫抑制疗法无效的Ⅳ度肠道和肝aGVHD患者并且取得了很好的治疗效果。Ai等研究表明非清髓单倍体造血干细胞移植中共输入MSC可降低GVHD的发生率及严重程度。我们近期研究表明,对21例重型再生障碍性贫血患者,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^[13]。Bensinger等^[14]研究表明,在全相合造血干细胞移植中Ⅱ~Ⅳ及Ⅲ~ⅣaGVHD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~ⅣaGVHD发生率分别为34.5%及18.4%,广泛性cGVHD发生率为11.3%,优于以往研究结果。这表明采用ATG、CD25、CSA、MMF同时联合UC-MSCs预防GVHD方案有效可行。

为了预防重度GVHD发生,以往haplo-HSCT预处理方案及免疫抑制应用中,往往采用加大剂量的免疫抑制剂。过度免疫抑制往往导致植入延迟,甚至植入不良。本研究中,干细胞全部植入成功,白细胞植入及血小板植入中位时间分别为12d和14d,移植后嵌合率为100%供者型。与我中心全相合异基因造血干细胞移植细胞植入时间无明显差异及延迟。既往研究表明,MSCs可分泌多种细胞因子促进造血,从而增强骨髓造血恢复^[15-17]。难治/复发恶性血液病患者因既往接受化疗次数多、骨髓微小残留病灶不能清除或长期不能缓解,导致骨髓造血微环境明显差于中低危患者。我们采用改良的清髓预处理方案,无植入不良及失败,在一定程度上也表明UC-MSCs在单倍体移植中起到的促进干细胞植入的作用。

对于难治/复发恶性血液病患者,采用单纯化疗方法长期生存率和治愈率低,预后极差^[18]。2006年陆道培等^[2]统计293例异基因造血干细胞移植病例,其中25例接受全相合HSCT和32例接受haplo-HSCT的高危组患者2年生存率分别为45%和47%。本组研究对于无HLA配型相合患者采用亲缘单倍体造血干细胞及UC-MSCs联合输注,预处理中加用Flu、Ara-C及VM-26联合改良的BU+CY或TBI+CY方案。治疗结果表明,肿瘤细胞被有效清除。随访结果显示,2年OS、PFS和复发率分别为66.7%、62.9%及13.8%,优于既往研究结果。

综上所述,UC-MSCs联合单倍体异基因造血干细胞移植对难治/复发恶性血液病患者具有良好疗效,是具有高危因素、无全相合供者患者的挽救治疗选择。

参考文献

- Guo M, Sun Z, Sun QY, et al. A modified haploidentical nonmyeloablative transplantation without T cell depletion for high-risk acute leukemia: successful engraftment and mild GVHD [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15 (8): 930-937.
- Lu DP, Dong L, Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation [J]. *Blood*, 2006, 107 (8): 3065-3073.
- 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.
- Bethge WA, Haegele 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.
- Mo X, Huang X. Advancement of human leukocyte antigen-partially matched related hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Front Med*, 2013, 7 (3): 306-315.
- Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results [J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162 (14): 1558-1566.
- 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.
- 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.
- Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells [J]. *Lancet*, 2004, 363 (9419): 1439-1441.
- Gong W, Han Z, Zhao H, et al. Banking human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for clinical use [J]. *Cell Transplant*, 2012, 21 (1): 207-216.

(上接1085页)

- 11 Martino G, Franklin RJ, Baron Van Evercooren A, et al. Stem cell transplantation in multiple sclerosis : current status and future prospects [J] . Nat Rev Neurol, 2010, 6 (5) : 247–255.
- 12 Pr é bet T, Boissel N, Reutenauer S, et al. Acute myeloid leukemia with translocation (8 ; 21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy : a collaborative study of the French CBF–AML intergroup [J] . J Clin Oncol, 2009, 27 (28) : 4747–4753.
- 13 Wu Y, Cao Y, Li X, et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells for severe aplastic anemia : successful engraftment and mild GVHD [J] . Stem Cell Res, 2014, 12 (1) : 132–138.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 Le Blanc K, Samuelsson H, Gustafsson B, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells [J] . Leukemia, 2007, 21 (8) : 1733–1738.
- 17 M ü ller I, Kordowich S, Holzwarth C, et al. Application of multipotent mesenchymal stromal cells in pediatric patients following allogeneic stem cell transplantation [J] . Blood Cells Mol Dis, 2008, 40 (1) : 25–32.
- 18 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.