

HLA相合无关供者造血干细胞移植联合脐带间充质干细胞输注治疗儿童重型再生障碍性贫血 19例疗效及安全性研究

王玲 王恒湘 朱玲 郑晓丽 王志东 闫洪敏 丁丽 韩冬梅

【摘要】 目的 探讨HLA相合无关供者造血干细胞移植(MUD-HSCT)联合脐带间充质干细胞(MSC)输注治疗儿童重型再生障碍性贫血(SAA)的疗效及安全性。方法 回顾性分析19例行MUD-HSCT联合MSC治疗的儿童SAA患者临床资料,观察移植后造血重建及移植相关并发症。结果 19例患儿移植后均获得迅速造血重建,粒细胞中位植入时间为12(9~21)d,血小板中位植入时间为14(8~24)d,1例患儿于移植后4个月出现继发植入失败。9例患儿发生I度急性移植物抗宿主病(aGVHD),1例发生III度aGVHD并于移植后6个月发生广泛型慢性移植物抗宿主病。CMV阳性15例,出血性膀胱炎2例。10例患儿移植后出现不同程度、不同部位的感染。中位随访时间为27(8~70)个月,19例患儿截至随访终点均无病存活,其中1例患儿于移植后4个月发生淋巴细胞增殖性疾病,接受利妥昔单抗联合化疗治疗后发生继发性植入失败,后接受以父亲为供者的单倍体造血干细胞移植成功植入。结论 MUD-HSCT联合MSC输注治疗儿童SAA是安全有效的。

【关键词】 贫血,再生障碍性; 儿童; 造血干细胞移植; 间质干细胞

基金项目: 儿童重型再生障碍性贫血新型治疗方案的研究(2014-2-5122)

Efficacy and security of matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplant with transfusion of multipotent mesenchymal cells in pediatric severe aplastic anemia Wang Ling, Wang Hengxiang, Zhu Ling, Zheng Xiaoli, Wang Zhidong, Yan Hongmin, Ding Li, Han Dongmei. Department of Hematology, the Air Force General Hospital, PLA, Beijing 100142, China

Corresponding author: Wang Hengxiang, Email: wanghengxiang123@aliyun.com

【Abstract】 Objective To observe the efficacy of matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplant (HSCT) with transfusion of multipotent mesenchymal cells (MSC) in pediatric severe aplastic anemia (SAA). **Methods** 19 children with SAA received matched unrelated donor HSCT with MSC, and the hematopoietic recovery and transplant-associated complications of these children were monitored. **Results** All patients achieved rapid hematopoietic reconstruction after HSCT, and the median durations to neutrophil and platelet recovery were 12 (9–21) days and 14 (8–24) days respectively, but delayed rejection occurred in one case four months after HSCT. 9 cases developed grade I acute graft-versus-host (aGVHD), and one case grade III aGVHD and diffuse chronic graft-versus-host. Cytomegalovirus viremias were observed in 15 patients. 2 cases developed hemorrhagic cystitis, 10 children experienced infections. All the children were alive during a median following-up time of 27 (8–70) months, one of them developed LPD and received rituximab and chemotherapy, delayed rejection occurred in this patient four months after HSCT. Haplo-identical HSCT from his father as the donor was performed and achieved successful engraftment. **Conclusion** The matched unrelated donor HSCT with MSC in pediatric SAA was safe and effective.

【Key words】 Anemia, aplastic; Child; Hematopoietic stem cell transplantation; Mesenchymal stem cells

Fund program: Study of New Treatments in Pediatric Severe Aplastic Anemia (2014-2-5122)

儿童重型再生障碍性贫血(SAA)是难治性血液病之一,人类白细胞抗原(HLA)全相合同胞供者(MSD)造血干细胞移植(HSCT)及免疫抑制治疗(IST)为目前儿童SAA首选治疗方法^[1]。但我国同胞间完全相合率仅25%,MSD不足;而IST相对于MSD-HSCT来说血液学反应慢,无病生存率较低^[2]。近年来,HLA相合无关供者HSCT(MUD-HSCT)治疗儿童SAA的成功率有了很大提高,被更多地应用于治疗儿童SAA^[3]。但MUD-HSCT移植失败及脏器损害的风险影响疗效的进一步提高^[2]。多项研究表明,间充质干细胞(MSC)具有促进造血干细胞植入、发挥免疫调节诱导免疫耐受、预防及治疗移植物抗宿主病(GVHD)、对移植前预处理造成的组织损伤进行修复等作用^[4-6]。本研究我们分析19例接受MUD-HSCT联合MSC输注SAA患儿的疗效及安全性,现报道如下。

病例与方法

1. 病例资料:以2009年11月至2015年1月在我院接受MUD-HSCT联合MSC输注的19例SAA患儿为研究对象,SAA诊断均符合文献^[7]标准。其中男6例,女13例,中位年龄为6(2~15)岁。所有患儿均无MSD,2例患儿未接受过IST,其余均为IST失败后进行HSCT,其中环孢素A(CsA)治疗9例,CsA联合抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)或抗人淋

巴细胞球蛋白(ALG)治疗8例。

2. 移植情况:预处理方案:所有患儿应用氟达拉滨(Flu)30 mg·m⁻²·d⁻¹,-10~-5 d;环磷酰胺(CTX)60 mg·kg⁻¹·d⁻¹,-4~-3 d;ATG(德国费森尤斯公司产品)5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,-4~-1 d或ATG(法国赛诺菲公司产品)2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,-4~-1 d。供者均来自中华骨髓库,其中HLA 10/10相合9例,9/10相合6例,8/10相合4例。所有供者均接受G-CSF 5~10 μg·kg⁻¹·d⁻¹皮下注射,于第5天采集外周血造血干细胞后静脉输注至患儿体内。回输有核细胞中位数为14.30(6.09~30.40)×10⁸/kg,回输CD34⁺细胞中位数为8.28(2.62~26.70)×10⁶/kg,疾病诊断至移植的中位时间为8(3~24)个月。供受者具体情况见表1。

3. 脐带MSC的制备及输注:本研究所用MSC由空军总医院临床实验中心干细胞实验室制成,脐带来自我院妇产科健康产妇,材料的获得均经产妇本人知情同意并签署知情同意书,按照人体器官组织使用指南获得。具体制备过程:将脐带去除外膜及血管组织后放入盛有α-MEM培养基的培养皿内,剪为0.5 cm³大小的组织块,吸取组织至离心管内,加入等体积0.2% I型胶原酶,于37℃下过夜;次日加入两倍体积的0.05%的胰蛋白酶,37℃下消化1 h;643×g离心10 min收集细胞,计数活细胞。将细胞悬浮于人MSC无血清培养基中,按10⁶细胞/cm²底面积接种于塑料培养瓶中;1周后出现由数

表1 19例接受HLA相合无关供者造血干细胞移植重型再生障碍性贫血患儿及供者基本情况

例号	性别	年龄(岁)	诊断至移植时间(月)	IST方案	供者性别	供受者血型		HLA配型	有核细胞(×10 ⁸ /kg)	CD34 ⁺ 细胞(×10 ⁶ /kg)	MSC(×10 ⁶ /kg)
						供者	受者				
1	男	6	3	-	女	O	B	10/10	8.79	4.22	1.09
2	女	15	3	CsA	男	O	B	10/10	6.09	4.43	0.85
3	女	6	3	CsA+ATG	男	A	B	8/10	22.00	9.24	2.50
4	女	9	6	CsA+ATG	男	A	AB	10/10	9.83	6.39	1.05
5	女	9	12	CsA+ATG	男	A	A	9/10	17.70	6.37	1.43
6	男	3	11	CsA	男	O	B	8/10	16.20	13.93	1.11
7	女	7	8	CsA	女	A	A	9/10	11.10	6.88	1.10
8	男	7	17	CsA+ATG	男	B	A	10/10	15.30	6.43	1.36
9	男	3	4	-	男	O	AB	9/10	29.80	14.90	1.29
10	女	10	24	CsA	男	A	B	8/10	30.40	10.34	1.11
11	女	2	4	CsA	女	A	B	10/10	23.00	8.28	1.54
12	女	5	17	CsA	男	O	O	9/10	20.70	26.70	1.05
13	女	12	21	CsA+ALG	女	A	B	10/10	13.28	2.62	1.13
14	男	12	8	CsA+ATG	男	A	A	8/10	13.60	9.16	1.15
15	男	4	20	CsA+ATG	女	A	A	9/10	20.00	15.40	0.98
16	女	6	9	CsA+ATG	男	O	B	10/10	11.20	10.86	1.46
17	女	2	7	CsA	男	B	A	10/10	14.30	11.86	1.82
18	女	2	4	CsA	男	O	A	9/10	11.80	5.66	1.29
19	女	6	7	CsA	男	A	B	10/10	12.39	7.55	1.25

注:IST:免疫抑制治疗;-:未予IST;CsA:环孢素A;ATG:抗人胸腺细胞球蛋白;ALG:抗人淋巴细胞球蛋白;MSC:间充质干细胞

十个形态类似于成纤维细胞组成的集落,加入0.05%胰蛋白酶消化,并按6 000细胞/cm²底面积进行传代培养。利用流式细胞术测定细胞表型,常规感染源检测后,收集细胞用于治疗;用于治疗MSC为传代后第3代^[8]。输注:于HSCT前1 h静脉输注MSC,中位输注量为1.15(0.85~2.50)×10⁶/kg,输注时间30 min左右,密切监测输注过程中及输注后24 h内患者体温、血压、脉搏及心电图。

4. GVHD预防:联合应用CsA/他克莫司+短程甲氨蝶呤(MTX)+吗替麦考酚酯(MMF)预防GVHD,具体为:CsA于-1 d开始给予2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹静脉输注,待肠道功能恢复后改为5 mg·kg⁻¹·d⁻¹口服,若患儿不能耐受或出现肾功能明显下降等不良反应,改为他克莫司,移植后半年内维持CsA血清谷浓度150~250 μg/L或他克莫司血清谷浓度5~15 μg/L,如果未发生慢性GVHD(cGVHD),半年后逐渐减量,1年后停药;MTX 15 mg/m²+1 d,10 mg/m²+3、+6、+11 d,静脉输注;MMF从+7 d开始0.25~0.50 g/d口服,持续应用100 d。

5. CMV预防及诊断:应用更昔洛韦(-10~-2 d)静脉滴注、阿昔洛韦(+1~+90 d)口服,同时予丙种球蛋白(2.5~5.0 g,每周3次,移植当天~+90 d)静脉滴注预防CMV感染。粒细胞植入后每周2次采用CMV荧光定量试剂盒进行实时荧光定量PCR检测CMV RNA拷贝数,检测下限为0.1×10³拷贝数/ml。若CMV RNA超过检测下限则定义为CMV阳性;CMV RNA > 1×10³拷贝数/ml时给予抗病毒治疗。

6. 支持治疗:所有患儿经备皮药浴后入住百级层流洁净病房;口服氟康唑预防真菌感染,口服磺胺甲噁唑预防卡氏肺孢子虫感染;肝素钠(80 U·kg⁻¹·d⁻¹, -10~+30 d)预防肝静脉闭塞症。+7 d开始应用G-CSF 5 μg·kg⁻¹·d⁻¹皮下注射直至粒系植入,根据HGB及PLT进行辐照悬浮红细胞及血小板支持治疗,维持患者HGB > 60 g/L、PLT > 20×10⁹/L。

7. 造血重建及植入评估:ANC连续3 d≥0.5×10⁹/L的第1天为粒细胞植入;PLT在无需血小板输注下连续7 d≥20×10⁹/L的第1天为血小板植入。+30 d抽取患儿骨髓液应用短串联重复序列-聚合酶链反应(STR-PCR)DNA指纹法检测嵌合体判定植入情况,供受者性别不同则根据骨髓性染色体转变判定植入,部分供受者血型不合监测血型转变。

8. 随访:随访截止时间为2015年9月25日,中位随访27(8~70)个月。

结 果

1. MSC输注安全性:19例患儿MSC输注过程中及输注24 h内均未出现发热、呼吸系统及心血管系统不良反应。心电图监测未见明显异常。

2. 造血重建:19例患儿均获得迅速造血重建,粒细胞中位植入时间为12(9~21)d,血小板中位植入时间为14(8~24)d。+30 d骨髓检测均提示造血干细胞植入成功,例6于移植后4个月出现继发植入失败,后以父亲为供者行单倍体相合HSCT后成功植入。

3. GVHD的发生情况:以西雅图Glucksberg分级系统为标准,9例患儿出现I度急性GVHD(aGVHD),经糖皮质激素治疗后均得到控制。1例患儿出现III度aGVHD,累及皮肤、肠道、肝脏,糖皮质激素治疗不敏感,给予CD25单克隆抗体、肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白、MSC输注后症状控制。1例患儿于移植后6个月出现cGVHD,累及肠道、肝脏,经MMF联合糖皮质激素治疗后控制。

4. 移植相关并发症:19例患儿中15例移植后CMV阳性且其RNA均大于1×10³拷贝数/ml,经更昔洛韦或膦甲酸钠等抗病毒治疗后均转阴。10例患儿移植后出现不同程度、不同部位的感染,其中肺感染6例(真菌感染2例、细菌感染3例、卡氏肺孢子虫感染1例)、上呼吸道感染3例、血流感染2例(白色念珠菌感染1例、革兰阳性球菌感染1例)、口腔感染2例、带状疱疹1例,人类疱疹病毒-6感染1例。例8、例16分别发生III度、II度出血性膀胱炎,经水化、碱化、利尿、糖皮质激素等治疗后缓解。例13、例18分别于移植后6个月、移植后5个月出现免疫性血小板减少症,例13起初糖皮质激素治疗有效,后糖皮质激素减量过程中血小板下降,后给予利妥昔单抗联合糖皮质激素治疗后恢复正常;例18经静脉丙种球蛋白冲击治疗后好转。15例于移植后2个月发生严重的他克莫司相关后部可逆性脑病综合征,给予停用他克莫司、抗癫痫及对症等治疗后症状控制。例6于移植后3个月发生移植后淋巴细胞增殖性疾病(PTLD),接受R-CHOP(利妥昔单抗、CTX、表阿霉素、长春新碱、泼尼松)方案化疗1个疗程,后于移植后4个月发生继发性植入失败,接受以父亲为供者的单倍体相合HSCT后成功植入。

讨 论

目前儿童SAA的主要治疗方式为HSCT及

IST^[1],但我国患者MSD不足。对于IST无效或治疗后部分造血恢复的儿童SAA患者行MUD-HSCT的结果明显优于二次IST^[9],并且随着HLA分子配型技术提高、预处理方案的不断改进、支持治疗的进步等,MUD-HSCT治疗的患者生存率已由1990年的30%~40%提高到目前的70%~80%^[3]。

MSC是一种具有自我复制能力和多向分化潜能的成体干细胞,存在于多种组织如骨髓、脐血、脐带组织、胎盘组织和脂肪组织等。多项国内外研究表明,MSC具有促进造血干细胞植入、发挥免疫调节诱导免疫耐受、预防及治疗GVHD、对移植前预处理造成的组织损伤进行修复等作用^[4-6]。早期人们发现细胞培养的骨髓来源MSC与自体干细胞共同输注获得更快的造血恢复;后来进行的14例儿童联合输注无关供者造血干细胞及供者来源MSC同样获得了较快的粒系植入并降低了移植排斥;另外一项儿童试验中,共同输注体内培养扩充的第三方MSC及无关供者脐血造血干细胞也明显促进了造血恢复^[10]。我国孙万君等^[11]报道了单倍型相合HSCT联合MSC输注成功治疗儿童重型再生障碍性贫血1例,倪明等^[12]发表了其用脐血HSCT联合MSC输注成功治疗重型再生障碍性贫血1例。与骨髓MSC相比,脐带MSC表达多种胚胎干细胞的特有分子标志,具有分化潜力大、增殖能力强、免疫原性低、取材方便、易于工业化制备等特征^[8],因而本研究选用了脐带来源MSC。本研究中19例患儿均输注脐带MSC,无一例出现严重急性或长期不良反应,说明了MSC输注的安全性。本研究中19例患儿移植后均获得迅速的造血恢复,粒细胞及血小板中位植入时间分别为12(9~21)d及14(8~24)d。而Dufour等^[13]一项MUD-HSCT未联合MSC输注治疗29例SAA患者的研究中,其粒细胞中位植入时间为18d,血小板植入(PLT>50×10⁹/L)的中位时间为19d。

GVHD作为移植后常见并发症是影响移植预后的重要因素,本研究中9例I度aGVHD,1例III度aGVHD,II度以上aGVHD发生率为5.3%,1例广泛型cGVHD;而Dufour等^[13]的研究中II度以上aGVHD发生率为(10±6)%,cGVHD的发生率为(19±8)%;Chung等^[14]报道亲属及无关供者HSCT未联合MSC输注治疗儿童SAA II度以上aGVHD的发生率为26.1%,cGVHD的发生率为8.7%。宋媛等^[15]采用allo-HSCT治疗71例SAA患者,aGVHD累积发生率为25.23%,其中I~II度累积发生率为

18.31%,III~IV度累积发生率为7.04%,其cGVHD累积发生率为21.13%。本研究中患儿GVHD的严重程度较轻并且对抗GVHD治疗敏感。目前国内外许多研究及临床试验因MSC具有的免疫调节及组织修复作用将其用于GVHD的预防及治疗中^[16],本研究中1例III度aGVHD患儿出现糖皮质激素耐药给予MSC输注等治疗后症状渐控制。目前关于MSC可以用来治疗aGVHD是比较明确的,但对于其治疗cGVHD的临床证据还不充足,目前来看其对cGVHD的治疗效果是有限的^[12]。

CMV感染是一种因免疫力低下引起的机会感染,而MSC可通过多种途径发挥其免疫调节作用,有研究发现输注MSC会增加CMV的病毒载量及CMV病的发生率^[17],本组19例患者中15例出现CMV阳性,在我中心一项49例MUD-HSCT治疗恶性血液病的研究中也发现联合MSC输注的患者相较于未输注MSC的患者其CMV感染率较高,差异有统计学意义^[18]。但我中心另外一项83例单倍体相合HSCT治疗恶性血液病的研究中发现联合MSC输注的患者与未输注MSC的患者其CMV感染率差异无统计学意义^[19]。提示MSC对CMV感染的影响似乎在不同移植方式中也存在差异。

Kim等^[10]采用小鼠模型证实MSC的输注时间对其疗效至关重要,但目前并没有确定最佳治疗时间。Polchert等^[20]研究发现+2或+20d输注MSC小鼠的生存率提高,此时为INF-γ分泌的高峰,可以为MSC发挥作用提供适当的炎性环境。Tisato等^[21]在小鼠模型中研究发于移植后每周1次、多次输注的方法较之移植时单次输注MSC的预防aGVHD效果更佳。本组病例是在造血干细胞输注前输注MSC 1次,预防GVHD取得了良好的疗效。这有待我们更多的临床试验去证实。

本研究中19例患儿中10例出现aGVHD,其中HLA 10/10相合3例,HLA 1~2位点不合者7例,1例HLA 8/10相合患儿于移植后出现PTLD,给予R-CHOP化疗后出现继发植入失败,考虑HLA不全相合的患者发生植入失败、GVHD及移植相关并发症的可能较高,所以建议选择非血缘供者时尽量选择HLA 10/10全相合供者。

综上所述,MUD-HSCT联合MSC输注可以获得较快的造血植入并减轻GVHD的严重程度,研究中未发现严重不良反应,可以被更多地应用于儿童SAA的治疗。但本研究样本量较小,仍需要大样本量临床试验进行进一步验证。

参考文献

- [1] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147 (1):43-70. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x.
- [2] 赵焱, 谢晓恬. 重型获得性再生障碍性贫血治疗新进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(3):236-238. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.03.019.
- [3] Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, et al. Comparison of matched-sibling donor BMT and unrelated donor BMT in children and adolescent with acquired severe aplastic anemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45 (10):1508-1513. doi: 10.1038/bmt.2009.378.
- [4] Le BK, 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. doi: 10.1038/sj.leu.2404777.
- [5] Silla L, Valim V, Amorin B, et al. A safety and feasibility study with platelet lysate expanded bone marrow mesenchymal stromal cells for the treatment of acute graft-versus-host disease in Brazil [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55 (5):1203-1205. doi: 10.3109/10428194.2013.823495.
- [6] Horwitz EM, Maziarz RT, Kebriaei P. MSCs in hematopoietic cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17 (1 Suppl): S21-S29. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.11.026.
- [7] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52 (2): 103-106. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.02.006.
- [8] Wang H, Wang Z, Zheng X, 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. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.04.007.
- [9] Dufour C, Pillon M, Sociè G, et al. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169 (4):565-573. doi: 10.1111/bjh.13297.
- [10] Kim EJ, Kim N, Cho SG. The potential use of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45:e2. doi: 10.1038/emm.2013.2.
- [11] 孙万军, 黄雅静, 胡海兰, 等. HLA单倍型相合外周血干细胞联合间充质干细胞共移植治疗儿童重型再生障碍性贫血一例 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33 (3):242. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.03.025.
- [12] 倪明, 陈宝安, 丁家华, 等. 脐血造血干细胞移植联合间充质干细胞输注治疗重型再生障碍性贫血一例报告并文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (9):860-861. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.09.019.
- [13] Dufour C, Veys P, Carraro E, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171 (4):585-594. doi: 10.1111/bjh.13614.
- [14] Chung NG, Lee JW, Jang PS, et al. Reduced dose cyclophosphamide, fludarabine and antithymocyte globulin for sibling and unrelated transplant of children with severe and very severe aplastic anemia [J]. *Pediatr Transplant*, 2013, 17 (4):387-393. doi: 10.1111/petr.12073.
- [15] 宋媛, 宋宁霞, 刘希民, 等. 异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血 71 例临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (2): 151-153. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.014.
- [16] Kang HJ, Shin HY, Park JE, et al. Successful engraftment with fludarabine, cyclophosphamide, and thymoglobulin conditioning regimen in unrelated transplantation for severe aplastic anemia: A phase II prospective multicenter study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16 (11):1582-1588. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.05.010.
- [17] von Bahr L, Sundberg B, Lönnies L, et al. Long-term complications, immunologic effects, and role of passage for outcome in mesenchymal stromal cell therapy [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18 (4):557-564. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.07.023.
- [18] 张晓婷, 段连宁, 丁丽, 等. 非血缘供者异基因外周血造血干细胞联合脐带间充质干细胞移植治疗恶性血液病临床研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23 (5):1445-1450. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.05.042.
- [19] 韩冬梅, 王志东, 丁丽, 等. 脐带间充质干细胞在单倍体相合造血干细胞移植中对肺部感染的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22 (4):1084-1088. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.04.037.
- [20] Polchert D, Sobinsky J, Douglas G, et al. IFN-gamma activation of mesenchymal stem cells for treatment and prevention of graft versus host disease [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(6):1745-1755. doi: 10.1002/eji.200738129.
- [21] Tisato V, Naresh K, Girdlestone J, et al. Mesenchymal stem cells of cord blood origin are effective at preventing but not treating graft-versus-host disease [J]. *Leukemia*, 2007, 21 (9):1992-1999. doi: 10.1038/sj.leu.2404847.

(收稿日期:2015-11-23)

(本文编辑:刘爽)