

高危和标危Ph阴性急性淋巴细胞白血病 非体外去T细胞单倍型造血干细胞移植后 早期免疫重建的比较研究

边志磊 常英军 许兰平 王昱 张晓辉 刘开彦 黄晓军

【摘要】 目的 比较费城染色体(Ph)阴性急性淋巴细胞白血病(ALL)第1次完全缓解期(CR1)高危组与标危组患者非体外去T细胞单倍型骨髓联合外周造血干细胞移植(haploidentical blood and marrow stem cell transplantation, HBMT)术后早期免疫重建与预后特征。**方法** 以2010年1月至2012年12月在北京大学人民医院行HBMT的49例Ph阴性ALL CR1患者为研究对象,应用流式细胞术分别检测患者+30 d、+60 d及+90 d外周血CD19⁺、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺CD45RO⁺、CD4⁺CD45RA⁺、CD4⁺CD28⁺及CD8⁺CD28⁺淋巴细胞亚群免疫重建指标,比较标危组(18例)、成人高危组(16例)及儿童高危组(15例)淋巴细胞亚群早期重建规律、生存状况及预后。**结果** 三组患者CD3⁺、CD4⁺CD28⁺、CD8⁺CD28⁺、CD4⁺CD45RO⁺和CD4⁺CD45RA⁺等早期免疫重建(+30 d、+60 d及+90 d)指标差异均无统计学意义。标危组、成人高危组及儿童高危组患者2年复发率(27.8%、31.3%、26.7%, $P=0.957$)、2年非复发死亡率(11.1%、0、13.3%, $P=0.185$)、2年无白血病生存率(61.1%、68.8%、60.0%, $P=0.834$)及总生存率(77.8%、68.8%、60.0%, $P=0.529$)差异均无统计学意义。三组患者移植后100 d内Ⅱ~Ⅳ度急性移植物抗宿主病发生率(44.4%、12.5%、46.7%, $P=0.075$)和2年总慢性移植物抗宿主病发生率(61.1%、50.0%、40.0%, $P=0.249$)差异无统计学意义。**结论** 在HBMT模式下,Ph阴性ALL CR1高危组与标危组患者移植后可取得相当的早期免疫重建,这可能是克服移植前高危因素并取得相同移植疗效的免疫机制之一。

【关键词】 白血病, 淋巴样; 费城染色体; 造血干细胞移植; 免疫重建; 淋巴细胞亚群

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81230013); 国家自然科学基金面上项目(81470342)

Comparison of immune reconstitution at early stage after unmanipulated haploidentical stem cell transplantation between high- and standard-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia patients in CR1 *Bian Zhilei, Chang Yingjun, Xu Lanping, Wang Yu, Zhang Xiaohui, Liu Kaiyan, Huang Xiaojun. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Hematological Diseases, Beijing 100044, China*

Corresponding author: Huang Xiaojun, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To compare the early stage immune reconstitution of high- and standard-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL) CR1 patients who had haploidentical blood and marrow stem cell transplantation (HBMT). **Methods** A total of 49 Ph-negative ALL CR1 patients who received HBMT and had complete early stage immune reconstitution data (+30, +60 and +90 d post transplantation) from Jan. 2010 to Dec. 2012 were enrolled. Immunophenotyping for B and T lymphocytes was performed post HBMT via flow cytometry. Fresh peripheral blood cells were stained with fluorochrome-labeled monoclonal antibodies against cluster of differentiation CD19, CD3, CD4, CD8, CD45RO, CD45RA and CD28. The early reconstitution of lymphocyte subsets, survival and prognosis between standard-risk group, high-risk adult group and high-risk children group were compared. **Results** There were no significant differences in all these T lymphocyte subsets among three groups at the three check points ($P>0.05$). Moreover, at the same time, comparable outcome had been achieved between

standard-risk group ($n=18$), high-risk adult group ($n=16$) and high-risk children group ($n=15$). There were no differences in 2-y relapse incidence (27.8% vs 31.3% vs 26.7%, $P=0.957$), 2-y non-relapse mortality (11.1% vs 0 vs 13.3%, $P=0.185$), 2-y leukemia free survival (61.1% vs 68.8% vs 60.0%, $P=0.834$) and overall survival (77.8% vs 68.8% vs 60.0%, $P=0.529$) among the three groups. Incidence of grade II-IV aGVHD was 44.4% vs 12.5% vs 46.7% ($P=0.075$) and incidence of cGVHD was 61.1% vs 50.0% vs 40.0% ($P=0.249$). **Conclusion** Comparison of immune reconstitution at early stage may be a reasonable cause to explain that equivalent outcomes were observed among high- and standard-risk Ph-negative ALL CR1 patients after HBMT.

【Key words】 Leukemia, lymphoid; Philadelphia chromosome; Hematopoietic stem cell transplantation; Immune reconstitution; Lymphocyte subsets

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81230013, 81470342)

单倍型造血干细胞移植已成为对缺乏HLA相合同胞供者的恶性血液病患者颇具吸引力的一种可选择的异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)模式^[1]。近年来,我所建立的非体外去T细胞单倍型骨髓联合外周血造血干细胞移植(haploidentical blood and marrow stem cell transplantation, HBMT)模式取得了与血缘或非血缘全相合造血干细胞移植相当的疗效^[2-3]。Mo等^[4]研究发现,接受HBMT治疗的高危Ph阴性急性淋巴细胞白血病(ALL)第1次完全缓解期(CR1)患者可取得与标危患者相当的临床疗效,提示HBMT可能能够克服移植前疾病状态对Ph阴性ALL CR1患者预后的不良影响。

allo-HSCT疗效与多种因素相关,其中良好免疫重建是移植成功的关键因素之一^[5-6],移植后固有免疫及适应性免疫细胞的良好重建不但可以减少病原微生物感染进而减少移植相关死亡(transplantation related mortality, TRM),同时有助于发挥移植抗白血病(graft versus leukemia, GVL)效应而降低复发率。国内外已有多个中心研究证实早期快速T细胞及B细胞重建可改善患者预后^[7-8]。因此我们推测HBMT后高危组与标危组患者的免疫重建可能相当,从而克服了高危患者的不良预后。本研究中我们通过回顾性研究比较高危组与标危组Ph阴性ALL患者的免疫重建规律,验证上述假设。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2010年1月至2012年12月在我院行HBMT的Ph阴性ALL CR1患者资料,纳入存在完整的连续早期免疫重建数据(+30 d、+60 d及+90 d)的患者49例。中位年龄为19(3-52)岁,其中成人(≥ 18 岁)29例,儿童(< 18 岁)20例;男女比为2.06:1;T-ALL 16例,B-ALL 33例。本临床研究获得北京大学人民医院伦理委员会批准。

2. 移植过程:预处理方案:阿糖胞苷 $4 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,

静脉滴注, -10~-9 d;注射用白消安 0.8 mg/kg , 每6 h 1次,静脉滴注, -8~-6 d;环磷酰胺 $1.8 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉滴注, -5~-4 d;司莫司汀 250 mg/m^2 , 口服, -3 d;兔抗人胸腺细胞球蛋白(rATG, 法国Genzyme公司产品) $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉滴注, -5~-2 d。供者接受G-CSF $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 动员5~6 d。动员后第4天采集骨髓,第5天采集外周血干细胞,采集目标值为单个核细胞(MNC)计数 $(4\sim 6) \times 10^8/\text{kg}$ 。移植物抗宿主病(GVHD)预防采用环孢素A+短程甲氨蝶呤+霉酚酸酯方案, GVHD的治疗联合或单药应用糖皮质激素、CD25单抗、ATG、硫唑嘌呤、他克莫司等^[3]。

3. 免疫重建及移植物CD34⁺细胞检测:应用肝素钠抗凝管采集患者外周血,全血直接标记流式抗体(均购自美国BD公司),溶血洗涤后上机检测。抗体包括CD3-APC、CD4-PerCP、CD8-PE、CD45RA-FITC、CD45RO-PE、CD19-APC、CD28-FITC及CD25-APC。CD34⁺细胞计数检测参见文献^[9]方法。

4. 定义:粒细胞植活:连续3 d中性粒细胞绝对值 $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ 。血小板植活:连续7 d外周血PLT $>20 \times 10^9/\text{L}$ 且脱离血小板输注。急性GVHD(aGVHD)及慢性GVHD(cGVHD)的诊断及分级参照文献^[10-11]方法。非复发死亡(NRM):非原发病复发导致的死亡。复发:包括骨髓原始细胞比例 $>5\%$ 和髓外复发(腰椎穿刺发现原始细胞或活检证实髓外白血病浸润)。无白血病生存(LFS):移植后无白血病复发及死亡。总生存(OS):移植后无死亡事件。成人高危组患者需至少满足以下1项^[12]:①预后差相关染色体核型[t(4;11)、亚二倍体、复杂染色体核型(≥ 5 个染色体异常)];②年龄 ≥ 35 岁;③初诊高外周血WBC(B-ALL患者外周血WBC $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$ 、T-ALL患者外周血WBC $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$);④诱导缓解时间大于28 d。儿童高危组患者需至少满足以下1项^[13]:①诊断时外周血WBC $\geq 100 \times$

10⁹/L;②t(4;11)或MLL-AF4融合基因阳性;③早期治疗反应不佳;④初治诱导缓解治疗失败。

5. 统计学处理:采用SPSS 19.0软件进行数据分析。计量资料应用Mann-Whitney U秩和检验,率的比较采用 χ^2 检验,生存率及生存分析采用Kaplan-Meier法估算,组间差异性比较用Log-rank检验。检验标准 $\alpha=0.05$ (双侧), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般特征:见表1。49例患者中,标危组18例,成人高危组16例,儿童高危组15例。三组在疾病免疫分型、供受者血型、采集物MNC计数及CD34⁺细胞计数等方面差异均无统计学意义,供受

者关系比较中存在差异,儿童高危组父供子女13例,母供子女1例及同胞供者1例。

2. 移植结果:见表2。标危组、成人高危组及儿童高危组粒细胞植入时间及血小板植入时间差异均无统计学意义。对比三组患者移植后100 d内aGVHD及2年总cGVHD发生率,差异均无统计学意义,但成人高危组aGVHD发生率(12.5%)有低于标危组(44.4%)、儿童高危组(46.7%)的趋势。三组患者2年LFS及OS率差异均无统计学意义。三组复发率、NRM及CMV血症发生率差异均无统计学意义。

3. 移植后免疫重建:见表3。标危组、成人高危组及儿童高危组三组患者移植后总T细胞(CD3⁺)、辅助性T细胞(CD4⁺)、杀伤性T细胞(CD8⁺)、功能

表1 49例Ph阴性急性淋巴细胞白血病第1次完全缓解期患者临床特征

临床特征	标危组(18例)	成人高危组(16例)	儿童高危组(15例)	P值
年龄[岁, M(范围)]	19(13~33)	29(19~52)	13(3~17)	
性别[例数(%)]				0.989
男	12(66.7)	11(68.8)	10(66.7)	
女	6(33.3)	5(31.3)	5(33.3)	
免疫分型[例数(%)]				0.412
T细胞	7(38.9)	3(18.8)	6(40.0)	
B细胞	11(61.1)	13(81.3)	9(60.0)	
供受者性别[例数(%)]				0.011
女供女	4(22.2)	0	1(6.6)	
女供男	5(27.8)	6(37.5)	0	
男供女	2(11.1)	4(25.0)	4(26.7)	
男供男	7(38.9)	6(37.5)	10(66.7)	
供受者关系[例数(%)]				0.002
母供子女	8(44.4)	2(12.5)	1(6.7)	
父供子女	9(50.0)	6(37.5)	13(86.7)	
同胞供者	1(5.6)	4(25.0)	1(6.7)	
子女供父母	0	4(25.0)	0	
ABO血型[例数(%)]				0.648
相合	10(55.6)	6(37.5)	6(40.0)	
主要不合	5(27.8)	4(25.0)	4(26.7)	
次要不合	3(16.7)	4(25.0)	4(26.7)	
主次不合	0	2(12.5)	1(6.7)	
ATG剂量[例数(%)]				0.076
6 mg	7(38.9)	4(25.0)	1(6.7)	
10 mg	11(61.1)	12(75.0)	14(93.3)	
HLA配型[例数(%)]				0.064
1个位点不合	3(16.7)	0	0	
2个位点不合	6(33.3)	7(43.7)	5(33.3)	
3个位点不合	9(50.0)	9(56.3)	10(66.7)	
MNC中位数[$\times 10^6$ /kg, M(范围)]	8.72(3.40~12.73)	8.00(6.84~11.42)	7.60(6.11~9.29)	0.055
CD34 ⁺ 中位数[$\times 10^6$ /kg, M(范围)]	2.94(0.67~8.01)	2.18(0.75~5.10)	2.36(0.81~5.97)	0.740
中位随访时间[d, M(范围)]	874(134~1 590)	1 166(158~1 787)	725(100~1 767)	0.116

注:ATG:抗人胸腺细胞球蛋白;MNC:单个核细胞

表2 各组Ph阴性急性淋巴细胞白血病第1次完全缓解期患者HBMT预后及并发症比较

事件	标危组(18例)	成人高危组(16例)	儿童高危组(15例)	P值
粒细胞植入时间[d, M(范围)]	13(10~21)	12.5(10~20)	14(9~25)	0.235
血小板植入时间[d, M(范围)]	15(9~100)	16(7~179)	21(8~120)	0.744
急性GVHD[例数(%)]				
II~IV度	8(44.4)	2(12.5)	7(46.7)	0.075
III~IV度	1(5.6)	1(6.3)	3(20.0)	0.223
慢性GVHD[例数(%)]	11(61.1)	8(50.0)	6(40.0)	0.249
CMV血症[例数(%)]	14(77.8)	13(81.3)	12(80.0)	0.969
2年复发[例数(%)]	5(27.8)	5(31.3)	4(26.7)	0.957
2年非复发死亡[例数(%)]	2(11.1)	0	2(13.3)	0.185
2年无白血病生存[例数(%)]	11(61.1)	11(68.8)	9(60.0)	0.834
2年总生存[例数(%)]	14(77.8)	11(68.8)	9(60.0)	0.529

注:HBMT:非体外去T细胞单倍体相合骨髓联合外周血造血干细胞移植;GVHD:移植物抗宿主病

性T细胞(CD4⁺CD28⁺及CD8⁺CD28⁺)、记忆T细胞(CD4⁺CD45RO⁺)和初始T细胞(CD4⁺CD45RA⁺)在+30 d、+60 d及+90 d重建情况差异均无统计学意义。B细胞(CD19⁺)重建在+30 d和+90 d组间比较差异有统计学意义。进一步行两两比较,成人高危组在+30 d($P=0.036$)和+90 d($P=0.010$)均优于儿童高危组。标危组+30 d B细胞免疫重建优于儿童高危组($P=0.027$),但在+60 d与+90 d差异无统计学意义。标危组与成人高危组三个时间点B细胞重建差异均无统计学意义。

将成人高危组与儿童高危组合并为高危组,进一步与标危组比较,+30 d、+60 d及+90 d各时间段免疫重建指标差异亦均无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

本回顾性研究结果显示HBMT模式下高危与标危Ph阴性ALL CR1患者生存、复发及aGVHD等方面差异无统计学意义,从而我们用不同的患者人群再次证实HBMT模式能够克服高危患者的不良预后,使其达到与标危组患者相同的临床疗效。本研究为单倍型造血干细胞移植研究中首次同时纳入标危、成人高危及儿童高危Ph阴性ALL CR1患者,结果提示儿童高危组与成人高危及标危组LFS及OS率差异均无统计学意义,从而证明高危儿童患者采用HBMT仍然可取得良好临床效果,为高危儿童患者提供了一个有效的治愈手段。我所既往研究已证实父亲供者aGVHD发生率低于母亲供者^[14],儿童患者较成人患者更易拥有合适的父亲供者。本研究中儿童组患者在供者特征中父供子女

比例明显高于成人组,由于病例数限制三组患者GVHD发生率差异并无统计学意义。

在HLA全相合及单倍型造血干细胞移植中均已证实早期T淋巴细胞的快速重建患者可取得更优的临床疗效^[15],且体外去T细胞的移植模式与非去T细胞移植模式相比抗感染及GVL效应明显减弱^[16],因而从不同的侧面说明T淋巴细胞重建对发挥GVL效应降低复发率及减少感染相关TRM有重要作用。不同的淋巴细胞亚群有不同的功能,只有相互之间处于平衡和制约,才能使GVL与GVHD,免疫功能恢复与移植后感染达到平衡和可控状态。细胞毒性T淋巴细胞(CTL)可通过直接杀伤病毒感染细胞减少移植后病毒感染,如CMV及EBV特异性CTL^[17],同时CTL又可针对肿瘤抗原攻击肿瘤细胞而减少白血病复发,如WT1抗原特异性CTL^[18]。本组患者移植后100 d内CMV-DNA阳性率差异无统计学意义,推测三组患者取得了相当的特异性CTL重建。本研究中我们发现,高危组与标危组患者移植后早期重建差异均无统计学意义,说明高危与标危组T细胞重建在细胞数量层面达到相同水平。

allo-HSCT后T细胞重建可分为胸腺依赖的免疫重建与非胸腺依赖的免疫重建。胸腺依赖重建来自供者造血干/祖细胞,在胸腺微环境中分化成熟,可进一步增加T细胞受体多样性,使T细胞受体库逐渐恢复^[19-20]。由于在移植后早期胸腺依赖的免疫重建速度缓慢,因此非胸腺依赖的免疫重建在早期免疫功能恢复中具有重要作用。非胸腺依赖的免疫重建主要由移植物中成熟T细胞介导(主要为

表3 各组Ph阴性急性淋巴细胞白血病第1次完全缓解期患者HBMT后早期免疫重建比较[×10⁶/L, M(范围)]

免疫重建	标危组(18例)	成人高危组(16例)	儿童高危组(15例)	P值
CD3⁺细胞				
+30 d	99.78(7.83~1 487.99)	125.80(2.44~805.38)	134.64(5.45~962.39)	0.606
+60 d	919.15(188.20~2 775.77)	590.82(192.78~5 459.57)	524.02(80.68~5 298.63)	0.757
+90 d	739.36(144.14~2 859.62)	1 141.33(62.97~4 297.05)	1 101.42(32.60~3 418.49)	0.402
CD4⁺细胞				
+30 d	24.03(0.87~160.37)	20.51(0~317.22)	29.89(0~195.37)	0.856
+60 d	146.56(10.96~366.09)	118.19(18.69~1 050.87)	91.28(25.79~403.56)	0.537
+90 d	92.05(9.93~400.57)	120.99(7.51~810.11)	124.13(11.40~614.30)	0.756
CD8⁺细胞				
+30 d	58.57(3.76~1 272.98)	88.30(0.45~433.13)	76.90(0.15~742.39)	0.879
+60 d	576.26(141.15~1 704.05)	360.72(67.22~2 075.54)	374.78(56.69~4 859.37)	0.459
+90 d	513.51(120.74~2 504.45)	850.89(41.41~2 109.45)	971.12(23.41~2 901.27)	0.489
CD4⁺CD45RA⁺细胞				
+30 d	0.34(0~2.31)	0.38(0~8.48)	0.40(0~1.18)	0.840
+60 d	2.03(0~36.99)	0.89(0~189.58)	0.83(0.05~2.34)	0.160
+90 d	1.67(0.25~86.90)	1.37(0.20~190.21)	1.24(0.06~33.84)	0.583
CD4⁺CD45RO⁺细胞				
+30 d	21.31(0.58~151.13)	19.77(0~315.16)	26.83(0~191.23)	0.859
+60 d	133.24(10.63~358.76)	85.67(11.90~762.72)	75.44(23.38~399.16)	0.571
+90 d	81.93(9.28~382.74)	115.97(6.77~708.48)	122.08(10.77~606.55)	0.657
CD19⁺细胞				
+30 d	5.68(0.50~23.38)	7.61(0.49~41.98)	2.55(0.49~9.73)	0.045
+60 d	11.58(0.24~47.54)	15.29(1.27~108.66)	10.94(0.57~78.12)	0.956
+90 d	5.93(1.32~221.53)	18.45(0.42~272.54)	4.24(0.15~15.07)	0.026
CD4⁺CD28⁺细胞				
+30 d	18.06(1.52~48.04)	3.30(0~129.20)	6.25(0~37.14)	0.906
+60 d	23.51(0.64~135.19)	12.94(0.99~140.50)	14.61(2.06~209.89)	0.426
+90 d	12.47(0.61~105.57)	9.51(1.15~183.46)	5.99(0.80~69.66)	0.590
CD8⁺CD28⁺细胞				
+30 d	20.98(0.17~933.35)	25.24(0.08~212.58)	29.90(0~430.06)	0.872
+60 d	145.69(2.59~363.32)	67.27(1.58~542.29)	106.58(6.61~2 235.80)	0.079
+90 d	139.04(6.84~340.75)	104.43(2.97~764.58)	158.63(6.69~1 209.08)	0.485

注:HBMT:非体外去T细胞单倍型骨髓联合外周血造血干细胞移植

初始T细胞与记忆T细胞),通过接触病原微生物或肿瘤抗原而迅速增殖分化,形成早期有功能的T细胞群。因此我们比较了CD4⁺CD45RA⁺及CD4⁺CD45RO⁺在标危组及成人高危组及儿童高危组之间差异均无统计学意义。我们进一步分析了三组能够活化的功能性T细胞亚群,即CD4⁺CD28⁺和CD8⁺CD28⁺T细胞亚群,结果显示该功能性T细胞亚群重建也无明显差异。该结果说明三组可取得相当的早期T淋巴细胞重建,为高危组与标危组患者移植后能取得相同的临床疗效提供了支持。

B淋巴细胞作为一种重要的适应性免疫细胞,不但可通过提呈抗原协助杀伤病原体及肿瘤细胞,同时可分化为浆细胞维持造血干细胞移植后患者

免疫球蛋白水平,减少胃肠道黏膜感染发生^[21]。有研究发现HBMT模式下B细胞重建速度与患者预后相关,早期B细胞重建可明显改善患者预后,而B细胞重建差者有更高的TRM^[22]。本研究中高危组与标危组有相似的B细胞(CD19⁺)重建,因此为两组相当的TRM、复发率及总生存提供了免疫学基础。成人高危组及标危组患者+30 d B细胞重建均优于儿童高危组,提示Ph阴性ALL移植后成人与儿童B细胞重建可能存在差异,但具体免疫机制还需进一步研究。此外,本研究中成人高危组aGVHD发生率(12.5%)有低于其他两组患者(44.4%、46.7%)的趋势,但Mo等^[4]在大样本病例研究中未发现成人高危组和标危组aGVHD发生率存在差异,提示本研究样本量可能偏少,高危组与标

危组患者免疫重建相当的结论也需大样本临床研究进一步证实。

总之在HBMT模式下,移植前高危因素并没有影响Ph阴性ALL CR1患者预后,免疫重建相当或可从细胞免疫角度提供部分的解释。本文为回顾性分析,如能进一步设计前瞻性随机对照研究可能能够更好地分析HBMT克服Ph阴性ALL患者不良预后的机制。但本文从移植后免疫重建的角度为HBMT模式下高危与标危Ph阴性ALL CR1患者取得相同临床疗效提供了部分解释,也提示促进移植后免疫重建可能成为减少TRM及复发进而提高移植疗效的一个有效手段。

参考文献

- [1] 黄晓军. 构建有中国特色的造血干细胞移植体系[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(8):601-602. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.08.001.
- [2] 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. doi: 10.1182/blood-2005-05-2146.
- [3] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study [J]. Blood, 2015, 125(25):3956-3962. doi: 10.1182/blood-2015-02-627786.
- [4] Mo XD, Xu LP, Zhang XH, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia: no difference in the high- and low-risk groups [J]. Int J Cancer, 2015, 136(7):1697-1707. doi: 10.1002/ijc.29146.
- [5] Chang YJ, Zhao XY, Huo MR, et al. Influence of lymphocyte recovery on outcome of haploidentical transplantation for hematologic malignancies [J]. Medicine (Baltimore), 2009, 88(6):322-330. doi: 10.1097/MD.0b013e3181c167e2.
- [6] Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update [J]. Blood, 2010, 115(19):3861-3868. doi: 10.1182/blood-2009-12-234096.
- [7] van Den Brink M, Leen AM, Baird K, et al. Enhancing immune reconstitution: from bench to bedside [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(1 Suppl):S79-83. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.09.016.
- [8] Chang YJ, Zhao XY, Huang XJ. Immune reconstitution after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(4):440-449. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.11.028.
- [9] 中国免疫学会血液免疫分会临床流式细胞术学组. CD34阳性细胞绝对计数的流式细胞术测定指南 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(7): 539-546. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.07.002.
- [10] Przepiora D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading [J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6):825-828.
- [11] Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients [J]. Am J Med, 1980, 69(2):204-217.
- [12] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(9):789-792. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.09.028.
- [13] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中国抗癌协会儿科专业委员会. 中国儿童成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤多中心诊治报告 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9):649-654. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.09.003.
- [14] Wang Y, Chang YJ, Xu LP, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? [J]. Blood, 2014, 124(6):843-850. doi: 10.1182/blood-2014-03-563130.
- [15] Tzannou I, Leen AM. Accelerating immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Clin Transl Immunology, 2014, 3(2):e11. doi: 10.1038/cti.2014.2.
- [16] Kanakry CG, de Lima MJ, Luznik L. Alternative Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia [J]. Semin Hematol, 2015, 52(3):232-242. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.03.005.
- [17] 罗小华, 常英军, 霍明瑞, 等. 同胞HLA全相合骨髓和外周血造血干细胞混合移植后血液病患者CMV特异性T细胞免疫重建规律 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(8):605-609. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.08.004.
- [18] Luo XH, Huang XJ, Liu KY, et al. Protective immunity transferred by infusion of cytomegalovirus-specific CD8(+) T cells within donor grafts: its associations with cytomegalovirus reactivation following unmanipulated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(7):994-1004. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.02.007.
- [19] Chang YJ, Zhao XY, Huang XJ. Immune reconstitution after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(4):440-449. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.11.028.
- [20] Politikos I, Boussiotis VA. The role of the thymus in T-cell immune reconstitution after umbilical cord blood transplantation [J]. Blood, 2014, 124(22):3201-3211. doi: 10.1182/blood-2014-07-589176.
- [21] Bemark M, Holmqvist J, Abrahamsson J, et al. Translational Mini-Review Series on B cell subsets in disease. Reconstitution after haematopoietic stem cell transplantation - revelation of B cell developmental pathways and lineage phenotypes [J]. Clin Exp Immunol, 2012, 167(1):15-25. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04469.x.
- [22] Xie M, Fu HX, Chang YJ, et al. Characteristics and influencing factors of CD19+ B cell reconstitution in patients following haploidentical/mismatched hematopoietic stem cell transplantation [J]. Int J Hematol, 2012, 96(1):109-121. doi: 10.1007/s12185-012-1099-5.

(收稿日期:2016-01-01)

(本文编辑:刘爽)