

造血干细胞移植治疗地中海贫血☆

吴学东, 井远方, 温建芸, 刘华颖, 王彦华, 李春富

Transplantation of hematopoietic stem cells for treatment of thalassemia

Wu Xue-dong, Jing Yuan-fang, Wen Jian-yun, Liu Hua-ying, Wang Yan-hua, Li Chun-fu

Abstract

BACKGROUND: Hematopoietic stem cell transplantation is the best way to cure thalassemia, including bone marrow transplant, umbilical cord blood transplantation, intrauterine hematopoietic stem cell transplantation, peripheral blood stem cell transplantation.

OBJECTIVE: To multivariately analyze the literature on the hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia through Science Citation Index database and its analysis tool.

METHODS: A computer-based retrieval was performed for the literature of hematopoietic stem cell transplantation for treatment of thalassemia with the key words hematopoietic stem cell, transplantation, thalassaemia or thalassemia, beta thalassaemia or beta thalassemia or β thalassaemia or β thalassemia published between January 2002 and December 2011 in SCI database. The retrieval results were analyzed, and the trends were described in words and graphics. Articles on the hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia including the following types: (1) peer-reviewed original papers; (2) meeting abstracts; (3) proceedings papers; (4) reviews; (5) letters; (6) editorial materials; (7) corrections; (8) book chapter; (9) news items. Exclusive criteria included (1) articles unrelated to hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia; (2) articles published before 2002; (3) articles which were not published on journals.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 8 981 literatures on the hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia were retrieved in SCI database, most of which were published as original articles. Seven articles were identified as classic literature. The overall number of literature had an upward trend from 2002 to 2011. *Blood* published most papers in this field ($n=1515$, 16.87%). This paper provides a valuable reference for researchers to understand the overview and present situation of this field in order to set further research.

Wu XD, Jing YF, Wen JY, Liu HY, Wang YH, Li CF. Transplantation of hematopoietic stem cells for treatment of thalassemia. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2012;16(23): 4339-4348. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 造血干细胞移植是目前根治地中海贫血的最佳方法, 造血干细胞移植包括骨髓移植、脐血移植、宫内造血干细胞移植、外周血造血干细胞移植。

目的: 利用 SCI 数据库文献检索和深度分析功能, 对造血干细胞移植的研究文献进行多层次探讨分析。

方法: 以“造血干细胞(hematopoietic stem cell or HSC); 移植(transplantation); 地中海贫血(thalassaemia or thalassemia); β 型地中海贫血(beta thalassaemia or beta thalassemia or β thalassaemia or β thalassemia)”为关键词, 检索 SCI 数据库 2002-01/2011-12 的相关文献, 并将分析结果及资料导出, 以文字和图表的形式进行统计和计量分析, 描述其分布特征。纳入标准: 检索与造血干细胞移植治疗地中海贫血相关的文献。文献类型包括: ①研究原著。②会议摘要。③综述。④会议文章。⑤快报。⑥编辑素材。⑦勘误。⑧章节。⑨新闻。排除标准: ①与文章目的无关的文献。②大于 10 年较陈旧的文献。③未发表的文章。

结果与结论: SCI 数据库 2002/2011 共检索到 8 981 篇造血干细胞移植相关的文献, 研究原著以 4 922 篇位居首位, 其中有 7 篇可以确定为经典文献, 文献数量在 2002/2011 呈总体上升趋势, *Blood*《血液》杂志发表文献量最多, 1 515 篇, 占全部文献的 16.87%。通过文献计量学方法对来源于 SCI 数据库关于造血干细胞移植的文献进行分析, 可为了解该领域的现状、趋势和研究者进一步确定热点难点提供有价值的参考。

关键词: 造血干细胞; 移植; 地中海贫血; β 型地中海贫血; 文献计量; SCI; 干细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.23.031

吴学东, 井远方, 温建芸, 刘华颖, 王彦华, 李春富. 造血干细胞移植治疗地中海贫血[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(23):4339-4348. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

Department of Pediatrics, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China

Wu Xue-dong☆, M.D., Chief physician, Department of Pediatrics, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China xuedongwu@163.com

Corresponding author: Li Chun-fu, Master, Professor, Department of Pediatrics, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China chunfugzn@126.com

Received: 2012-01-09
Accepted: 2012-05-04

南方医科大学南方医院儿科, 广东省广州市 510515

吴学东☆, 男, 1964年生, 广东省兴宁市人, 汉族, 2010年南方医科大学毕业, 博士, 主任医师, 主要从事小儿血液病及造血干细胞移植方面的研究。xuedongwu@163.com

通讯作者: 李春富, 硕士, 教授, 南方医科大学南方医院儿科, 广东省广州市 510515 chunfugzcn@126.com

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2012)23-04339-10

收稿日期: 2012-01-09
修回日期: 2012-05-04 (20120523008/YLJ)

0 引言

地中海贫血是由于珠蛋白基因异常而导致溶血的一组溶血性贫血病。造血干细胞移植是目前能够彻底治愈输血依赖的重型地中海贫血患者的惟一治疗手段^[1]。

要成功进行地中海贫血的移植治疗, 首先要了解地中海贫血的特点。地中海贫血虽然是一种非恶性疾病, 但其移植治疗难度很大^[2-5], 主要是因为: ①地中海贫血患者的骨髓增殖极其旺盛, 预处理时不易清除。②地中海贫血患者的免疫功能是完整的, 其他血液系统恶性疾病往往经过多次化疗、放疗, 免疫功能受到一定程度的清除, 地中海贫血患者, 在预处理时免疫清除比较困难。③患者一般都经过多次输血治疗, 反复接受异体抗原致敏, 移植排斥概率大。④患者多伴有脾脏肿大, 增加移植排斥概率。⑤患者重要脏器功能不佳, 地中海贫血患者常因祛铁治疗不正规, 出现继发性血色病, 合并肝脾肿大、肝纤维化、心功能不全, 使得移植过程中出现肝静脉闭塞病、心脏毒性的概率明显增加。上述特点使得患者的骨髓清除、免疫清除都较困难, 造血干细胞输注后不易植活, 排斥率高, 移植过程中相关病死率增加。造血干细胞的遗传缺陷引起了珠蛋白链合成异常而导致溶血^[6]。造血干细胞移植, 通过纠正造血干细胞的遗传缺陷而根治地中海贫血。也有这样一种设想, 在体外通过遗传工程的方法纠正自体干细胞的缺陷基因, 然后作为载体, 但是这离临床应用还非常遥远。利用供者的造血干细胞移植是目前惟一能够治愈地中海贫血的治疗方法^[7]。通过预处理方案清除地中海贫血骨髓后, 输入的正常或杂合子异基因干细胞作为调节珠蛋白链合成的功能基因的载体。异基因干细胞必须克服免疫障碍, 因此供者必须是 HLA 基因型或表型完全一致。

自 1982 年美国 Thomas 等^[8]首例报道用异基因骨髓移植成功治愈 1 例 14 月龄的重型 β 地中海贫血患者以来, 国外学者对造血干细胞移植进行了进一步的探索和研究。根据

造血干细胞来源, 可分为骨髓移植, 外周血造血干细胞移植, 脐血移植, 子宫内骨髓移植。骨髓移植的实质是造血干细胞移植, 干细胞能够自我复制并分化为免疫活性细胞和成熟血细胞^[9-10]。自 20 世纪 80 年代初国外开始骨髓移植治疗重型 β 地中海贫血的工作以后, 不断有成功的报道。但有一个因素限制了骨髓和外周血干细胞移植的开展, 那就是血缘相关的人类白细胞抗原全相合供体来源有限。脐血干细胞拥有独特的生物学特性、资源优势以及广泛的临床适应证, 可以弥补骨髓及外周血造血干细胞移植的不足^[11-12]。现已证实脐血含丰富原始造血细胞, 且增殖潜能强。脐血移植的优点有: 同胞脐血移植能够彻底治愈重型地中海贫血, 其移植相关死亡率低; 能克服人类白细胞抗原不全相合的障碍, 与骨髓移植相比, 移植物抗宿主病发生率及程度较低; 患者有机会更早接受移植治疗, 减少治疗费用; 减少输血, 减轻铁过载造成的脏器损害^[13]。脐血干细胞移植让更多没有合适同胞供者的地贫患者获得移植治疗机会, 已有多例脐血移植成功用于治疗地中海贫血的报道, 但提高其临床治疗效果仍需要深入研究^[14]。

本文探讨造血干细胞移植治疗地中海贫血的有效性和安全性, 通过分析来源于 SCI 数据库近 10 年经同行评议文献的相关出版信息, 评价造血干细胞移植治疗地中海贫血的国际发展趋势, 以期治疗地中海贫血提供更多信息学的选择。

1 资料和方法

1.1 资料来源

检索数据库: SCI 数据库。

检索时间范围: 2002-01/2011-12。

检索关键词: 造血干细胞(hematopoietic stem cell or HSC); 移植(transplantation); 地中海贫血(thalassaemia or thalassemia); β 型地中海贫血(beta thalassaemia or beta thalassemia or β thalassaemia or β thalassemia)。

检索文献量: 检索文献 8 981 篇。

1.2 入选标准

纳入标准: 检索与造血干细胞移植治疗地中海贫血相关的文献。文献类型包括: ①研究原著。②会议摘要。③综述。④会议文章。⑤快报。⑥编辑素材。⑦勘误。⑧章节。⑨新闻。

排除标准: ①与文章目的无关的文献。②大于 10 年较陈旧的文献。③未发表的文章。

1.3 分析指标 以出版时间、国家地区分布、机构分布、文献类型、来源期刊、文献被引情况、基金资助情况、学科类别进行相关分析。

2 结果

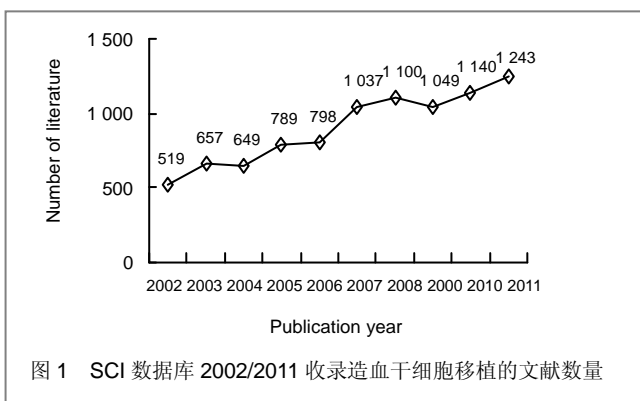
2.1 SCI 数据库 2002/2011 收录关于不同的检索词的文献量结果 SCI 数据库收录关于不同的检索词会有不同的文献量, 本文选择 3 种检索式得出不同的检索结果, 并对其进行分析, 见表 1。

表 1 SCI 数据库 2002/2011 收录关于不同的检索词的文献量结果

检索式	检索文献量
ts=(hematopoietic stem cell transplantation or "HSCT")	8 981
ts=(thalassaemia or thalassemia) and ts=(stem cell transplantation or "HSCT")	463
ts=(beta thalassaemia or beta thalassemia or β thalassaemia or β thalassemia) and ts=(stem cell transplantation or "HSCT")	290

2.2 SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植的文献数据分析

2.2.1 文献年份计量分析 见图 1。



SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植的文献 8 981 篇, 2002 年收录文献 519 篇, 2003 年 657 篇, 2004 年 649 篇, 2005 年 789 篇, 2006 年 798 篇, 2007 年 1 037 篇, 2008 年 1 100 篇, 2009 年 1 049 篇, 2010 年 1 140 篇, 2011 年收录文献 1 243

篇。从文献数量趋势看, 呈总体上升的趋势。尤其是 2007 年至今, 文献数量显著增加, 发展较快。

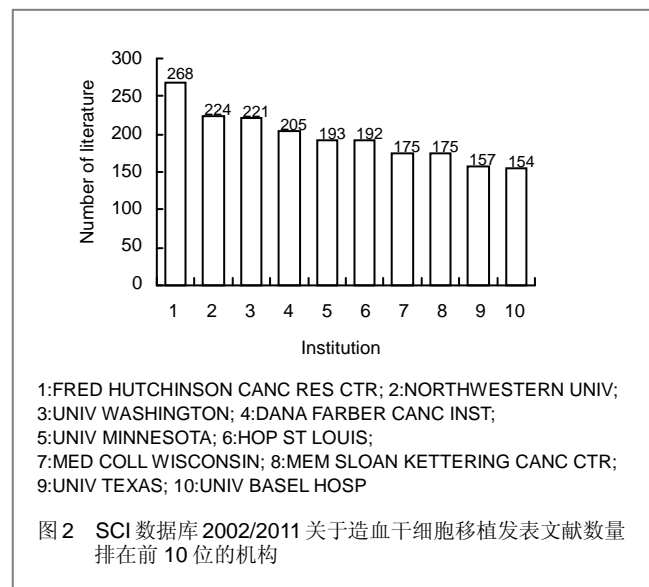
2.2.2 国家分布 SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植产出文献数量排在前 10 位的国家分布情况, 见表 2。

表 2 SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植产出文献数量排在前 10 位的国家

国家	文献数量(篇)	所占比例(%)
USA	3 176	35.36
Germany	898	10.00
Japan	884	9.84
Italy	812	9.04
France	663	7.38
England	540	6.01
China	405	4.51
Switzerland	332	3.70
Canada	330	3.67
Netherlands	326	3.63

SCI 数据库 2002/2011 关于造血干细胞移植发表文献数量较多的国家是美国, 文献数量为 3 176 篇, 占文献总数的 35.36%, 其次是德国, 898 篇, 占文献总数的 10.00%, 日本 884 篇, 意大利 812 篇, 法国 663 篇, 英国 540 篇, 中国 405 篇, 瑞士 332 篇, 加拿大 330 篇, 荷兰 326 篇。美国以绝对数量的优势居世界第 1 位, 德国和日本的文献数量与美国相比, 差距较大, 中国以 405 篇, 位居世界第 7。

2.2.3 机构分析 见图 2。



SCI 数据库 2002/2011 关于造血干细胞移植发表文献较多的机构是美国的 Fred Hutchinson 癌症研究中心, 发表文献 268 篇, 美国的西北大学发表文献 224 篇, 美国的华盛顿大学发表文献 221 篇, 美国的 Dana-Farber 癌症研究所发表文献 205 篇。

美国 Fred Hutchinson 癌症研究中心 2002/2011 发表造血干细胞移植被引频次较高的文献有:

Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet^[15], 作者 Baccarani M, Saglio G, Goldman J, *et al*, 被引频次 519 次, 发表时间为 2006 年, 来源出版物 *Blood* 《血液》。

Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors^[16], 作者 Marr KA, Carter RA, Boeckh M, *et al*, 被引频次 408 次, 发表时间为 2002 年, 来源出版物 *Blood* 《血液》。

Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers^[17], 作者 Spielberg R, Stiff P, Bensinger W, *et al*, 被引频次 321 次, 发表时间为 2004 年, 来源出版物 *New England Journal of Medicine* 《新英格兰医学杂志》。

Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation^[18], 作者 Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, *et al*, 被引频次 283 次, 发表时间为 2003 年, 来源出版物 *Blood* 《血液》。

美国西北大学 2002/2011 发表造血干细胞移植被引频次较高的文献有:

Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients^[19], 作者 Muraro PA, Douek DC, Packer A, *et al*, 被引频次 157 次, 发表时间为 2005 年, 来源出版物 *Journal of Experimental Medicine* 《实验医学杂志》。

Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus^[20], 作者 Voltarelli JC, Couri CEB, Stracieri, Ana BPL, *et al*, 被引频次 154 次, 发表时间为 2007 年, 来源出版物 *Journal of Experimental Medicine* 《实验医学杂志》。

Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus^[21], 作者 Burt RK, Traynor A, Statkute L, *et al*, 被引频次 106 次, 发表时间为 2006 年, 来源出版物 *Jama-Journal of the American Medical*

Association 《美国医学会杂志》。

美国华盛顿大学 2002/2011 发表造血干细胞移植被引频次较高的文献有:

Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients^[22], 作者 Marr KA, Carter RA, Crippa F, *et al*, 被引频次 685 次, 发表时间为 2002 年, 来源出版物 *Clinical Infectious Diseases* 《临床传染病》。

Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma^[23], 作者 Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, *et al*, 被引频次 335 次, 发表时间为 2006 年, 来源出版物 *New England Journal of Medicine* 《新英格兰医学杂志》。

Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist^[24], 作者 Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, *et al*, 被引频次 315 次, 发表时间为 2003 年, 来源出版物 *Blood* 《血液》。

Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity^[25], 作者 Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, *et al*, 被引频次 214 次, 发表时间为 2003 年, 来源出版物 *Blood* 《血液》。

美国 Dana-Farber 癌症研究所 2002/2011 发表造血干细胞移植被引频次较高的文献有:

Reduced frequency of FOXP3(+) CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in patients with chronic graft-versus-host disease^[26], 作者 Zorn E, Kim HT, Lee SJ, *et al*, 被引频次 136 次, 发表时间为 2005 年, 来源出版物 *Blood* 《血液》。

Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission^[27], 作者 Miklos DB, Kim HT, Miller KH, *et al*, 被引频次 131 次, 发表时间为 2005 年, 来源出版物 *Blood* 《血液》。

Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation^[28], 作者 Armand P, Kim HT, Cutler CS, *et al*, 被引频次 126 次, 发表时间为 2007 年, 来源出版物 *Blood* 《血液》。

Phase III Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Plerixafor Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor Compared With Placebo Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Autologous Stem-Cell Mobilization and Transplantation for Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma^[29], 作者 DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, *et al.*, 被引频次 102 次, 发表时间为 2009 年, 来源出版物 *Journal of Clinical Oncology* 《临床肿瘤学杂志》。

2.2.4 文献类型分析 SCI 数据库收录造血干细胞移植的文献以研究原著、会议摘要为主。其中, 研究原著 4 922 篇, 占文献总数的 54.81%, 会议摘要 2 854 篇, 占文献总数的 31.78%, 综述 790 篇, 会议文章 371 篇, 快报 207 篇, 编辑素材 148 篇, 其余文献数量不足 30 篇。研究原著远远多于其他类型的文献, 见表 3。

表 3 SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植的文献类型

文献类型	文献数量(篇)	所占比例(%)
Article	4 922	54.81
Meeting abstract	2 854	31.78
Review	790	8.80
Proceedings paper	371	4.13
Letter	207	2.31
Editorial material	148	1.65
Correction	25	0.28
Book chapter	8	0.09
News item	2	0.02

2.2.5 来源期刊分析 SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植文献共 8 981 篇, 其来源期刊收录情况, 见表 4。

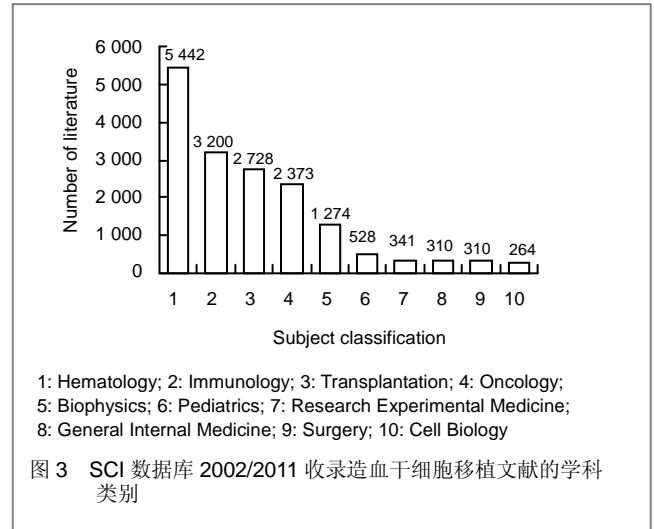
表 4 SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植文献的来源期刊

来源出版物	文献数量(篇)	所占比例(%)
<i>Blood</i>	1 515	16.87
<i>Bone Marrow Transplantation</i>	1 266	14.10
<i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i>	950	10.58
<i>Haematologica the Hematology Journal</i>	230	2.56
<i>International Journal of Hematology</i>	176	1.96
<i>Tissue Antigens</i>	151	1.68
<i>Transplantation</i>	140	1.56

SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植文献前 10 位的期刊以血液和移植类期刊杂志为主, 其中 *Blood* 《血液》发表文献量最多, 1 515 篇, 占全部文献的 16.87%, *Bone Marrow Transplantation* 《骨髓移植》发表文献 1 266 篇, 占全部文献的 14.10%,

Biology of Blood and Marrow Transplantation 《血液与骨髓移植生物学》发表文献 950 篇, 占全部文献的 10.58%, 其他杂志不足 300 篇。

2.2.6 学科类别分析 见图 3。



SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植文献前 10 位的学科以血液科最多, 5 442 篇, 占文献总数的 60.60%, 免疫学 3 200 篇, 占文献总数的 35.63%, 移植学 2 728 篇, 占文献总数的 30.38%, 肿瘤学 2 373 篇, 占文献总数的 26.42%, 生物物理学 1 274 篇, 占文献总数的 14.19%, 儿科学 528 篇, 占文献总数的 5.88%, 实验医学 341 篇, 占文献总数的 3.80%, 内科学与外科学各 310 篇, 占文献总数的 3.45%, 细胞生物学 264 篇, 占文献总数的 2.94%。

2.2.7 文献被引情况 根据文献计量学, 衡量一篇文献质量高低的一个主要标准在于文献的被引用情况, 它是同行学者评价文献学术价值的一个重要指标。文献被引用的次数越多, 说明该文献的科学影响力越大。科学计量学证明, 若一篇文献每年被引用 4 次或 4 次以上, 则可列为“经典文献”^[30]。按此规律, 在本研究中, 初步确定有 7 篇是造血干细胞移植研究的经典文献。

SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植的研究文献 8 981 篇, 2002 年本领域产生了 2 篇经典文献, 2006 年产生了 2 篇经典文献, 2007 年产生了 2 篇经典文献, 2008 年产生了 1 篇经典文献, 说明这几年关于造血干细胞移植的研究发展较快, 为国际关注热点, 尤其是 2002 年的 *Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients*^[22]这篇文献总被引用次数达到 685 次, 年均被引用次数为 62.27 次, 可谓是造血干细胞移植的研究经典文献中的经典, 见表 5。

表 5 SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植文献被引用 360 次以上的经典文献

文题	作者	来源出版物	出版时间	总被引频次	年均被引频次
Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients ^[22]	Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al	<i>Clinical Infectious Diseases</i>	2002	685	62.27
Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet ^[15]	Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al	<i>Blood</i>	2006	519	74.14
Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors ^[16]	Marr KA, Carter RA, Boeckh M, et al	<i>Blood</i>	2002	408	37.09
HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis ^[31]	Henter JI, Horne AC, Arico Maurizio, et al	<i>Pediatric Blood & Cancer</i>	2007	387	64.50
Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease ^[32]	Ringden O, Uzunel M, Rasmussen I, et al	<i>Transplantation</i>	2006	383	54.71
Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease ^[33]	Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al	<i>New England Journal of Medicine</i>	2007	370	61.67
Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia ^[34]	Schlenk RF, Doehner K, Krauter J, et al	<i>New England Journal of Medicine</i>	2008	360	72.00

2.3 SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植治疗地中海贫血的文献数据分析

2.3.1 文献年份计量分析 SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植治疗地中海贫血的文献数量逐渐增多, 见图 4。

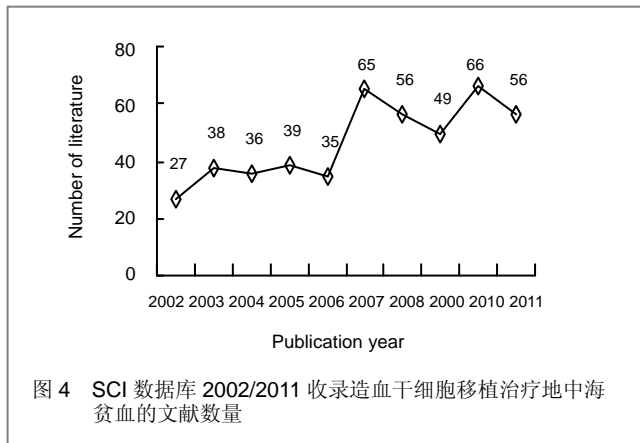


图 4 SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植治疗地中海贫血的文献数量

SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植治疗地中海贫血检索到相关文献 463 篇, 2002 年收录 27 篇, 2003 年 38 篇, 2004 年 36 篇, 2005 年 39 篇, 2006 年 35 篇, 2007 年 65 篇, 2008 年 56 篇, 2009 年 49 篇, 2010 年 66 篇, 2011 年 56 篇。从文献数量上看, 呈平稳上升的趋势, 近几年造血干细胞移植治疗地中海贫血的研究发展较平稳, 而 2010 年是造血干细胞移植治疗地中海贫血发表文献最多的一年。

2.3.2 国家分布 SCI 数据库 2002/2011 关于造血干细胞移植治疗地中海贫血发表文献数量较多的国家是美国, 文献数量为 154 篇, 占文献总数的 32.98%, 其次是意大利, 110 篇, 占文献总数的 23.56%, 伊朗和中国各 30 篇, 法国 29 篇, 印度 24 篇, 泰国 20 篇, 土耳其 19 篇, 英国 18 篇, 以色列 17 篇。关于造血干

细胞移植治疗地中海贫血发表文献数量排在前 10 位的国家亚洲就有 6 个, 说明亚洲在造血干细胞移植治疗地中海贫血领域的研究发展较快, 其中, 伊朗和中国发表文献数量在亚洲居领先地位。SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植治疗地中海贫血文献数量排在前 10 位的国家分布情况, 见表 6。

表 6 SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植治疗地中海贫血文献数量排在前 10 位的国家

国家	文献数量(篇)	所占比例(%)
USA	154	32.98
Italy	110	23.56
Iran	30	6.42
China	30	6.42
France	29	6.21
India	24	5.14
Thailand	20	4.28
Turkey	19	4.07
England	18	3.85
Israel	17	3.64

2.3.3 机构分布 意大利 Pesaro 移植中心^[35]在这方面积累了丰富的经验, 该中心的移植资料显示: I 度、II 度地中海贫血患者移植后无病生存率分别为 91%、84%, III 度地中海贫血患者的移植后无病生存率为 58%, 但通过改良移植方案, III 度地中海贫血患者的无病生存率亦上升至 96%, 这一结果令人鼓舞。SCI 数据库 2002/2011 关于造血干细胞移植治疗地中海贫血发表文献较多的机构是意大利的卡利亚里大学, 发表文献 23 篇, 占文献总数的 4.93%, 意大利的帕维亚大学发表文献 22 篇, 占文献总数的 4.71%, 美国的圣吉德儿童研究医院发表文献 19 篇, 占文献总数的 4.07%。关于造血干细胞移植治疗地中海贫血发表文献较多的机构主要集中在意大利、美国、以及亚洲的印度、伊朗、泰国等国家, 见表 7。

表 7 SCI 数据库 2002/2011 关于造血干细胞移植治疗地中海贫血发表文献数量排在前 9 位的机构

机构	中文名称	所在国家	文献数量(篇)	所占比例(%)
UNIV CAGLIARI	卡利亚里大学	意大利	23	4.93
UNIV PAVIA	帕维亚大学	意大利	22	4.71
ST JUDE CHILDRENS HOSP	圣吉德儿童研究医院	美国	19	4.07
CHRISTIAN MED COLL HOSP	基督教医学院	印度	14	3.00
MEM SLOAN KETTERING CANC CTR	史隆基达灵纪念癌症中心	美国	14	3.00
POLICLIN TOR VERGATA	维尔曼塔医院	意大利	13	2.78
UNIV TEHRAN MED SCI	德黑兰医科大学	伊朗	13	2.78
UNIV VITA SALUTE SAN RAFFAELE	圣拉斐尔生命健康大学	意大利	13	2.78
MAHIDOL UNIV	玛希隆大学	泰国	12	2.57

意大利卡利亚里大学 2002/2011 发表造血干细胞移植治疗地中海贫血被引频次较高的文献有:

Graft rejection after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia is associated with nonpermissive HLA-DPB1 disparity in host-versus-graft direction^[36], 作者 Fleischhauer K, Locatelli F, Zecca M, *et al*, 被引频次 31 次, 发表时间为 2006 年, 来源出版物 *Blood* 《血液》。

Beta-thalassemia^[37], 作者 Cao A, Galanello R, 被引频次 23 次, 发表时间为 2010 年, 来源出版物 *Genetics in Medicine* 《遗传医学》。

Unrelated donor stem cell transplantation in adult patients with thalassemia^[38], 作者 La Nasa G, Caocci G, Argioli F, *et al*, 被引频次 20 次, 发表时间为 2005 年, 来源出版物 *Bone Marrow Transplantation* 《骨髓移植》。

Fetal HLA typing in beta thalassaemia: implications for haemopoietic stem-cell transplantation^[39], 作者 Orofino MG, Argioli F, Sanna MA, *et al*, 被引频次 12 次, 发表时间为 2003 年, 来源出版物 *Lancet* 《柳叶刀》。

意大利帕维亚大学 2002/2011 发表造血干细胞移植治疗地中海贫血被引频次较高的文献有:

Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease^[40], 作者 Locatelli F, Rocha V, Reed W, *et al*, 被引频次 160 次, 发表时间为 2003 年, 来源出版物 *Blood* 《血液》。

Pneumocystis carinii pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres^[41], 作者 Pagano L, Fianchi L, Mele L, *et al*, 被引频次 47 次, 发表时间为 2002 年, 来源出版物 *British Journal of Haematology* 《英国血液学杂志》。

Application of a diagnostic algorithm for inherited thrombocytopenias to 46 consecutive patients^[42], 作者 Noris P, Pecci A, Di Bari F, *et al*, 被引频次 23 次, 发表时间为 2004 年, 来源出版物 *Haematologica* 《血液学》。

Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes^[43], 作者 Malcovati L, 被引频次 23 次, 发表时间为 2007 年, 来源出版物 *Leukemia Research* 《白血病研究》。

美国圣吉德儿童研究医院 2002/2011 发表造血干细胞移植治疗地中海贫血被引频次较高的文献有:

Efficient gene transfer into rhesus repopulating hematopoietic stem cells using a simian immunodeficiency virus-based lentiviral vector system^[44], 作者 Hanawa H, Hematti P, Keyvanfar K, *et al*, 被引频次 77 次, 发表时间为 2004 年, 来源出版物 *Blood* 《血液》。

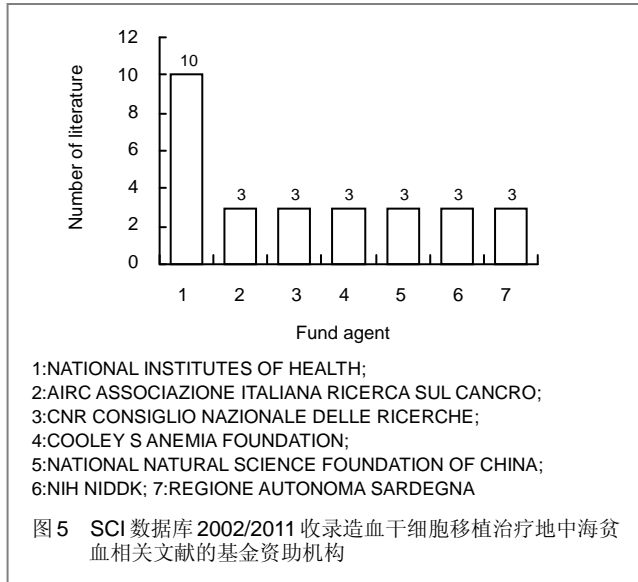
The degree of phenotypic correction of murine beta-thalassemia intermedia following lentiviral-mediated transfer of a human gamma-globin gene is influenced by chromosomal position effects and vector copy number^[45], 作者 Persons DA, Hargrove PW, Allay ER, *et al*, 被引频次 75 次, 发表时间为 2003 年, 来源出版物 *Blood* 《血液》。

Extended beta-globin locus control region elements promote consistent therapeutic expression of a gamma-globin lentiviral vector in murine beta-thalassemia^[46], 作者 Hanawa H, Hargrove PW, Kepes S, *et al*, 被引频次 46 次, 发表时间为 2004 年, 来源出版物 *Blood* 《血液》。

In vivo selection of hematopoietic progenitor cells and temozolomide dose intensification in rhesus macaques through lentiviral transduction with a drug resistance gene^[47], 作者 Larochelle A, Choi U, Shou Y, *et al*, 被引频次 19 次, 发表时间为 2009 年, 来源出版物 *Journal of Clinical*

Investigation 《临床研究杂志》。

2.3.4 基金资助机构 SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植治疗地中海贫血相关文献基金资助机构, 见图 5。



SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植治疗地中海贫血的 463 篇文献中, 美国国立卫生研究院资助文献最多 (10 篇), 占 2.14%, 造血干细胞移植治疗地中海贫血相关文献得到基金项目资助较少。

2.3.5 文献类型分析 见表 8。

表 8 SCI 数据库 2002/2011 收录造血干细胞移植治疗地中海贫血的文献类型

文献类型	文献数量(%)	所占比例(%)
Article	281	60.17
Meeting abstract	103	22.06
Review	65	13.92
Proceedings paper	34	7.28
Editorial material	9	1.93
Letter	8	1.71
Book chapter	1	0.21

SCI 数据库收录 2002/2011 收录造血干细胞移植治疗地中海贫血的文献以研究原著、会议摘要为主, 其中研究原著 281 篇, 占文献总数的 60.17%, 会议摘要 103 篇, 占文献总数的 22.06%, 综述 65 篇, 会议文章 34 篇, 编辑材料 9 篇, 快报 8 篇, 章节 1 篇。

3 讨论

3.1 造血干细胞移植的文献出版年份分析 近年来, 造血干细胞移植的研究文献总体呈上升的趋势。早期造血干细胞移植的研究较少, 文献出版量亦较少。2002

年至今, 该领域的文献产出量明显增多, 总体呈上升趋势。

3.2 造血干细胞移植的文献来源期刊分析 *Blood* 《血液》杂志发表文献量最多。通过来源期刊的统计分析, 可帮助造血干细胞移植的研究者及时了解 and 掌握这一领域的核心出版物, 确定跟踪研究的文献基础, 同时可以用于指导投稿, 指导研究者尽可能选择学科类别与收录相关文献量大、收录侧重与研究内容相一致的期刊, 提高文献命中率, 有利于在本领域扩大研究成果的影响范围。

3.3 造血干细胞移植的文献被引频次分析 关于造血干细胞移植文献的被引频次情况, 得出 7 篇经典文献。2002 年的 *Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients*^[23] 总被引用次数达到 685 次, 年均被引用次数为 62.27, 可谓是造血干细胞移植研究经典文献中的经典。中国作者文章被引频次不高, 与国际上的高被引文献相比存在相当大的差距, 中国在造血干细胞移植的文章数量和质量上还有待提高。

3.4 造血干细胞移植治疗地中海贫血的文献分析 通过对国家分布的分析, 2002/2011 美国、意大利在造血干细胞移植治疗地中海贫血的文献量是 SCI 收录较多的国家, 美国、意大利在该领域文献产出量多于其他国家, 对该领域研究起到重要作用。

通过对研究机构的分析, 2002/2011 造血干细胞移植治疗地中海贫血发表文献较多的机构是意大利卡利亚里大学、帕维亚大学, 美国圣吉德儿童研究医院。明确了造血干细胞移植治疗地中海贫血及 β 型地中海贫血的核心机构, 便于学科专家有针对性的开展技术交流和研究合作。

3.5 造血干细胞移植的文献数据总体分析 造血干细胞移植在 SCI 收录的文献量以及在国家地区分布、机构分布、来源期刊的分布方面均呈上升趋势。造血干细胞移植的研究文献以意大利、美国等学术力较强的研究机构产出的文献为主。

4 参考文献

[1] Gluckman E. History of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(10):621-626.
 [2] Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med.* 1997;337(6):373-381.

- [3] Bradley MB, Cairo MS. Cord blood immunology and stem cell transplantation. *Hum Immunol.* 2005;66(5):431-446.
- [4] Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood.* 2003;101(6):2137-2143.
- [5] Vanichsetakul P, Wacharaprechanont T, O-Charoen R, et al. Umbilical cord blood transplantation in children with beta-thalassemia diseases. *J Med Assoc Thai.* 2004;87 Suppl 2:S62-67.
- [6] Hongeng S, Pakakasama S, Chuansumrit A, et al. Outcomes of transplantation with related- and unrelated-donor stem cells in children with severe thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(6):683-687.
- [7] Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of the thalassemia with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:S11-13.
- [8] Ruggeri A, Eapen M, Scaravadou A, et al. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(9): 1375-1382.
- [9] Contu L, La Nasa G, Arras M, et al. Successful unrelated bone marrow transplantation in beta-thalassaemia. *Bone Marrow Transplant.* 1994;13(3):329-331.
- [10] Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood.* 2007;110(7):2749-2756.
- [11] 蔡若莲, 季良媛. 输血及去铁胺治疗重型β地中海贫血14例临床观察[J]. *中国小儿血液*, 1996(1):38-39.
- [12] 丁训杰. 实用血液病学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1992: 106.
- [13] Jaing TH, Chen SH, Tsai MH, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood for nonmalignant diseases: a single institution's experience with 45 patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(1):102-107.
- [14] Fang J, Huang S, Chen C, et al. Umbilical cord blood transplantation in Chinese children with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26(3):185-189.
- [15] Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006;108(6):1809-1820.
- [16] Marr KA, Carter RA, Boeckh M, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood.* 2002;100(13):4358-4366.
- [17] Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2590-2598.
- [18] Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2003;102(2): 756-762.
- [19] Muraro PA, Douek DC, Packer A, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med.* 2005;201(5):805-816.
- [20] Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2007;297 (14): 1568-1576.
- [21] Burt RK, Traynor A, Statkute L, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA.* 2006;295(5):527-535.
- [22] Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34(7):909-917.
- [23] Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2006;354(10):1021-1030.
- [24] Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood.* 2003;102(8):2728-2730.
- [25] Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood.* 2003;101(2):407-414.
- [26] Zorn E, Kim HT, Lee SJ, et al. Reduced frequency of FOXP3+ CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2005;106(8):2903-2911.
- [27] Miklos DB, Kim HT, Miller KH, et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood.* 2005; 105(7):2973-2978.
- [28] Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood.* 2007;109(10):4586-4588.
- [29] Di Persio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(28):4767-4773.
- [30] 岳洪江, 刘思峰, 梁立明. 我国对技术创新的关注与研究—基于24年的文献计量分析[J]. *科研管理*, 2008, (5):43-52.
- [31] Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2): 124-131.
- [32] Ringdén O, Uzunel M, Rasmussen I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2006;81(10):1390-1397.
- [33] Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356(4):335-347.
- [34] Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1909-1918.
- [35] Issaragrisil S, Visuthisakchai S, Suvatte V, et al. Brief report: transplantation of cord-blood stem cells into a patient with severe thalassemia. *N Engl J Med.* 1995;332(6):367-379.
- [36] Fleischhauer K, Locatelli F, Zecca M, et al. Graft rejection after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia is associated with nonpermissive HLA-DPB1 disparity in host-versus-graft direction. *Blood.* 2006;107(7): 2984-2992.
- [37] Cao A, Galanello R. Beta-Thalassemia. *Genet Med.* 2010; 12(2): 61-76.

- [38] La Nasa G, Caocci G, Argioli F, et al. Unrelated donor stem cell transplantation in adult patients with thalassemia. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(11):971-975.
- [39] Orofino MG, Argioli F, Sanna MA, et al. Fetal HLA typing in beta thalassaemia: implications for haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet.* 2003;362(9377):41-42.
- [40] Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood.* 2003;101(6):2137-2143.
- [41] Pagano L, Fianchi L, Mele L, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres. *Br J Haematol.* 2002;117(2):379-386.
- [42] Noris P, Pecci A, Di Bari F, et al. Application of a diagnostic algorithm for inherited thrombocytopenias to 46 consecutive patients. *Haematologica.* 2004;89(10):1219-1225.
- [43] Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2007;31:S2-6.
- [44] Hanawa H, Hematti P, Keyvanfar K, et al. Efficient gene transfer into rhesus repopulating hematopoietic stem cells using a simian immunodeficiency virus-based lentiviral vector system. *Blood.* 2004;103(11):4062-4069.
- [45] Persons DA, Hargrove PW, Allay ER, et al. The degree of phenotypic correction of murine beta -thalassemia intermedia following lentiviral-mediated transfer of a human gamma-globin gene is influenced by chromosomal position effects and vector copy number. *Blood.* 2003;101(6):2175-2183.
- [46] Hanawa H, Hargrove PW, Kepes S, et al. Extended beta-globin locus control region elements promote consistent therapeutic expression of a gamma-globin lentiviral vector in murine beta-thalassemia. *Blood.* 2004;104(8):2281-2290.
- [47] Larochelle A, Choi U, Shou Y, et al. In vivo selection of hematopoietic progenitor cells and temozolomide dose intensification in rhesus macaques through lentiviral transduction with a drug resistance gene. *J Clin Invest.* 2009;119(7):1952-1963.

STROBE Statement-checklist of items that should be included in reports of observational studies

STROBE 声明：观察性研究报告写作清单①对方法的写作要求

Study design 研究设计

4 Present key elements of study design early in the paper
 陈述论文研究设计主要因素

Setting 环境

5 Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
 描述环境, 地点和日期, 包括收集, 暴露, 随访和数据收集周期

Participants 参加者

6 (a) Cohort study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up
 队列研究-列出参加者选择的标准, 来源和方法, 描述随访方法
 Case-control study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls
 病例对照研究-列出病例确定和对照选择的入选标准, 来源和方法. 给出病例和对照选择的原理
 Cross-sectional study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
 横断面研究-列出参加者选择的标准, 来源和方法.

(b) Cohort study—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed

队列研究-配对研究给出配对标准, 以及暴露和非暴露数字

Case-control study—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case

病例对照研究-配对研究, 给出配对标准和每个病例配对对照数目

Variables 变量

7 Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable

清晰的列出所有成果, 暴露, 预测, 潜在的混杂因素, 效果控制. 如果适用, 给出诊断原理

Data sources/ measurement 数据源和测量

8 For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group

对每个兴趣变量给出详细的测定方法. 若超过一个组, 描述组间的测定方法可比性

Bias 偏差

9 Describe any efforts to address potential sources of bias

描述任何在测定过程中可能产生偏差的原因

Study size 研究规模

10 Explain how the study size was arrived at
 解释如何达到规模

Quantitative variables 定量变量

11 Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
 解释在分析中定量变量如何掌控. 如果适用, 描述选择的组别并阐述原因

Statistical methods 统计方法

12 (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
 描述所有统计方法, 包括用来控制混杂因素的方法

(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
 描述检查亚组及相互作用的方法

(c) Explain how missing data were addressed
 解释如何处理随访材料

(d) Cohort study—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed
 队列研究, 解释如何处理随访丢失

Case-control study—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed
 病例对照研究, 解释如何处理病例和对照的匹配

Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy
 横断面研究, 描述关于取样分类的分析方法

(e) Describe any sensitivity analyses
 描述任何敏感性分析

(资料来源于Google的检索和整理)