

# 干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血：研究应用与进展

丁宇斌<sup>1</sup>, 唐玉凤<sup>2</sup>, 唐旭东<sup>1</sup> (中国中医科学院西苑医院, <sup>1</sup>血液科, <sup>2</sup>检验科, 北京市 100091)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2037

ORCID: 0000-0003-3509-920X(丁宇斌)

文章快速阅读:

## 文章特点—

- (1) 异基因造血干细胞移植仍然是获得性重型再生障碍性贫血患者的唯一治愈方法, 如何选择适合移植的患者成为近年的临床研究热点;
- (2) 异基因造血干细胞移植的治疗手段呈现多元化, 如何选择适宜患者的移植治疗手段亦是临床研究热点, 该综述对多种移植手段作了系统介绍和优缺点对比, 以期临床选择移植对象和治疗手段提供指导。

## 目的:

从 HLA 全相合无关供者造血干细胞移植、非血缘脐血移植和单倍体相合造血干细胞移植 3 个方面进行综述, 阐述异基因造血干细胞移植的研究进展。

## HLA 全相合无关供者造血干细胞移植:

- (1) 作为重要的替代治疗手段, 目前疗效已接近 HLA 全相合同胞供者造血干细胞移植;
- (2) 但移植物抗宿主病、严重感染的发生率仍高于 HLA 全相合同胞供者造血干细胞移植。

## 非血缘脐血移植:

- (1) 脐血造血干细胞来源丰富且配型成功率高;
- (2) 但鉴于非血缘脐血植入延迟、免疫功能重建延迟等因素, 临床治疗重型再生障碍性贫血时只有在其他移植方式不可行且第 1 个疗程免疫抑制治疗失败后才应考虑非血缘脐血移植。

## 单倍体相合造血干细胞移植:

- (1) 单倍体相合造血干细胞移植具有供者易获得且依从性好等优点, 疗效接近全相合移植, 现已成为一种重要的替代移植选择;
- (2) 巴利昔单抗和(或)抗胸腺细胞球蛋白的使用有望降低移植物抗宿主病的发生率。

丁宇斌, 男, 1993 年生, 山西省太原市人, 汉族, 中国中医科学院西苑医院血液科在读博士, 主要从事中西医结合治疗血液病的临床研究。

通讯作者: 唐旭东, 博士后, 副主任医师, 中国中医科学院西苑医院血液科, 北京市 100091

文献标识码:A

投稿日期: 2019-05-20

送审日期: 2019-06-13

采用日期: 2019-09-07

在线日期: 2019-11-18



## 文题释义:

**获得性再生障碍性贫血:** 是一种免疫介导的骨髓衰竭性疾病, 主要表现为骨髓有核细胞增生低下、一系或多系血细胞减少及其所致的贫血、出血和感染。获得性再生障碍性贫血的发病机制尚未完全阐明, 目前认为 T 淋巴细胞异常活化、功能亢进造成骨髓造血功能衰竭在获得性再生障碍性贫血发病机制中占主要地位。

**人类白细胞抗原:** 即 HLA, 是人类主要组织相容性复合体的表达产物, HLA 的研究最初是在器官移植研究推动下开展起来的, 因此 HLA 又称移植抗原。在遗传学中, 主要组织相容性复合体是作为一个单位孟德尔式传递的。因此, 同胞之间可有 HLA 相同、半相同和不同 3 种情况。

## 摘要

**背景:** 异基因造血干细胞移植仍然是获得性重型再生障碍性贫血患者的唯一治愈方法, 如何选择适合移植的重型再生障碍性贫血患者进行治疗成为近年的研究热点。

**目的:** 从 HLA 全相合无关供者造血干细胞移植、非血缘脐血移植和单倍体相合造血干细胞移植 3 个方面进行综述, 阐述异基因造血干细胞移植的研究进展。

**方法:** 检索 2000 至 2018 年期间收录在 PubMed、中国知网期刊全文数据库及万方数据库中异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的相关文献, 检索词为“unrelated donor, haploidentical, unrelated cord blood, severe aplastic anemia”及“无关供者, 单倍体相合, 无血缘脐血, 重型再生障碍性贫血”。

**结果与结论:** ① HLA 全相合同胞供者造血干细胞移植是治疗重型再生障碍性贫血的一线治疗方案, 但鉴于 HLA 相合同胞供者不易寻找, HLA 全相合无关供者造血干细胞移植作为重要的替代治疗手段, 目前疗效已接近 HLA 全相合同胞供者造血干细胞移植, 但移植物抗宿主病、严重感染的发生率仍高于 HLA 全相合同胞供者造血干细胞移植, 在选择 HLA 全相合无关供者造血干细胞移植治疗时仍然需要多因素综合考虑; ② 脐血造血干细胞来源丰富且配型成功率高, 使得非血缘脐血移植的应用变得普遍, 预冻存总有核细胞量  $>3.9 \times 10^7/\text{kg}$  时非血缘脐血植入概率较高, 但鉴于非血缘脐血植入延迟、免疫功能重建延迟等因素, 临床治疗重型再生障碍性贫血时只有在其他移植方式不可行且第 1 个疗程免疫抑制治疗失败后才应考虑非血缘脐血移植; ③ 单倍体相合造血干细胞移植具有供者易获得且依从性好等优点, 疗效接近全相合移植, 现已成为一种重要的替代移植选择; 巴利昔单抗和(或)抗胸腺细胞球蛋白的使用有望降低移植物抗宿主病的发生率以拓展单倍体相合造血干细胞移植的临床应用范围。

## 关键词:

重型再生障碍性贫血; 无关供者; 单倍体相合; 无血缘脐血

中图分类号: R457; R394.2; R556.5

## 基金资助:

国家中医药管理局中医药行业科研专项(201507001-13), 项目负责人: 唐旭东; 国家自然科学基金青年基金(81303127), 项目负责人: 唐旭东; 国家自然科学基金面上项目(81673819), 项目负责人: 唐旭东

Ding Yubin, Doctoral candidate, Department of Hematology, Xiyuan Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Traditional Sciences, Beijing 100091, China

Corresponding author: Tang Xudong, MD, Associate chief physician, Department of Hematology, Xiyuan Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Traditional Sciences, Beijing 100091, China

## Application and research advances in stem cell transplantation for severe aplastic anemia

Ding Yubin<sup>1</sup>, Tang Yufeng<sup>2</sup>, Tang Xudong<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Department of Hematology, <sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine, Xiyuan Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Traditional Sciences, Beijing 100091, China)

### Abstract

**BACKGROUND:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is still the only cure method for acquired severe aplastic anemia. How to select patients for treatment has become a research hotspot in recent years.

**OBJECTIVE:** To review the progress of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from three aspects: HLA full-phase matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation (MUD-HSCT), unrelated cord blood transplantation (UCBT) and haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HID-HSCT).

**METHODS:** Literatures on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia collected in PubMed, CNKI full-text database and WanFang database from 2000 to 2018 were retrieved with the keywords "unrelated donor; haploidentical; unrelated cord blood; severe aplastic anemia" in Chinese and English.

**RESULTS AND CONCLUSION:** MSD-HSCT is the first-line treatment for severe aplastic anemia, but in view of China's special national conditions, HLA matched donor is not easy to find. As an important alternative treatment, MUD-HSCT is close to MSD-HSCT. However, the incidence of graft versus host disease and severe infection after MUD-HSCT is still higher than that after MSD-HSCT. It is still necessary to consider multiple factors when choosing MUD-HSCT treatment. Umbilical cord blood hematopoietic stem cells are widely used because of their abundant sources and high match success rate. The probability of UCBT is very high when the amount of pre-frozen total nucleated cells is more than  $3.9 \times 10^7/\text{kg}$ . However, in view of the delay of UCBT and immune function reconstruction, unless other transplantation methods are not feasible in clinical treatment of severe aplastic anemia and immunosuppressive therapy fails in the first course of treatment, UCBT should not be considered. HID-HSCT has the advantages of easy access and good compliance of donors and is close to full-matched transplantation. It has become an important alternative to transplantation. The use of baliximab and/or antithymocyte globulin is expected to reduce the incidence of graft versus host disease and expand the clinical application of HID-HSCT.

**Key words:** severe aplastic anemia; unrelated donors; haploidentical; unrelated cord blood

**Funding:** Special Research Project in Chinese Medicine Industry of the National Administration of Traditional Chinese Medicine, No. 201507001-13 (to TXD); the National Natural Science Foundation of China for the Youth, No. 81303127 (to TXD); the National Natural Science Foundation of China (General Program), No. 81673819 (to TXD)

## 0 引言 Introduction

获得性再生障碍性贫血是一种免疫介导的骨髓衰竭性疾病,主要表现为骨髓有核细胞增生低下、一系或多系血细胞减少及其所致的贫血、出血和感染。再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)已明确指出:对年龄 $\leq 35$ 岁且有HLA相合同胞供者的重型再生障碍性贫血患者,如无活动性感染和出血,首选HLA相合同胞供者造血干细胞移植;对年龄 $> 35$ 岁或年龄虽 $\leq 35$ 岁但无HLA相合同胞供者的患者首选抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白和环孢素A的免疫抑制治疗;HLA相合无关供者造血干细胞移植仅用于抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白和环孢素A治疗无效的年轻重型再生障碍性贫血患者。随着移植方案的不断优化以及移植抗宿主病治疗药物的出现,重型再生障碍性贫血患者的HLA全相合无关供者造血干细胞移植越来越普遍,其从2007年的117例增加到2016年的270例(增长131%)<sup>[1-2]</sup>,同一时期HLA全相合同胞供者造血干细胞移植从259例增加到313例(增长21%),变化最为明显者是单倍体相合造血干细胞移植数量大幅增加,从每年6例增加至每年58例(增加866%)<sup>[1-2]</sup>。HLA全相合无关供者造血干细胞移植疗效得到了改善<sup>[3]</sup>,特别是在儿童和老年人群<sup>[4]</sup>。欧洲接受HLA全相合无关供者造血干细胞移植 $> 40$ 岁的患者数量从2001至2009年的94例(每年10例)增加到2010至2015年的227例(每年37例)<sup>[5]</sup>。文章在总结既往国内外重型再生障碍性贫血移植研究的基础上,从HLA全相合无关供者造血干细胞移植、非血缘脐血移

植和单倍体相合造血干细胞移植3个方面进行综述,阐述异基因造血干细胞移植的研究进展,并对HLA全相合无关供者造血干细胞移植的治疗时间、治疗对象、HLA匹配、预处理方案和干细胞源选择进行了重点论述,有助于理解各种异基因移植方式在重型再生障碍性贫血中的地位、如何选择供者以及选择当前最有效的移植治疗手段。

## 1 资料和方法 Data and methods

### 1.1 资料来源

**检索人及检索时间:** 第一作者在2019年1月进行检索。

**检索文献时限:** 2000至2018年,重点检索近5年内的文献。

**检索数据库:** PubMed(<http://ncbi.nlm.nih.gov/> PubMed)、中国知网期刊全文数据库(CNKI) (<http://www.cnki.net/>) 及万方数据库 (<http://www.wanfangdata.com.cn/>)。

**检索词:** 英文检索词为“unrelated donor, haploidentical, unrelated cord blood, severe aplastic anemia”;中文检索词为“无关供者,单倍体相合,无血缘脐血,重型再生障碍性贫血”。

**检索词的逻辑组配:** #1 (((("unrelated donor" [Title/Abstract]) OR "haploidentical" [Title/Abstract]) OR "unrelated cord blood" [Title/Abstract])) AND "severe aplastic anemia"), #2 (无关供者OR单倍体

相合OR无血缘脐血) AND重型再生障碍性贫血。

**检索文献类型:** 研究性论文、综述、著作等。

## 1.2 入选标准

**纳入标准:** ①描述重型再生障碍性贫血无关供者移植、单倍体移植或无关供者脐血移植的文献; ②异基因造血干细胞移植应用于重型再生障碍性贫血临床治疗的文献; ③同一领域选择发表于权威杂志上的文章; ④综述具有时效性, 能够反映研究领域的最新进展。

**排除标准:** ①与研究内容不相符的文献; ②研究论述内容陈旧的文献; ③重复性研究文献。

**1.3 资料提取与文献质量评价** 共检索到文献466篇, 阅读标题和摘要后排除与研究目的无关的文献, 排除过早发表和重复性研究文献。查阅全文, 按照纳入标准, 最终共纳入62篇文献进行综述, 见图1。

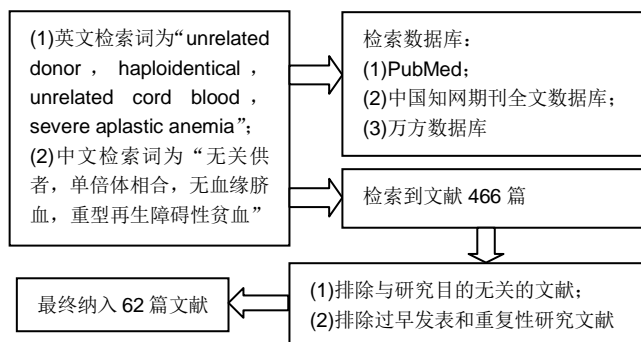


图1 文献检索流程图

## 2 结果 Results

### 2.1 HLA全相合无关供者造血干细胞移植

**2.1.1 HLA全相合无关供者造血干细胞移植的治疗时间** 重型再生障碍性贫血仍然是难治的疾病, 发病率和死亡率都很高。患者可以出现严重的血细胞减少及其所导致的感染和出血; 部分患者的病程更为隐匿, 单系血细胞计数持续下降直至出现全血细胞减少症。在这2类情况中, 治疗重型再生障碍性贫血首先考虑的干预手段之一是HLA全相合同胞供者造血干细胞移植。如果存在HLA全相合同胞供者, 且患者年龄<40岁, 如无活动性感染和出血, 指南建议将HLA全相合同胞供者造血干细胞移植作为一线治疗<sup>[6-9]</sup>。对年龄>40岁或年龄虽≤40岁但无HLA全相合同胞供者的患者, 首选抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白和环孢素A的免疫抑制治疗方案作为第一阶段的治疗, 并同时开始寻找无血缘供者; 对于第1次抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白治疗无效或复发患者2次治疗可选择HLA全相合无关供者造血干细胞移植或第2次抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白治疗。第1次免疫抑制治疗无效的重型再生障碍性贫血患者, 进行2次免疫抑制治疗的反应率仅有30%-60%<sup>[10-11]</sup>, 因此对于没有HLA全相合同胞供者并且接受一线免疫抑制治疗失败的重型再生障碍性贫血

血患者, 如果能够找到HLA全相合的无血缘供者, 应当首先考虑HLA全相合无血缘供者造血干细胞移植治疗。尽管由于移植物抗宿主病等并发症的发生, HLA全相合无关供者造血干细胞移植的总生存率接近70%<sup>[10, 12-15]</sup>, 随着HLA配型技术和预处理方案的完善, HLA全相合无关供者造血干细胞移植疗效有显著提高, 欧洲骨髓移植协作组关于HLA全相合无关供者造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的既往研究结果显示5年生存率从1989至1998年的32%上升至1999至2004年的57%<sup>[16-17]</sup>。

**2.1.2 HLA全相合无关供者造血干细胞移植的治疗对象** 2016年英国再生障碍性贫血指南中已经明确提出<sup>[18]</sup>, HLA全相合无关供者造血干细胞移植适用于无HLA全相合同胞供者且第1个疗程免疫抑制治疗无效的重型再生障碍性贫血患者。HLA全相合无关供者造血干细胞移植没有严格的年龄上限, 但应当根据患者的具体情况和可能的并发症决定, 且需要寻找HLA I类(HLA-A、-B、-C)和II类(HLA-DRB1、-DQB1)抗原10/10-或9/10-匹配的供者。对于10岁以下儿童重型再生障碍性贫血, 如果具有HLA全相合的无血缘供者, 可首先考虑HLA全相合无关供者造血干细胞移植, 而不必经过免疫抑制治疗后再进行挽救移植治疗<sup>[9-10, 18]</sup>。欧洲骨髓移植协作组的回顾性分析研究表明, HLA全相合同胞供者造血干细胞移植( $n=940$ )和HLA全相合无关供者造血干细胞移植( $n=580$ )的总生存率无明显差异<sup>[19]</sup>, 提示HLA全相合无关供者造血干细胞移植可能用于一线治疗重型再生障碍性贫血。英国的多中心研究对儿童HLA全相合同胞供者造血干细胞移植与HLA全相合同胞供者造血干细胞移植进行比较, 总生存率与无病生存率均未发现明显差异<sup>[20]</sup>; 而HLA全相合无关供者造血干细胞移植与一线免疫抑制治疗比较, 总生存率无差异, 无失败生存率显著优于免疫抑制治疗。尽管目前HLA全相合无关供者造血干细胞移植的疗效已接近HLA全相合同胞供者造血干细胞移植, 但移植物抗宿主病、严重感染的发生率仍较HLA全相合同胞供者造血干细胞移植多, 在进行HLA全相合无关供者造血干细胞移植治疗时仍然需要综合考虑患儿的年龄、无血缘供者、免疫抑制治疗的反应及并发症等情况<sup>[6]</sup>。所有其他年龄组推荐使用抗胸腺细胞球蛋白+环孢素A作为一线治疗, 且该方案仍然是儿童患者的首选治疗方案<sup>[6, 9]</sup>。在患者第1次接受抗胸腺细胞球蛋白+环孢素A治疗后, 应随访至少三四个月, 以评估血液学反应<sup>[9]</sup>, 并同时寻找10/10-或9/10-匹配的无血缘供者。对一线治疗无反应且有相合无血缘供者的患者, 二线治疗方案的选择可能因患者的年龄而不同<sup>[21]</sup>。对于40岁以下的患者进行HLA全相合无关供者造血干细胞移植, 对于40-60岁的患者, 二次抗胸腺细胞球蛋白+环孢素A可作为备选治疗方案。对于40-60岁年龄组, 需要考虑其他因素, 如中性粒细胞计数、一般状态、

合并症和感染, 譬如1例中性粒细胞计数为 $0.2 \times 10^9 L^{-1}$ 、肺部感染但一般状态良好的45岁患者应进行HLA全相合无关供者造血干细胞移植; 而对于1例中性粒细胞计数为 $0.8 \times 10^9 L^{-1}$ 、无感染、有并发症的58岁患者很可能会进行二次免疫抑制治疗, 并加用艾曲波帕<sup>[22]</sup>。对于年龄>60岁的患者, 二次抗胸腺细胞球蛋白+环孢素A或艾曲波帕可能更为有利<sup>[23]</sup>; 然而对于某些适合HLA全相合无关供者造血干细胞移植的重型再生障碍性贫血或极重型再生障碍性贫血, 应考虑将HLA全相合无关供者造血干细胞移植作为一线治疗的可能性。

**2.1.3 HLA全相合无关供者造血干细胞移植和HLA匹配** 2016年英国再生障碍性贫血指南中明确指出, HLA全相合无关供者造血干细胞移植寻找的供者目标为HLA I类(HLA-A、-B、-C)和II类(HLA-DRB1、-DQB1)抗原10/10-或9/10-匹配的供者<sup>[18]</sup>。国际血液和骨髓移植研究中心的一项研究对HLA I类(HLA-A、-B、-C)和II类(HLA-DRB1)抗原8/8-、7/8-和6/8-匹配无血缘供者在非恶性疾病中的结果进行了比较<sup>[24]</sup>: 非8/8-匹配的HLA全相合无关供者造血干细胞移植结果明显劣于8/8-匹配, 主要原因是移植失败。一项针对重型再生障碍性贫血患者的多中心研究结果亦表明8/8匹配无血缘供者与非8/8匹配供者相比有更好的结果<sup>[25]</sup>。欧洲骨髓移植协作组分析了采用相同预处理方案的移植患者<sup>[26]</sup>: 在75例HLA全相合无关供者造血干细胞移植患者中有46例属于HLA相合(HLA I类和II类8/8或10/10匹配), 另29例HLA不全相合(供者至少有1个等位基因与受者不匹配), 其死亡率分别为17%和34%; 中位随访时间>2 000 d, 8/8匹配的移植患者10年生存率为80%, 而非8/8匹配的移植患者存活率则为65%。因此, HLA全相合无关供者造血干细胞移植寻找的目标是HLA I类(HLA-A、-B、-C)和II类(HLA-DRB1、-DQB1)抗原8/8或10/10匹配的供者; 是否接受7/8或9/10供者取决于对患者的年龄及其血液学状态的综合考虑。

**2.1.4 HLA全相合无关供者造血干细胞移植的预处理方案** 环磷酰胺和氟达拉滨的联合用药最初由休斯顿集团引入移植领域, 现已成为目前重型再生障碍性贫血进行HLA全相合无关供者造血干细胞移植预处理方案的基础<sup>[26-31]</sup>。该方案有3个值得注意的部分: 环磷酰胺剂量、全身放疗剂量、抗胸腺细胞球蛋白剂量和品种。一项前瞻性研究为环磷酰胺联合氟达拉滨和低剂量全身放疗(2 Gy)的预处理方案<sup>[26]</sup>, 研究发现接受50 mg/kg环磷酰胺治疗的重型再生障碍性贫血有11%出现方案相关的主要毒性反应, 而接受100 mg/kg环磷酰胺治疗的患者中有22%出现了相同的毒性反应; 移植存活患者的比例分别为92%和85%; 但2个队列中患者的移植排斥率相似(分别为8%和15%); 150 mg/kg的环磷酰胺因其毒性过大, 在研究中被排除。总之, 可将50 mg/kg环

磷酰胺(每天12.5 mg/kg $\times$ 4)和100 mg/kg环磷酰胺(每天25 mg/kg $\times$ 4)考虑为环磷酰胺的足够剂量, 与氟达拉滨和低剂量全身放疗联合应用于移植预处理方案。

在一项探索HLA全相合无关供者造血干细胞移植预处理的全身放疗最佳剂量研究中, 开始全身放疗时对2 Gy进行3次分割放疗, 根据移植失败/毒性在2 Gy放疗步骤中加量或减量, 该项研究发现全身放疗的最佳剂量为2 Gy<sup>[25]</sup>; 其他研究也已经证实, 2.0-3.0 Gy的全身放疗剂量对重型再生障碍性贫血患者是安全有效的<sup>[26, 28-29]</sup>。

抗胸腺细胞球蛋白自20世纪70年代初以来一直是预处理方案的组成部分, 当时仅用于HLA相合同胞移植, 目前发现在HLA相合同胞移植和HLA全相合无关供者造血干细胞移植中应用抗胸腺细胞球蛋白可使生存率明显提高<sup>[32]</sup>。抗胸腺细胞球蛋白的剂量与抗胸腺细胞球蛋白品牌相关: 马抗胸腺细胞球蛋白(ATGAM)的给药剂量为40 mg/(kg $\cdot$ d) $\times$ 3, 兔抗胸腺细胞球蛋白(Thymoglobulin)给药剂量为2.5 mg/(kg $\cdot$ d) $\times$ 3, 兔抗胸腺细胞球蛋白(Fresenius)给药剂量为10 mg/(kg $\cdot$ d) $\times$ 3。国际血液和骨髓移植研究中心最近的一项研究纳入了833例使用HLA匹配同胞( $n=546$ )或无血缘供者( $n=287$ )的重型再生障碍性贫血移植病例, 对马抗胸腺细胞球蛋白或兔抗胸腺细胞球蛋白用于重型再生障碍性贫血移植预处理的结果进行了比较<sup>[33]</sup>, 研究发现不论是在HLA相合同胞移植中还是在HLA全相合无关供者造血干细胞移植中, 急性和慢性移植物抗宿主病在马抗胸腺细胞球蛋白预处理组的发病率明显高于兔抗胸腺细胞球蛋白预处理组。在HLA相合同胞移植的患者中, 用马抗胸腺细胞球蛋白(87%)和兔抗胸腺细胞球蛋白(92%)进行预处理方案的3年生存率相似, 但在HLA全相合无关供者造血干细胞移植的患者中, 接受兔抗胸腺细胞球蛋白预处理方案的3年生存率(83%)高于马抗胸腺细胞球蛋白(75%;  $P=0.02$ )<sup>[33]</sup>。此项研究尚发现, EB病毒淋巴瘤组织增殖性疾病在HLA相合同胞移植者的感染发生率较低(马抗胸腺细胞球蛋白0.3%, 兔抗胸腺细胞球蛋白2.2%), 但无血缘供者移植患者的感染发生率较高(马抗胸腺细胞球蛋白和兔抗胸腺细胞球蛋白的发生率分别为2.5%和10.4%)。EB病毒淋巴瘤组织增殖性疾病在接受预处理方案抗胸腺细胞球蛋白治疗的患者中明显增加<sup>[34]</sup>, 并可能危及生命, 目前通过每周监测EB病毒载量和使用利妥昔单抗进行早期处理来进行治疗。对于接受基于抗胸腺细胞球蛋白预处理方案的患者, 可以考虑在移植后5 d早期预防应用200 mg利妥昔单抗, 该方案几乎去除了EB病毒再活化的问题, 并且可能减少急性移植物抗宿主病<sup>[35]</sup>。

阿仑单抗(Campath)可以与氟达拉滨(fludarabine, FLU)、环磷酰胺(cyclophosphamide, CY)联合用药

(FCC方案)<sup>[36]</sup>。FCC预处理方案的明显优势在于该方案不含全身放疗, 而放疗可能是重型再生障碍性贫血患者二次肿瘤的主要决定因素之一; FCC方案的另一个优点是慢性移植物抗宿主病的发病率较低<sup>[36]</sup>, 在使用FCC预处理方案的患者中, 移植后早期表现为混合嵌合体, 无论是在髓系还是在CD3<sup>+</sup>外周血淋巴细胞中都能长期存在。一项回顾性研究对HLA全相合无关供者造血干细胞移植中FCA方案(氟达拉滨+环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白)和FCC方案进行了比较, 二者植入失败率相当(11% vs. 9%), 但与FCA方案(26%)相比, 应用FCC方案的慢性移植物抗宿主病的风险较低(11%;  $P=0.03$ )<sup>[37]</sup>。

无论选择抗胸腺细胞球蛋白或是阿仑单抗, 对接受HLA全相合无关供者造血干细胞移植的重型再生障碍性贫血患者都会产生明显的生存优势<sup>[32]</sup>。欧洲骨髓移植协作组最近的一项研究进一步地支持了患者年龄>40岁应用抗胸腺细胞球蛋白或阿仑单抗: 使用阿仑单抗或抗胸腺细胞球蛋白者( $n=564$ )5年生存率为63%, 而未接受抗胸腺细胞球蛋白或阿仑单抗的患者( $n=161$ )5年生存率为48%<sup>[5]</sup>。该项分析亦发现, 在HLA全相合无关供者造血干细胞移植中接受阿仑单抗或抗胸腺细胞球蛋白的患者5年生存率为57%, 而在预处理方案中未接受阿仑单抗或抗胸腺细胞球蛋白的患者5年生存率为39%。

因此, 在重型再生障碍性贫血中进行HLA全相合无关供者造血干细胞移植的预处理方案应是基于氟达拉滨、环磷酰胺的联合用药, 可能要加上低剂量的全身放疗; 使用抗胸腺细胞球蛋白(尤其是兔抗胸腺细胞球蛋白)或阿仑单抗, 对降低慢性移植物抗宿主病的风险和um提高生存率似乎是至关重要的。当使用阿仑单抗(FCC方案)时, 放射治疗可以考虑省去。

**2.1.5 HLA全相合无关供者造血干细胞移植的干细胞源选择** 在所有年龄组中, 无论是HLA全相合同胞供者造血干细胞移植还是HLA全相合无关供者造血干细胞移植, 首选骨髓干细胞源<sup>[38-40]</sup>; 骨髓移植受者具有生存优势, 而外周血干细胞移植会增加慢性移植物抗宿主病的风险, 但许多中心仍然使用外周血作为干细胞源。对进行第1次异基因移植的获得性重型再生障碍性贫血患者, 无论移植物是来源于HLA相合同胞还是无关供者, 骨髓仍然是干细胞源的首选。德国的一项回顾性研究对692例接受HLA全相合同胞供者造血干细胞移植的重型再生障碍性贫血患者进行了分析<sup>[38]</sup>, 其中有134例为外周血移植, 558例为骨髓移植。外周血移植、骨髓移植后的造血恢复率与2-4级移植物抗宿主病相似, 且与移植时年龄大小无关; 在20岁以上的患者中, 外周血移植与骨髓移植后慢性移植物抗宿主病、总死亡率相似; 但对于20岁以下的患者, 外周血移植后慢性移植物抗宿主病的发生率和总死亡率( $RR=2.04$ ,  $P=0.024$ )高于骨髓移植者; 在年轻患者中, 外周血移植和骨髓移植

后5年总生存率分别为73%和85%, 而在老年患者的相应概率分别为52%和64%。以上研究结果表明, 在所有年龄组中骨髓移植受者具有生存优势, HLA全相合同胞供者造血干细胞移植首选骨髓干细胞源。欧洲骨髓移植协作组的一项回顾性分析对接受HLA全相合同胞供者造血干细胞移植的1 886例重型再生障碍性贫血患者进行了研究<sup>[39]</sup>, 将骨髓干细胞源( $n=1 163$ )与外周血干细胞源( $n=723$ )进行了对比, 该项研究的多变量Cox分析中, 影响生存率的不良预后因素包括: 患者年龄>20岁、诊断和移植的间隔时间超过114 d、在预处理方案中无抗胸腺细胞球蛋白、预处理方案除外环磷酰胺和使用外周血干细胞源; 对于1-19岁患者, 骨髓移植的生存率明显优于外周血移植者(90% vs. 76%,  $P<0.000 01$ ); 对于20岁以上患者骨髓移植的生存优势也具有显著性意义(74% vs. 64%,  $P=0.001$ ); 急性和慢性移植物抗宿主病、感染和移植物排斥反应在外周血移植中更为常见。国际血液和骨髓移植研究中心(center for international blood and marrow transplant research, IBMT)的一项回顾性研究纳入了296例患者, 对比分析骨髓干细胞源( $n=225$ )与外周血干细胞源( $n=71$ )的移植效果<sup>[40]</sup>, 该项研究表明: 尽管外周血移植和骨髓移植后造血恢复情况以及慢性移植物抗宿主病发生率相似, 但外周血移植后2-4级急性移植物抗宿主病发生率明显高于骨髓移植( $P=0.02$ ; 48% vs. 31%); 与骨髓移植相比, 外周血移植术后死亡率明显增加(风险比=1.62,  $P=0.04$ ; 76% vs. 61%)且与年龄无关。以上数据表明骨髓是重型再生障碍性贫血中不相关供者移植的首选移植来源。

**2.2 非血缘脐血移植** 由于脐血来源的造血干细胞具有来源丰富、配型成功率高等特点, 非血缘脐血移植在国内外得到了越来越多的关注。在无法寻找到HLA全相合同胞供者和无血缘供者的情况下, 非血缘脐血移植成为临床价值较高的治疗手段之一。法国进行了一项前瞻性的全国2期研究以评估非血缘脐血移植对难治性重型再生障碍性贫血患者的疗效和安全性<sup>[41]</sup>, 研究共纳入26例进行非血缘脐血移植的重型再生障碍性贫血患者(中位年龄16岁), 入选标准要求1或2个非血缘脐血单位, 含有 $>4\times 10^7$ 个冻存有核细胞/kg, 预处理方案包括氟达拉滨、环磷酰胺、抗胸腺细胞球蛋白和2 Gy全身放疗, 中位随访为38.8个月, 23例患者(88%)植入成功; II-IV级急性和慢性移植物抗宿主病的累计发生率分别为45.8%和36%。23例患者在1年随访时存活, 总生存率为88.5%, 因此对于患有难治性重型再生障碍性贫血的年轻患者和没有找到HLA相合的无血缘供者时, 含有 $>4\times 10^7$ 个冻存有核细胞的非血缘脐血移植具有很高的临床治疗价值。在一项有关重型再生障碍性贫血的非血缘脐血移植研究中, 1996至2009年间患者接受了单

次非血缘脐血移植( $n=57$ ; 80%)或二次非血缘脐血移植( $n=14$ ; 20%)<sup>[42]</sup>, 大多数患者(69%)接受了基于氟达拉滨的低强度预处理方案, 第60天中性粒细胞恢复的累积发生率为( $51\pm 6$ )%, 中位时间为25 d(范围6-91 d)。在多变量分析中, 与植入时间较短和植入概率较高相关的唯一因素是预冻存总有核细胞量( $>3.9\times 10^7/\text{kg}$ ;  $P < 0.05$ ), 2-4级移植物抗宿主病可见于20%的患者, 34例风险患者中有11例出现慢性移植物抗宿主病; 3年总生存率的估计值为( $38\pm 6$ )%。死亡的主要原因是感染相关的移植失败。该项研究作为获得性重型再生障碍性贫血患者中非血缘脐血移植的最大队列研究, 其信息非常明晰: 植入和总生存率皆需总有核细胞量 $>4\times 10^7/\text{kg}$ 。如果能够找到含有此数量的血缘脐血单位, 则拟行1个单位的血缘脐血移植; 如果1个单位的血缘脐血不能保证此数量的总有核细胞数, 则考虑选择2个单位的血缘脐血移植。血缘脐血移植的预处理方案与MUD-HSCT所建议的方案相同, 习惯上在预防发生移植物抗宿主病时省去甲氧蝶呤; 并建议于第15天使用1剂150 mg利妥昔单抗以预防EB病毒淋巴瘤组织增殖性疾病<sup>[42]</sup>。国内山东省脐带血造血干细胞中心既往研究非血缘脐血移植治疗重型再生障碍性贫血14例, 其中HLA-A、-B、-DR位点6/6相合2例, 不全相合12例, 其中13例采用环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白方案进行预处理, 1例采用抗胸腺细胞球蛋白单药方案预处理, 结果13例移植后12-62 d造血重建, 中性粒细胞达到 $0.5\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 以上, 1例死亡, 该项研究表明无血缘脐血用于治疗重型再生障碍性贫血有效可行<sup>[43]</sup>。重型再生障碍性贫血患儿进行非血缘脐血移植后的主要并发症是反复感染, 且多为上呼吸道感染, 可能与非血缘脐血移植后患儿免疫功能的重建延迟以及免疫抑制剂的长期使用有关, 应用抗病毒药物、抗生素和丙种球蛋白有可能使感染发生率明显降低<sup>[44]</sup>。

非血缘脐血移植的缺点是植入延迟及植入失败率相对较高、免疫功能重建时间延迟, 继而导致早期感染相关死亡率较高, 且非血缘脐血移植后复发的患者无法进行供者淋巴细胞输注<sup>[45]</sup>。因此临床治疗重型再生障碍性贫血时, 如果HLA相合同胞供者和无血缘供者皆不可获得, 或者移植中心的单倍体移植项目尚未启动, 只有在第1个疗程免疫抑制治疗失败后, 才应考虑非血缘脐血移植<sup>[9]</sup>。

目前在治疗重型再生障碍性贫血时尚有采取免疫抑制治疗联合非血缘脐血输注的方式<sup>[46]</sup>, 在该治疗模式中, 非血缘脐血可能在早期获得短暂的植入, 但在绝大部分病例中终将被排斥, 其一方面以脐血干细胞嵌合性植入促进造血恢复, 另一方面脐血中大量的造血生长因子和间充质干细胞能够支持造血和发挥免疫调节作用, 联合其他免疫抑制治疗协同进行免疫调节。国内一项回

顾性研究将非血缘脐血输注联合免疫抑制用于治疗重型再生障碍性贫血<sup>[47]</sup>。该研究纳入既往接受抗胸腺细胞球蛋白、氟达拉滨和环孢素A这3种免疫抑制剂治疗联合非血缘脐血输注的重型再生障碍性贫血患者共19例, 研究发现6例患者有脐血植入, 并且脐血植入患者中位血小板恢复时间明显快于无脐血植入患者, 完全缓解率可达70%以上, 提示非血缘脐血输注可能加速免疫抑制治疗后重型再生障碍性贫血患者的造血恢复, 使重型再生障碍性贫血患者具有较高的总生存率和更好的生活质量。

**2.3 单倍体相合造血干细胞移植** 由于中国计划生育政策的实施, 重型再生障碍性贫血大部分患者为独生子女, 因此寻找HLA匹配的同胞全相合供者概率不到30%, 而在中华骨髓库中寻找HLA全相合的无血缘供者周期较长, 可能延误患者移植时机。对于无HLA全相合同胞供者和无血缘供者的患者, 可以考虑将单倍体相合造血干细胞移植作为治疗方案。随着白血病患者单倍体相合造血干细胞移植迅速增加<sup>[2]</sup>, 移植经验丰富的临床中心也将开始为重型再生障碍性贫血患者进行单倍体相合造血干细胞移植<sup>[48-55]</sup>。单倍体相合造血干细胞移植优势在于供者易获得, 父母及同胞依从性好, 可根据供者年龄、身体状况等选择合适供者, 且目前疗效已接近全相合移植<sup>[56]</sup>, 因此现已成为一种重要的替代移植选择。国内已有多个单中心小样本研究应用单倍体相合造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血, 均使用经粒细胞集落刺激因子动员后的外周血干细胞与骨髓干细胞混合移植。国内已有研究探索脐血间充质干细胞联合单倍体相合造血干细胞移植治疗的疗效及安全性<sup>[57]</sup>, 纳入患者6例, 移植物采用骨髓联合外周血干细胞, 回输骨髓干细胞前6 h输注脐血间充质干细胞, 1例死亡, 余5例无病生存。该项研究结果表明对于难治性重型再生障碍性贫血患者缺乏HLA全相合的亲缘及非亲缘供者时, 脐血间充质干细胞联合单倍体相合造血干细胞移植可作为另一种选择值得探索。既往回顾性分析11例合并活动性感染的重型再生障碍性贫血患者进行单倍体相合造血干细胞移植联合脐血间充质干细胞输注治疗, 移植前感染见于肺部、肝脏、口腔等多部位, 11例患者在移植后1个月内均获得粒系重建, 且无一例在移植后早期因感染死亡, 该项研究表明单倍体相合造血干细胞移植联合脐血间充质干细胞输注是合并活动性感染重型再生障碍性贫血患者的有效治疗手段且造血重建迅速<sup>[58]</sup>。国内探索将脐血间充质干细胞联合单倍体相合造血干细胞移植治疗儿童重型再生障碍性贫血<sup>[59]</sup>, 同样收获了良好的临床疗效。与HLA全相合同胞供者造血干细胞移植和HLA全相合无关供者造血干细胞移植不同, HLA不相合的供受者之间存在更明显的免疫屏障, 故在单倍体相合造血干细胞移植治疗时需要加大预处理方案的免

疫抑制强度以利于移植物的植入, 国内采用白消安/环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白预处理方案, 进行单纯外周造血干细胞能够取得确切的临床疗效<sup>[60]</sup>; 国内亦有研究中心采用白消安+氟达拉滨+环磷酰胺的改良预处理方案, 同时联合移植抗宿主病预防方案(环孢素A+甲氨蝶呤+麦考酚吗乙酯+CD25单克隆抗体方案), 对于单倍体相合造血干细胞移植的临床应用具有一定的指导价值<sup>[61]</sup>。

单倍体相合造血干细胞移植存在较高的移植抗宿主病、移植相关并发症、植入不良或植入失败的发生率。既往研究对重型再生障碍性贫血患儿采用HLA全相合同胞供者造血干细胞移植( $n=69$ )和单倍体相合造血干细胞移植( $n=89$ )的前期移植效果进行了比较<sup>[55]</sup>, 研究发现单倍体相合造血干细胞移植中发生更多的急性移植抗宿主病, 但3年生存率(86% vs. 91%)具有可比性。作为单倍体相合造血干细胞移植后常见并发症, 急性移植抗宿主病可累及皮肤、消化道及肝脏, 以特征性斑丘疹、高胆红素血症和腹泻为临床表现, 其主要受累器官为皮肤; 皮肤型急性移植抗宿主病可能与粒细胞集落刺激因子动员过程中促进骨髓和外周血中Th1向Th2的漂移极化有关<sup>[62]</sup>。由于供者T淋巴细胞在急性移植抗宿主病的发病机制中具有重要作用<sup>[56]</sup>, 移植抗宿主病预防方案包括抗胸腺细胞球蛋白基础方案、环磷酰胺基础方案、体外去除供者T淋巴细胞以及在预处理方案中应用全身放疗<sup>[9]</sup>; 将巴利昔单抗(CD25单克隆抗体)和(或)抗胸腺细胞球蛋白用于单倍体相合造血干细胞移植的预处理方案, 可显著降低急性移植抗宿主病的发生<sup>[48-55]</sup>。此外, 国内尚有研究分析移植成分对单倍体相合造血干细胞移植治疗再生障碍性贫血后急性移植抗宿主病的影响, 研究发现II-IV度急性移植抗宿主病的发生可能与CD34<sup>+</sup>有关, 高剂量的CD34<sup>+</sup>可能降低急性移植抗宿主病的发生<sup>[61]</sup>。

### 3 总结与展望 Conclusions and prospects

异基因造血干细胞移植不仅是重型再生障碍性贫血的有效治疗手段, 更是免疫抑制治疗失败后重要的替代治疗方案。HLA全相合同胞供者造血干细胞移植是治疗重型再生障碍性贫血的一线治疗方案, 但由于中国大部分重型再生障碍性贫血患者为独生子女, 不利于同胞供者的寻找。在无法寻找到HLA全相合同的同胞供者时, HLA全相合同胞供者造血干细胞移植成为临床价值较高的治疗手段之一。目前HLA全相合同胞供者造血干细胞移植的疗效已接近HLA全相合同胞供者造血干细胞移植, 但移植后移植抗宿主病、严重感染的发生率仍较HLA全相合同胞供者造血干细胞移植多, 在治疗时仍然需要综合考虑患者的年龄、无血缘供者、对免疫抑制治疗的反应等情况, 且中国重型再生障碍性贫血患者骨

髓库无血缘供者配型成功率较低、动员捐献周期长等因素, 均会影响移植效果。当患者缺乏HLA全相合同的同胞供者和无血缘供者时, 非血缘脐血移植和单倍体相合造血干细胞移植将考虑作为备选的治疗方案。由于脐血来源造血干细胞具有来源丰富、配型成功率高等特点, 非血缘脐血移植的应用变得越来越普遍, 预冻存总有核细胞量 $>3.9 \times 10^7/\text{kg}$ 时非血缘脐血植入概率较高, 但鉴于非血缘脐血植入延迟及植入失败率相对较高、免疫功能重建时间延迟等因素, 临床治疗重型再生障碍性贫血时只有在HLA全相合同胞供者造血干细胞移植、HLA全相合同胞供者造血干细胞移植以及单倍体相合造血干细胞移植无法进行且第1个疗程免疫抑制治疗失败后才应考虑非血缘脐血移植。单倍体相合造血干细胞移植具有供者易获得、父母及同胞依从性好等优点, 目前疗效已接近全相合同胞供者造血干细胞移植, 已成为一种重要的替代移植选择; 单倍体相合造血干细胞移植存在较高的移植抗宿主病, 一定程度上限制了单倍体相合造血干细胞移植的临床应用; 治疗时需要加大预处理方案的免疫抑制强度以利于移植物的植入, 巴利昔单抗和(或)抗胸腺细胞球蛋白的使用有望降低移植抗宿主病的发生率以拓展单倍体相合造血干细胞移植的临床应用范围。随着国内骨髓库的扩充、预处理方案的改良以及移植体系的完善, 单倍体相合造血干细胞移植的临床疗效有望明显提高, 为重型再生障碍性贫血患者的治疗带来新的希望。

**作者贡献:** 唐旭东负责综述构思设计, 唐玉凤负责文章写作校对, 丁宇斌参与文献收集、分析总结, 唐旭东负责项目指导。全体作者都阅读并同意最终的文本。

**经费支持:** 该文章接受了“国家中医药管理局中医药行业科研专项(201507001-13)”“国家自然科学基金青年基金(81303127)”“国家自然科学基金面上项目(81673819)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**写作指南:** 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

**文章查重:** 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

**文章外审:** 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

### 4 参考文献 References

- [1] GRATWOHLA, BALDOMERO H, SCHWENDENER A, et al. The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. Bone Marrow Transplant. 2009;43(4):275-291.

- [2] PASSWEG JR, BALDOMERO H, BADER P, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(9):1139-1148.
- [3] ANDERLINI P, WU J, GERSTEN I, et al. Cyclophosphamide conditioning in patients with severe aplastic anaemia given unrelated marrow transplantation: a phase 1-2 dose de-escalation study. *Lancet Haematol*. 2015;2(9):e367-e375.
- [4] 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. *Br J Haematol*. 2015;171(4):585-594.
- [5] GIAMMARCO S, PEFFAULT DE LATOUR R, SICA S, et al. Transplant outcome for patients with acquired aplastic anemia over the age of 40: has the outcome improved? *Blood*. 2018;131(17):1989-1992.
- [6] 王振龙,于洁.联合免疫抑制和无关供者造血干细胞移植治疗儿童重型再生障碍性贫血研究进展[J].*儿科药学杂志*,2014,20(12):57-61.
- [7] KILLICK SB, BOWN N, CAVENAGH J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187-207.
- [8] 付蓉,刘春燕.再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017版)解读[J].*临床血液学杂志*,2017,30(6):821-825.
- [9] BACIGALUPO A. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):467-473.
- [10] 何平,王畅,谭业辉.不同类型供者造血干细胞移植治疗儿童再生障碍性贫血的进展[J].*中国免疫学杂志*,2017,33(3):477-480.
- [11] SCHEINBERG P, NUNEZ O, YOUNG NS. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2006;133(6):622-627.
- [12] DEEG HJ, AMYLN ID, HARRIS RE, et al. Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia: minimum effective dose of total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(4):208-215.
- [13] KOJIMA S, MATSUYAMA T, KATO S, et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood*. 2002;100(3):799-803.
- [14] BACIGALUPO A, LOCATELLI F, LANINO E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(11):947-950.
- [15] 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(11):1582-1588.
- [16] ALJURF M, AL-ZAHRANI H, VAN LINT MT, et al. Standard treatment of acquired SAA in adult patients 18-40 years old with an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(2):178-179.
- [17] BACIGALUPO A, SOCIE' G, LANINO E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT-SAA Working Party. *Haematologica*. 2010;95(6):976-982.
- [18] KILLICK SB, BOWN N, CAVENAGH J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187-207.
- [19] KOSAKA Y, YAGASAKI H, SANO K, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood*. 2008;111(3):1054-1059.
- [20] 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. *Br J Haematol*. 2015;171(4):585-594.
- [21] SCHEINBERG P, YOUNG NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012;120(6):1185-1196.
- [22] TOWNSLEY DM, SCHEINBERG P, WINKLER T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1540-1550.
- [23] DESMOND R, TOWNSLEY DM, DUMITRIU B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*. 2014;123(12):1818-1825.
- [24] HORAN J, WANG T, HAAGENSON M, et al. Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for nonmalignant disorders. *Blood*. 2012;120(14):2918-2924.
- [25] DEEG HJ, O'DONNELL M, TOLAR J, et al. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. *Blood*. 2006;108(5):1485-1491.
- [26] BACIGALUPO A, SOCIE' G, LANINO E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT-SAA Working Party. *Haematologica*. 2010;95(6):976-982.
- [27] KHOURI IF, SALIBA RM, GIRALT SA, et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood*. 2001;98(13):3595-3599.
- [28] OKUDA S, TERASAKO K, OSHIMA K, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, anti-thymocyte globulin, and low-dose total body irradiation conditioning enables 1-HLA-locus-mismatched hematopoietic stem cell transplantation for very severe aplastic anemia without affecting ovarian function. *Am J Hematol*. 2009;84(3):167-169.
- [29] KOH LP, KOH MB, NG HY, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with severe aplastic anemia following nonmyeloablative conditioning using 200-cGy total body irradiation and fludarabine. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(8):887-890.



- [30] GEORGE B, MATHEWS V, VISWABANDYA A, et al. Fludarabine and cyclophosphamide based reduced intensity conditioning (RIC) regimens reduce rejection and improve outcome in Indian patients undergoing allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(1):13-18.
- [31] RESNICK IB, AKER M, SHAPIRA MY, et al. Allogeneic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anaemia using a fludarabine-based preparative regimen. *Br J Haematol.* 2006;133(6):649-654.
- [32] BACIGALUPO A, SOCIÉ G, HAMLADJI RM, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica.* 2015;100(5):696-702.
- [33] KEKRE N, ZHANG Y, ZHANG MJ, et al. Effect of antithymocyte globulin source on outcomes of bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Haematologica.* 2017;102(7):1291-1298.
- [34] VAN ESSER JW, VAN DER HOLT B, MEIJER E, et al. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell-depleted SCT. *Blood.* 2001;98(4):972-978.
- [35] DOMINIETTO A, TEDONE E, SORACCO M, et al. In vivo B-cell depletion with rituximab for alternative donor hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(1):101-106.
- [36] MARSH JC, GUPTA V, LIM Z, et al. Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Blood.* 2011;118(8):2351-2357.
- [37] MARSH JC, PEARCE RM, KOH MB, et al. Retrospective study of alemtuzumab vs ATG-based conditioning without irradiation for unrelated and matched sibling donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a study from the British Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(1):42-48.
- [38] SCHREZENMEIER H, PASSWEG JR, MARSH JC, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood.* 2007;110(4):1397-1400.
- [39] BACIGALUPO A, SOCIÉ G, SCHREZENMEIER H, et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica.* 2012;97(8):1142-1148.
- [40] EAPEN M, LE RADEMACHER J, ANTIN JH, et al. Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia. *Blood.* 2011;118(9):2618-2621.
- [41] PEAFAULT DE LATOUR R, CHEVRET S, JUBERT C, et al. Unrelated cord blood transplantation in patients with idiopathic refractory severe aplastic anemia: a nationwide phase 2 study. *Blood.* 2018;132(7):750-754.
- [42] PEAFAULT DE LATOUR R, ROCHA V, SOCIÉ G. Cord blood transplantation in aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(2):201-202.
- [43] 黄宇. 非血缘异基因脐血移植治疗重型再生障碍性贫血14例[A]/ 第十一届全国红细胞疾病学术会议暨学习班论文集汇编[C]. 青岛: 第十一届全国红细胞疾病学术会议暨学习班, 2007.
- [44] 朱兴虎, 张丽, 魏旭东, 等. 非血缘HLA不相合脐血移植治疗儿童重型再生障碍性贫血二例[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(2):143-144.
- [45] 林东军. 非血缘脐血移植治疗恶性血液病的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(1):14-16.
- [46] 邱大发. 脐带血在血液病治疗中的应用概况[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2016, 26(3):190-192.
- [47] 邵珊, 蔡宇, 万理萍, 等. 免疫抑制联合脐血输注治疗重型再生障碍性贫血[J]. *内科理论与实践*, 2018, 13(2):81-86.
- [48] ESTEVES I, BONFIM C, PASQUINI R, et al. Haploidentical BMT and post-transplant Cy for severe aplastic anemia: a multicenter retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(5):685-689.
- [49] IM HJ, KOH KN, SEO JJ. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia. *Korean J Pediatr.* 2015;58(6):199-205.
- [50] CLAY J, KULASEKARARAJ AG, POTTER V, et al. Nonmyeloablative peripheral blood haploidentical stem cell transplantation for refractory severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1711-1716.
- [51] LI XH, GAO CJ, DA WM, et al. Reduced intensity conditioning, combined transplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells in patients with severe aplastic anemia. *PLoS One.* 2014;9(3):e89666.
- [52] GAO L, LI Y, ZHANG Y, et al. Long-term outcome of HLA-haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion for adult severe aplastic anemia after modified conditioning and supportive therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(4):519-524.
- [53] YAMEI W, RONGMU L, YONGBIN C, et al. Improved outcome of haploidentical transplantation in severe aplastic anemia using reduced-intensity fludarabine-based conditioning. *Oncotarget.* 2017;8(48):83817-83830.
- [54] DEZERN AE, ZAHURAK M, SYMONS H, et al. Alternative Donor Transplantation with High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(3):498-504.
- [55] XU LP, JIN S, WANG SQ, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):25.
- [56] 王丽, 吴亚妹, 曹永彬, 等. 单倍体相合造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血进展[J]. *解放军医学院学报*, 2017, 38(3):274-276.
- [57] 任娟, 赵娟, 王晓宁. 脐血间充质干细胞联合单倍体造血干细胞移植治疗再生障碍性贫血[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(33):5297-5302.
- [58] 郑晓丽, 韩冬梅, 丁丽, 等. 单倍体相合造血干细胞移植联合脐带间充质干细胞输注治疗重型再生障碍性贫血并活动性感染的疗效及安全性分析[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(3):367-370.
- [59] 井远方, 卢伟, 唐湘凤. 单倍体相合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的临床观察及安全性分析[J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2018, 8(2):111-114.
- [60] 冯术青, 高峰, 朱梦波, 等. 亲缘单倍体相合外周血造血干细胞移植治疗重症再生障碍性贫血[J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2011, 5(4):282-285.
- [61] 危薇, 丁丽, 郑晓丽, 等. 移植成分对单倍体相合造血干细胞移植治疗再生障碍性贫血后急性移植抗宿主病的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(5):1442-1446.
- [62] YI T, CHEN Y, WANG L, et al. Reciprocal differentiation and tissue-specific pathogenesis of Th1, Th2, and Th17 cells in graft-versus-host disease. *Blood.* 2009;114(14):3101-3112.