DOI:10.16016/j.1000-5404.201601147

单份非血缘脐血移植治疗伴中枢神经系统白血病的急性白血病15例疗效观察

吴 月,朱小玉,刘会兰,汤宝林,郑昌成,张 磊,童 娟,张旭晗,孙自敏 (230001 合肥,安徽医科大学附属省立医院血液内科)

[摘要] **目的** 探讨强化清髓不含胸腺细胞免疫球蛋白的单份非血缘脐血移植治疗伴中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)的急性白血病疗效。**方法** 回顾性分析2009年7月至2014年9月在我科接受该治疗的15例急性白血病患者临床特征,其中急性单核细胞白血病2例,急性未分化型白血病1例,急性淋巴细胞白血病12例。所有患者既往化疗过程中存在CNSL,经治疗后移植前CNSL均达完全缓解。全部采用强化清髓预处理方案,其中全身照射/Ara-C/CY方案9例,Ara-c/Bu/CY方案3例,Flu/Bu/CY方案3例,预防移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)方案为环孢素联合短程霉酚酸酯。**结果** 14/15例(93.3%)患者获得造血重建,中性粒细胞、血小板植入的中位时间分别为19(13~27)d和41(20~85)d。移植相关并发症:80%(12/15)患者出现植入前综合征;14例可评估的患者中,3例患者出现Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD,累积发生率为20.00%,1例患者出现Ⅲ~Ⅳ度急性GVHD,累积发生率为13.33%;3例患者出现局限型皮肤慢性GVHD,移植后720 d累积发生率为20.00%,无广泛型慢性GVHD的发生。所有患者中位随访时间43.2(14.1~76.5)个月,因植入前多脏器功能衰竭死亡1例,重度急性GVHD死亡1例及原发病复发死亡2例;复发3例,其中2例骨髓复发,仅1例CNSL复发,经鞘内注射及头颅放疗,脑脊液恢复正常。3年预计总生存率及无白血病生存率分别为60.0%和53.3%。**结论** 强化清髓不含胸腺细胞免疫球蛋白的单份非血缘脐血移植治疗伴CNSL的急性白血病初步结果显示疗效较好,值得推广应用。

[关键词] 急性白血病;中枢神经系统白血病;非血缘脐血移植;强化清髓

[中图法分类号] R329.24; R617; R733.71 [文献标志码] A

Single-unit umbilical cord blood transplantation in treatment of 15 cases of acute leukemia with central nervous system involvement

Wu Yue, Zhu Xiaoyu, Liu Huilan, Tang baolin, Zheng Changcheng, Zhang Lei, Tong Juan, Zhang Xuhan, Sun Zimin (Department of Hematology, Affiliated Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei, Anhui Province, 230001, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the curative efficacy of single-unit umbilical cord blood transplantation (sUCBT) without antithymocyte globulin (ATG) for acute leukemia with central nervous system leukemia (CNSL) involvement. **Methods** Retrospective analysis was performed on clinical data of 15 acute leukemia undergoing sUCBT between Jul. 2009 and Sep. 2014 in our department. There were 2 cases of acute mononuclear leukemia, 1 case of acute myelocytic leukemia (M1), and 12 cases of acute lymphoblastic leukemia. All patients achieved complete remission in CNSL before transplantation. All cases received

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81470350);卫生行业科研专项(201202017);安徽省"十二五"科技攻关项目(11010402164);安徽省自然青年科学基金(1508085QH157)

[通信作者] 孙自敏,E-mail:zmsun_vip@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160422.1533.015.html(2016-04-22)

intensified myeloablative conditioning regimen, with 9 cases of total body irradiation (TBI)/cytosine arabinoside (Ara-C)/cyclophosphamide(CY), 3 cases of Ara-C/Busulfan (Bu)/CY and 3 cases of Flu/Bu/CY, using a combination of CsA and MMF for the prophylaxis of graft-versus-host disease (GVHD). **Results** Fourteen patients were engrafted with neutrophils that exceeded 0.5×10^9/L in median 19 (13~27) d, and had platelet counts $\geqslant20\times10^9$/L in median 41 (20~85) d. Twelve patients developed pre-engraftment syndrome (PES). Among the 14 evaluated cases, 3 patients appeared acute GVHD, with the cumulative incidences of Ⅱ~Ⅳ and Ⅲ~Ⅳ aGVHD of 20.00% and 13.33% respectively. There was no extensive chronic GVHD occurred except for 3 cases with skin chronic GVHD in limited type, with a cumulative incidence of 720-day cGVHD of 20.00%. During the median follow-up of 43.2(14.1~76.5) months, there were 4 patients died, consisting of 1 case with multiple organ failure before engraftment, 1 case with severe aGVHD and 2 cases with disease recurrence. Three patients relapsed after transplantation, in which 2 cases of bone marrow relapse. There was only 1 case of central nervous system relapse, and achieved complete remission after intrathecal injection and cranial radiation. The probability of 3-year overall survival rate and disease-free survival rate were 60.0% and 53.3% respectively. **Conclusion** The preliminary investigation of sUCBT with intensified myeloablative conditioning regimen without use of ATG has showed good curative effect for acute leukemia with central nervous system involvement, worthwhile further popularization and application.

[**Key words**] acute leukemia; central nervous system leukemia; umbilical cord blood transplantation

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81470350), the Special Program of Scientific Research of Health Industry (201202017), the Tackling Project of "Twelfth Five-year Plan" of Science and Technology of Anhui Province (11010402164) and the Natural Science Foundation for Young Scholars of Anhui Province (1508085QH157). Corresponding auther: Sun Zimin, E-mail: zmsun_vip@163.com

中枢神经系统是急性白血病髓外浸润最常见的部位,虽然在患者初诊时中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)发生率较低(5%)[1],但由于血脑屏障的存在,白血病患者往往需要在常规化疗过程中进行预防性鞘注,来减低 CNSL 发生或复发风险。CNSL 可以发生于急性白血病患者治疗过程的任何时期,以缓解期为主;任何类型白血病均可发生,以急性淋巴细胞白血病居高。现指南推荐对于全部急性淋巴细胞白血病患者在诱导缓解及巩固强化期均需要进行预防性鞘注,急性髓系白血病特别是初诊白细胞超过 100×10^9/L、伴髓外病变、M4/M5、伴 t(8;21)或 inv(16)等亦需要进行预防性鞘内注射[2-3]。对于在化疗过程中出现 CNSL 患者的缓解后最佳治疗方案,现仍无定论。造血干细胞移植是减少急性白血病复发风险的最有效治疗手段,非血缘脐血因获取简便,免疫原性低,移植可耐受 HLA1-2/6 位点不合,术后移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)发生率低等优点而得到广泛应用。然而非血缘脐血移植对既往伴 CNSL 急性白血病患者的疗效,目前国内对此类研究报道甚少。现对 15 例行单份非血缘脐血移植(single-unit umbilical cord blood transplantation, sUCBT)治疗伴 CNSL 的急性白血病患者疗效进行了回顾性分析,并报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集我科 2009 年 7 月至 2014 年 9 月行 sUCBT 的既往伴 CNSL 的急性白血病患者 15 例临床资料,男性 10 例,女性 5 例。中位年龄 15(6~37)岁,中位体质量 45(23~100)kg。其中急性单核细胞白血病 2 例,急性未分化型白血病 1 例,急性淋巴细胞白血病 12 例。所有患者移植前经鞘注治疗中枢神经系统白血病达完全缓解状态,3 例移植时骨髓未完全缓解。CNSL 诊断标准:所有患者均进行腰椎穿刺,取脑脊液行常规、生化、细胞学检查,诊断符合文献[4]标准。

1.2 单份非血缘脐血移植

1.2.1 脐血配型及输注 脐血与受者 HLA 低分辨 4/6 个位点相合 4 例,5/6 个位点相合 8 例,6/6 个位点相合 3 例;供受者 ABO 血型全相合 7 例,主要不合 4 例,次要不合 3 例,主次均不合 1 例。回输总有核细胞数(TNC)中位数为 $3.62(1.98\sim6.76)\times10^7$/kg(受者体质量),其中 $CD34^+$ 细胞中位数为 2.46(0.79~

3.38)×10^5/kg。

1.2.2 预处理方案 全部采用强化清髓预处理方案,其中全身照射(total body irradiation,TBI)+阿糖胞苷(Ara-C)+环磷酰胺(CY)方案[5]9例[TBI 3 Gy 每天2次,第-7~-6天;Ara-C 2.0 g/m^{2}每12 h 1次,第-5~-4天;CY 60 mg/kg 每天1次,第-3~-2天];氟达拉滨(Flu)+白消安(Bu)+CY方案3例[Flu 30 mg/m^2,每天1次,第-8~-5天;Bu 0.8 mg/kg,每6 h 1次,第-7~-4天;CY 60 mg/kg 每天1次,第-3~-2天],Ara-C+Bu+CY方案3例[Ara-C 2.0 g/m^{2}每12 h 1次,第-9~-8天;Bu 0.8 mg/kg,每6 h 1次,第-7~-4天;CY 60 mg/kg 每天1次,第-3~-2天,重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)5 μg/(kg·d),Ara-C前开始应用至Ara-C结束]。所有患者预处理用药前1 d加用卡莫司汀(BCNU)250 mg/m^2。

1.2.3 GVHD预防 全部采用环孢素(cyclosporine A,CsA)联合短程霉酚酸酯(mycophenolate mofetil,MMF)方案[5]。

1.2.4 支持对症治疗 从预处理开始至移植后30 d予以小剂量100 U/(kg·d)肝素钠和0.3 μg/(kg·h)前列腺素E1预防肝静脉闭塞症;积极碱化、水化、强迫利尿,以及于CY应用时及应用后给予美司钠预防出血性膀胱炎;移植第1~35天予以阿昔洛韦(10 mg/kg)预防单纯疱疹病毒感染;口服氟康唑或伏立康唑预防真菌感染;粒细胞恢复后口服复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺囊虫。移植第6天开始静脉应用G-CSF,至白细胞总数恢复正常后停用。移植中维持患者HGB≥60 g/L,PLT≥20×10^9/L,所有输注的血制品采用X-ray辐照。巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)的监测和抢先治疗:移植后检测外周血标本CMV-DNA拷贝数,当CMV-DNA≥10^{3}拷贝数/mL时,改用更昔洛韦治疗;发生植入前综合征(pre-engraftment syndrome,PES)、Ⅱ度或以上GVHD时加用甲基泼尼松龙(MP)治疗。

1.2.5 移植后CNSL的诊断和治疗 患者移植后不常规复查脑脊液,当出现头痛、恶心、呕吐等症状怀疑CNSL时,予以头颅MRI及腰椎穿刺脑脊液检查,对于明确诊断CNSL患者予以每周2次MTX+Ara-C+DXM三联鞘注,至脑脊液中未见异常细胞后每2~4周进行巩固治疗,同时合并头颅照射,总剂量为18 Gy。

1.2.6 疗效评定 中性粒细胞植入时间为移植后连续3 d外周血中性粒细胞(ANC)绝对值≥0.5×10^9/L的第1天;血小板植入时间为停止外源血小板输注7 d后PLT≥20×10^9/L的第1天;GVHD的诊断和分级采用西雅图标准[6];移植后患者原发病复发:外周血重新出现白血病细胞或骨髓原始细胞>5%(除外其他原因如骨髓恢复期等)或髓外出现白血病细胞浸润或分子生物学复发或细胞遗传学复发。移植第7、14、21天采集外周血标本及第30天骨髓标本行短串联重复序列(STR-PCR)检测供受者嵌合体变化。定期监测血常规、生化指标、骨髓细胞学、微小残留病、发病时阳性融合基因情况、STR及免疫功能等。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0进行统计分析。预计生存率采用Kaplan-Meier法;中性粒细胞植入率、血小板植入率、急性GVHD发生率、慢性GVHD发生率及复发率采用含竞争风险的累积发生率统计,应用R软件3.1.3计算[7]。

2 结果

2.1 造血重建

14/15例患者获得造血重建,ANC及血小板植入的中位时间分别为19(13~27)d和41(20~85)d。42 d中性粒细胞累积植入率为93.33%(95% *CI*:91.58%~95.09%),120 d血小板累积植入率为73.33%(95% *CI*:70.28%~76.38%)。

2.2 移植相关并发症

80%(12/15)患者出现PES,加用MP治疗后症状控制;1例患者移植第9天出现抽搐、血尿、全身瘀斑伴CSA浓度高,考虑存在血栓性微血管病(TMA),予以立即停用CsA,但随后患者出现多脏器功能衰竭,于移植第15天死亡;5例患者在粒缺期出现血流感染,1例血培养为草绿色链球菌,3例大肠杆菌(ESBL$^+$),1例溶血性葡萄球菌,经抗感染治疗后控制;10例患者移植后出现CMV病毒血症,加用更昔洛韦抗病毒,输注丙种球蛋白后病毒转阴;2例患者出现出血性膀胱炎,经积极碱化水化强制利尿后膀胱炎症状消失;无HVOD及移植后淋巴细胞增殖性疾病(PTLD)的发生。可评估的14例患者中,3例患者出现Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD,其中2例经MP及巴利昔单抗治疗后控制,1例患者于治疗过程中同时合并肝脏Ⅳ度GVHD,于移植后141 d死亡,100 d Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD累积发生率为20.00%(95% *CI*:17.74%~22.26%),Ⅲ~Ⅳ度

急性 GVHD 的累积发生率为 13.33%(图 1A);3 例患者出现局限型皮肤慢性 GVHD,应用小剂量甲氨蝶呤(MTX)和 MP 后症状控制,720 d 慢性 GVHD 累积发生率为 20.00%(95% *CI*:17.59% ~22.41%,图 1B)。

2.3　移植后疾病状态及生存情况

所有患者随访至 2015 年 10 月 31 日,中位随访时间为 43.2(14.1 ~76.5)个月。死亡 4 例,死亡原因为植入前多脏器功能衰竭(1 例),重度急性 GVHD(1 例)及原发病复发(2 例);复发 3 例,其中 2 例于移植后 3 个月余骨髓复发,仅 1 例患者于移植后 5 个月余出现 CNSL 复发,经鞘内注射及头颅放疗,脑脊液恢复正常。2 年累积复发率为 20.00%(95% *CI*:17.70% ~22.30%),预计 3 年总 OS 及 LFS 分别为 60.0% 和 53.3%。见图 2。

3　讨论

造血干细胞移植是治疗急性白血病的最有效手段,患者移植后可长期维持缓解状态。随着移植技术的不断提高,移植相关死亡率有所下降,但术后复发仍是患者移植后死亡的主要原因,特别对于急性淋巴细胞白血病患者,中枢神经系统是最常见的髓外复发部位[8]。移植前有 CNSL 病史患者移植术后复发率明显高于无 CNSL 病史患者。Aldoss 等[9]回顾性研究显示,87 例行 allo-HSCT 的伴有 CNSL 的急淋 CR 期患者,其 2 年累积复发率为 34%,2 年无病生存率及总生存率分别为 38% 和 44%,均明显劣于移植同期无 CNSL 患者。本研究应用强化清髓不含 ATG 的 sUCBT 技术体系治疗 15 例伴 CNSL 的急性白血病患者,移植后仅 1 例患者出现中枢神经系统复发,后经鞘内注射及头颅放疗,脑脊液恢复正常,且骨髓持续处于完全缓解状态,与本中心同期移植患者总体复发率相近(20.00% *vs* 15.25%),总 OS 无统计学差异(60.0% *vs* 64.8%),可见该 sUCBT 技术体系可消除既往 CNSL 病史对患者远期生存的影响,具有较好的疗效。

传统清髓方案 TBI/CY(TBI,10 ~ 12 Gy;CY,120 mg/kg)和 BU/CY 是脐血移植的经典方案[10],我中心采用强化清髓预处理方案,在传统方案基础上加用大剂量 Ara-C 或 Flu,彻底破坏患者自身免疫系统,获得良好干细胞植入同时最大限度清除受者体内的肿瘤细胞。Ara-C 通过形成活性代谢物(阿糖胞苷三磷酸盐)被肿瘤细胞摄取,且大剂量较普通剂量能更长时间与肿瘤细胞接触[11],甚至在脑脊液中长时间维持

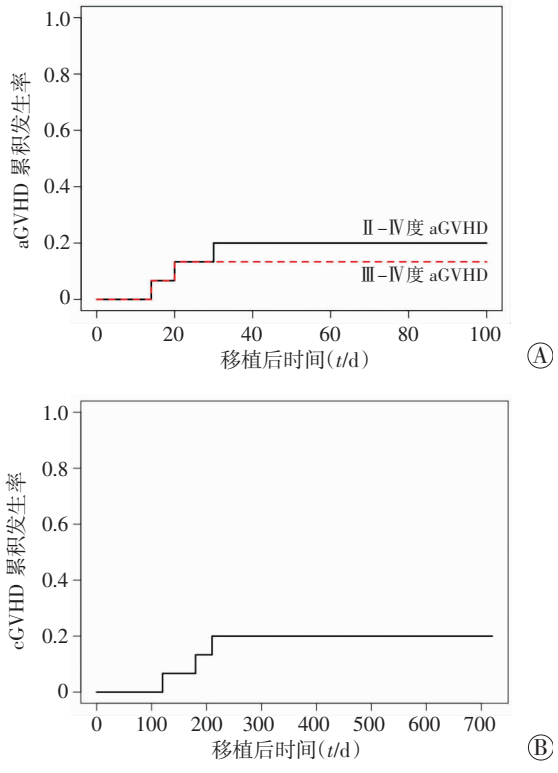


图 1　CNSL 急性白血病患者 sUCBT 术后重度 aGVHD(A)及 2 年 cGVHD 发生率(B)比较

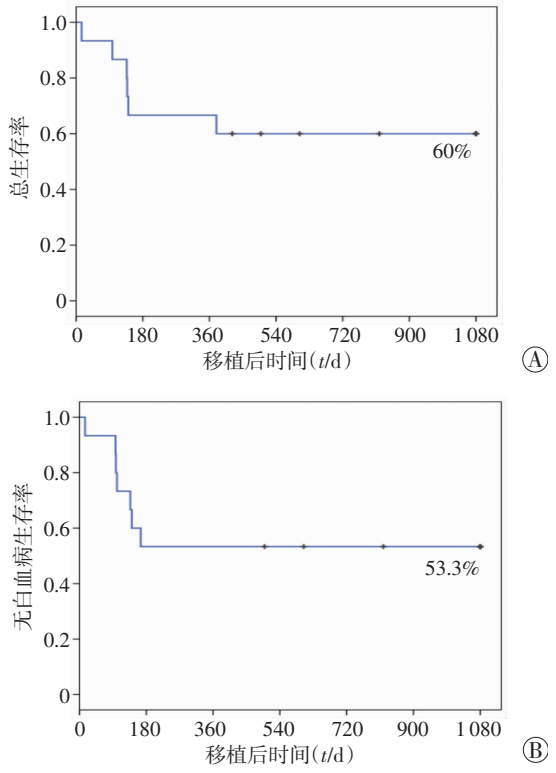


图 2　CNSL 急性白血病患者 sUCBT 术后 3 年总生存率(A)及无白血病生存率(B)比较

治疗浓度,从而彻底清除脑脊液存留的白血病细胞。Arai 等[12]通过队列研究比较脐血移植行大剂量 Ara-C/TBI/CY 和 TBI/CY 预处理方案治疗髓系白血病患者的临床疗效,发现增加大剂量 Ara-C 组患者其复发率(包括髓外复发)明显低于 TBI/CY 组,同时未增加移植相关死亡。另外,我中心在预处理中加用 G-CSF 可提高白血病细胞对阿糖胞苷的敏感性[13]。同时,所有患者预处理方案中均加入 BCNU,该药已证实能有效通过血脑屏障,在脑脊液中达到较高浓度,从而有效降低移植术后中枢神经系统的复发。

除外预处理方案中使用放疗或易于透过血脑屏障药物外,我中心 15 例患者中 80% 患者接受 HLA 低分辨(1~2)/6 位点不相合脐血移植,且预防 GVHD 方案均未使用 ATG,故移植后强大的移植物抗白血病(GVL)作用可能是控制术后 CNSL 复发的另一重要因素。现已有多篇文献证实移植后中枢神经系统中供者来源的 T 淋巴细胞具有强大的 GVL 作用,Maude 等[14]通过对接受 CART 治疗患者脑脊液的监测,可以观察到效应 T 细胞能迁移至脑脊液中,持续发挥抗白血病效应。因脐血中 T 淋巴细胞免疫原性低,虽本技术体系预防 GVHD 的方案未使用 ATG,移植后重度 GVHD 的发生率并未增加(13.33%),低于国外相关报道,如 Barker 等[15]对 1 061 例单份脐血移植患者回顾性分析,其Ⅲ~Ⅳ度 aGVHD 累积发生率为 26%;Chantepie 等[16]回顾性分析 63 例接受骨髓移植的伴 CNSL 急淋患者,其重度 GVHD 发生率为 20.7%。同时本组患者中无重症感染发生,虽巨细胞病毒血症发生率不低,但应用更昔洛韦抢先治疗后均能使病毒转阴,无巨细胞病毒病的发生,无 1 例患者出现 PTLD。另外,本组 15 例患者移植后 PES 的发生率高(12/15),PES 是 HSCT 术后,特别是脐血移植(cord blood transplantation,CBT)术后,患者在中性粒细胞植入前出现的免疫反应,该反应目前病因学不明。日本虎之门医院提出供者的 T 细胞很有可能参与 PES 的免疫反应,他们采用流式细胞仪对接受非血缘 CBT 患者外周血进行供受者嵌合状态的检测发现,CBT 后 1 周嵌合体中供者 $CD3^+$ T 细胞 >90% 的患者 PES 的发生率明显高于≤90% 的患者(84% *vs* 47%,$P=0.017$),同时发现 naïve T 细胞向记忆 T 细胞的转化加速,CBT 后 2 周发生 PES 患者的供者 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 的 naïve T 细胞和记忆 T 细胞的表达明显高于未发生 PES 的患者,认为早期即转为供者为主的嵌合体,并从 naïve T 细胞到记忆 T 细胞的增殖可能来解释 PES 的发生机制[17];目前多篇文献证实 PES 与 GVHD 发生有相关性,Park 等[18]研究显示,发生 PES 患者其 aGVHD 发生率明显高于无 PES 患者,但不增加移植相关死亡率,而既往研究表明移植术后 GVHD 具有显著的 GVL 效应,能够明显改善患者无病生存率及减低术后复发[19],因此推测 PES 亦具有 GVL 效应。

本中心采用 sUCBT 治疗伴 CNSL 的急性白血病患者,初步结果显示疗效较好,可改善移植前伴有中枢神经系统累及患者的远期预后,考虑可能与强化清髓预处理方案、不含 ATG 的预防 GVHD 方案技术体系有关,且 CBT 后特有的 PES 进一步发挥 GVL 效应。但本研究为回顾性分析,病例数较少,故需大样本、多中心前瞻性研究进一步验证结果。

参考文献:

[1] Lazarus H M, Richards S M, Chopra R, *et al*. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993[J]. Blood, 2006, 108(2): 465-472. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4666

[2] Alvarnas J C, Brown P A, Aoun P, *et al*. Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2015[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(10): 1240-1279.

[3] O'Donnell M R, Abboud C N, Altman J, *et al*. Acute myeloid leukemia[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(8): 984-1021.

[4] O'Donnell M R, Appelbaum F R, Baer M R, *et al*. Acute myeloid leukemia clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2006, 4(1): 16-36.

[5] 刘会兰, 孙自敏, 耿良权, 等. 非血缘脐血移植治疗成人恶性血液病患者的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(8): 519-522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.08.005

[6] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, *et al*. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading[J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6): 825-828.

[7] Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 40(4): 381-387. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705727

[8] Poon L M, Hamdi A, Saliba R, *et al*. Outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(7): 1059-1064. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.04.014

[9] Aldoss I, Al-Malki M M, Stiller T, *et al*. Implications and Management of Central Nervous System Involvement before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(3): 575-578. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.016

[10] Ballen K K, Gluckman E, Broxmeyer H E. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond[J]. Blood, 2013, 122(4): 491-498. DOI: 10.1182/blood-2013-02-453175

[11] Reese N D, Schiller G J. High-dose cytarabine (HD araC) in the treatment of leukemias: a review[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2013, 8(2): 141-148. DOI: 10.1007/s11899-013-0156-3

[12] Arai Y, Takeda J, Aoki K, *et al*. Efficiency of high-dose cytarabine added to CY/TBI in cord blood transplantation for myeloid malignancy[J]. Blood, 2015, 126(3): 415-422. DOI: 10.1182/blood-2015-04-642652

[13] Lowenberg B, van-Putten W, Theobald M, *et al*. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2003, 349(8): 743-752. DOI: 10.1056/NEJMoa025406

[14] Maude S L, Frey N, Shaw P A, *et al*. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16): 1507-1517. DOI: 10.1056/NEJMoa1407222

[15] Barker J N, Scaradavou A, Stevens C E. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies[J]. Blood, 2010, 115(9): 1843-1849. DOI: 10.1182/blood-2009-07-231068

[16] Chantepie S P, Mohty M, Tabrizi R, *et al*. Treatment of adult ALL with central nervous system involvement at diagnosis using autologous and allogeneic transplantation: a study from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire[J]. Bone Marrow Transplant, 2012, 48(5): 684-690. DOI: 10.1038/bmt.2012.213

[17] Matsuno N, Yamamoto H, Watanabe N, *et al*. Rapid T-cell chimerism switch and memory T-cell expansion are associated with pre-engraftment immune reaction early after cord blood transplantation[J]. Br J Haematol, 2013, 160(2): 255-258. DOI: 10.1111/bjh.12097

[18] Park M, Lee S H, Lee Y H, *et al*. Pre-engraftment syndrome after unrelated cord blood transplantation: a predictor of engraftment and acute graft-versus-host disease[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(4): 640-646. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.01.014

[19] Narimatsu H, Miyakoshi S, Yamaguchi T, *et al*. Chronic graft-versus-host disease following umbilical cord blood transplantation: retrospective survey involving 1072 patients in Japan[J]. Blood, 2008, 112(6): 2579-2582. DOI: 10.1182/blood-2007-11-118893

(**收稿**:2016-01-27;**修回**:2016-03-30)

(编辑 郭建秀)