

## 非血缘脐血移植是 GVHD 与 GVL 分离的最佳移植类型

孙自敏

(中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)血液科, 安徽合肥 230001)

**摘要:** 脐血已成为异基因造血干细胞移植中一个重要的干细胞来源. 随着临床移植例数的增多和基础研究的进展, 资料显示接受非血缘脐血移植(UCBT)患者移植后的复发率较低且慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的发生率也很低, 患者具有较高的无GVHD无复发生存率和较佳的生活质量. 伴随着脐血移植技术的完善, UCBT的应用也逐渐扩大至非恶性血液病和一些老年患者的移植中, 其将为这些患者提供一种新的治疗选择. 本文对UCBT的现状作一综述.

**关键词:** 脐血造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 移植物抗白血病

**中图分类号:** R457.7      **文献标识码:** A      doi: 10.3969/j.issn.0253-2778.2018.10.004

**引用格式:** 孙自敏. 非血缘脐血移植是 GVHD 与 GVL 分离的最佳移植类型[J]. 中国科学技术大学学报, 2018, 48(10):791-796.

SUN Zimin. UCBT is the best transplant type for separation of GVHD and GVL [J]. Journal of University of Science and Technology of China, 2018, 48(10):791-796.

特  
约  
评  
述

## UCBT is the best transplant type for separation of GVHD and GVL

SUN Zimin

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of USTC(Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China)

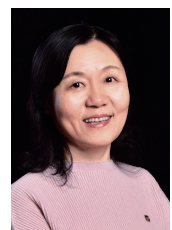
**Abstract:** Umbilical cord blood (CB) has now become one of the most commonly used sources of hematopoietic stem cells (HSCs) for allogeneic transplantation. Substantial advances have been made resulting in better outcomes for patients. Many studies have shown a decreased relapse rate and a reduced chronic graft-versus-host disease (cGVHD) rate with an increased GVHD-free/relapse-free survival (GRFS) rate and better quality of life after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (HCT) with CB compared with other donor sources. With the technical improvement of cord blood transplantation (CBT), unrelated umbilical cord blood transplantation (UCBT) is being gradually used to treat a wider range of patients, such as those with non-hematological malignancies and aged patients. This paper reviewed the current status of diagnosis and treatment of UCBT.

**Key words:** umbilical cord blood transplantation; graft versus host disease; graft versus leukemia

**收稿日期:** 2018-07-18; **修回日期:** 2018-09-06

**基金项目:** 国家自然科学基金(8125001, 81470350), 安徽省“九五”、“十五”、“十一五”和“十二五”科技攻关项目(9613007, 01013032, 06013128B, 11010402164), 中央高校基本科研业务费专项基金(WK911000001)资助.

**作者简介:** 孙自敏, 中国科学技术大学附属第一医院血液科主任医生, 二级教授, 博士生导师, 安徽省第一届、第二届“江淮名医”, 享受国务院政府特殊津贴, 建立了中国单份非血缘脐血移植治疗恶性血液病的技术体系, 解决了脐血移植植入失败的问题, 获得 97% 的植入率, 引领中国的脐血移植步入国际先进行列. 获得安徽省科学技术二等奖 7 项. 2013~2016 年任中华医学会血液学分会常务委员, 现任中华医学会血液学分会造血干细胞移植应用学组副组长、中国医师协会血液科医师分会常务委员、中国妇幼保健协会脐带血应用专业委员会副主任委员、中国医药教育协会造血干细胞移植及细胞治疗专业委员会副主任委员、安徽医学会血液学分会主任委员、安徽省血液内科质量控制中心主任. 担任《中华血液学杂志》、《临床血液学杂志》等期刊编委. E-mail: zmsun@ustc.edu.cn



## 0 引言

1988年10月,Gluckman等在法国巴黎圣路易医院对一位5岁的Fanconi贫血患儿进行HLA相合同胞脐血移植(cord blood transplantation, CBT)获得成功,由此拉开了CBT临床应用的序幕。早期的CBT主要应用于儿童血液系统及代谢性疾病的治疗,此后随着移植技术——预处理方案、预防移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)和感染的防治等技术不断地提高,同时随着干细胞归巢机制和移植后免疫重建等基础研究的不断深入和探究,脐血已经被越来越广泛地应用于儿童及成人的恶性和非恶性血液病的治疗。目前全球已有40 000例以上的儿童和成人患者接受了同胞或非血缘脐血造血干细胞移植(unrelated cord blood transplantation, UCBT)。来自全球的130多家公共脐血库已冻存了780 000份以上的脐血备用<sup>[1]</sup>。在没有人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)相合同胞供者的情况下,HLA相合的非血缘外周血或骨髓造血干细胞移植、UCBT和血缘单倍体造血干细胞移植已成为安全可靠的治疗选择。2001年,我国第一家脐带血造血干细胞库在天津市成立,至今中国卫生部正式批准建立的7家公共脐带血库中,截至2016年底冻存备查待用的公共脐血总量约11万份。

## 1 脐带血造血干细胞移植的优缺点

### 1.1 脐带血造血干细胞移植的优点

(I)病毒污染机率小。疱疹病毒、EB病毒和巨细胞病毒常常引起干细胞移植后的并发症,导致移植相关死亡率增加;脐带血因为有胎盘屏障的保护作用,所以病毒污染的机率大大减少。

(II)对供体无危害、来源丰富、采集方便。采集过程对母亲和胎儿均无危害,不存在胚胎干细胞应用中相关的伦理问题,同时可以避免在骨髓或外周血造血细胞采集过程中由于麻醉、感染以及粒细胞集落刺激因子应用等伴随的意外风险。

(III)可快速获得。脐血造血干细胞可耐受冷冻而长期保存,寻找非血缘UCB从查询到获得只需2~4周时间,较非血缘外周血或骨髓移植供者的整个查询和采集过程约提前2~4个月。且脐血库为实物冻存库,脐血可随时取用,避免了骨髓或外周血造血干细胞捐献者在捐献过程中终止捐献的风险等诸

多不确定因素。

(IV)移植后GVHD特别是慢性GVHD的发生率低且程度轻。脐血中T淋巴细胞数量较少又以表达CD45RA的初始型T细胞为主,而Breg淋巴细胞含量很高,脐血独特的免疫细胞的特点,使UCBT后慢性GVHD发生率,但移植物抗白血病(GVL)效应并不减弱,恶性血液病患者UCBT后的复发率较低。

(V)脐血的免疫原性较弱,HLA-II类抗原表达率低,几乎不产生抗体,能耐受非血缘HLA(A, B, DR)1~2/6个位点不合的移植,几乎所有患者都能找到至少一份HLA4~6/6位点相合的脐血。

### 1.2 脐带血造血干细胞移植的缺点

(I)因为单位脐血中造血干/祖细胞数目较少,UCBT所需的总核细胞数(TNC)仅为BMT或外周血造血干细胞移植的1/10~1/20,导致UCBT植入较延缓及植入失败,移植后感染及相关并发症风险大,移植后的支持治疗要求高,输入红细胞和血小板的量相对增多。

(II)UCBT后复发的患者缺少供者淋巴细胞输注的治疗。

## 2 非血缘脐血移植中如何选择脐血?

临床实践证实,脐血和受者间HLA相合程度、脐血中所含有的TNC以及CD34<sup>+</sup>细胞数是UCBT后造血及免疫恢复以及最终影响移植效果的决定性因素。Eurocord<sup>[2]</sup>推荐:①HLA不合 $\leq 2/6$ 位点时,应选用 $TNC > 3 \times 10^7/\text{kg}$ (受者体重)或者 $CD34^+$ 细胞 $\geq 2 \times 10^5/\text{kg}$ (受者体重)的脐血进行移植;②对非恶性血液病患者,由于排斥的风险较大,应避免采用HLA $\geq 2/6$ 个位点不合的脐血进行移植,同时应选用 $TNC > 3.5 \times 10^7/\text{kg}$ (受者体重)的脐血进行移植;③如果单份脐血不能满足以上要求,可以考虑双份UCBT,双份脐血的 $TNC \geq 3 \times 10^7/\text{kg}$ (受者体重),如果可能,双份脐血之间HLA不合应尽量 $< 1/6$ 个位点。

纽约血液中心对1061例恶性血液病患者进行UCBT的结果显示<sup>[3]</sup>,选择脐血时需同时考虑HLA相合情况及TNC,当 $TNC \geq 5 \times 10^7/\text{kg}$ (受者体重),即使HLA位点不合,TRM也未增高;HLA6/6位点全合的脐血单位仍然是最理想的脐血来源,而1个位点不合且 $TNC \geq 2.5 \times 10^7/\text{kg}$ (受者体重)的脐血和2个位点不合 $TNC \geq 5 \times 10^7/\text{kg}$ (受者体

重)的脐血也是不错的替代选择。

根据英国 2016 年脐血移植选择的指南<sup>[4]</sup>,结合我院单份 UCBT 治疗恶性血液病的临床结果,鉴于各脐血库对于 TNC 尤其是 CD34<sup>+</sup> 细胞检测的差异,目前建议单份 UCBT 脐血的选择:① 移植受者进行 HLA-A,-B,-C,-DRB1,-DQB1 高分辨基因配型,同时做 HLA 抗体的初筛检测。② 脐血的初筛:脐血与受者 HLA-A,-B 和 DRB1 高分辨基因配型 4/6 个位点相合,冷冻前脐血 TNC $>3 \times 10^7$ /kg(受者体重)、CD34 $>1.5 \times 10^5$ /kg(受者体重)和 CFU 数高的脐血进行小管复苏。③ 脐血的确定:对于恶性血液病,最低满足脐血与受者 HLA-A,-B,-C 和 DRB1 高分辨基因配型 4/8 个位点相合同时 HLA-A,-B,-C,-DRB1 和 DQB1 高分辨基因配型 5/10 个位点相合,小管复苏 TNC 和 CD34 细胞回收率 $>80\%$ ;对于非恶性血液病,脐血与受者 HLA-A,-B,-C 和 DRB1 高分辨基因配型 6/8 个位点相合同时 HLA-A,-B,-C,-DRB1 和 DQB1 高分辨基因配型 7/10 个位点相合,细胞回收率同前。受者体内抗供者特异性 HLA 抗体(DSA)的脐血剔除。恶性血液病 NIMA 优先。

### 3 脐血移植技术方案

预处理方案和预防 GVHD 方案是决定植活、移植疗效和受者生活质量的重要因素。在目前基础研究尚不能突破细胞数量的限制、对 HLA 配型奥秘也尚未突破的前提下,如何克服 UCBT 植入延迟和植入失败对于提高 UCBT 的疗效具有重要意义。尽管有很多因素对 UCBT 植入有影响,如细胞数量、HLA 相合程度、移植前的治疗、疾病状态和移植后的免疫抑制等,但在病人和脐血已经选定的情况下,预处理方案是决定植入的最重要的因素。预处理方案的设计需要考虑多方面的因素,如受者基础疾病的性质和状态、脏器功能、年龄、是否有合并症,以及供、受者间 HLA 相合情况等。最佳的预处理方案应该是在保证植入的同时,还能取得较低的移植相关死亡率和复发率。因此含有更强的免疫抑制清除受者的免疫功能的预处理方案是保证 UCBT 植入的前提。

由于脐血中所含的 T 淋巴细胞数量低,同时以 Naïve T 淋巴细胞为主,免疫原性弱,所以在预防 GVHD 的方案中不采用抗胸腺细胞球蛋白(ATG),以基础免疫抑制剂为主,利于免疫系统重

建,降低移植后复发。

#### 3.1 清髓性预处理不含 ATG 的预防 GVHD 的技术方案

##### 3.1.1 清髓性预处理方案

(I)以全身照射(TBI)为主的预处理方案

TBI 具有抗肿瘤和免疫抑制双重作用,是 UCBT 治疗恶性血液病患者所采用的清髓性预处理方案的奠基石。TBI 分为单次或分次照射,目前国内外用分次 TBI,因其具有相对高的治疗效果且副作用小。TBI 总剂量大多为 12~13.75 Gy,分 4~9 次照射,剂量率多在 5~7 cGy/min。由于单用全身照射还不足以消灭体内的肿瘤细胞或抑制受者免疫来保证植入,故常将 TBI 与化疗药物联用。和 TBI 联用的药物通常有环磷酰胺(CY)和氟达拉滨(Flu)或阿糖胞苷(Ara-C)。含高剂量分次 TBI 方案有:TBI 13.2 Gy + Flu 75 mg/m<sup>2</sup> + CY 120 mg/kg; TBI 12 Gy + CY 120 mg/kg + Ara-C 8~12 g/m<sup>2</sup> 及 TBI 12 Gy + Flu 150 mg/m<sup>2</sup> + Ara-C 10g/m<sup>2</sup> 等,已成为多数移植中心清髓性 UCBT 标准的预处理方案,植入率均在 90%以上。

(II)以化疗药物为主的预处理方案

白消安(BU)是清髓性不含 TBI 预处理方案的基础。大剂量 BU 虽然具有清髓作用,但对成熟淋巴细胞的毒性是有限的,故没有明显的免疫抑制作用,通常在 BU/CY2 方案的基础上加用 FLU 或塞替派(TT)或 Ara-C 等促进植入。不同剂量的马法兰(MEL)也作为化疗药物为主的预处理的重要组成部分,均需增加 CY、TT、低剂量的 TBI 等来促进植入。

##### 3.1.2 不含 ATG 的预防 GVHD 的方案

目前较多移植中心采用 CsA 或他克莫司(FK506)联合 MMF 预防 GVHD 方案。CsA 或 FK506 用药基本同其他类型移植,MMF 于 +1 d 始 2~3 g/d 或 25~30 mg/(kg·d)分次口服,通常在 60~100 d 停用。UCBT 中 ATG 的应用有些争议,多数学者认为 ATG 的应用可延迟免疫重建、增加移植后严重感染的机率,增加复发及移植后淋巴增殖性疾病的风险。

我中心采用了清髓性预处理不含 ATG 的预防 GVHD 的移植体系,获得 97%的植入率。Sun 等<sup>[5]</sup>先回顾性分析 2000~2011 年安徽省立医院血液科采用单份 UCBT 治疗 58 例恶性血液病的疗效。其中 24 例接受清髓含 ATG 方案(BU/CY/ATG 或

TBI/CY/ATG), 34 例接受清髓不含 ATG 的方案 (FLU/BU/CY 或 Ara-c/TBI/CY). 结果显示清髓不含 ATG 组的 30 天中性粒细胞植入率、120 天血小板植入率、3 年的总生存 (OS) 率和 3 年无病生存 (DFS) 率均明显优于清髓含 ATG 组 ( $[HR]$ , 2.58, 2.43, 0.36, 0.37;  $P < 0.01$ ,  $P = 0.01$ ,  $P = 0.02$ ,  $P = 0.02$ ). 继而前瞻性验证清髓不含 ATG 方案的疗效, 对 2011~2015 年 188 例恶性血液病, 采用清髓不含 ATG 方案的单份 UCBT. 结果显示 30 天中性粒细胞植入率、120 天血小板植入率、3 年 DFS 和 3 年 GFRS 分别为 96.3%、88.8%、68.3% 和 54.1%, 均与回顾性研究结果一致. 表明采用清髓性不含 ATG 的脐血移植体系, 解决了脐血植入失败率高的问题, 同时使患者获得低复发低 GVHD 的良好生存率.

### 3.2 减低强度预处理方案 (RIC)

RIC 为高龄及脏器功能受损的恶性血液病患者提供了一种新的治疗选择, 扩大了 UCBT 的适应证. 其具有预处理耐受性好、植活率高等优势. RIC 不能完全清除受者骨髓恶性细胞和异常细胞群, 而是依靠移植后供者来源 T 细胞介导的 GVL 效应清除体内残存的白血病细胞. 故对于恶性血液病来说, RIC 方案可增加复发的风险, 因此主要用于疾病控制良好的、对放化疗敏感的老年或合并症较多不能耐受大剂量化放疗的患者.

2003 年 Barker 等<sup>[6]</sup>率先报道 43 例患者接受 RIC 的 UCBT, 其中 21 例采用 Bu/Flu/TBI、22 例采用 Cy/Flu/TBI 预处理方案, 超过一半的患者接受了 dUCBT, 患者均采用 CSA + MMF 预防 GVHD, 脐血与受者 HLA 不合均  $\leq 2/6$  个位点, 42 天髓系植入率 Bu/Flu/TBI 组和 Cy/Flu/TBI 组分别为 76% vs. 94% ( $P < 0.01$ ). 1 年 OS 率 Cy/Flu/TBI 组明显高于 Bu/Flu/TBI 组 (41% 和 24%).

## 4 脐血移植对于 MRD 阳性及难治愈复发的恶性血液病有很好的疗效

由于 UCBT 后具有较强的 GVL 作用以及较低的慢性 GVHD 发生率和较好的生存质量, 对于治疗微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 阳性、难治愈复发的恶性血液病患者优于其他类型异基因造血干细胞移植.

Zheng 等<sup>[7]</sup>研究了 72 例处于 CR1 和 CR2 的 AML 患者采用清髓不含 ATG 的单份 UCBT 的疗

效. 根据移植前的 MRD 结果将患者分为 MRD 阴性 ( $n = 40$ ) 和阳性 ( $n = 32$ ) 两组. 结果显示两组中性粒细胞植入时间分别为 17.9 (12~31) 天和 19.5 (12~39) 天,  $P = 0.55$ . 血小板植入的时间分别为 37.5 (19~56) 天和 38.6 (17~90) 天,  $P = 0.67$ . 生存率和复发率也没有显著差异. 研究显示, 脐血移植能够克服 MRD 阳性患者移植后的复发率高和生存率低的问题.

Zhou 等<sup>[8]</sup>对比研究了 UCBT 挽救治疗难治愈未缓解的急性白血病患者预处理方案中加入和未加入地西他滨的疗效. 结果显示移植相关死亡率 (TRM) 地西他滨组 8 例患者明显低于未用地西他滨组的 9 例患者, 分别为 12.5% 和 44.4%. 2 年 OS 率地西他滨组明显高于未用组 (75% vs. 44%). UCBT 挽救治疗未缓解的难治愈急性白血病加用地西他滨明显提高患者疗效.

Mo 等<sup>[9]</sup>比较了 2011 年 1 月~2015 年 6 月国内两个中心 129 例高危儿童 ALL 患者, 分别进行血缘单倍体移植和 UCBT 的结果. 所有患者年龄均小于或等于 14 岁, 发病时高白细胞患者的比例和移植前未缓解或复发的患者比例脐血组明显高于单倍组. 多因素分析仅显示脐血移植组 cGVHD (中重度) 发生率明显低于单倍体移植组, 分别为 64.0% (51.6%~76.4%) vs. 6.3% (0.3%~12.3%) ( $P < 0.001$ ), 56.5% (42.7%~70.3%) vs. 3.2% (0.0%~7.7%) ( $P < 0.001$ ). 可见 UCBT 后的生活质量高, 因此脐血移植是治疗儿童高危 ALL 患者的良好选择.

美国最著名的移植中心 Fred Hutchinson 癌症研究中心<sup>[10]</sup>回顾性分析了 2006~2014 年 582 例恶性血液病患者的疗效, 其中采用 UCBT 140 例、HLA 相合非血缘移植 344 例和 HLA9/10 相合非血缘移植 98 例. 研究表明, 不论是总组患者还是移植前 MRD 阳性患者, UCBT 移植后疾病复发率明显低于非血缘的两组, 生存率明显高于非血缘的两组, 表明脐血移植后有更强的 GVL 效应, 能够提高移植前 MRD 阳性患者的生存率.

## 5 UCBT 后 GFRS 率高, 移植后生活质量好

### 5.1 脐血移植与同胞移植对比

Zheng 等<sup>[11]</sup>比较了 74 名 15~39 岁的慢性髓系白血病患者 UCBT 或同胞相合移植临床结果. 研究显示, UCBT 组总的和广泛性慢性 GVHD 的发

生率明显低于同胞移植组 (21.7% vs. 58.0% 和 5.3% vs. 45.5%,  $P=0.046, 0.008$ ). UCBT 组的 5 年无严重的急性 GVHD 和广泛性慢性 GVHD 也无复发生存 (GRFS) 率也显著高于同胞移植组 (66.2% vs. 37.4%,  $P=0.037$ ).

## 5.2 脐血移植与非血缘外周血干细胞移植对比

Tong 等<sup>[12]</sup>对中国四家移植中心 175 名急性白血病患者进行了一项回顾性临床研究, 其中 79 名患者接受 UCBT, 96 名患者接受非血缘外周血干细胞移植 (UPBSCT). 结果显示: 脐血组 HLA 不全相合率高、患者年龄偏小、回输细胞数明显偏低 (均  $P < 0.001$ )、植入速率偏慢 ( $P=0.01$ ), 但两组的植入率相仿. 但是, 总的和广泛性慢性 GVHD 明显低 ( $P < 0.001$  和  $P=0.004$ )、3 年的 GRFS 高达 54.4% vs. 39.5% ( $P=0.04$ ). 研究认为: UCBT 后高质量的生存率优于 UPBSCT.

## 6 结论与展望

### 6.1 改善脐血 HSC 归巢缺陷, 加速造血重建

研究发现约 30% 脐血 HSC 存在归巢缺陷. 岩藻糖基化工程 I~II 临床试验显示, 岩藻糖基化技术处理的脐血安全有效, 中性粒细胞和 PLT 的植入时间和明显缩短, 分别为实验组的患者 22 例  $ANC > 0.5 \times 10^9/L$  中位时间 17 (12~34) 天 vs. 31 例历史对照组 26 (11~48) 天,  $P=0.0023$ ;  $PLT > 20 \times 10^9/L$  中位时间 35 (18~100) 天 vs. 45 (27~120) 天,  $P=0.0520$ . 而 100 天 II~IV 度、III~IV 度 aGVHD 的累计发生率和 cGVHD 累计发生率两组相比无明显差别. 这为岩藻糖基化修复的临床应用提供了有力的依据.

### 6.2 深入探究 HLA 配型, 精确选择合适的脐血供者

新近日本学者回顾性总结了单份 UCBT 1157 例白血病及 MDS 患者, 得出 HLA-DPB1 不合明显降低移植后 5 年累计复发率 (26.6% vs. 38.3%,  $P < 0.001$ ), 没有增加 aGVHD 的发生率和 TMR, 认为 HLA-DPB1 不合的单份 UCBT 治疗白血病可以诱导出很强的 GVL 效应.

探究脐血与受者 HLA 配型的奥秘及 KIR 配型对移植疗效的影响, 通过全基因组测序及单细胞造血重建规律的检测, 得出位点相合及错配重要性的排序及对移植后疗效的影响, 有助于更精确地选择合适的脐血供者.

### 6.3 脐血移植是 GVHD 与 GVL 分离的移植类型

大量的 UCBT 治疗恶性血液病的临床结果表明, UCBT 与其他各种类型的异基因造血细胞移植不同之处在于: GVHD 发生率低而移植后复发率也低 (GVL 效应较强), 凸显出移植后 GVHD 与 GVL 分离的现象, 可能与脐血独特的生物学特性、造血重建中的特点、植入前综合征的发生及免疫重建的规律等相关. 本团队采用清髓性不含 ATG 的单份 UCBT 技术体系治疗恶性血液病, 初步探讨了 UCBT 后受者免疫重建对临床结果的影响并发现: ① 移植后可获得较快的淋巴细胞及  $CD3^+ CD8^+$  T 细胞亚群的重建; ② UCBT 后早期感染死亡与单核细胞、淋巴细胞及 T 细胞亚群重建延缓密切相关; ③ UCBT 后 3 个月快速的 B 细胞恢复与 UCBT 后无慢性 GVHD 生存密切相关. 如何进一步降低脐血移植的 GVHD 并增强其 GVL 作用的研究也正在探索中, 以期通过现代化的技术探明 UCBT 后 GVHD 及 GVL 分离的机制.

在当今细胞治疗风起云涌及靶向治疗药不断涌现的时代, 作为临床应用 50 年的异基因造血干细胞移植技术迎来了巨大的挑战. 移植治愈恶性血液病的目标已成为昨天, 移植后的患者成为正常人报答社会才是我们的目标. 脐血移植的临床疗效已显示出很好的优势和潜力, 已被广泛应用于儿童和成人恶性及非恶性血液系统疾病的治疗. 另外, 脐血及脐带在某些遗传代谢性疾病、自身免疫性疾病、脑瘫等治疗中可能具有更加广泛的应用前景. 相信随着对脐血的生物学和免疫特性的基础以及临床研究的深入, UCBT 的临床应用将会越来越广泛, 成为更多患者的一种新的治疗选择.

#### 参考文献 (References)

- [1] BUTLER M G, MENITOVE J E. Umbilical cord blood banking: an update [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2011, 28(8): 669-676.
- [2] GLUCKMAN E. Ten years of cord blood transplantation transplantation: from bench to bedside [J]. *British Journal of Haematology*, 2009, 147(2): 192-199.
- [3] 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.
- [4] HOUGH R, DANBY R, RUSSELL N, et al.

Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: an update on cord blood unit selection, donor selection algorithms and conditioning protocols[J]. *British Journal of Haematology*, 2016, 172(3):360-370.

- [5] SUN Z, LIU H, LUO C, et al. Better outcomes of modified myeloablative conditioning without antithymocyte globulin vs. myeloablative conditioning in cord blood transplantation for hematological malignancies: A retrospective (development) and a prospective (validation) study[J]. *International Journal of Cancer*, 2018, 143(3): 699-708.
- [6] BARKER J N, WEISDORF D J, DEFOR T E, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy [J]. *Blood*, 2005, 105 (3): 1343-1347.
- [7] ZHENG C, ZHU X, TANG B, et al. The impact of pre-transplant minimal residual disease on outcome of intensified myeloablative cord blood transplant for acute myeloid leukemia in first or second complete remission[J]. *Leukemia & Lymphoma*, 2016, 57(6): 1398-1405.
- [8] ZHOU H, ZHENG C, ZHU X, et al. Decitabine prior to salvaged unrelated cord blood transplantation for refractory or relapsed childhood acute leukemia [J]. *Pediatric Transplantation*, 2016, 20(8): 1117-1124.
- [9] MO X D, TANG B L, ZHANG X H, et al. Comparison of outcomes after umbilical cord blood and unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia [J]. *International Journal of Cancer*, 2016, 139(9): 2106-2115.
- [10] MILANO F, GOOLEY T, WOOD B, et al. Cord-blood transplantation in patients with minimal residual disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375(10):944-953.
- [11] ZHENG C, ZHU X, TANG B, et al. Transplants of unrelated cord blood or sibling allogeneic peripheral blood stem cells/bone marrow in adolescent and young adults with chronic myeloid leukemia: comparable outcomes but better chronic GVHD-free and relapse-free survival among survivors with cord blood [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(2):2848-2857.
- [12] TONG J, XUAN L, SUN Y, et al. Umbilical cord blood transplantation without antithymocyte globulin results in similar survival but better quality of life compared with unrelated peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of acute leukemia-a retrospective study in China[J]. *Biology of Blood & Marrow Transplantation*, 2017, 23(9):1541-1548.

(上接第 790 页)

- [36] WELSH J W, KOMAKI R, AMINI A, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 895-902.
- [37] WEICKHARDT A J, SCHEIER B, BURKE J M, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(12): 1807-1814.
- [38] ICHIHARA E, OHASHI K, TAKIGAWA N, et al. Effects of vandetanib on lung adenocarcinoma cells harboring epidermal growth factor receptor T790M mutation in vivo [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (12): 5091-5098.
- [39] NAUMOV G N, NILSSON M B, CASCONI T, et al. Combined vascular endothelial growth factor receptor and epidermal growth factor receptor (EGFR) blockade inhibits tumor growth in xenograft models of EGFR inhibitor resistance [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15 (10): 3484-3494.
- [40] ROSELL R, DAFNI U, FELIP E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (5): 435-444.
- [41] WANG M, ZHAO X L, ZHANG L M, et al. Combined erlotinib and cetuximab overcome the acquired resistance to gefitinib NSCLC [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2011, 38(24): 1505-1509.
- [42] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (24): 2288-2301.