DOI:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.017

· 论著 ·

脐带血输注对复发/难治老年髓系肿瘤患者抗肿瘤免疫微环境的调节作用研究

杜晨霄,罗诗琴,滕广帅,张会勤,王艳,李艳旗,张宇卉,白洁*
天津医科大学第二医院血液科,天津 300211

摘要:背景与目的 高危老年复发/难治髓系肿瘤(R/R MN)最佳治疗尚无统一标准,目前主要以挽救化疗为主,但该类患者或因不耐受强化疗而无法桥接异基因造血干细胞移植。脐带血(UCB)应用在高危 R/R MN 治疗中的探索越来越多,但 UCB 回输后免疫变化尚不明朗。本研究旨在探索 UCB 输注对老年 R/R MN 患者疗效的改善和免疫微环境的变化规律。**方法** 回顾性分析2022 年 12 月至2024 年 12 月天津医科大学第二医院血液科应用 UCB 回输的年龄>65 岁的 R/R MN 患者 11 例,所有患者均行 2 个周期挽救化疗联合 UCB 输注治疗。临床疗效分析主要评估总体完全缓解(CR)率及总生存期(OS)。通过对比脐血输注前 1 周及输注后 1、3、6 个月免疫细胞功能及细胞因子水平变化评估免疫微环境改变。**结果** 11 例患者中,有 3 例达到 CR,CR 率为 27.27%。截止到中位随访时间,4 例(36.36%)仍存活。回输后 1 个月 $CD8^+$ T 细胞、自然杀伤(NK)细胞、NK/T 细胞比例较前明显上升,且 3、6 个月复查未见明显降低;$CD8^+$效应记忆 T 细胞($CD8^+$ TEM)回输后上述各时间节点均持续上升;Treg 细胞回输后 1 个月内较前明显下降,3 个月内恢复至回输前水平。$CD19^+$ B 于回输后 1 个月达到峰值,于 6 个月内缓慢回落至回输前;余免疫细胞功能回输前后无明显变化。回输后白细胞介素(IL)-2、干扰素-γ(IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平持续上升,IL-4、转化生长因子-β(TGF-β)水平持续下降,IL-10 水平于回输后 1 个月降至最低,后于 6 个月内缓慢升至术前水平。**结论** UCB 回输可提高高危 R/R MN 患者缓解率及生存期。UCB 输注后 R/R MN 患者免疫微环境变化以免疫耐受解除、抗肿瘤活性增加为主,但该有利变化维持时间不超过 6 个月。

关键词:复发/难治髓系肿瘤;脐带血输注;免疫细胞功能;细胞因子;自然杀伤细胞
中图分类号:R733.7

Study on the regulatory effect of umbilical cord blood transfusion on the antitumor immune microenvironment in elderly patients with recurrent/refractory myeloid tumors

DU Chenxiao, LUO Shiqin, TENG Guangshuai, ZHANG Huiqin, WANG Yan, LI Yanqi, ZHANG Yuhui, BAI Jie*
Department of Hematology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Abstract: Background and objective There is no unified standard for the optimal treatment of high-risk elderly patients with relapse/refractory myeloid neoplasms (R/R MN). Currently,

基金项目:天津市教委科研计划项目(2024KJ194、2024KJ204、2022ZD072、2022KJ253、2023KJ021);国家自然科学基金(82400173);天津市卫生健康科技项目(TJWJ2025QN019);细胞生态海河实验室项目(HH24KYZX0012);天津市医学重点学科建设项目(TJYXZDXK-3-001A-3)
*通信作者
利益冲突:作者均声明无利益冲突
伦理批件:KY2023K113
知情同意:有
引用本文:杜晨霄,罗诗琴,滕广帅,等.脐带血输注对复发/难治老年髓系肿瘤患者抗肿瘤免疫微环境的调节作用研究[J].再生医学研究,2026,1(4):249-255. doi:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.017.

Fund program: Tianjin Municipal Education Commission Research Plan Project (2024KJ194; 2024KJ204, 2022ZD072, 2022KJ253, 2023KJ021); National Natural Science Foundation of China (82400173); Tianjin Health Science and Technology Project (TJWJ2025QN019); Cell Ecology Haihe Laboratory Project (HH24KYZX0012); Tianjin Medical Key Discipline Construction Project (TJYXZDCK-3-001A-3)
*Corresponding author
Conflicts of interest: Authors all declare no conflicts of interest.
Ethical approval: KY2023K113.
Informed consent: available.
Cite this article: Du CX, Luo SQ, Teng GS, *et al*. Study on the regulatory effect of umbilical cord blood transfusion on the antitumor immune microenvironment in elderly patients with recurrent/refractory myeloid tumors[J]. Zaisheng Yixue Yanjiu, 2026,1(4):249-255. doi:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.017.

salvage chemotherapy is the main treatment, but some patients cannot bridge to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation due to intolerance to intensive chemotherapy. The application of umbilical cord blood (UCB) in the treatment of high-risk R/R MN has been increasingly explored, but the immune changes after UCB transfusion remain unclear. This study aims to investigate the efficacy of UCB transfusion in elderly R/R MN patients and the changing rules of the immune microenvironment. **Methods** A retrospective analysis was performed on 11 elderly patients (aged > 65 years) with R/R MN who received UCB transfusion in the Department of Hematology, The Second Hospital of Tianjin Medical University from December 2022 to December 2024. All patients underwent 2 cycles of salvage chemotherapy combined with UCB transfusion. Clinical efficacy was mainly evaluated by the overall complete response (CR) rate and overall survival (OS). The changes of immune microenvironment were evaluated by comparing the immune cell function and cytokine levels before umbilical cord blood transfusion and at 1, 3 and 6 months after transfusion. **Results** Among the 11 patients, 3 achieved CR, with an overall CR rate of 27.27%. At the median follow-up time, 4 (36.36%) patients remained alive. One month after reinfusion, the proportions of $CD8^+$ T cells, natural killer (NK) cells, and NK/T cells showed a significant increase compared to the baseline level, with no significant decrease observed in follow-up examinations at 3 and 6 months. $CD8^+$ effector memory T cells ($CD8^+$ TEM) maintained a continuous upward trend at all time points post-reinfusion. Treg cells exhibited a marked decline within one month after reinfusion but recovered to pre-reinfusion levels within three months. $CD19^+$ B cells peaked one month post-reinfusion and gradually declined to pre-reinfusion levels by six months. No significant changes were observed in the functional status of other immune cells before and after reinfusion. After reinfusion, the levels of interleukin(IL)-2 (IL-2), interferon-γ (IFN-γ), and tumor necrosis factor-α (TNF-α) continued to rise, while the levels of IL-4 and transforming growth factor-β (TGF-β) remained persistently decreased. The level of IL-10 reached its lowest point one month after reinfusion and then gradually increased to preoperative levels within six months. **Conclusion** UCB transfusion can improve the response rate and survival of high-risk R/R MN patients. The immune microenvironment changes in R/R MN patients after UCB transfusion are mainly characterized by the release of immune tolerance and enhanced antitumor activity, but these beneficial changes last no more than 6 months.

Key words: Relapse/refractory myeloid neoplasms; Umbilical cord blood transfusion; Immune cell function; Cytokines; NK cells

高危髓系肿瘤(myeloid neoplasm, MN)包括急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)、高危骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)和进展期骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN),为骨髓造血干/祖细胞恶性克隆性疾病,原始细胞增多(>10%)的高危 MN 患者被认为可以直接进入 AML 治疗路径。原发/继发 AML 患者首次给予标准"3+7"方案或含中大剂量阿糖胞苷的诱导化疗后,仍有 5% ~15% 的患者为原发难治性 AML,50% ~70% 的患者在获得完全缓解(complete response, CR)后复发,疾病复发后再缓解率明显减低。复发/难治(relapse/refractory, R/R)MN 患者预后更差,1 年生存率低于 40%,5 年生存率低于 10%。老年(≥老年岁)R/R MN 患者或存在合并症不适合强化疗,缓解率仅为 20% ~30%,该类患者面临高达 80% ~90% 的复发率,这也是 R/R MN 患者治疗失败的最常见原因[1-3]。

R/R MN 患者的挽救治疗尚无统一标准。传统的治疗选择包括含有克拉屈滨(氟达拉滨)的挽救性化疗、去甲基化药物(hypomethylating agent, HMA)、异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)以及最佳支持治疗[4]。其中 allo-HSCT 被认为是 R/R MN 患者唯一的治愈方法,但年龄>65 岁患者移植相关死亡风险大大增加。小分子靶向治疗、免疫治疗和表观遗传治疗等新疗法可能是较好的选择,但其有效性和不良反应尚未得到广泛评估,患者的长期生存尚不清楚。因此,R/R MN 患者的预后仍然很差,医疗需求也未得到满足[5]。

脐带血(umbilical cord blood, UCB)越来越多地应用于血液恶性肿瘤治疗中。脐血中富含 $CD16^+CD56^+$的自然杀伤(natural killer, NK)细胞,以及 $CD3^+$ T 细胞量同骨髓中含量,可在保留移植物抗白

血病(graft-versus-leukemia,GVL)作用的同时,不诱导移植物抗宿主病(graft-versus-host disease,GVHD)产生。UCB 中造血干/祖细胞及间充质干细胞的造血支持、免疫调节、组织修复等功能,有利于患者骨髓功能的恢复。研究[6]表明,UCB 具有抗衰老及抗肿瘤效应,在老年 MN 辅助巩固治疗中起到积极作用。因此,UCB 用于血液系统恶性肿瘤的辅助治疗有一定的临床可行性。

本研究回顾性分析 2022 年 12 月至 2024 年 12 月天津医科大学第二医院血液科应用 VA(维奈克拉联合阿扎胞苷)方案后 UCB 输注辅助治疗的年龄>65 岁的 R/R MN 患者 11 例,评估 UCB 输注后患者的 CR、总生存期(overall survival,OS),并分析 UCB 回输后免疫微环境变化情况,为寻找老年 R/R MN 的治疗方法提供依据。

1　资料与方法

1.1　患者及研究设计

回顾性分析 2022 年 12 月至 2024 年 12 月天津医科大学第二医院血液内科收治的年龄>65 岁的 R/R MN 患者 11 例。UCB 回输后中位随访时间为 16 个月。复发定义为:达到 CR 后外周血再次出现白血病细胞或骨髓中原始细胞≥5%(除外巩固化疗后骨髓再生等其他原因)或髓外出现白血病细胞浸润。难治定义为:经过标准方案治疗 2 个疗程无效的初治病例;CR 后经过巩固强化治疗,12 个月内复发者;在 12 个月后复发且经过常规化疗无效者;2 次或2 次以上复发者;髓外白血病持续存在者。本研究经天津医科大学第二医院人类伦理委员会批准(KY2023K113),符合《赫尔辛基原则宣言》,获得所有入组患者的书面知情同意书。

所有患者均接受维奈克拉联合阿扎胞苷常规化疗,UCB 回输组在化疗结束后+1 d 回输 UCB(3×10^7 ~5×10^7/kg 单个核细胞)作为辅助治疗。应用造血细胞移植共病指数(hematopoietic cell transplantation-comorbidity index,HCT-CI)在治疗周期前评估共病情况。

1.2　数据收集

(1)血液检查:包括血常规、血涂片、肝肾功能、电解质、凝血功能、外周血涂片、免疫细胞亚群、细胞因子。(2)骨髓检查:骨髓细胞学涂片分类、骨髓活检、免疫组化,流式细胞术,突变基因检测。(3)病毒学检查:包括人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)抗体、梅毒螺旋体抗体、丙肝抗体、乙肝表面抗原、血巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)DNA、EB 病毒拷贝数及其抗体。(4)其他检查:包括胸部计算机断层扫描(computed tomography,CT)、心电图、超声心动图、腹部 B 超。美国东部肿瘤协作组体能状态(Eastern Cooperative Oncology Group performance status,ECOG PS)评分、HCT-CI 评分。

1.3　统计学方法

利用连续变量的中位数(范围)来总结患者的临床特征。采用 *Kaplan-Meier* 生存曲线评估 OS。采用 SPSS(版本 29.0.1)和 R 统计软件(版本 4.3.0)进行统计学分析。本研究仅为初步探索性研究,针对 11 例小样本探索性研究的局限性,后续会通过前瞻性研究,以充足的样本量验证前期研究得出的初步临床结论。前瞻性研究将采用 G * Power 3.1 软件进行样本量估算,确保研究具备充足的统计功效。

2　结果

2.1　患者的基线特征和治疗方案

患者的基线特征和治疗方案见表 1。11 例患者中,女 4 例,男 7 例;年龄 66 ~ 77 岁,中位年龄 69 岁。诊断时患者骨髓原始细胞比例均>10%。最常见的基因突变为 *TET2*、*DNMT3A*。

2.2　疗效分析

本研究中,UCB 回输后 11 例患者中有 3 例(27.27%)达到 CR。中位 OS 为 7.1(1 ~ 32)个月(图 1)。截止到中位随访时间,4 例(36.36%)患者仍然存活。中性粒细胞、血红蛋白及血小板恢复的中位时间分别为 23、29、24 d。UCB 回输的患者泳道图见图 2,每个条形图代表 1 例单独的患者。

表 1 患者基本资料

Table 1 Basic information of patients

项目	数据
性别(*n*,男/女)	7/4
年龄〔岁,中位数(范围)〕	69(66～77)
诊断〔*n*(%)〕	
急性髓系白血病	7(63.64)
骨髓增生异常综合征-原始细胞增多型	4(36.36)
脐带血输注前状态〔*n*(%)〕	
完全缓解	1(9.09)
未缓解	10(90.91)
治疗方案	
维奈克拉联合阿扎胞苷	11(100.00)
骨髓纤维化等级〔*n*(%)〕	
0	1(9.09)
1	4(36.36)
2	6(54.55)
骨髓原始细胞比例〔%,中位数(范围)〕	31.19(0.00～57.62)
WT1 VAF〔%,中位数(范围)〕	14.12(2.54～37.50)
脾大〔*n*(%)〕	5(45.45)
细胞遗传学风险分组〔*n*(%)〕	
不良	4(36.36)
良好	4(36.36)
中等	3(27.27)
ELN 2022 风险分组〔*n*(%)〕	
不良	6(54.54)
良好	1(9.09)
中等	4(36.36)
分子学突变〔*n*(%)〕	
FLT3	3(27.27)
IDH1	3(27.27)
IDH2	1(9.09)
NPM1	3(27.27)
TP53	3(27.27)
TET2	5(45.45)
CEBPA	3(27.27)
ASXL1	3(27.27)
DNMT3A	5(45.45)
BCOR	3(27.27)
EZH2	1(9.09)
SF3B1	1(9.09)
RUNX1	3(27.27)
U2AF1	1(9.09)
KIT	1(9.09)
JAK2	1(9.09)
CBF	1(9.09)
KMT2D	3(27.27)
EGFR	1(9.09)
CALR	1(9.09)
CSF3R	1(9.09)
SETBP1	1(9.09)
PDGFR	1(9.09)

VAF:变异等位基因频率;ELN:欧洲白血病网。

VAF: variant allele frequency; ELN: European LeukemiaNet.

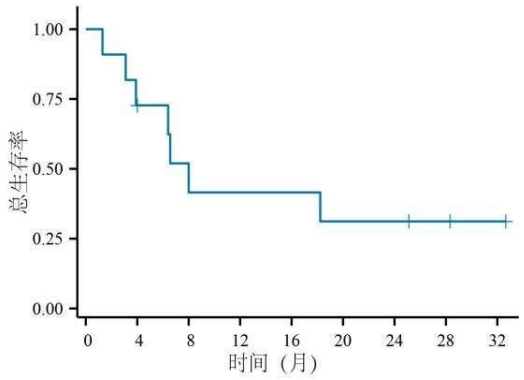


图 1 患者生存曲线

Figure 1 Survival curve of patients

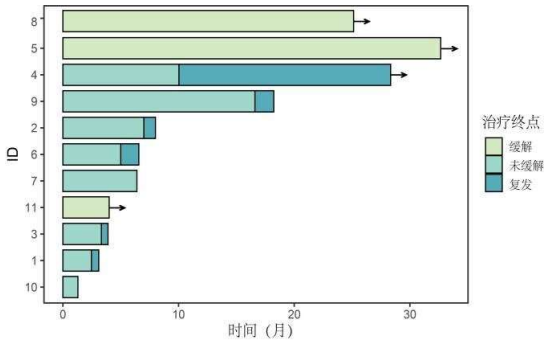


图 2 患者事件泳道图

Figure 2 Event lane diagram of patients

2.3 免疫细胞功能分析

2.3.1 T 细胞 (1)$CD8^+$T 细胞在回输后 1 及 6 个月复查仍高于回输前〔$P_{回输前\ vs.\ 回输后1个月}$($P_{前\ vs.\ 1}$),P=0.041;$P_{前\ vs.\ 回输后6个月}$($P_{前\ vs.\ 6}$),P=0.044;$P_{前\ vs.\ 回输后3个月}$($P_{前\ vs.\ 3}$),P=0.085)〕(图 3 A)。(2)Treg 细胞回输后 1 个月较回输前明显下降($P_{前\ vs.\ 1}$,P=0.037),3 个月内恢复至回输前水平($P_{前\ vs.\ 3}$,P=0.995)(图 3B)。(3)$CD8^+$效应记忆 T 细胞($CD8^+$TEM)在回输后 3 个月明显高于正常($P_{前\ vs.\ 3}$,P=0.010);回输后 6 个月复查仍较前持续升高($P_{前\ vs.\ 6}$,P=0.023)(图 3C)。

2.3.2 NK/T 细胞 NK/T 细胞回输后 1 个月较回输前明显上升($P_{前\ vs.\ 1}$,P=0.045),3 及 6 个月较前无明显回落($P_{1\ vs.\ 3}$,P=0.336;$P_{3\ vs.\ 6}$,P=0.625)(图 3D)。

2.3.3 NK 细胞 NK 细胞回输后 1 个月呈上升趋势($P_{前\ vs.\ 1}$,P=0.045),回输后 3 个月较回输后 1 个月持平($P_{1\ vs.\ 3}$,P=0.414),6 个月复查较 3 个月持平($P_{3\ vs.\ 6}$,P=0.113)(图 3E)。

2.3.4 $CD19^+$B $CD19^+$B 细胞数量于回输后 1 个月达到峰值($P_{前\ vs.\ 1}$,P=0.011),于 6 个月内缓慢回

落至回输前($P_{前\ vs.\ 6}$,P=0.933)(图 3F)。

2.4　细胞因子水平分析

细胞因子水平方面,回输前及回输后 1、3、6 个月白细胞介素(interleukin, IL)-2($P_{前\ vs.\ 1}$=0.016、$P_{1\ vs.\ 3}$=0.067、$P_{3\ vs.\ 6}$=0.016)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)($P_{前\ vs.\ 1}$=0.055、$P_{1\ vs.\ 3}$=0.049、$P_{3\ vs.\ 6}$=0.055)、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)($P_{前\ vs.\ 1}$=0.032、$P_{1\ vs.\ 3}$=0.051、$P_{3\ vs.\ 6}$=0.044)水平持续上升,其中 1 至 3 个月 IL-2 水平(P=0.067)及 IFN-γ水平(P=0.051)有上升趋势,但未达到统计学显著(图 4A、B、C);IL-4($P_{前\ vs.\ 1}$=0.011、$P_{1\ vs.\ 3}$=0.044、$P_{3\ vs.\ 6}$=0.009)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)($P_{前\ vs.\ 1}$=0.046、$P_{1\ vs.\ 3}$=0.096、$P_{3\ vs.\ 6}$=0.05)水平持续下降,其中 TGF-β 水平在 1 到 3 个月有下降趋势,但未达到统计学差异($P_{1\ vs.\ 3}$=0.096)(图 4D、E);IL-10水平于回输后 1 个月降至最低($P_{前\ vs.\ 1}$=0.029),后于 6 个月内缓慢升至回输前水平($P_{前\ vs.\ 6}$>0.999)(图 4F)。

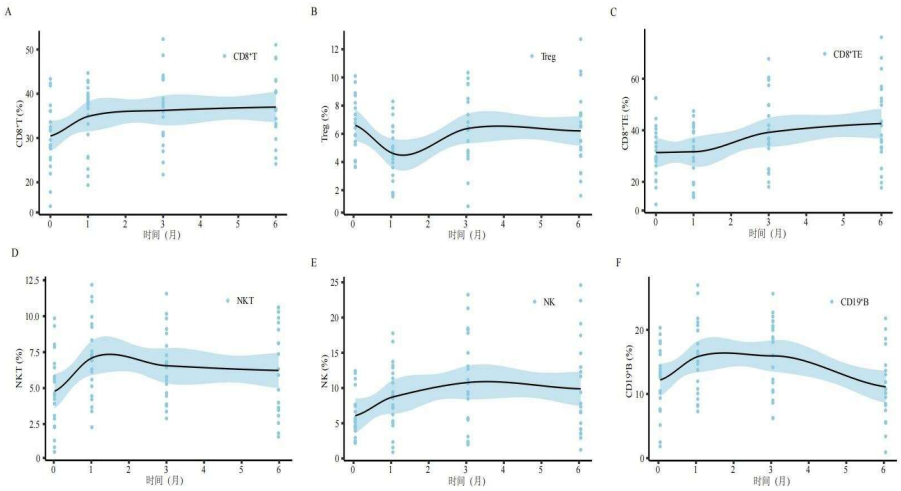


图 3　脐带血回输前及回输后 1、3、6 个月免疫细胞功能变化。A:CD8⁺T 细胞;B:Treg 细胞;C:CD8⁺TEM 细胞;D:NK/T 细胞;E:NK 细胞;F:CD19⁺B 细胞。TEM:效应记忆 T 细胞;NK:自然杀伤。

Figure 3　Changes in immune cell function before and at 1, 3, and 6 months after umbilical cord blood transfusion. A: CD8⁺T cell; B: Treg cell; C: CD8⁺TEM cell; D: NK/T cell; E: NK cell; F: CD19⁺B cell. TEM: effector memory T cells; NK: natural killer.

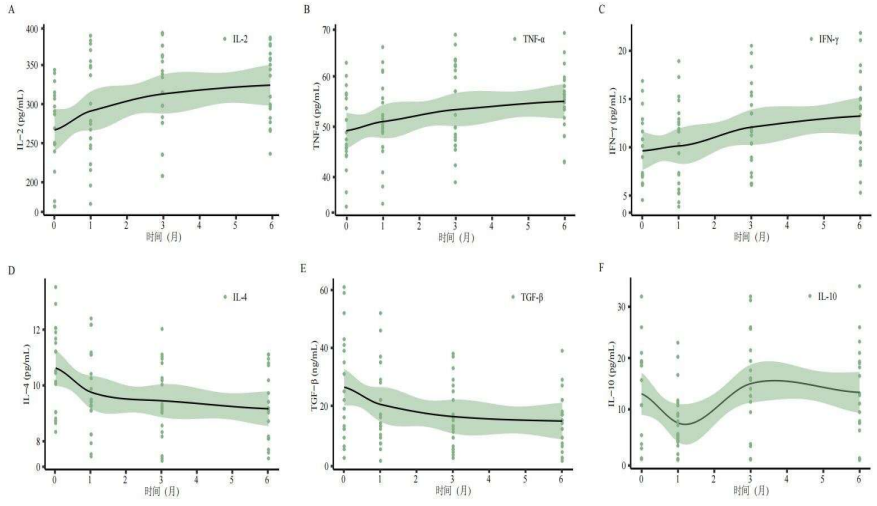


图 4　脐带血回输前及回输后 1、3、6 个月细胞因子水平变化。A:IL-2;B:TNF-α;C:IFN-γ;D:IL-4;E:TGF-β;F:IL-10。IL:白细胞介素;TNF-α:肿瘤坏死因子-α;IFN-γ:干扰素-γ;TGF-β:转化生长因子-β。

Figure 4　Changes in cytokine levels before reinfusion and at 1, 3, and 6 months after umbilical cord blood transfusion. A: IL-2; B: TNF-α; C: IFN-γ; D: IL-4; E: TGF-β; F: IL-10. IL: interleukin; TNF-α: tumor necrosis factor-α; IFN-γ: interferon-γ; TGF-β: transforming growth factor-β.

3 讨论

老年 R/R MN 患者不仅富集多种预后不良的表观遗传学伴随基因突变，还伴有 T 细胞介导的细胞毒性受抑、免疫检查点或共抑制受体改变等免疫微环境不利特征。遗传学异常与免疫微环境重塑共同驱动该类疾病的发生与耐药。UCB 输注不但能够提供造血干/祖细胞及间充质干细胞支持造血，有利于患者骨髓功能的恢复，其富含的免疫细胞可能产生积极的抗白血病作用[4-5]。

既往文献研究[4]表明，维奈克拉联合阿扎胞苷方案对老年 R/R MN 患者复发后再诱导缓解率不足 30%，1 年中位 OS 不足 50%。本研究发现 VA 后 UCB 输注方案的患者有 3 例(27.27%)在治疗后达到了 CR，截止到随访时间，4 例(36.36%)仍然存活。本研究还发现患者中性粒细胞、血红蛋白及血小板恢复的中位时间分别为 23、29、24 d，较文献[5,7]报道明显缩短，体现了 UCB 输注辅助造血重建的重要作用，证明该方案对老年 R/R MN 患者有一定疗效。

NK 及 NK/T 细胞通过直接杀伤、抗体介导的细胞毒性以及细胞因子分泌等机制发挥杀伤作用[6-10]。NK 细胞作为先天免疫系统中主要产生 IFN-γ 的细胞，在成熟早期阶段对细胞刺激做出反应。多项研究[11-15]已证实造血干/祖细胞中的 NK 细胞具有抗白血病作用。临床研究表明，使用供者 NK 细胞治疗 AML 患者可延长远期无病生存期(disease-free survival，DFS)。Allo-HSCT 后 NK 细胞的快速恢复与预后改善相关，而 NK 功能受损可能导致复发。杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin like receptor，KIR)是介导自我耐受、抗肿瘤和抗感染的主要受体之一。当目标受体白血病细胞上主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex，MHC)-Ⅰ的表达下降时，供体 NK 细胞表达的抑制性 KIR 无法附着于其上产生抑制性信号[16]。故供者 NK 细胞的杀伤功能被激活，溶解剩余的受体白血病细胞[17-19]。Foley 等[20]设计的造血干/祖细胞模型，证实高 KIR 受体表达的 NK 细胞在被 K562 靶细胞刺激后，分泌较高比例的IFN-γ。根据之前的研究[17]，白血病微移植(microtransplantation，MST)小鼠模型中 MST 后IFN-γ释放增加，表明 IFN-γ与抗白血病效应呈正相关。

本研究中，UCB 回输后 1 个月内 Treg 细胞数量减低，$CD8^+$效应记忆 T 细胞，尤其是 NK 和 NK/T 细胞活性增强，可减少因免疫耐受诱导的肿瘤细胞逃逸，同时直接杀伤肿瘤细胞；UCB 回输后 180 d 内，IL-10、IL-4、TGF-β 等免疫抑制因子减低；IL-2、TNF-β，尤其是 IFN-γ 的增加可能通过增强 NK 介导的细胞毒性，增强免疫细胞抗肿瘤效应，减缓疾病进展速度和治疗相关死亡，延长患者生存时间。

本研究的局限性如下：(1)本研究因病例较少，难以排除随机误差对结果的干扰，从而导致研究结论的可靠性受限。病例较少时，无法进行有效的亚组分层分析，难以证明免疫功能恢复的规律。(2)基于该文章为小样本探索研究，缺乏化疗及造血干细胞移植等对照组研究，难以区分 UCB 输注效应与化疗效应。因此还需要纳入更多的样本，并进行更长的随访以验证本文结论。(3)前期小样本探索性研究中，因未进行多重比较校正，易因多次统计检验放大假阳性风险。后续前瞻性研究针对性采用多重比较校正方法，控制错误概率，提升结论可靠性。

综上，UCB 输注对 R/R MN 患者免疫微环境具有良性调节作用，去甲基化药物的联合应用辅助 UCB 输注的抗肿瘤效应，或可成为改善该类患者生存、提高治疗疗效的新方法。

参考文献

1 Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, *et al*. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN[J]. Blood, 2022, 140(12):1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867.

2 Sekeres MA, Kim N, DeZern AE, *et al*. Considerations for drug development in myelodysplastic syndromes[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(14):2573-2579. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-3348.

3 Zhu T, Wang L, Jiang H, *et al*. Efficacy and safety of cladribine, low-dose cytarabine and venetoclax in newly diagnosed and relapsed/refractory acute myeloid leukemia: results of a single center study[J]. Ann Hematol, 2025, 104(5):2745-2753. doi:10.1007/s00277-025-06389-9.

4 Lai CE, Leahy TP, Turner AJ, *et al*. Effectiveness of olutasidenib versus ivosidenib in patients with mutated isocitrate

dehydrogenase 1 acute myeloid leukemia who are relapsed or refractory to venetoclax: the 2102-HEM-101 trial versus a US electronic health record-based external control arm[J]. Leuk Lymphoma,2025,66(10):1821-1832. doi:10.1080/10428194.2025.2514894.

5 Wang J, Li X, Liu P, *et al.* A phase 2 pilot study of umbilical cord blood infusion as an adjuvant consolidation therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):358. doi:10.1038/s41392-024-02065-y.

6 Biswas BK, Guru SA, Sumi MP, *et al.* Natural killer cells expanded and preactivated exhibit enhanced antitumor activity against different tumor cells *in vitro*[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(6):1595-1605. doi:10.31557/APJCP.2020.21.6.1595.

7 Quek L, Ferguson P, Metzner M, *et al.* Mutational analysis of disease relapse in patients allografted for acute myeloid leukemia[J]. Blood Adv, 2016, 1(3):193-204. doi:10.1182/bloodadvances.2016000760.

8 Bornhäuser M, Schliemann C, Schetelig J, *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation *vs.* standard consolidation chemotherapy in patients with intermediate-risk acute myeloid leukemia: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2023, 9(4):519-526. doi:10.1001/jamaoncol.2022.7605.

9 Ustun C, Le-Rademacher J, Wang HL, *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation compared to chemotherapy consolidation in older acute myeloid leukemia (AML) patients 60-75 years in first complete remission (CR1): an alliance (A151509), SWOG, ECOG-ACRIN, and CIBMTR study[J]. Leukemia, 2019, 33(11):2599-2609. doi:10.1038/s41375-019-0477-x.

10 Zeiser R, Vago L. Mechanisms of immune escape after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Blood, 2019, 133(12):1290-1297. doi:10.1182/blood-2018-10-846824.

11 Toffalori C, Zito L, Gambacorta V, *et al.* Immune signature drives leukemia escape and relapse after hematopoietic cell transplantation[J]. Nat Med, 2019, 25(4):603-611. doi:10.1038/s41591-019-0400-z.

12 Vago L, Perna SK, Zanussi M, *et al.* Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation[J]. N Engl J Med,2009,361(5):478-488. doi:10.1056/NEJMoa0811036.

13 Peccatori J, Forcina A, Clerici D, *et al.* Sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis promotes the in vivo expansion of regulatory T cells and permits peripheral blood stem cell transplantation from haploidentical donors[J]. Leukemia, 2015, 29(2):396-405. doi:10.1038/leu.2014.180.

14 Kharfan-Dabaja MA, Reljic T, Yassine F, *et al.* Efficacy of a second allogeneic hematopoietic cell transplant in relapsed acute myeloid leukemia: results of a systematic review and *meta*-analysis[J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28(11): 767.e1. doi:10.1016/j.jtct.2022.08.008.

15 Lu Y, Zhang JP, Zhao YL, *et al.* Prognostic factors of second hematopoietic allogeneic stem cell transplantation among hematological malignancy patients relapsed after first hematopoietic stem cell transplantation: a single center study[J]. Front Immunol, 2023, 13:1066748. doi:10.3389/fimmu.2022.1066748.

16 Kharfan-Dabaja MA, Labopin M, Brissot E, *et al.* Second allogeneic haematopoietic cell transplantation using HLA-matched unrelated versus T-cell replete haploidentical donor and survival in relapsed acute myeloid leukaemia[J]. Br J Haematol, 2021, 193(3):592-601. doi:10.1111/bjh.17426.

17 Wang L, Du F, Wang H, *et al.* Cooperation of $CD4^+$ T cells and $CD8^+$ T cells and release of IFN-γ are critical for antileukemia responses of recipient mice treated by microtransplantation[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2):1532-1537. doi:10.3892/etm.2017.5541.

18 Yun HD, Varma A, Hussain MJ, *et al.* Clinical relevance of immunobiology in umbilical cord blood transplantation[J]. J Clin Med, 2019, 8(11):1968. doi:10.3390/jcm8111968.

19 Natural killer cells recruit dendritic cells to promote antitumor immunity[J]. Cancer Discov, 2018, 8(4):385. doi:10.1158/2159-8290.CD-RW2018-030.

20 Foley B, Cooley S, Verneris MR, *et al.* NK cell education after allogeneic transplantation: dissociation between recovery of cytokine-producing and cytotoxic functions[J]. Blood, 2011, 118(10):2784-2792. doi:10.1182/blood-2011-04-347070.

(责任编辑:张跃)