

脓毒症患者发生血小板减少的危险因素及其对临床结局的影响^{*}

首都医科大学附属复兴医院 廖秋霞 席修明^{*}, 北京 100038

摘要 目的:探讨脓毒症患者发生血小板减少的危险因素及其对临床结局的影响。方法:采用单中心回顾性收集脓毒症患者的病历资料,根据血小板计数分为血小板减少组($<150 \times 10^9/L$)和血小板正常组($\geq 150 \times 10^9/L$),比较2组各临床指标,采用logistics回归分析,分析血小板减少的危险因素。结果:共纳入324例脓毒症患者,其中100例(30.9%)发生感染性休克,111(34.3%)例发生血小板减少。血小板减少组与血小板正常组比较,病情更重,序贯器官功能衰竭评估(SOFA)评分分值更高;脓毒症休克发生率、入院输血发生率、ICU死亡率、住院死亡率更高;血乳酸、肌酐、白细胞计数、降钙素原水平更高;活化凝血酶原时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)延长,纤维蛋白原(Fib)水平降低,D二聚体升高($P < 0.05$)。采用多因素logistic回归分析发现,乳酸水平增高、SOFA评分增高是脓毒症相关血小板减少的独立危险因素。年龄增大、连续性肾脏替代治疗(CRRT)病史、急性肾损伤病史、有创机械通气病史、SOFA评分增高、血小板计数下降幅度 $>40\%$ 是ICU脓毒症患者死亡的独立危险因素。结论:脓毒症相关血小板减少的独立危险因素是乳酸水平增高、SOFA评分增高。血小板减少、血小板计数大幅度下降均预示着脓毒症患者不良的临床结局。

关键词 脓毒症; 血小板减少; 危险因素; 临床结局

中图分类号 R515.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200412

Risk factors for thrombocytopenia in sepsis patients and their impact on clinical outcome LIAO qiu-xia, XI xiu-ming^{*}. Fuxing Hospital Capital Medical University, Beijing 100038, China

Abstract Objective: To investigate the risk factors of thrombocytopenia in sepsis patients and their influence on clinical outcome. Methods: Patients were divided into thrombocytopenia group ($<150 \times 10^9/L$) and normal thrombocyte group ($\geq 150 \times 10^9/L$) according to their medical records collected by single center retrospective study. We compared the differences of indicators between the two groups. Logistics regression analysis was used to analyze risk factors for thrombocytopenia. Results: Of the total of 324 sepsis patients, 100(30.9%) had septic shock and 111(34.3%) had thrombocytopenia. Compared with the normal thrombocyte group, the thrombocytopenia group, had more severely ill, higher SOFA score; higher incidence rate on septic shock; higher transfusion rate in hospital, ICU mortality and in-hospital mortality, as well as higher lactic acid, creatinine, white blood cell count and calcitoninogen level; longer activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time(PT); higher D-dimer and lower fibrinogen (Fib) ($P < 0.05$). We found that higher lactic acid level and SOFA score were independent risk factors for sepsis related thrombocytopenia. Advanced age, CRRT, acute kidney injury history, invasive mechanical ventilation, increased SOFA score, and decreased thrombocyte count by more than 40% were independent death risk factors for sepsis patients in ICU. Conclusions: Higher lactic acid level and SOFA score were independent risk factors for sepsis related thrombocytopenia. Thrombocytopenia, especially a significant decrease in thrombocyte count tends to predict poor prognosis in sepsis patients.

Key words Sepsis; Thrombocytopenia; Risk factors; Clinical outcome

脓毒症常合并血小板减少,其发生率在29.8%~55.0%^[1~4]。其机制多样,如病原体产生的毒素抑制骨髓的造血功能,导致血小板生成减少;弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)和免疫相关机制导致血小板消耗和破坏增加;出血、血液稀释也导致血小板减少^[5,6]。血小板参

与促进免疫反应和凝血反应的激活,血小板计数减少与预后不良有关^[7]。本文探讨脓毒症患者发生血小板减少的危险因素及其对临床结局的影响。

资料与方法

一般资料 采用单中心回顾性研究方法,纳入2014年1月1日~2018年12月31日入住首都医科大学附属复兴医院ICU年龄 ≥ 18 岁,入组当天确

^{*}基金项目:国家科技支撑计划(No:2012BA111B05)

^{*}通信作者:席修明, E-mail: xxm2937@163.com.

诊为脓毒症的患者,对于多次入住 ICU 的患者,只收集第一次的数据。排除标准:①入住 ICU < 24 h;②有血液系统疾病、肝硬化失代偿期、脾切除。本研究经医院伦理委员会(2013FXHEC-KY018)批准。

方法 共纳入 324 例脓毒症患者,平均年龄 84(77,88)岁,其中男性 206 例(63.4%)。100 例(30.9%)患者发生脓毒症休克。根据是否血小板计数 $< 150 \times 10^9/L$ ^[8],分为血小板减少组(111 例)和血小板正常组(213 例)。收集患者病历资料,包括性别、年龄、基础疾病、感染部位、病原菌等;记录发生脓毒症第 1 天血小板计数、血小板平均容积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、血小板比积(PCT%)、白细胞计数、降钙素原、活化凝血酶原时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体、肌酐、乳酸水平;分析计算诊断脓毒症第 1 天序贯器官功能衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、脓毒症休克发生率、ICU 死亡率、住院死亡率、住 ICU 时间和住院时间。回顾患者在诊断脓毒症 1 周前使用抗凝药物、抗血小板等药物使用史。

相关定义 脓毒症定义是指感染引起的宿主反应失调导致器官功能障碍。器官功能障碍是指感染引起的 SOFA 总分急性改变 ≥ 2 分^[9]。感染性休克是指确诊脓毒症并伴有持续性低血压,即使接受充分的容量复苏治疗,仍需要升压药维持 MAP ≥ 65 mmHg,且血乳酸 > 2 mmol/L(18 mg/dL)^[9]。

统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计学软件,符

合正态分布的连续变量用($\bar{x} \pm s$)表示,2 组比较采用 *t* 检验。偏态分布的用中位数(四分位数间距)表示,采用 Mann-Whitney U 检验。对于分类变量用频数和率表示, χ^2 检验或 Fisher 精确试验。采用单因素分析,将($P < 0.1$)的变量及有重要意义的变量纳入多因素 logistics 回归分析中,找出脓毒症血小板减少相关危险因素和脓毒症患者死亡的危险因素,记录 OR 值和 95% CI,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

基线特征 住院期间死亡 186 例(57.4%),111 例(34.3%)发生血小板减少,182 例(56.2%)患者发生革兰阴性(G^-)杆菌感染, G^- 杆菌是最常见的感染菌。290 例(89.5%)患者发生肺部感染,肺部感染是最主要的感染部位。

与血小板正常组比较,血小板减少组患者腹腔感染发生率高($P = 0.007$),而肺部感染、泌尿系感染发生率低($P < 0.05$);病情更重,SOFA 评分更高($P = 0.000$)、脓毒症休克发生率更高($P = 0.006$)。2 组患者在诊断脓毒症前抗凝、抗血小板等药物使用史、恶性肿瘤、慢性肾功能不全、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)等病史差异均无统计学意义,见表 1。

实验室检查 与血小板正常组比较,血小板减少组患者发生脓毒症第 1 天血小板平均体积(MPV)、血小板体积分布宽度(PDW)增大,血小板比积(PCT%)较小,APTT、PT 明显延长,纤维蛋白原

表 1 2 组脓毒症患者基线特征

组别	例	年龄(岁)	性别[例(%)]		基础疾病[例(%)]		
			男	女	恶性肿瘤	慢性肾功能不全	CRRT 病史
血小板 $< 150 \times 10^9/L$	111	84(77,88)	71(64.0)	40(36.0)	12(10.8)	23(20.7)	2(1.8)
血小板 $\geq 150 \times 10^9/L$	213	84(78,88)*	135(63.4)*	78(36.6)*	22(10.3)*	39(18.3)*	4(1.9)*
总体	324	84(77,88)	206(63.6)	118(36.4)	34(10.5)	62(19.1)	6(1.8)
组别	例	感染部位[例(%)]			感染菌[例(%)]		
		肺部感染	泌尿系感染	腹腔感染	革兰阳性球菌	革兰阴性杆菌	真菌感染
血小板 $< 150 \times 10^9/L$	111	92(82.9)	6(5.4)	19(17.3)	43(38.7)	58(52.3)	25(22.5)
血小板 $\geq 150 \times 10^9/L$	213	198(93.0)*	29(13.6)*	16(7.5)*	79(37.1)	124(58.2)	59(27.7)
总体	324	290(89.5)	35(10.8)	35(10.8)	122(37.7)	182(56.2)	84(25.9)
组别	例	SOFA 评分	感染性休克[例(%)]		使用抗凝药物[例(%)]		使用抗血小板药物[例(%)]
血小板 $< 150 \times 10^9/L$	111	10(7,13)	45(40.5)		18(16.2)		24(21.6)
血小板 $\geq 150 \times 10^9/L$	213	7(5,10)*	55(25.8)*		40(18.8)		46(21.6)
总体	324	8(5,11)	100(30.9)		58(17.9)		70(21.6)

注:与血小板 $< 150 \times 10^9/L$ 组比较,* $P < 0.05$

降低,D-二聚体明显升高,白细胞计数、降钙素原、肌酐、乳酸明显升高($P < 0.05$),见表 2。

主要结局指标 与血小板正常组比较,血小板减少组 ICU 死亡率增高(64.9% vs 49.8%, $P = 0.010$),住院死亡率增高($P = 0.008$),住 ICU 时间更短($P = 0.018$)。2 组住院时间差异无统计学意义,见表 3。

血小板减少的危险因素 多因素 logistic 回归分析表明乳酸水平、SOFA 评分增高均是脓毒症相关血小板减少的独立危险因素,见表 4。

脓毒症患者死亡的危险因素 多因素 logistic 回归分析表明年龄增大、CRRT 病史、急性肾损伤、有创机械通气、SOFA 评分、血小板计数下降幅度 $> 40\%$ 是脓毒症患者死亡的独立危险因素,表 5。

讨 论

脓毒症是 ICU 患者死亡的主要原因之一。感染菌释放内毒素或间接与血浆蛋白结合形成复合物,使血小板活化。活化的血小板促进白细胞、血小板和内皮细胞之间的聚集,提高了白细胞吞噬作用和中性粒细胞外陷阱(NETs)形成^[10]。血小板也能直接介导吞噬功能,能够内化细菌和病毒,在小鼠模型中血小板减少和宿主的防御功能受损相关^[8]。

本研究发现血小板减少组患者病情往往更重,SOFA 评分更高,感染性休克发生率、住院死亡率更高,这与多项研究结果相一致^[11,12]。Kahn 等^[13]研究证明血小板减少降低了血小板-中性粒细胞复合物的形成和中性粒细胞活化,导致急性链球菌感染

表 2 2 组脓毒症患者实验室检查

[M(P25,P75)]

组别	例	PLT($\times 10^9/L$)	MPV(fl)	PDW(fl)	PCT(%)
血小板 $< 150 \times 10^9/L$	111	102.0(70,126)	10.9(9.3,12)	16.3(14.6,17.9)	0.10(0.08,0.13)
血小板 $\geq 150 \times 10^9/L$	213	228.0(191,283.5)*	9.8(8.5,10.8)*	15.8(11.5,16.6)*	0.21(0.18,0.26)*
总体	324	190.5(125,246.7)	10.1(8.8,11.1)	16.0(12.2,16.9)	0.18(0.11,0.23)
组别	例	APTT(s)	PT(s)	FBG(g/L)	D-二聚体(mg/L)
血小板 $< 150 \times 10^9/L$	111	43.7(32.0,59.0)	15.0(13.3,18.9)	2.9(2.3,4.2)	5.4(2.9,14.8)
血小板 $\geq 150 \times 10^9/L$	213	35.8(29.0,43.4)*	14.0(13.0,16.0)*	3.8(3.1,4.6)*	3.6(2.0,7.9)*
总体	324	37.0(30.0,49.0)	14.0(13.0,17.0)	3.6(2.8,4.4)	3.9(2.3,9.2)
组别	例	白细胞($\times 10^9/L$)	降钙素原($\mu g/L$)	肌酐($\mu mol/L$)	乳酸(mmol/L)
血小板 $< 150 \times 10^9/L$	111	13.4(10.2,18.7)	1.8(0.50,10.7)	121.5(76.8,201.8)	2.3(1.4,5.5)
血小板 $\geq 150 \times 10^9/L$	213	10.4(7.34,15.0)*	0.93(0.29,6.15)*	94(61,158)*	1.8(1.2,3.2)*
总体	324	12.7(9.0,17.6)	1.13(0.34,6.64)	105(64,172)	2.0(1.3,3.7)

注:与血小板 $< 150 \times 10^9/L$ 组比较,* $P < 0.05$

表 3 2 组脓毒症患者的结局指标

组别	例	ICU 死亡率[例(%)]	住院死亡率[例(%)]	住 ICU 时间(d)	住院时间(d)
血小板 $< 150 \times 10^9/L$	111	72(64.9)	75(67.6)	10.0(4,19)	17(7,30)
血小板 $\geq 150 \times 10^9/L$	213	106(49.8)*	111(52.1)*	14.0(7,22)*	21(12,29.5)
总体	324	178(54.9)	186(57.4)	12.5(6,21)	20(11,29.8)

注:与血小板 $< 150 \times 10^9/L$ 组比较,* $P < 0.05$

表 4 脓毒症患者血小板减少的危险因素

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
感染性休克	1.959(1.203~3.189)	0.007	*	*
肌酐	1.002(1~1.005)	0.028	*	*
乳酸	1.116(1.038~1.201)	0.003	1.11(1.015~1.213)	0.021
白细胞计数	0.937(0.902~0.975)	0.001	0.906(0.866~0.947)	0.000
降钙素原	1.01(1~1.02)	0.040	*	*
SOFA 评分	1.224(1.14~1.313)	0.000	1.212(1.123~1.309)	0.0

注:*是指采用多因素 logistics 回归分析向后逐步法,感染性休克、肌酐、降钙素原等被剔除

表 5 脓毒症患者死亡的危险因素

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
年龄	1.032(1.011 ~ 1.053)	0.002	1.037(1.012 ~ 1.062)	0.003
CRRT 病史	4.497(2.468 ~ 8.194)	0.000	2.224(1.107 ~ 4.465)	0.025
感染性休克	2.321(1.4 ~ 3.864)	0.001	*	*
急性肾损伤	5.853(3.598 ~ 9.521)	0.000	3.477(2.003 ~ 6.034)	0.000
有创机械通气	22.567(2.942 ~ 172.996)	0.003	12.626(1.427 ~ 108.278)	0.021
入院输血史	2.385(1.453 ~ 3.913)	0.001	*	*
乳酸	1.116(1.029 ~ 1.21)	0.008	*	*
SOFA 评分	1.198(1.119 ~ 1.282)	0.000	1.128(1.043 ~ 1.220)	0.003
血小板计数 $< 150 \times 10^9/L$	1.914(1.185 ~ 3.093)	0.008	*	*
血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$	2.427(1.262 ~ 4.667)	0.008	*	*
血小板计数下降 30%	1.95(1.053 ~ 3.612)	0.034	*	*
血小板计数下降 40%	4.494(1.512 ~ 13.36)	0.007	3.683(1.102 ~ 12.312)	0.034

注: * 是指采用多因素 logistics 回归分析向后逐步法, 感染性休克、入院输血史、乳酸、血小板计数 $< 150 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 、血小板计数下降 30% 等被剔除

小鼠模型的细菌感染加重和扩散。血小板减少组病情加重可能与该原因相关。此外, 本研究还发现血小板减少患者住 ICU 时间更短。Thiery-Antier 等^[1]使用 Kaplan-Meier 生存曲线评估显示脓毒症血小板减少患者 28 d 生存率比血小板正常者低, 且发现脓毒症血小板减少组患者住 ICU 时间、住院时间比血小板正常组更短, 与本研究结果相同。考虑研究人群大部分为内科患者, 且为高龄脓毒症患者, 基础情况差、病情严重, 血小板减少患者死亡率明显升高, 患者存活时间短, 所以住 ICU 时间更短。

本研究通过多因素 logistic 回归分析表明, SOFA 评分、乳酸增高是脓毒症相关血小板减少的独立危险因素, 与研究^[11,14,15]结果基本一致。SOFA 评分常用于评价 ICU 患者多器官功能障碍的工具, 通常 SOFA 评分越高, 脓毒症患者病情越重^[16]。Innocenti 等^[17]研究表明较高的乳酸水平与脓毒症患者的死亡率增加有关。考虑 SOFA 评分和乳酸水平增高均反应脓毒症患者病情加重, 从而引起血小板减少。

本研究还发现血小板减少组 APTT、PT 明显延长, Fib 降低, D-二聚体、白细胞、降钙素原明显升高, 这与 Claushuis 等的研究结果相一致^[2]。这可能与脓毒症中激活的血小板有促炎和促凝作用有关^[5], 活化的血小板通过粘附于皮下组织, 促进了白细胞、血小板、内皮细胞的聚集, 导致血液高凝, 微血栓形成, 血小板进一步消耗, 进展成 DIC, 各器官功能衰竭, 凝血系统损伤^[10,18]。

脓毒症患者发生血小板减少或血小板计数大幅

度下降与死亡率密切相关^[15,19~21]。本研究通过单因素分析发现血小板计数 $< 150 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 、血小板计数下降 30%、血小板计数下降幅度 $> 40\%$ 是脓毒症患者死亡的危险因素。多因素分析发现血小板计数下降 40% 是脓毒症患者死亡独立危险因素, 考虑患者病情是不断变化的, 与单次测量相比, 连续测量血小板, 观察其变化趋势, 对脓毒症患者预后判断更有价值。

综上所述, 脓毒症血小板减少和血小板变化能评估脓毒症患者的病情, 未来需要更多的大样本、多中心的研究进一步验证。

参考文献

- Nadjeida TA, Binquet C, Vinault S, et al. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock [J]. Crit Care Med, 2016, 44 (4): 764-772.
- Claushuis TAM, Van Vught LA, Scicluna BP, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients [J]. Blood, 2016, 127 (24): 3062-3072.
- Koyama K, Katayama S, Muroi T, et al. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis [J]. PLoS One, 2018, 13 (1): e0192064.
- Alexandre B, Keyvan R, Florence B, et al. Mechanisms of thrombocytopenia during septic shock: a multiplex cluster analysis of endogenous sepsis mediators [J]. Shock, 2018, 49 (6): 641-648.
- Antoine D, Sebastien L, Julien V, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients [J]. Ann Intensive Care, 2017, 7 (1): 115-132.
- Thachil J, Theodore EW. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients [J]. Brit J Haematol, 2017, 177 (1): 27-38.
- Vardon-Boune F, Ruiz S, Gratacap MP, et al. Platelets Are Critical Key Players in Sepsis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (14): 3494-3506.
- Larkin CM, Santos-Martinez MJ, Ryan T, et al. Sepsis-associated

- thrombocytopenia[J]. *Thromb Res*, 2016, 141(3):11-16.
- 9 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
 - 10 Luca P, Jonathan Paul A, Jonathan B, et al. Understanding platelet dysfunction in sepsis[J]. *Intens Care Med*, 2016, 42(4):583-586.
 - 11 Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, et al. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome[J]. *J Intensive Care*, 2013, 1(1):1-10.
 - 12 Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, et al. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors[J]. *J Crit Care*, 2005, 20(4):348-353.
 - 13 Kahn F, Hurley S, Shannon O, et al. Platelets promote bacterial dissemination in a mouse model of streptococcal sepsis[J]. *Microbes Infect*, 2013, 15(10-11):669-676.
 - 14 Sharma B, Sharma M, Majumder M, et al. Thrombocytopenia in septic shock patients-a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome[J]. *Anaesth Intens Care*, 2007, 35(6):874-880.
 - 15 Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, et al. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection[J]. *Heart Lung*, 2010, 39(1):21-26.
 - 16 Francesca I, Camilla T, Chiara D, et al. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities and parameters of sepsis severity[J]. *Intern Emerg Med*, 2018, 13(3):405-412.
 - 17 Innocenti F, Meo F, Giacomelli I, et al. Prognostic value of serial lactate levels in septic patients with and without shock[J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(8):1321-1330.
 - 18 Levi Marcel. Platelets in Critical Illness[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(3):252-257.
 - 19 Burunsuzoglu B, Salturk C, Karakurt Z, et al. Thrombocytopenia: a risk factor of Mortality for patients with sepsis in the intensive care Unit[J]. *Turk Thorac J*, 2016, 17(1):7-14.
 - 20 Moreau D, Timsit JF, Vesin A, et al. Platelet count decline an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays[J]. *Chest*, 2007, 131(6):1735-1741.
 - 21 潘思梦, 刘玉静, 贺黄裕, 等. 血小板相对变化度与脓毒症患者病情严重程度及预后的关系[J]. *中国临床医学*, 2017, 24(2):286-289.

(2019-10-15 收稿 2020-05-15 修回)

(上接第 309 页)

髓预处理后出现的全身血管内皮损伤,与随后出现的植入前综合征相重叠,造成严重的多脏器功能损伤。此外预处理期间出现的败血症也是不利因素之一。

本研究中顺利植活的 15 例患者主要以 CMV 血症为主要移植后并发症, GVHD 表现轻微, 胃肠道 GVHD 表现多为恶心、厌食, 均未出现肝脏 GVHD。

脐血干细胞具有强大的生命力,对于体重偏大的患者单份脐血干细胞移植同样可以顺利植入,获得血液学重建。移植前骨髓中原始细胞比例仍然是复发的主要影响因素。对于骨髓原始细胞比例高,伴/不伴有髓外病灶的高危难治患者, PES 是移植相关死亡的重要原因,需要尽量延长预处理时间,避免溶瘤综合征与 PES 重叠。

参考文献

- 1 Annalisa R, Myriam L, Maria PS, et al. Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using a myeloablative conditioning regimen[J]. *Haematologica*, 2014, 99(9):1509-1515.
- 2 褚先登, 陈二玲, 朱小玉, 等. 非血缘脐血移植挽救治疗难治复发成人急性白血病的疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(2):105-109.
- 3 Zimin Sun, Huilan Liu, Chenhui Luo, et al. Better outcomes of modified myeloablative conditioning without antithymocyte globulin versus myeloablative conditioning in cord blood transplantation for hematological malignancies: A retrospective (development) and a prospective (validation) study[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(3):699-708.
- 4 Mehta RS, Di Stasi A, Andersson BS, et al. The development of a myeloablative, reduced-toxicity, conditioning regimen for cord blood transplantation[J]. *Clinical lymphoma myeloma & leukemia*, 2014, 14(1):1-5.
- 5 Doris M, Ponce, Mary E, et al. In vivo T-cell depletion with myeloablative regimens on outcomes after cord blood transplantation for acute lymphoblastic leukemia in children[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(12):2173-2179.
- 6 Lindemans CA, Chiesa R, Amrolia PJ, et al. Impact of thymoglobulin prior to pediatric unrelated umbilical cord blood transplantation on immune reconstitution and clinical outcome[J]. *Blood*, 2014, 123(1):126-132.
- 7 Pascal L, Mohty M, Ruggeri A. Impact of rabbit ATG-containing myeloablative conditioning regimens on outcome of patients undergoing unrelated single-unit cord blood transplantation for hematological malignancies[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(1):45-50.
- 8 Lee YH, Rah WJ. Pre-engraftment syndrome: clinical significance and pathophysiology[J]. *Blood Res*, 2016, 51(3):152-154.
- 9 John E, Wagner Jr, Mary Eapen, et al. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(18):1685-1694.
- 10 Gardiner CM, Meara AO, Reen DJ, et al. Differential cytotoxicity of cord blood and bone marrow-derived natural killer cells[J]. *Blood*, 1998, 91(1):207-213.
- 11 Kotlylo PK, Baenzinger JC, Yoder MC, et al. Rapid analysis of lymphocyte subsets in cord blood[J]. *Am J Clin Pathol*, 1990, 93(2):263-266.

(2020-05-21 收稿 2020-07-02 修回)