



姜尔烈, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向为造血干细胞移植基础与临床, 包括移植物抗宿主病的免疫机制、免疫耐受和骨髓造血微环境研究等。中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组副组长, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会委员, 造血干细胞移植与细胞治疗学组副组长, 中国医疗保健国际交流促进会血液学分会委员, 中国老年医学会血液学分会移植感染学术工作委员会委员。天津市血液与再生医学学会副理事长, 天津市抗衰老学会血液病学专业委员会常务委员, 天津市医学会、中西医结合学会血液学分会委员, 天津市医师协会血液内科医师分会委员, 天津市医学会器官移植学分会委员。现担任《中华血液学杂志》、《中国综合临床》、《白血病·淋巴瘤》、《中国感染控制杂志》编委。主持、完成多项国家级课题。



庞爱明, 主任医师, 硕士生导师。现为中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)造血干细胞移植中心主任医师, 主要研究方向为造血干细胞移植基础与临床, 包括移植后植入功能不良、移植后血小板减少、移植相关出凝血并发症等。中国抗癌协会医学伦理专业委员会青年委员、天津市血液与再生医学会理事、北京癌症防治学会止血与血栓专业委员会常委、北京肿瘤学会临床用血专业委员会委员、天津市抗衰老学会心身医学专业委员会委员。Frontier in Medicine-Hematology编委、《生理科学进展》审稿人。主持多项国家级、市级重点课题。

自体造血干细胞移植治疗急性白血病: 历史传承、体系建设与优化

曹佳欣 庞爱明* 姜尔烈*

(中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020)

摘要 自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT)是急性白血病(acute leukemia, AL)缓解后治疗的重要方法, 尤其是对首次完全缓解(first complete remission, CR1)的低危、中危急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML), 复发后再次完全缓解(CR2)的急性早幼粒白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)及费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, Ph⁺ ALL)的患者而言, ASCT具有良好的临床疗效。微小残留疾病(minimal residual disease, MRD)状态、预处理方案、移植后维持治疗等因素

收稿日期: 2021-11-05 接受日期: 2021-12-06

天津市自然科学基金(批准号: 20JCZDJC00410)、中国医学科学院医学与健康科技创新工程(批准号: 2016-12M-1-017、2019-12M-1-006)和国家自然科学基金(批准号: 82170217、82070192、81670171、82070193、81421002)资助的课题

*通讯作者。Tel: 022-23909163, E-mail: pangaiming@ihcams.ac.cn; Tel: 022-23909163, E-mail: jiangierlie@ihcams.ac.cn

Received: November 5, 2021 Accepted: December 6, 2021

This work was supported by Tianjin Nature Science Foundation (Grant No.20JCZDJC00410), CAMS initiative for Innovative Medicines (Grant No.2016-12M-1-017, 2019-12M-1-006), and National Nature Science Foundation of China (Grant No.82170217, 82070192, 81670171, 82070193, 81421002)

*Corresponding authors. Tel: +86-22-23909163, E-mail: pangaiming@ihcams.ac.cn; Tel: +86-22-23909163, E-mail: jiangierlie@ihcams.ac.cn

与ASCT后的疾病预后密切相关。中国医学科学院血液病医院实施了中国第一例ASCT,并结合基础与临床研究逐渐形成和不断完善了ASCT治疗AL的诊疗体系,取得了良好的临床疗效。该文从造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)维持与再生的机制和调控因素等ASCT基础理论、ASCT治疗AL适应症及疗效等方面对ASCT治疗AL的历史传承及诊疗体系的建设与优化进行综述,以期促进ASCT治疗AL的诊疗策略完善与发展,从而进一步改善AL患者的预后。

关键词 自体造血干细胞移植;急性白血病;造血干细胞

Treatment of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia: Historical Inheritance, System Construction and Optimization

CAO Jiabin, PANG Aiming*, JIANG Erlie*

(State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College., Tianjin 300020, China)

Abstract ASCT (autologous hematopoietic stem cell transplantation) is one of important post-remission treatments for AL (acute leukemia), especially in patients with low or moderate risk AML (acute myeloid leukemia) with CR1 (first complete remission), APL (acute promyelocytic leukemia) with CR2 (relapse and complete remission) or Ph⁺ ALL (Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia). Meanwhile, MRD (minimal residual disease) status, conditioning regimens, maintenance treatment after transplantation and other factors are closely related to the prognosis of the diseases after ASCT. This article reviews the mechanisms and regulatory factors of the maintenance and self-renewal of HSCs (hematopoietic stem cells). Besides, the research shares the diagnosis and treatment system and evaluation methods of ASCT established by the Institute of Hematology of the Chinese Academy of Medical Sciences and the Hematological Disease Hospital in order to promote the development and standardization of diagnosis and treatment strategies of ASCT in the treatment of AL, so as to improve the prognosis of patients with AL to the greatest extent.

Keywords autologous hematopoietic stem cell transplantation; acute leukemia; hematopoietic stem cells

1976年, GORIN教授^[1]率先应用ASCT救治一例AML患者,开创了ASCT治疗AL的先河。1986年,中国医学科学院血液病医院严文伟教授^[2]实施了中国第一例ASCT治疗AML,并获得成功。由此,我国ASCT治疗AL的诊疗体系从无到有,逐步建立,并在后续的30余年里从基础到临床不断发展完善,形成了较为完善的ASCT治疗AL诊疗体系,并被评为中国医学科学院建院60周年十大科技成就之一。

1 ASCT的基础理论

1961至1963年间, TILL等^[3]和BECKER等^[4]首先在移植小鼠的脾脏中观察到集落形成单位,随即定义了功能性造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)。在传统的造血分化树模型中,造血干细胞位于顶端,能分化为共同淋巴祖细胞(common lym-

phoid progenitor, CLP)和共同髓系祖细胞(common myeloid progenitor, CMP),从而产生各种血细胞类型^[5], 构建造血系统,为罹患恶性造血系统疾病的患者提供再生医学(移植)治疗的可能^[6]。

1.1 HSCs自我更新能力

HSCs具有自我更新(self-renewal)、多向分化(multi-lineage differentiation)、凋亡(apoptosis)、静息状态(resting mode)和运输(trafficking)的能力,被称为“SMART”模型,能维持干细胞内稳态。在经典理论中, HSCs有两种截然不同的自我更新机制:非对称分裂和对称分裂。在稳态条件下, HSCs以非对称分裂为主,但仍保留着对称分裂的能力,能在必要时恢复损伤的干细胞库^[7],这是干细胞移植后造血重建的基础。

HSCs自我更新受内源性和外源性调控。内源

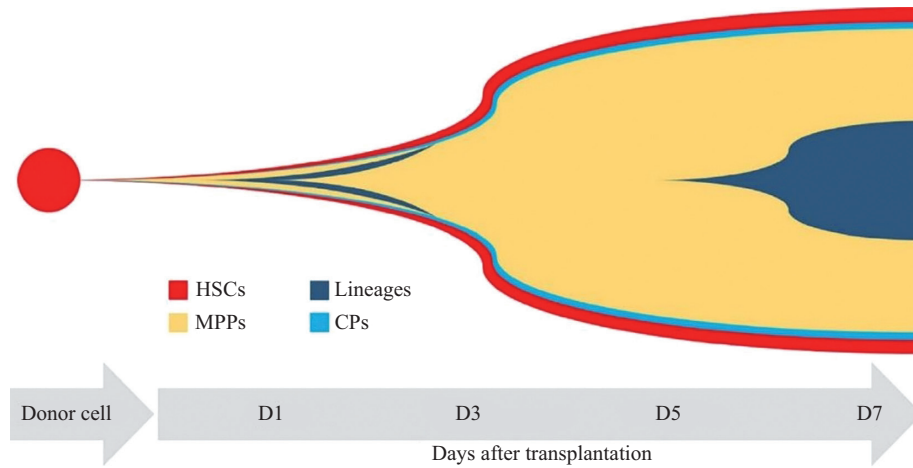


图1 HSCs移植早期供体干细胞的自我更新与分化(根据参考文献[16]修改)

Fig.1 Self-renewal and differentiation of donor stem cells in the early stage of HSCs transplantation (modified from reference [16])

性调控包括经典的信号通路(如Notch和Wnt信号通路)和关键的转录调控因子(如FoxO和HoxB4)^[8]。一些非编码RNA基因的敲除也会阻碍造血重建^[9]。而外源性调控主要在于HSCs所处的微环境,即骨髓(bone marrow, BM)生态位,主要由细胞及其分泌的细胞因子和代谢产物组成。DIMASCIO等^[10]发现,骨髓脂肪细胞能通过分泌生长因子促进造血干细胞增殖。体外研究表明,高水平的血小板生成素(thrombopoietin, TPO)结合低水平的干细胞因子(stem cell factor, SCF)和纤维连接蛋白(fibronectin, FN)可促进功能性小鼠造血干细胞的扩增^[11]。代谢产物活性氧(reactive oxygen species, ROS)则通过直接作用于受体骨髓微环境来调节HSCs的自我更新^[12]。

1.2 移植后供体HSCs的生物学行为

HSCs经静脉回输后通过外周循环归巢至骨髓干细胞壁龛,并对BM微环境中细胞因子等作出应答。SDF-1 α /CXCR4信号传导在诱导干细胞归巢中至关重要,前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)^[13]、1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)^[14]等能通过调控该信号途径促进HSCs归巢,另外,某些胞外核苷酸(如ATP、UTP),某些离子(如Ca²⁺、H⁺)也能促进HSCs归巢。

借助单细胞测序技术,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)董芳^[15]率先描述了干细胞移植后供体HSCs于受体骨髓归巢并增殖、分化甚至重建造血系统的过程(图1)。研究者发现归巢后供体HSCs的转录组立即发生改变(第1天),但直到第7天才观察到供体HSCs的扩增。移植

早期的供体HSCs快速下调自我更新相关基因组,反而在早期阶段通过转录程序迅速表达出多能祖细胞(multipotent progenitors, MPPs)和谱系定向祖细胞(committed progenitors, CPs)的基因特征,同时伴有少量巨核/红系(megakaryocyte-erythrocytes, MEs)和髓系前体细胞(granulocyte-monocyte-macrophages, GMs)出现。后期,供体来源细胞中残存的HSCs主要为tHSC1和tHSC2:移植后的tHSC1与稳态下tHSC1相比细胞周期更加静息,分化潜能下降,处于一种“reserved HSC”状态;而tHSC2在移植后细胞周期比稳态下更加活跃,向髓系、巨核/红系的分化潜能增强,处于一种“primed HSC”状态^[15]。

HSCs的初始归巢和增殖分化极大地影响了造血干细胞移植预后,对供体HSCs回输后的生物学行为及相关调控因素的探究对临床成功进行骨髓移植具有重要指导意义。

2 ASCT治疗AL的适应症

如今,随着异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)的广泛应用,选择ASCT的成人AL患者逐渐减少,但ASCT仍作为一种缓解后AL的有效治疗手段被学者认可。大量研究评估了接受ASCT治疗的AL患者的预后,总的来说,在低、中危AML,以及MRD-的ALL,包括Ph⁺ ALL中,大多数学者得出相似结论:ASCT有优于化疗且相近于allo-HSCT的总生存(overall survival, OS)率和无复发生存时间(recurrence-free survival time, RFS),同时具有不受

供体限制、不发生移植物抗宿主病(graft versus host disease, GvHD)、免疫系统恢复快等优势。

2.1 AML

在一项早期的前瞻性随机研究中, 共计纳入343例应用柔红霉素和阿糖胞苷诱导化疗后CR的AML患者, 其中144例患者匹配有HLA同胞全相合供体, 因而分配至异基因骨髓移植组; 其他患者随机分配至ASCT组(95例)或大剂量阿糖胞苷和柔红霉素的强化化疗组(104例)^[18]。结果显示, ASCT组复发率低于化疗组, 而治疗相关死亡率(treatment-related mortality, TRM)低于allo-HSCT组。随后, 另一项前瞻性的3期临床试验^[19]评估了258例接受ASCT与259例CR1接受强化化疗患者的预后。结果进一步证实, ASCT相较于化疗显著减低了复发风险并改善无白血病生存(leukemia free survival, LFS)率。后来, 随着技术进步和对AML认识深入, AML依据诊断时的细胞和分子遗传学异常预后等级被划分为低危、中危和高危三组。YEGIN等^[20]报道了101例无HLA匹配同胞供者的具有良好和中等预后风险的CR1期AML患者, 随机接受ASCT或以阿糖胞苷为主的强化化疗治疗。结果显示, 与化疗组患者相比, ASCT组患者移植后LFS率、OS率均明显高于化疗组, 尽管后者无统计学意义(79.2%比38.8%, $P=0.054$), 中位随访915(30~4 470)天, 提示ASCT治疗CR1期低、中危AML(非APL)患者时疗效优于强化化疗。

相较于allo-HSCT, 利用ASCT巩固治疗的不足在于缺乏移植物抗白血病效应以及回输干细胞中可能存在白血病患者污染, 进而导致较高的复发率(recurrence rate, RR)^[21], 然而综合考虑allo-HSCT的非复发死亡率(non-relapse mortality, NRM), 多项研究观察到两者OS率相近。GORIN等^[22]对比了373例ASCT和335例无关供体全相合allo-HSCT的CR1期AML(非APL)患者, 其中低危组多因素分析显示: ASCT组NRM低(HR: 4, $P=0.01$)而OS率更好(HR: 2.08, $P=0.04$)。1型中危组多因素分析示: ASCT组LFS率(HR: 0.36, $P<10^{-5}$)和OS(HR: 0.53, $P=0.01$)均较低。而2型中危组两者无明显区别。MIZUTANI等^[23]的一项回顾性研究, 包括350例遗传学正常的CR1的AML, 其中177例ASCT和173例无关供者allo-HSCT, 显示ASCT在低危组NRM更低, OS率更优, 而在中危1组中, allo-HSCT的LFS率、OS率更好。在中危2组两组OS率、LFS率相近, ASCT较低的NRM

弥补了较高的复发风险。

对于一些特殊核型或基因突变的AML, ASCT也是可供选择的巩固治疗方案。SCHLENK等^[24]的研究显示, 就治疗伴*CEBPA*双突变AML CR1期患者的疗效而言, ASCT与allo-HSCT的DFS率、OS率无显著性差异, 且两组的5年DFS率均优于联合化疗(60%比32%, 73%比32%, $P<0.001$)。而*RUNX1-RUNX1T1* AML即AML伴t(8;21)往往提示预后良好, 但若同时伴有*C-KIT*突变则提示不利于预后。CHO等^[25]进行回顾性分析, 纳入了112例接受allo-HSCT和54例接受ASCT治疗的*C-KIT*突变伴*RUNX1-RUNX1T1*的AML患者, 结果显示, 在无D816V *KIT*突变的MRD-的患者中, ASCT疗效优于allo-HSCT, 而在有D816V *KIT*突变的MRD-患者中则相反。随着靶向*RUNX1-RUNX1T1*的小分子药物出现^[26], 该类型AML也许会出现新的联合治疗方案。除此之外, *FLT3-ITD*基因突变往往也提示较差的预后, 而无*FLT3-ITD*突变时, *NPM1*突变则与相对良好预后相关, SHOUVAL等^[27]回顾性分析欧洲骨髓移植登记处(EBMTR) 2000年至2014年间收录的405例接受ASCT的中等细胞遗传学风险的AML患者, 评估*FLT3-ITD*和*NPM1*突变是否对ASCT疗效产生影响, 结果显示, *FLT3-ITD*^{neg}/*NPM1*^{mut}亚型患者移植后5年OS率和RR分别为74%和35%, 而其他亚型的OS率和RR则低于48%和超过57%。因此认为, 具有中等风险细胞遗传学和*FLT3-ITD*^{neg}/*NPM1*^{mut}的AML患者在CR1期进行ASCT可以获得良好的疗效。

总的来说, 就预后良好或中等的CR1期AML(非APL)而言, ASCT和allo-HSCT的OS率和RFS相近, 均好于强化化疗。但上述研究并未提及allo-HSCT引起的急慢性移植物抗宿主病(GvHD)等对患者生活质量的潜在影响。而且, 考虑到无关供者和半倍体移植的住院负担和支持治疗带来的困难, ASCT仍是低危AML患者的首选治疗方案, 也为中危患者提供了可靠的选择。在一些特殊核型或基因突变的AML中, 如*CEBPA*双突变、*FLT3-ITD/NPM1*基因突变、伴t(8;21)或inv(16)但不具有*C-KIT*突变的CR1期AML, ASCT也有着较高的地位。此外, 随着全反式维甲酸(ATRA)和砷剂(ATO)诱导方案的应用, APL已高度可愈, 对于首次复发后再次获得分子学缓解的APL患者, 应优先选择ASCT巩固治疗, 这也被广泛接受^[28]。

2.2 ALL

成人ALL的ASCT也是研究焦点。我们的数据^[29]显示,经诱导治疗以及4疗程以上早期强化巩固治疗的CR1期ALL患者,ASCT相较化疗是更好的缓解后治疗方案,ASCT组3~5年的LFS率和OS率更高,尽管这在第一年时不显著。申昱妍等^[30]则分析了50例接受ASCT和56例接受allo-HSCT的MRD-患者(包括CR1、CR2),以对比ALL中ASCT和allo-HSCT患者的结局。两组的3年OS率和LFS率并无显著差别,表明ASCT对MRD-的ALL患者的疗效尚可。另一项研究纳入了159例CR的ALL患者,相较于单倍体移植(haplo-HSCT)组,ASCT组患者具有更低的NRM和较好的OS率(2年NRM,3%比30%, $P<10^{-5}$;2年OS率,66%比40%, $P=0.010$),而2年LFS率、RR无显著区别^[31]。进一步分析提示,CR1的Ph⁺ ALL患者能从ASCT中获益:ASCT组及haplo-HSCT组的2年LFS率、OS率以及NRM分别为60%比26%($P=0.005$),76%比26%($P=0.001$),4%比43%($P<0.001$)。这表明ASCT是CR1标危ALL和Ph⁺ ALL的有效治疗手段。

高危的ALL患者不适合ASCT。我们的一项观察性研究^[32]显示,与标危B-ALL患者相比,Ph⁺的高危B-ALL患者的OS率和LFS率显著降低(3年OS率:46.1%比77.6%, $P=0.007$;3年LFS率:39.1%比76.3%, $P=0.001$)。移植前MRD+ (MRD $\geq 0.01\%$)也提示更差的预后,需要进行allo-HSCT。然而,高危并不是ASCT的绝对禁忌症。随着移植前纯化和移植后维持治疗的发展,ASCT的预后进一步得到改善。因此,对于缺乏供体的CR患者,ASCT联合移植前纯化和维持治疗可以作为一种有效的替代治疗。吕梦楠等^[33]比较了ASCT和MSD-HSCT在Ph⁺ ALL患者中的3年OS率、LFS率、NRM,发现两组无明显区别。他们还得出在3月内完全缓解(complete molecular response within 3 months, s3CMR)且持续缓解的患者中,两组也无显著差异,而对未获得s3CMR的患者而言,ASCT组的3年RR显著高于MSD-HSCT组。

因此,ASCT是Ph⁺ ALL患者的可靠选择,在移植前持续s3CMR患者应优先选择。

3 ASCT疗效的影响因素

为了提升ASCT疗效水平,学者们不断探究接受ASCT患者预后的影响因素,年龄、MRD、预处理方案、维持治疗、移植前CD34⁺细胞的数量等

均被证实与ASCT的疗效密切相关,据此,ASCT治疗AL的诊疗策略得以不断改进,从而改善患者预后。

3.1 移植前MRD水平

AL患者移植前MRD水平决定患者是否适合于实施ASCT,是移植后OS率、RFS的独立影响因素。我们的数据显示,在CR1接受ASCT的AML患者中,首次巩固化疗后MRD水平是3年OS率(83.1%比19.0%, $P=0.006$)和无病生存(disease free survival, DFS)率(73.9%比14.2%, $P=0.049$)的独立预后因素^[34]。研究还表明,ASCT和allo-HSCT在低、中危风险MRD-的患者中DFS率相近($P=0.270$),但ASCT组复发风险较高。此外,一项关于ASCT治疗成人ALL后MRD水平的研究显示,高危免疫表型(如pro-B, pro-T, pre-T, mature T)MRD+患者的比例显著高于MRD-患者(34.6%比14.5%, $P=0.038$),MRD+和高危免疫表型是影响患者LFS的危险因素(HR=3.986, 95% CI 1.813-8.764, $P=0.001$; HR=2.981, 95% CI 1.373-6.473, $P=0.006$)^[35]。因此,我们认为ASCT不能改善MRD+患者较差的预后,却是持续MRD-患者的可选方案。

综上所述,检测AL患者移植前体内和采集的干细胞的MRD水平十分重要,MRD-患者进行ASCT才能获得最佳疗效,也能有效地减少ASCT后白血病的复发。

3.2 预处理方案

白消安/环磷酰胺(Bu/Cy)和全身照射/环磷酰胺(TBI/Cy)是两种应用最广泛的移植前预处理方案。为加强预处理方案抗白血病作用,降低ASCT后RR,新的预处理方案不断被尝试。LEMOLI团队^[36]首次报告了应用白消安/美法仑(Bu/Mel)作为预处理方案。2017年,GORIN等^[37]比较分析了EBMT数据库中853例CR1期AML接受ASCT的患者。共纳入Bu/Cy组596例,Bu/Mel组257例,中位随访分别为44.2月(1.08~127.80月)和50.33月(1.57~124.46月),研究显示,Bu/Mel组患者拥有更低的RR(39.5%比52%, $P=0.003$),更好的LFS率(55.4%比44.6%, $P=0.005$),更好的OS率(73.8%比63%, $P=0.0007$),而两组NRM相似($P=0.66$)。在随后的研究中,他们分析了1649例细胞遗传学异常的AML患者^[38],在低危组中进一步证实了上述结论,而非低危组中Bu/Cy与Bu/Mel的5年RR(50%比47%)、LFS率(45%比48%)和OS率(56%比60%)无显著性差异。由此可见,Bu/Mel是一种可行的AML患者

ASCT前预处理方案。此外, IDA联合白消安(I-Bu)也是一种可行的尝试。HONG等^[39]回顾性分析了32例CR1期应用I-Bu预处理方案并完成ASCT的AML患者, 其中, 31名患者实现了造血重建; 中位随访30个月时, 24名患者仍存活, 20名患者持续CR; 2年RR为40%。

在ALL中, 将TBI/Cy作为移植前预处理方案, 数据显示其RR低于Bu/Cy而LFS高于Bu/Cy, 提示TBI在ALL患者ASCT中尤为必要^[40]。在我们的一项研究中^[41], 应用两种经典预处理方案的基础上加用氟达拉滨(Flu 30 mg/m²/d×3 d)和阿糖胞苷(Ara-c 2 g/m²/d×3 d)治疗27例接受ASCT患者。除1例早期死亡外, 其余患者均成功造血重建。中性粒细胞和血小板重建的中位时间分别为11(9~19)天和16(10~55)天。4年总RR为38.8%, TRM为9.3%, DFS率为60.8%。因此, 对所有接受ASCT的患者来说, 经Flu/Ara-c预处理的改良标准方案也是一种有效和安全的方法。

总之, TBI/Cy或Bu/Cy仍是目前应用最广泛的两种经典预处理方案。而TBI在ALL患者接受ASCT前的预处理中尤为重要。在经典预处理方案中加入Flu/Ara-c的改良方案也被证实是一种安全有效的治疗方法。

3.3 ASCT后的维持治疗

复发是急性白血病, 尤其是ASCT患者治疗失败的主要原因, 因此ASCT后的维持治疗十分必要。目前, ASCT后维持治疗主要应用于ALL患者, 本中心的维持治疗方案通常包括维持化疗和免疫治疗(包括白细胞介素-2和干扰素- α)^[29,32,42-43]。此外, 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)也被用于Ph⁺ ALL患者的维持方案^[42]。王荷花等^[44]对1987年7月至2002年12月在本中心接受ASCT治疗的36例患者进行了分析, 其中11例单用VP方案(长春新碱2 mg/d, 第1、8天; 泼尼松30~40 mg/d, 第1~14天)和MM方案(6-巯基嘌呤50~100 mg/d, 第1~14天; 甲氨蝶呤20~40 mg/d, 第1、8天)交替维持化疗, 5例接受间歇性白细胞介素-2(IL-2 200 000~400 000U/d, 第1~7天)免疫治疗, 8例接受化疗联合IL-2维持治疗。最后, 接受维持治疗的24名患者中有2名发生了TRM, RR和3年DFS率分别为28.9%和55.7%。在后来的研究中, 我们将样本量扩大到70例ASCT患者, 其中52例患者在ASCT移植后接受维持化疗^[43]。两组的3年DFS率分别为55.12%和33.33%($P=0.050$)。POWLES等^[45]报告了77例接受ASCT的成人ALL患者, 随访10年, RR为42%, OS

率为53%, 提示ASCT后维持治疗能改善疗效, 这一发现与我们的数据相似。DOUBEK等^[46]还发现, 与单纯化疗相比, ASCT联合维持治疗改善了各风险分层的患者的OS率和DFS率。在AML患者中, ASCT后的维持治疗作用仍然不明确, 有研究尝试标准化疗方案, 但并未广泛应用。

据此, 我们推荐所有ASCT患者接受维持性化疗, 包括VP(长春新碱2 mg/d, 第1、8天; 泼尼松30~40 mg/d, 第1~14天)、MM(6-巯基嘌呤50~100 mg/d, 第1~14天; 甲氨蝶呤20~40 mg/d, 第1、8天)和免疫治疗(包括白细胞介素-2和干扰素- α)。TKI应纳入Ph⁺ ALL患者ASCT后两年的维持方案中。

3.4 干细胞动员

移植物中MNC/CD34⁺细胞的数量是影响ASCT后造血重建和预后的关键因素。CD34⁺细胞数过低($<2.0\times 10^6/\text{kg}$)不利于植入。VILLALION等^[47]对190例ASCT的影响因素进行分析, 发现输注CD34⁺细胞($>2.0\times 10^6/\text{kg}$)可明显缩短造血恢复时间。然而, CD34⁺细胞数过高($>7\times 10^6/\text{kg}$)与高RR有关, 这可能是因为移植物中残留白血病细胞^[48]。

因此, 移植物中CD34⁺细胞中位数应在 $2\sim 3\times 10^6/\text{kg}$ 为宜。

4 总结

HSCs具有的自我更新、多向分化能力, 为造血干细胞移植提供了可能。移植后干细胞归巢受多种物质直接或间接调控, 受此启发, 不断有新的尝试应用于干细胞的动员和归巢。体外扩增HSCs缺乏重大突破的主要原因在于难以模拟复杂的造血微环境^[1]。一方面, BM微环境中的细胞及其分泌的细胞因子、代谢产物均影响着干细胞的自我更新, 这对临床促进造血重建具有重大指导意义, 如TPO及其衍生物已被广泛应用于临床。另一方面, 目前几乎所有接受ASCT的患者移植前均需完成涉及强化化疗或TBI的预处理, 所引起的骨髓微环境受损、ROS稳态失衡等均会影响造血重建而不利于患者生存^[49]。此外, 最近的研究发现, 辐射诱导的旁路途径造成的供体HSCs直接的DNA损伤影响了造血重建^[50]。

在此, 我们基于本中心自1986年中国医学科学院严文伟教授完成国内首例急性白血病ASCT以来, 结合30余年国内外的数据和经验(表1), 分享在我院形成并优化的ASCT治疗AL的诊疗体系和理念(图

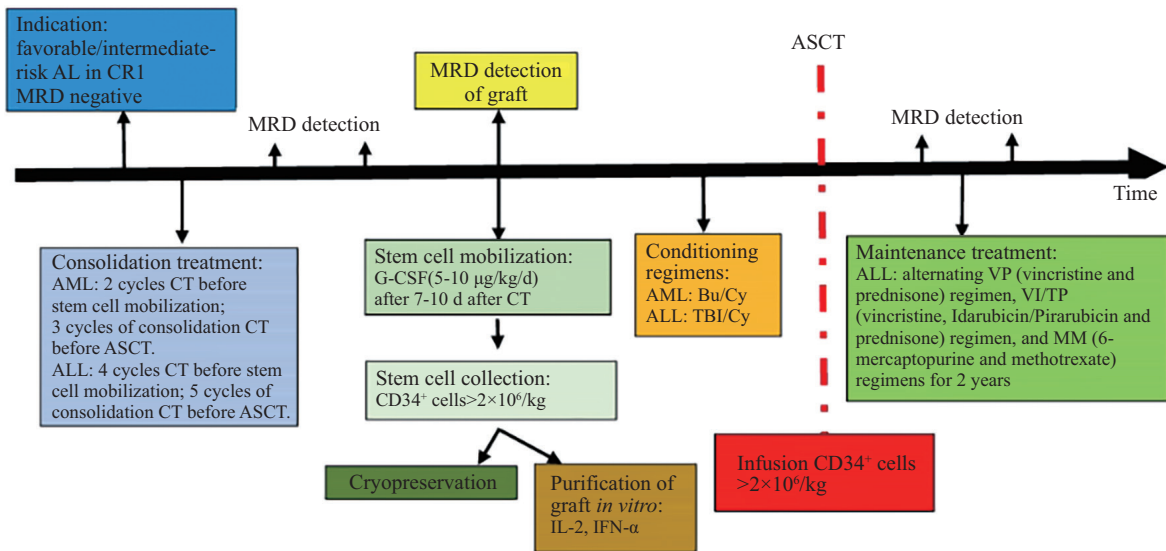
2)。数十年来, ASCT始终是AL患者CR后巩固治疗的重要手段。随着对AL细胞遗传学、分子生物学认识的深入, ASCT在AL中的适应症逐渐明晰。同时,

多项回顾性、前瞻性研究不断探究ASCT预后相关影响因素, 推动着更优的预处理方案、维持治疗方案、移植相关技术的出现。结合诱导及巩固化疗后

表1 ASCT发展过程中的里程碑式研究发现

Table 1 Important researches in the development of ASCT

时间 Time	研究者 Researcher	研究对象 Patients	研究内容 Research	结果 Results
1976	GORIN ^[1]	AML (n=1)	Performed the first ASCT for an AML patient	Pioneered the treatment of ASCT for AL
1970s	SANTOS		Started using Bu, Cy as conditioning regimens for bone marrow transplantation	
1986	YAN ^[2]	AUL (n=1), AML (n=2), ALL (n=1)	Performed the first ASCT in China	Relapsed (n=2), CR without chemotherapy (n=2) (median follow-up time: 5 months)
1986	REIFFERS ^[51]	ANLL (n=1)	Collected peripheral blood hemetopoietic cells after CR, then transfused thawed autologous leukocytes after treatment of etoposide/Cy/TBI	The time to reach $0.5 \times 10^9/L$ granulocytes and $50 \times 10^9/L$ platelets was 16 and 35 days
1995	ZITTOUN ^[17]	AML (n=343)	Randomly assigned patients who achieved CR to undergo ASCT (n=95), allo-HSCT (n=144) or a second course of intensive chemotherapy (n=104)	ASCT resulted in a better LFS than intensive consolidation.
2005	JIN ^[28]	ALL (n=74)	Compared patients undergoing ASCT (n=34) and intensive chemotherapy (n=40)	ASCT was a better post-remission option compared with chemotherapy The ASCT group had higher LFS and OS after 3 and 5 years
2015	SHEN ^[29]	ALL (n=106)	Compared the outcomes of MRD-patients receiving ASCT (n=50) and MRD-patients receiving allo-HSCT (n=56)	There was no significant difference between the two groups in the probability of 3-years OS (74.1% vs 55.1%) and LFS (63.7% vs 53.7%)
2017	GORIN ^[21]	ALL (n=708)	Compared the outcomes of patients receiving ASCT (n=373) and patients receiving MUD-HSCT (n=335)	ASCT had a lower NRM and a better OS in the favorable risk group, while MUD-HSCT was associated with a better LFS and OS in the intermediate-1 group. In the intermediate-2 group, the two groups showed similar OS and LFS



AL=acute leukemia; ALL=acute lymphoblastic leukemia; AML=acute myeloid leukemia; CR=complete remission; CT=chemotherapy; ASCT=autologous hematopoietic stem cell transplantation

图2 ASCT治疗AL的诊疗体系(根据参考文献[52]修改)

Fig.2 Treatment system of AL treated by ASCT (modified from reference [52])

MRD水平等所建立的预后评估系统,也将有助于患者治疗选择及评估预后。此外,随着新的方案如小剂量的自体HSCs回输联合化疗,以及一系列靶向药物或嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)免疫疗法的应用,以上疗法与ASCT相结合,是否可能获得好的预后犹未可知。ASCT在AL患者中的应用仍有巨大潜力,有诸多值得深入研究探索之处。

参考文献 (References)

- [1] GORIN N C, NAJMAN A, DUHAMEL G. Autologous bone-marrow transplantation in acute myelocytic leukaemia [J]. *Lancet*, 1977, 1(8020): 1050.
- [2] 严文伟, 徐肇明, 韩明哲, 等. 自身骨髓移植治疗急性白血病 [J]. *中华血液学杂志* (YAN W W, XU Z M, HAN M Z, et al. Autologous bone marrow transplantation. Preliminary report [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*), 1988, 9(10): 578-80.
- [3] BECKER A J, MC C E, TILL J E. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells [J]. *Nature*, 1963, doi: 10.1038/197452a0.
- [4] TILL J E, MC C E. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells [J]. *Radiat Res*, 1961, 14: 213-22.
- [5] REYA T, MORRISON S J, CLARKE M F, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells [J]. *Nature*, 2001, 414(6859): 105-11.
- [6] CHABANNON C, KUBALL J, BONDANZA A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: a platform for cellular therapies [J]. *Sci Transl Med*, 2018, doi: 10.1126/scitranslmed.aap9630.
- [7] CHENG Y, LUO H, IZZO F, et al. m(6)A RNA Methylation Maintains Hematopoietic Stem Cell Identity and Symmetric Commitment [J]. *Cell Rep*, 2019, 28(7): 1703-16.e6.
- [8] YUAN S, SUN G, ZHANG Y, et al. Understanding the “SMART” features of hematopoietic stem cells and beyond [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, doi: 10.1007/s11427-021-1961-1.
- [9] LUO M, JEONG M, SUN D, et al. Long non-coding RNAs control hematopoietic stem cell function [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(4): 426-38.
- [10] DIMASCIO L, VOERMANS C, UQOEZWA M, et al. Identification of adiponectin as a novel hemopoietic stem cell growth factor [J]. *J Immunol*, 2007, 178(6): 3511-20.
- [11] WILKINSON A C, ISHIDA R, KIKUCHI M, et al. Long-term *ex vivo* haematopoietic-stem-cell expansion allows nonconditioned transplantation [J]. *Nature*, 2019, 571(7763): 117-21.
- [12] HU L, ZHANG Y, MIAO W, et al. Reactive oxygen species and Nrf2: functional and transcriptional regulators of hematopoiesis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5153268.
- [13] HOGGATT J, SINGH P, SAMPATH J, et al. Prostaglandin E2 enhances hematopoietic stem cell homing, survival, and proliferation [J]. *Blood*, 2009, 113(22): 5444-55.
- [14] JUAREZ J G, HARUN N, THIEN M, et al. Sphingosine-1-phosphate facilitates trafficking of hematopoietic stem cells and their mobilization by CXCR4 antagonists in mice [J]. *Blood*, 2012, 119(3): 707-16.
- [15] DONG F, HAO S, ZHANG S, et al. Differentiation of transplanted haematopoietic stem cells tracked by single-cell transcriptomic analysis [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(6): 630-9.
- [16] NAKAMURA-ISHIZU A, AHMAD S A I, SUDA T. Bone marrow transplantation dynamics: when progenitor expansion prevails [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(11): 835-6.
- [17] KANATE A S, MAJHAIL N S, SAVANI B N, et al. Indications for hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy: guidelines from the american society for transplantation and cellular therapy [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(7): 1247-56.
- [18] ZITTOUN R A, MANDELLI F, WILLEMZE R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups [J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(4): 217-23.
- [19] VELLENGA E, VAN PUTTEN W, OSSENKOPPELE G J, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2011, 118(23): 6037-42.
- [20] YEGIN Z A, DIKYAR A, AYDIN KAYNAR L, et al. Comparison of post-remission strategies in acute myeloid leukemia: Autologous hematopoietic stem cell transplantation versus consolidation chemotherapy [J]. *Hematol Rep*, 2020, 12(3): 8380.
- [21] SHEN H, YU H, LIANG P H, et al. An acute negative bystander effect of gamma-irradiated recipients on transplanted hematopoietic stem cells [J]. *Blood*, 2012, 119(15): 3629-37.
- [22] GORIN N C, LABOPIN M, PABST T, et al. Unrelated matched versus autologous transplantation in adult patients with good and intermediate risk acute myelogenous leukemia in first molecular remission [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(12): 1318-23.
- [23] MIZUTANI M, TAKAMI A, HARA M, et al. Comparison of autologous and unrelated transplants for cytogenetically normal acute myelogenous leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(9): 1447-54.
- [24] SCHLENK R F, TASKESSEN E, VAN NORDEN Y, et al. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA [J]. *Blood*, 2013, 122(9): 1576-82.
- [25] CHO B S, MIN G J, PARK S S, et al. Prognostic impacts of D816V KIT mutation and peri-transplant RUNX1-RUNX1T1 MRD monitoring on acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 [J]. *Cancers*, 2021, doi: 10.3390/cancers13020336.
- [26] AL-HARBI S, ALJURF M, MOHTY M, et al. An update on the molecular pathogenesis and potential therapeutic targeting of AML with t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1 [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(1): 229-38.
- [27] SHOUVAL R, LABOPIN M, BOMZE D, et al. Risk stratification using FLT3 and NPM1 in acute myeloid leukemia patients autografted in first complete remission [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(12): 2244-53.
- [28] HOLTER CHAKRABARTY J L, RUBINGER M, LE-RADEMACHER J, et al. Autologous is superior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(7): 1021-5.
- [29] 靳凤艳, 邹德慧, 王国蓉, 等. 成人急性淋巴细胞白血病缓解

- 后化疗和自体造血干细胞移植疗效的比较[J]. 中华血液学杂志(JIN F Y, ZOU D H, WANG G R, et al. Comparison of the effectiveness of chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation as postremission treatment for adult acute lymphoblastic leukemia patients [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2005(11): 10-3.
- [30] 申昱妍, 陈书连, 杨栋林, 等. 成人急性淋巴细胞白血病自体造血干细胞移植疗效对比分析[J]. 中华血液学杂志(SHEN Y Y, CHEN S L, YANG D L, et al. Comparison of outcomes of adult acute lymphoblastic leukemia patients underwent autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2015, 36(3): 210-5.
- [31] CLAUDE GORIN N. Autologous stem cell transplantation versus alternative allogeneic donor transplants in adult acute leukemias [J]. *Semin Hematol*, 2016, 53(2): 103-10.
- [32] 丁喆, 韩明哲, 陈书连, 等. 86例成人Ph染色体阴性急性B淋巴细胞白血病自体造血干细胞移植疗效及微小残留病检测的临床意义[J]. 中华血液学杂志(DING Z, HAN M Z, CHEN S L, et al. Outcomes of adults with Ph-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia after autologous hematopoietic stem cell transplantation and the significance of minimal residual disease[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2015, 36(7): 587-92.
- [33] 吕梦楠, 姜尔烈, 何伟, 等. 自体与同胞全相合造血干细胞移植治疗Ph⁻急性淋巴细胞白血病的疗效比较[J]. 中华血液学杂志(LÜ M N, JIANG E L, HE Y, et al. Comparison of autologous versus matched sibling donor stem cell transplantation for patients with chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2020, 41(5): 373-8.
- [34] YAO J, ZHANG G, LIANG C, et al. Combination of cytogenetic classification and MRD status correlates with outcome of autologous versus allogeneic stem cell transplantation in adults with primary acute myeloid leukemia in first remission [J]. *Leuk Res*, 2017, 55: 97-104.
- [35] 黄走方, 许杰, 傅明伟, 等. 成人急性淋巴细胞白血病患者首疗程化疗结束时微小残留病检测对自体造血干细胞移植预后的意义[J]. 中华血液学杂志(HUANG Z F, XU J, FU M W, et al. The prognostic significance of minimal residual disease detection after first induction treatment in adult acute lymphoblastic leukemia patients treated with autologous stem cell transplantation[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2019, 2019(2): 105-10.
- [36] LEMOLI R M, D'ADDIO A, MAROTTA G, et al. BU/melphalan and auto-SCT in AML patients in first CR: a 'Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)' retrospective study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(4): 640-6.
- [37] GORIN N C, LABOPIN M, CZERW T, et al. Autologous stem cell transplantation for adult acute myelocytic leukemia in first remission-Better outcomes after busulfan and melphalan compared with busulfan and cyclophosphamide: A retrospective study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. *Cancer*, 2017, 123(5): 824-31.
- [38] GORIN N C, LABOPIN M, BLAISE D, et al. Optimizing the pretransplant regimen for autologous stem cell transplantation in acute myelogenous leukemia: better outcomes with busulfan and melphalan compared with busulfan and cyclophosphamide in high risk patients autografted in first complete remission: a study from the acute leukemia working party of the EBMT [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(7): 859-66.
- [39] HONG M, MIAO K R, ZHANG R, et al. High-dose idarubicin plus busulfan as conditioning regimen to autologous stem cell transplantation: promising post-remission therapy for acute myeloid leukemia in first complete remission [J]? *Med Oncol*, 2014, 31(6): 980.
- [40] RINGDEN O, LABOPIN M, TURA S, et al. A comparison of busulphan versus total body irradiation combined with cyclophosphamide as conditioning for autograft or allograft bone marrow transplantation in patients with acute leukaemia. Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. *Br J Haematol*, 1996, 93(3): 637-45.
- [41] 蔡小矜, 马巧玲, 王玫, 等. 用Flu和Ara-c的改良方案预处理后自体造血干细胞移植治疗急性白血病临床观察[J]. 生物医学工程与临床(CAI X J, MA Q L, WANG M, et al. Clinical study on autologous hematopoietic stem cells transplantation in acute leukemia after pretreated by modified regimen with fludarabine and cytarabine[J]. *Biomedical Engineering and Clinical Medicine*, 2010, 14(2): 146-50.
- [42] NISHIWAKI S, SUGIURA I, MIYATA Y, et al. Efficacy and safety of autologous peripheral blood stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a study protocol for a multicenter exploratory prospective study (Auto-Ph17 study) [J]. *Medicine*, 2017, 96(52): e9568.
- [43] 包宇实, 姜尔烈, 王玫, 等. 自体与异基因造血干细胞移植治疗114例成人急性淋巴细胞白血病长期随访分析[J]. 中国实验血液学杂志(BAO Y S, JIANG E L, WANG M, et al. Comparative analysis between autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in 114 adult patients with acute lymphoblastic leukemia in long-term follow-up [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2008, 16(6): 1325-9.
- [44] 王荷花, 冯四洲, 王玫, 等. 成人急性淋巴细胞白血病自体造血干细胞移植后的维持治疗[J]. 白血病淋巴瘤(WANG H H, FENG S Z, WANG M, et al. Maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Journal of Leukemia & Lymphoma*, 2005, 2005(2): 69-71.
- [45] POWLES R, SIROHI B, TRELEAVEN J, et al. The role of post-transplantation maintenance chemotherapy in improving the outcome of autotransplantation in adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2002, 100(5): 1641-7.
- [46] DOUBEK M, FOLBER F, KORISTEK Z, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia: still not out of fashion [J]. *Ann Hematol*, 2009, 88(9): 881-7.
- [47] VILLALON L, ODRIOZOLA J, LARANA J G, et al. Autologous peripheral blood progenitor cell transplantation with $<2 \times 10^6$ CD34⁺/kg: an analysis of variables concerning mobilisation and engraftment [J]. *Hematol J*, 2000, 1(6): 374-81.
- [48] HENGEVELD M, SUCIU S, CHELGOUM Y, et al. High numbers of mobilized CD34⁺ cells collected in AML in first remission are associated with high relapse risk irrespective of treatment with autologous peripheral blood SCT or autologous BMT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(3): 341-7.

- [49] KONG Y, HU Y, ZHANG X H, et al. Association between an impaired bone marrow vascular microenvironment and prolonged isolated thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(8): 1190-7.
- [50] HU L, YIN X, ZHANG Y, et al. Radiation-induced bystander effects impair transplanted human hematopoietic stem cells via oxidative DNA damage [J]. *Blood*, 2021, 137(24): 3339-50.
- [51] REIFFERS J, BERNARD P, DAVID B, et al. Successful autologous transplantation with peripheral blood hemopoietic cells in a patient with acute leukemia [J]. *Exp Hematol*, 1986, 14(4): 312-5.
- [52] PANG A, HUO Y, SHEN B, et al. Optimizing autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, doi: 10.1002/sctm.21-0176.