

DOI: 10.12037/YXQY.2024.09-08

# 自体造血干细胞移植治疗急性髓系白血病——理念与方案的创新

陈斌, 王涛 (山西医科大学第三医院, 山西白求恩医院 (山西医学科学院), 同济山西医院) 血液内科, 山西 太原 030032)

**【摘要】** 自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT) 是治疗急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 的有效手段, 尤其是对于首次完全缓解预后良好组、部分预后中等组的 AML、复发后再次完全缓解的急性早幼粒细胞白血病及某些特殊核型的 AML 患者。然而, 尽管 auto-HSCT 在这些情况下显示出显著的疗效, 但治疗过程中仍可能遇到诸多挑战和并发症, 这要求医疗团队不断探索和优化治疗策略以提高患者的治愈率和生活质量。基于此, 本文将综述 auto-HSCT 治疗 AML 的最新理念和方案, 以期为进一步优化该治疗方式提供潜在的策略。

**【关键词】** 急性髓系白血病; 自体造血干细胞移植; 治疗; 临床管理

## Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: innovations in concepts and protocols

Chen Bin, Wang Tao (Department of Hemopathology, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, Shanxi, China)

Corresponding author: Wang Tao, E-mail: wangtao99699@163.com

**【Abstract】** Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is an effective treatment for acute myeloid leukemia (AML), particularly for AML with good prognosis in first complete remission, some with partial intermediate prognosis, those with acute promyelocytic leukemia (APL) who achieve a second complete remission (CR2) after relapse, and patients with certain specific karyotypes of AML. However, although auto-HSCT have shown significant efficacy in these cases, many challenges and complications may still be encountered during the treatment, which requires medical teams to continuously explore and optimize treatment strategies to improve patients' cure rate and quality of life. Based on this, this article will review the latest concepts and protocols of auto-HSCT for AML, with the aim of providing potential strategies for further optimization of this treatment approach.

**【Keywords】** Acute myeloid leukemia; Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Therapy; Clinical management

**Fund Program:** Natural Science Foundation of Shanxi Province (202203021211070)

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种具有高度异质性和侵袭性的血液恶性肿瘤, 随着对白血病的细胞遗传学和分子生物学的深入, AML 的诊断分型更加精确, 同时充分揭示了其生物学特点和临床预后。据此将 AML 分为预后良好、预后中等及预后不良 3 个类型。研究显示, 自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT) 治疗预后良好、预后中等组 AML 患者可获得与异基因造血干细胞移植 (allogeneic hemato-

poietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 同等的疗效<sup>[1-2]</sup>。与 allo-HSCT 相比, auto-HSCT 避免了移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 的发生, 降低了移植相关并发症的风险<sup>[3]</sup>。然而, AML 的复杂性和异质性使得治疗方案的选择和优化变得尤为重要。近年来, 随着治疗理念和技术的不断发展, auto-HSCT 在 AML 治疗中的应用不断创新和优化。本文综述了 auto-HSCT 在 AML 治疗中的新理念 and 方案, 涵盖干细胞的采集与处理、预处理方案的优化、移植后的

基金项目: 山西省自然科学面上基金项目 (202203021211070)

通信作者: 王涛 E-mail: wangtao99699@163.com

监测与管理,旨在为 AML 患者提供更为有效的治疗选择,探讨未来研究方向与临床应用前景。

## 1 自体造血干细胞移植治疗急性髓系白血病的概述

### 1.1 干细胞动员与采集

近年来,干细胞采集技术取得了显著进展,极大地提高了 auto-HSCT 的成功率。外周血干细胞(peripheral blood stem cells, PBSCs)作为干细胞来源的主要优势在于中性粒细胞和血小板恢复时间比骨髓短,从而减少了感染、出血和住院的风险。传统的骨髓采集方法逐渐被 PBSCs 采集所取代,后者采用大剂量化疗联合动员剂如粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)来增加外周血中的干细胞数量。此外,新型动员剂如 CXCR4 拮抗剂 plerixafor 的引入进一步提高了干细胞的动员效率,特别是在那些对 G-CSF 反应不佳的患者中<sup>[4]</sup>。多种体外扩增造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)的方法,包括使用 Notch 配体 Delta1、NAD<sup>+</sup>增强剂烟酰胺核糖、StemRegenin-1 等化合物,这些方法在提高 HSCs 数量方面表现出潜力<sup>[5-7]</sup>。

采集的最低目标值是 CD34<sup>+</sup>细胞 $\geq 2 \times 10^6$ /kg,监测外周血 CD34<sup>+</sup>细胞的水平可以帮助预测采集效果,并对动员不佳的患者及时进行干预。此外,通过增加循环血量可以在一次采集中获得更多的 CD34<sup>+</sup>细胞数<sup>[8]</sup>。

### 1.2 细胞处理与质量控制

在采集完成后,HSCs 需要立即进行冷冻处理,通常将温度控制在 4℃,以确保细胞的活性。细胞冻存过程包括称重、体积计算、细胞计数、离心、加入冻存液以及程序性降温,最终将冻存袋转入液氮储存箱中<sup>[9]</sup>。在整个细胞处理过程中,质量控制是关键,涉及造血干细胞的数量、细胞活性以及冻存和复苏过程中的严格监控。医疗机构应将 auto-HSCT 项目纳入院内质量管理体系,明确组织架构、岗位职责,并进行定期审查<sup>[10]</sup>。

### 1.3 干细胞存储与复苏

HSCs 在采集后通过程控降温技术进行冻存,通常存储在液氮储存箱或-80℃的低温冰箱中。干细胞的复苏过程是在水浴箱中快速解冻(温度在

37~42℃之间),复苏后的细胞需要进行有核细胞计数、造血干细胞计数等检测,以确保细胞的数量和活性符合要求<sup>[9]</sup>。将复苏后的细胞放入消毒后的隔离包中,并准备输注给患者。整个操作过程中需要严格遵循无菌操作,监测生命体征,并及时处理可能的并发症<sup>[11]</sup>。

### 1.4 体外扩增干细胞的理念创新

Perry 等<sup>[12]</sup>的研究提供了一种创新的视角,即通过体外扩增 HSCs 来竞争并清除白血病干细胞(leukemia stem cells, LSCs),为实现自体移植后复发率的降低提供了可能的解决方案。该团队利用小鼠模型,研究了 PTEN/PI3K/Akt 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在 HSC 扩增中的免疫激活作用,发现通过特定的基因编辑和信号通路激活,可以显著促进 HSCs 的自我更新和增殖,同时抑制其分化,从而实现 HSCs 的体外扩增。这种扩增方式使小鼠模型的植入效率增加了百倍。此外,通过体外扩增系统有效分离正常 HSPCs 与 LSCs,并在扩增过程减少 LSCs 的比例,从而降低自体移植复发率。尽管这项研究目前仍处于前临床阶段,但对于 auto-HSCT 的理念创新提供了新思路,也为未来临床应用奠定了基础。

### 1.5 适应证的选择

auto-HSCT 在治疗首次完全缓解(first complete remission, CR1)的预后良好、中等组 AML 患者时,其疗效与 allo-HSCT 相近<sup>[13]</sup>。Yegian 等<sup>[2]</sup>报道在无人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)匹配同胞供者的 AML 患者中,auto-HSCT 组的无白血病生存(leukemia-free survival, LFS)率明显高于化疗组(43%比 4.8%, $P=0.008$ )。此外,对于特殊遗传学异常的 AML,如伴 t(8;21)或 inv(16)但不具有 C-Kit 突变的 CR1 期患者,auto-HSCT 显示出显著的疗效,5 年总生存(overall survival, OS)率达 84%~89%,无病生存(disease-free survival, DFS)率达 70.7%~82.5%<sup>[14-16]</sup>。对于伴 CEBPA 双突变的 AML 患者,Schlenk 等<sup>[17]</sup>的研究显示,与 allo-HSCT 相比,auto-HSCT 在 DFS 率和 OS 率上无显著差异,且此两组患者 DFS 率均优于传统化疗(60%比 73%比 32%, $P<0.001$ )。对于

FLT3-ITD/NPM1 基因突变的 AML, Ma 等<sup>[18]</sup> 的荟萃分析指出, HSCT 能降低复发率, 提高 OS 率和 DFS 率, auto-HSCT 与 allo-HSCT 在疗效上无显著差异。Shouval 等<sup>[19]</sup> 的分析中, FLT3-ITD<sup>neg</sup>/NPM1<sup>mut</sup> 亚型的 AML 患者 auto-HSCT 后 5 年 OS 率和复发率分别为 74% 和 35%, 凸显了 auto-HSCT 在这类患者中的治疗优势。

在首次复发后达到再次完全缓解 (second complete remission, CR2) 的急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 患者中, auto-HSCT 同样被推荐为优先治疗方案。Sanz 等<sup>[20]</sup> 的分析显示, 228 例 CR2 期 APL 患者接受 allo-HSCT 治疗的 2 年累积治疗相关死亡率 (treatment related mortality, TRM) 明显高于 auto-HSCT 患者 (17.3% 比 2.7%,  $P = 0.001$ ), 而 auto-HSCT 患者的 5 年 LFS 率和 OS 率均显著优于 allo-HSCT 患者。来自 EBMT 的研究显示<sup>[21]</sup>, APL-CR2 患者自体移植与异基因移植相比 OS 率、DFS 率、复发率、TRM 分别为 82% 与 64%、75% 与 55%、23% 与 28%、3% 与 17%。因此, 对于 APL-CR2 患者, 若骨髓检查 PML-RARA (-) 者, 可考虑进行 auto-HSCT; 若骨髓检查 PML-RARA (+) 者, 并有合适供者, 可考虑进行 allo-HSCT。

目前, 《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023年版)》<sup>[22]</sup> 推荐: auto-HSCT 可以作为 AML 预后良好和预后中等组患者巩固治疗的措施之一。欧洲白血病治疗指南 ELN2022 版<sup>[23]</sup> 关于 AML 治疗做出如下推荐: 对于预后良好组或预后中等组且 MRD 阴性或无法进行 allo-HSCT 的患者来说, auto-HSCT 提供了一种缓解后的替代治疗选择。

#### 1.6 移植前的准备与评估

患者在移植前需要进行详细的病史采集、体格检查和疾病评估, 并再次确认患者及其家属对移植的意愿。患者的检查涵盖了血常规、血型、生化指标(如肝肾功能、电解质水平)、凝血、病原微生物、骨髓形态学、染色体核型分析以及微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 检测、胸腹部 CT、心脏超声等。这些检查旨在全面

评估患者的身体状况和疾病负荷, 确保在移植前达到最佳的治疗窗口。在采集造血干细胞前, 患者通常需要经历巩固强化治疗以达到血液学完全缓解, 且 MRD 阴性。这种状态下采集的干细胞更具潜在的治疗价值。采集的造血干细胞数量需达到外周血 CD34<sup>+</sup> 细胞不少于  $2 \times 10^6/\text{kg}$ , 以确保移植成功。此外, 针对 AML 患者的预处理方案通常采用标准方案 Bu+Cy2 [白消安 Bu 3.2 mg/(kg·d)  $\times$  4 d+环磷酰胺 Cy (60 mg/(kg·d)  $\times$  2 d)] 的联合治疗, 通过大剂量化疗摧毁患者体内的残留白血病细胞, 为干细胞的顺利植入和造血系统的重建创造有利条件。这一阶段的精确管理和规范操作对于提高移植的成功率至关重要<sup>[11]</sup>。

#### 1.7 微小残留病监测

MRD 是确定患者是否适合接受 auto-HSCT 最重要的因素之一, 是影响 OS 和 RFS 的独立预后因素<sup>[24]</sup>, 可有效预测移植后的临床效果。MRD 的检测技术包括多参数流式细胞术和分子 MRD (molecular-minimal residual disease, Mol-MRD) 检测, 如实时定量聚合酶链反应 (real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 和数字聚合酶链反应 (digital polymerase chain reaction, dPCR)。新兴技术包括二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 和错误校正的 NGS<sup>[25]</sup>。对于特定的基因亚型, 如 CBF-AML 和 NPM1 突变 AML, 分子监测能够识别出高复发风险的患者, 从而优化临床结局<sup>[26]</sup>。欧洲白血病网络 (European LeukemiaNet, ELN) 专家组提出了无微小残留病完全缓解 (complete remission without minimal residual disease, CR<sub>MRD</sub>) 的反应类别, 指出在完全缓解 (complete remission, CR) 或血液学不完全恢复 (incomplete hematologic recovery, CRi) 且 MRD 可检测的患者中复发风险较高<sup>[23]</sup>。最近, Venditti 等<sup>[27]</sup> 进行的一项研究结合了细胞遗传学和 MRD 水平, 针对新诊断的年轻 AML 患者进行了风险分层治疗, 结果显示, auto-HSCT 在预后良好和中等组、MRD 阴性患者中仍有积极作用。研究表明, 达到 MRD 阴性状态是考虑 auto-HSCT 的关键前提。随着技术进步, 如 dPCR 和 NGS, MRD 检测的灵敏度和特异度有所提高,

但 NGS 仍面临一些挑战,如部分情况下难以区分残留白血病与克隆性造血。因此,标准化技术和统一的分析方法对于 MRD 检测至关重要。

此外,在 auto-HSCT 时患者体内和移植中的 MRD 状态与复发率 (relapse rate, RR) 和 LFS 率密切相关<sup>[28-29]</sup>。中国医学科学院血液学研究所造血干细胞移植中心的数据表明,在接受 auto-HSCT 的 AML-CR1 患者中,完成 1 个疗程的巩固化疗后检测到的 MRD 水平是 3 年 OS 率 (83.1% 比 19.0%,  $P = 0.006$ ) 和 DFS 率 (73.9% 比 14.2%,  $P = 0.049$ ) 的独立预后因素<sup>[30]</sup>。Yoon 等<sup>[16]</sup>通过一种基于 qPCR 的更敏感的方法监测了 AML1/ETO 和 CBF  $\beta$ /MYH11, 该研究发现, auto-HSCT 前 MRD 水平高的患者 3 年复发率更高。Qin 等<sup>[31]</sup>发现,在 2 个疗程的巩固治疗后, CBF $\beta$ /MYH11 水平超过 0.2% 是自体移植患者总生存期、无病生存期和复发累积发病率不良的独立预后因素。Mule 等<sup>[32]</sup>进一步报道,结合 WT1、PRAME 和 MSLN 等非白血病特异性基因的多参数 MRD 监测,可以高敏感度预测 auto-HSCT 的 AML 患者的预后。研究显示,单独 WT1 的预测能力有限,而多参数 MRD 在预测白血病复发方面更为敏感,预测早期复发的敏感度为 52%, 特异度为 83%。在 21 例具有特定白血病突变的患者中, MRD 阴性的患者在移植后 1 年内无复发,而 83% 的 MRD 阳性患者复发。综上,多参数 MRD 能可靠预测 AML 患者的临床结局。随着细胞遗传学、分子遗传学和免疫学的进步, MRD 领域取得了重大突破。此外,随着更灵敏方法的应用,如定量 PCR、流式细胞术和二代测序, MRD 在评估治疗疗效和选择治疗方案方面变得越来越重要<sup>[33]</sup>。

### 1.8 移植前的化疗

对于可以耐受强化疗的 AML 患者,常用的方案是“7+3”方案,即标准剂量阿糖胞苷 (Ara-C) 联合去甲氧柔红霉素 (亦称伊达比星, IDA) 或柔红霉素 (DNR)<sup>[34]</sup>。此外,还可以考虑含中剂量 Ara-C 的诱导治疗方案,以及其他化疗方案,如 HA (高三尖杉酯碱 (HHT) 或三尖杉酯碱 + 标准剂量 Ara-C) + 蒽环类药物组成的方案,如

HAA (HA + 阿克拉霉素)、HAD (HA + DNR) 等<sup>[35]</sup>。对于不耐受强化疗的 AML 患者,低强度的治疗方案可以减少治疗相关的风险同时尽可能地控制病情,如维奈克拉联合阿扎胞苷或地西他滨,这种组合在多个研究中显示出了较好的疗效和安全性。一项针对未接受过治疗且无法进行强化疗的 AML 患者,被随机分配到维奈克拉联合阿扎胞苷组 (21 例) 和安慰剂联合阿扎胞苷组 (14 例)。结果显示,维奈克拉联合阿扎胞苷组的 OS 期显著优于对照组 (11.0 个月比 2.0 个月),客观缓解率 (objective response rates, ORR), CR+ 部分缓解 (partial remission, PR) 和 CR 也显著提高 (ORR 为 57.14% 比 35.71%, CR 为 52.38% 比 14.29%)。另一项研究聚焦于携带 *del17p* 或 *TP53*<sup>mut</sup> 突变的 AML 患者,这类患者通常预后较差。研究回顾性分析了 35 例接受维奈克拉联合地西他滨或阿扎胞苷或单独 HMA 治疗的患者。结果显示,维奈克拉联合治疗组的 CR 率显著高于单独地西他滨治疗组 (40.0% 比 0),中位总生存期也显著延长 (6.0 个月比 3.4 个月)<sup>[36-37]</sup>。此外,对于携带 IDH1 突变的 AML 患者,可以采用艾伏尼布单药或联合阿扎胞苷的治疗方案<sup>[38]</sup>,而 FLT3 突变的 AML 患者则可能从吉瑞替尼联合维奈克拉或阿扎胞苷的治疗中获益<sup>[39]</sup>。关于 AML 缓解后最佳巩固疗程数尚无定论。根据《成人急性髓系白血病 (非急性早幼粒细胞白血病) 中国诊疗指南 (2023 年版)》推荐<sup>[22]</sup>:对于预后良好和中等组 AML,建议 CR1 后采用中大剂量阿糖胞苷巩固化疗 2~3 个疗程后进行 auto-HSCT。

在移植前化疗时,医生应综合考虑患者年龄、健康状况、疾病的分子遗传学特征以及患者的个人意愿,以制定个体化的治疗计划。对于不耐受强化疗的患者,治疗的重点是平衡疗效与生活质量,同时为可能的移植创造条件。治疗期间,密切监测患者的反应和耐受性,及时调整治疗方案,以期达到最佳的治疗效果。

通过对干细胞采集、处理、存储、适应证选择和移植前准备的不断优化, auto-HSCT 在 AML 治疗中的应用前景将更加广阔。这些技术和策略的进步为患者提供了更高的治愈率和更好的生活

质量。

## 2 预处理方案的优化

白消安/环磷酰胺(Busulfan/Cyclophosphamide, Bu/Cy)方案是AML患者auto-HSCT最常用的预处理方案。为加强预处理方案抗白血病作用,降低移植后复发率,新的预处理方案不断被探索。Gorin等<sup>[28]</sup>比较了白消安/马法仑(Busulfan/Melphalan, Bu/Mel)和Bu/Cy预处理方案的疗效差异。研究纳入了Bu/Cy组596例患者和Bu/Mel组257例患者,中位随访时间分别为44.2个月和50.33个月。结果显示,Bu/Mel组的复发率较低(39.5%比52%, $P=0.0030$ ),LFS率(55.4%比44.6%, $P=0.0050$ )和OS率(73.8%比63%, $P=0.0007$ )较高,两组患者的非复发死亡率(nonrelapse mortality, NRM)相似( $P=0.6600$ )。Hong等<sup>[40]</sup>回顾分析了32例CR1期AML患者经伊达比星联合白消安(Idarubicin and Busulfan, I-Bu)预处理后行auto-HSCT的疗效,中位随访30个月,24例存活患者中有20例持续CR,2年复发率为40%。Shi等<sup>[41]</sup>评估了22例AML患者在改良Bu/Cy预处理方案中加入克拉屈滨的安全性和疗效。患者中位年龄为32岁,均在CR1或CR2接受了auto-HSCT。研究显示,中位随访时间为29.5个月,2年OS率为94.1%,LFS率为85.3%,复发率为14.7%。Labopin等<sup>[42]</sup>基于EBMT数据库的回顾性多中心分析由高剂量白消安、依托泊苷和阿糖胞苷组合的BEA方案(Busulfan, Etoposide, and Ara-C, BEA)、Bu/Cy及Bu/Mel3种预处理方案在AML患者中的疗效。研究发现,BEA方案的复发率最低(41.8%),NRM最低(1.5%)。LFS率和OS率分别为56.7%和71.3%,显著优于BuCy和Bu/Mel方案。多变量分析确认了BEA方案在OS率方面的优势。目前,尚缺乏随机对照研究证实auto-HSCT治疗AML的最佳预处理方案。

## 3 移植后的监测与管理

### 3.1 移植后并发症的识别与处理

auto-HSCT后并发症主要有造血重建不良、感染、出血等。造血重建不良包括植入失败(graft failure, GF)和单纯性持续性血小板减少症

(persistent thrombocytopenia, PT)。GF可以分为原发性GF和继发性GF,原发性GF是指移植后28d时中性粒细胞、血小板和血红蛋白均未达到植活标准,即中性粒细胞 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ ,血小板 $\leq 20 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $\leq 70g/L$ 。继发性GF是指在已经获得植入的基础上再次出现三系中至少两系的造血细胞计数下降<sup>[43]</sup>。PT可分为血小板植入延迟和继发性血小板重建失败。血小板植入延迟指移植后60d血小板计数仍未达到植入标准,而继发性血小板重建失败是指血小板曾经获得植入,再次因为某种原因而持续低于 $20 \times 10^9/L$ 且依赖输注<sup>[44]</sup>。这些情况会延长患者的住院时间,增加感染和出血的风险。治疗策略包括使用备存的自体干细胞进行解救、应用造血生长因子、考虑二次移植、供者干细胞再次输注、应用间充质干细胞等<sup>[45]</sup>。

随着感染监测诊断技术的进步以及新的抗感染手段不断发展,尤其是采用自体外周血干细胞作为移植物,auto-HSCT后因细菌、真菌感染导致死亡的患者明显低于接受allo-HSCT者。尤其是病毒感染,包括巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、人类疱疹病毒4型(Epstein-Barr virus, EBV)、水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)等比例均小于allo-HSCT患者<sup>[46]</sup>。这些感染可能导致严重的器官损伤,如病毒性肺炎或脑炎。诊断依赖于病毒学检测和组织病理学<sup>[47]</sup>,防治策略包括使用预防性抗感染药物、严格执行无菌操作规程、监测病毒载量,并在必要时进行抢先治疗<sup>[48]</sup>。

其他并发症还包括静脉导管相关感染、黏膜炎、肝脏疾病等。这些并发症的治疗需要综合考虑患者的整体状况和免疫功能,制定个体化的治疗方案。

### 3.2 复发的原因及应对策略

自体移植失败的主要原因是白血病复发。移植后复发源于移植物中残留的白血病细胞,或预处理后患者体内残留白血病细胞。有研究表明,移植时患者的年龄、移植前巩固化疗的疗程数以及预处理方案是导致AML患者auto-HSCT复发的独立危险因素<sup>[49]</sup>。另一项研究证实,减少AML

患者 auto-HSCT 后移植中残留白血病细胞的方法有移植前足够疗程的巩固化疗和体外净化处理移植物等<sup>[50]</sup>。

移植后复发的应对策略主要包括：①再次化疗或放疗，选用对肿瘤细胞敏感的化疗方案，如 FLAG (Fludarabine, Ara-C and G-CSF, 即氟达拉滨、阿糖胞苷和粒细胞集落刺激因子) 方案或 CAG (Ara-C, Aclacinomycin, G-CSF, 即阿糖胞苷、阿克拉霉素和粒细胞集落刺激因子) 方案。对于移植后超过 6~12 个月复发的 AML 患者，可选择首次诱导治疗有效的方案。②二次移植，对于自体移植后复发的患者，如果有合适的供者且脏器功能允许，异基因移植是有效的选择。研究表明，复发 AML 患者的异基因移植 2 年生存率显著高于单纯化疗，尤其适用于复发时间大于 5 个月且年龄 < 26 岁的患者。年轻且一般状况良好的患者在首次移植后 5~6 个月并达到缓解时，进行二次移植可获得更佳预后<sup>[51]</sup>。若无同胞相合供者，亲缘配型不合供者或非血缘供者也可用于二次移植，效果相似<sup>[52]</sup>。③靶向治疗：针对 FLT3 突变的药物如索拉非尼<sup>[53]</sup>，在单药或联合化疗中展现出高反应率，尽管疗效持续时间短，但 allo-HSCT 的桥接治疗可提高生存率。靶向药物与去甲基化药物联合使用在复发 AML 治疗中也显示出较高的总有效率，为患者提供了有效的治疗选择<sup>[54]</sup>。

### 3.3 长期随访与生活质量的提升

患者需在移植后的第 1 年内进行密集的随访，之后逐渐延长随访问隔。这种定期的随访计划有助于监测患者的病情变化，评估治疗效果，并及时调整治疗方案。移植后患者的定期复查包括血常规、MRD 检查，以及其他必要的检查，这些检查对于早期发现疾病复发或并发症至关重要<sup>[55]</sup>。此外，维持治疗和针对特定疾病的治疗方案可以进一步延长患者生存期，提高其生活质量。心理护理和健康教育同样是提升患者生活质量的重要组成部分。通过提供心理支持和健康指导，帮助患者适应疾病和治疗带来的变化，增强其自我管理能力，从而在生理和心理上都得到改善<sup>[56-57]</sup>。

## 4 未来研究方向与临床应用前景

基因编辑技术在 auto-HSCT 治疗 AML 中具

有潜在的应用前景，研究者通过 CRISPR-Cas9 技术成功编辑了非人灵长类动物造血干细胞，删除 CD33 基因的 V-set 结构域，实现了长期稳定的多谱系植入，且未观察到对血液系统重建和髓系分化的负面影响。这一发现为急性髓系白血病的治疗提供了新思路，即通过基因编辑技术在自体造血干细胞移植中敲除 CD33，以减少传统 CD33 靶向治疗的不良反应<sup>[58]</sup>。还有研究人员正致力于解决由 DNA 双链断裂引起的 p53 介导的 DNA 损伤反应问题，这一问题可能导致细胞增殖减缓、植入能力降低以及克隆形成能力下降。为了提高临床应用的成功率，研究者们正在探索减少 DNA 损伤和 p53 激活的策略，例如通过使用抑制 p53 活性的策略或改进基因编辑和修复模板的传递方法<sup>[59]</sup>。未来研究可进一步探索提高基因编辑效率和安全性方法，以及如何将这一策略转化为临床治疗 AML 的有效手段，为患者带来更安全、更有效的治疗选择。

综上所述，auto-HSCT 在治疗 AML 方面显示出显著疗效，特别是在 MRD 阴性的预后良好组或预后中等组中。优化 auto-HSCT 方案，包括干细胞采集、处理、冷冻保存和 MRD 监测，可提高治疗效果。此外，预处理方案的优化、移植后管理的进步，以及探索未来应用的基因编辑，都有望改善患者生活质量和长期生存率。

### 参考文献

- [1] CHEN J, YANG L, FAN Y, et al. Comparison of autologous stem cell transplantation versus haploidentical donor stem cell transplantation for favorable and intermediate-risk acute myeloid leukemia patients in first complete remission [J]. *Biol Blood Marrow Tr*, 2018, 24 (4): 779-788.
- [2] YEGIN Z, 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.
- [3] LI Z, YANG L. Current status of producing autologous hematopoietic stem cells [J]. *Curr Res Transl Med*, 2023, 71 (1): 103377.
- [4] FERRARI G, THRASHER A J, AIUTI A. Gene therapy using haematopoietic stem and progenitor cells [J]. *Nat Rev Genet*, 2021, 22 (4): 216-234.
- [5] DELANEY C, HEIMFELD S, BRASHEM-STEIN C, et al. Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution [J]. *Nat*

- Med, 2010, 16 (2): 232-236.
- [6] VANNINI N, CAMPOS V, GIROTRA M, et al. The NAD-booster nicotinamide riboside potently stimulates hematopoiesis through increased mitochondrial clearance [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24 (3): 405-418.
- [7] WAGNER J E, BRUNSTEIN C G, BOITANO A E, et al. Phase I/II trial of StemRegenin-1 expanded umbilical cord blood hematopoietic stem cells supports testing as a stand-alone graft [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18 (1): 144-155.
- [8] FERRARA F, PICARDI A. Is There Still a Role for Autologous Stem Cell Transplantation for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia? [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 12 (1): 59.
- [9] WUCHTER P. Processing, Cryopreserving and controlling the quality of HSCs [M/OL] //CARRERAS E, DUFOUR C, MOHTY M, et al. *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing, 2019: 127-128.
- [10] CARRERAS E, DUFOUR C, MOHTY M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies [J]. *The EBMT Handbook*, 2019.
- [11] 程涛, 韩明哲, 马梁明. 自体造血干细胞移植规范 [J]. *中国医药生物技术*, 2022, 17 (1): 75-93.
- [12] PERRY JM, SCHROEDER K, NEMECHEK J. Ex vivo out-competition of leukemia stem cells by healthy hematopoietic stem cells for autologous transplantation from leukemia patients [J]. *Blood*, 2022, 140 (Supplement 1): 12667-12668.
- [13] MIZUTANI M, HARA M, FUJITA H, et al. Comparable outcomes between autologous and allogeneic transplant for adult acute myeloid leukemia in first CR [J]. *Bone Marrow Transpl*, 2016, 51 (5): 645-653.
- [14] SULA M, BACHER U, LEIBUNDGUT E, et al. Excellent outcome after consolidation with autologous transplantation in patients with core binding factor acute myeloid leukemia [J]. *Bone Marrow Transpl*, 2020, 55 (8): 1690-1693.
- [15] CHOI E, LEE J, KIM H, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation following high-dose cytarabine consolidation for core-binding factor-acute myeloid leukemia in first complete remission: a phase 2 prospective trial [J]. *Int J Hematol*, 2021, 113 (6): 851-860.
- [16] YOON JH, KIM HJ, PARK SS, et al. Clinical outcome of autologous hematopoietic cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia: who may benefit from autologous hematopoietic cell transplantation? [J]. *Biol Blood Marrow Tr*, 2017, 23 (4): 588-597.
- [17] SCHLENK R, TASKESAN 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): 1576-1582.
- [18] MA Y, WU Y, SHEN Z, et al. Is allogeneic transplantation really the best treatment for FLT3/ITD-positive acute myeloid leukemia? A systematic review [J]. *Clin Transplant*, 2015, 29 (2): 149-160.
- [19] 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 Transpl*, 2020, 55 (12): 2244-2253.
- [20] SANZ J, LABOPIN M, SANZ M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with relapsed acute promyelocytic leukemia in second complete remission [J]. *Bone Marrow Transpl*, 2021, 56 (6): 1272-1280.
- [21] SANZ J, MONTESINOS P, SANZ MA. Role of hematopoietic stem cell transplantation in acute promyelocytic leukemia [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 614215.
- [22] 中华医学会血液学分会白血淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44 (9): 705-712.
- [23] 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): 1345-1367.
- [24] JENTZSCH M, SCHWIND S, BACH E, et al. clinical challenges and consequences of measurable residual disease in non-APL acute myeloid leukemia [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (9): 1625.
- [25] HEUSER M, FREEMAN SD, OSSENKOPPELE GJ, et al. 2021 update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party [J]. *Blood*, 2021, 138 (26): 2753-2767.
- [26] LUSSANA F, CAPRIOLI C, STEFANONI P, et al. Molecular detection of minimal residual disease before allogeneic stem cell transplantation predicts a high incidence of early relapse in adult patients with NPM1 positive acute myeloid leukemia [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (10): 1455.
- [27] VENDITTI A, PICIOCCHI A, CANDONI A, et al. GIMEMA AML1310 trial of risk-adapted, MRD-directed therapy for young adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 134: 935-945.
- [28] GORIN N, 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 [J]. *Cancer (Basel)*, 2017, 123 (5): 824-831.
- [29] SHORT N, ZHOU S, FU C, et al. Association of measurable residual disease with survival outcomes in patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6 (12): 1890-1899.
- [30] YAO JF, ZHANG GX, 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.
- [31] QIN YZ, XU LP, CHEN H, et al. Allogeneic stem cell transplant may improve the outcome of adult patients with inv (16) acute myeloid leukemia in first complete remission with poor molecular responses to chemotherapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56 (12): 3116-3123.
- [32] MULE MP, MANNIS GN, WOOD BL, et al. Multigene measurable residual disease assessment improves acute myeloid leukemia relapse risk stratification in autologous hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Tr*, 2016, 22 (9): 1974-1982.
- [33] BUCKLEY SA, APPELBAUM FR, WALTER RB. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease at the time of transplantation in acute leukemia [J].

- Bone Marrow Transpl, 2013, 48 (5): 630-641.
- [34] RÖLLIG C, KRAMER M, GABRECHT M, et al. Intermediate-dose cytarabine plus mitoxantrone versus standard-dose cytarabine plus daunorubicin for acute myeloid leukemia in elderly patients [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (4): 973-978.
- [35] JIN J, WANG J, CHEN F, et al. Homoharringtonine-based induction regimens for patients with de-novo acute myeloid leukaemia: a multicentre, open-label, randomised, controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (7): 599-608.
- [36] XIA L, TIAN W, ZHAO Y, et al. Venetoclax and Azacitidine in Chinese patients with untreated acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (176): 1-4.
- [37] ZACHOLSKI K, BOULIGNY IM, MURRAY G, et al. Venetoclax with decitabine or azacitidine in previously untreated TP53mut acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (16\_suppl): e19051-e19051.
- [38] MONTESINOS P, RECHER C, VIVES S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (16): 1519-1531.
- [39] DAVER N, PERL A, MALY J, et al. Venetoclax Plus gilteritinib for FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (35): 4048-4059.
- [40] HONG M, MIAO K, 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.
- [41] SHI Y, LIU ZY, ZHANG GX, et al. Safety and efficacy of a modified busulfan/cyclophosphamide conditioning regimen incorporating cladribine for autologous hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1014306.
- [42] LABOPIN M, PABST T, VERSLUIS J, et al. Etoposide plus cytarabine versus cyclophosphamide or melphalan in busulfan-based preparative regimens for autologous stem cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia in first complete remission: A study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT [J]. *Bone Marrow Transpl*, 2023, 58 (11): 1197-1202.
- [43] MAN Y, LU Z, YAO X, et al. Recent advancements in poor graft function following hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 911174.
- [44] BRUNO B, GOOLEY T, SULLIVAN KM, et al. Secondary failure of platelet recovery after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Tr*, 2001, 7 (2): 154-162.
- [45] LUTFI F, SKELTON WP, WANG Y, et al. Clinical predictors of delayed engraftment in autologous hematopoietic cell transplant recipients [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2020, 13 (1): 23-31.
- [46] WANG M, ZHANG H, ZHENG X, et al. Comparison of autologous, matched sibling, and alternative donor stem cell transplant outcomes for acute myeloid leukemia patients in first remission: A propensity score matching study [J]. *Hematol Oncol*, 2023, 42 (1): e32303.
- [47] INAZAWA N, HORI T, NOJIMA M, et al. Virus reactivations after autologous hematopoietic stem cell transplantation detected by multiplex PCR assay [J]. *J Med Virol*, 2017, 89 (2): 358-362.
- [48] MASSA B, ARCURI L, SILVA CC, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in its main indications: A single-center, retrospective study of 30 years [J]. *JB-MTCT*, 2020, 2 (1): 24-29.
- [49] YE W, WU X, ZHAO R, et al. Comparison of allo-SCT, auto-SCT and chemotherapy for the treatment of patients with low-or intermediate-risk acute myeloid leukemia: a network meta-analysis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15 (1): 153.
- [50] ZHAO Y, CHEN X, FENG S. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in acute myelogenous leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Tr*, 2019, 25 (9): e285-e292.
- [51] NAGLER A, LABOPIN M, SWOBODA R, et al. Young (< 35 years) haploidentical versus old ( $\geq$  35 years) mismatched unrelated donors and vice versa for allogeneic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Bone Marrow Transpl*, 2024. Online ahead of print.
- [52] LEE JH, KWAG D, KIM TY, et al. Haploidentical versus cord blood stem cell transplantation as the second transplant for relapsed acute myeloid leukemia patients after the first stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1): 1849-1849.
- [53] BURCHERT A, BUG G, FRITZ L, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with flt3-internal tandem duplication mutation (SORMAIN) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (26): 2993-3002.
- [54] FATHI AT, PERL AE, LEVIS M, et al. Concurrent FLT3 inhibitor and IDH inhibitor therapy in patients with acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1): 11.
- [55] 黄晓军. 实用造血干细胞移植 [M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [56] 龚声珠, 冯秋妹, 黄育玲. 适时护理推送模式在自体造血干细胞移植患者中的应用 [J]. *护理实践与研究*, 2020, 17 (9): 48-50.
- [57] 陈亚玲, 鲁芸. 自体造血干细胞移植患者的心理特点分析与护理对策探讨 [J]. *当代临床医刊*, 2020, 33 (4): 330-331.
- [58] PETTY N, RADTKE S, FIELDS E, et al. Efficient long-term multilineage engraftment of CD33-edited hematopoietic stem/progenitor cells in nonhuman primates [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2023, 31: 101121.
- [59] DORSET SR, BAK RO. The p53 challenge of hematopoietic stem cell gene editing [J]. *Mol Ther-Methods Clin Dev*, 2023, 30: 83-89.

收稿日期: 2024-08-02

修回日期: 2024-08-22

本文编辑: 高超 潘麒麟





专家组专家。

高大，主任医师，硕士导师，内蒙古医科大学附属医院血液内科主任。现任内蒙古免疫学会第二届理事会常务理事、内蒙古免疫学会血液免疫分会第一届委员会主任委员、内蒙古抗癌协会血液肿瘤专业委员会第一届委员会主任委员、内蒙古自治区医学会血液病学会常务委员、内蒙古自治区医师协会血液科医师分会常务委员、中华中医药学会血液病分会第二届委员会常务委员、中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会第一届青年委员会委员、中国老年医学学会血液学分会第一届委员会委员、中国医药教育协会血液学专业委员会常务委员、中国免疫学会血液免疫分会第五届专业委员会委员、内蒙古自治区血液病质量控制中心主任、内蒙古自治区造血干细胞移植学术带头人、国家卫生健康委能力建设和继续教育中心淋巴瘤专科建设项目



点研发计划、山西省自然科学基金、山西省青年科技基金等科研项目；获山西省科学技术进步奖二等奖，三等奖。

王涛，医学博士，主任医师，硕士导师，山西白求恩医院血液科副主任。现为北京大学人民医院优秀国内访问学者，现任中国抗癌协会山西省抗癌协会肿瘤血液病学专业委员会主任委员、中华医学会血液学分会青年委员会委员、中国医药教育协会白血病分会委员、中国抗癌协会肿瘤血液专业委员会委员、山西省医学会血液病学专业委员会副主任委员、山西省抗癌协会造血干细胞移植专业委员会副主任委员兼秘书、山西省老年医学会血液病学专业委员会常委。

主要研究方向为造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血和急性白血病，以第一作者或通信作者在 *BBMT*、*Cytotherapy*、*Transfusion* 等 SCI 期刊和《中华血液学杂志》《中华器官移植杂志》《中华肿瘤杂志》等期刊发表论著；主持山西省重



员会输血免疫学组成员。

马立元，医学博士，副主任医师，硕士导师，上海交通大学医学院附属第九人民医院血液内科科室行政副主任，海南西部中心医院血液科主任。现任中国初级卫生保健基金会血液病学专业委员会委员、中国抗癌协会血液肿瘤整合康复专业委员会委员、中国民族医药学会血液病分会第三届委员会理事、中国民族医药学会血液病分会第二届委员会理事、上海市医师协会血液科医师分会第三届委员会委员、江苏省医学会血液病学会第九届委员会委员、江苏省医师协会血液科医师分会第三届委员会委员、上海市中西医结合学会血液病专业委员会委员、上海市造血干细胞移植联盟委员、上海市医学会血液学分会第十届委员会青年委员、上海市医师协会合理用药专业委员会抗肿瘤药物工作组成员、上海市医学会输血专科分会第九届委

临床方面擅长白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤的规范化综合诊治。主攻方向是造血干细胞移植技术。2014 年在新加坡中央医院访问并系统学习造血干细胞移植。回国后积极开展造血干细胞移植。能独立综合开展包括自体、全相合同胞供体、全相合无关供体、无关脐血供体、半相合供体造血干细胞移植等全部类型造血干细胞移植。

科研方面主要从事慢性粒细胞白血病急变机制，间充质干细胞治疗移植抗宿主病机制方面研究。先后主持国家自然科学基金项目 1 项，参与完成 5 项国家自然科学基金课题研究。上海交通大学医学院自然科学基金。发表 SCI 论文 24 篇，其中以第一作者或通信作者身份发表 SCI 论文 12 篇。参编教材 2 部。入选上海交通大学医学院附属新华医院优秀青年医学人才计划项目。