

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.20.001

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231013.1640.008\(2023-10-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231013.1640.008(2023-10-17))

异基因造血干细胞移植后植入功能不良的危险因素分析*

孙水云^{1,2}, 刘 杰¹, 夏新兰¹, 李 燕², 张 燕², 赵 鹏², 李艳菊², 李梦醒², 王季石², 卢英豪^{2△}

(1. 贵州医科大学临床医学院, 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院血液内科/

贵州省造血干细胞移植中心, 贵阳 550004)

[摘要] **目的** 探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后植入功能不良(PGF)的危险因素。**方法** 对 2014 年 1 月至 2021 年 12 月贵州医科大学附属医院 333 例行 allo-HSCT 的患者进行回顾性分析, 将患者分为 PGF 组($n=32$)和植入功能良好(GGF)组($n=301$), 通过单因素分析和 logistic 回归分析确定 PGF 可能的影响因素, 并采用 Kaplan-Meier 生存分析对比两组患者的生存差异。**结果** 原发疾病为急性髓系白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、骨髓增生异常综合征(MDS)、重型再生障碍性贫血(SAA)及其他的患者 PGF 发生率分别为 6.94%、3.96%、14.28%、26.23%、0, 差异有统计学意义($\chi^2=26.021, P<0.001$), SAA 患者 PGF 发生率最高。单因素 logistic 回归分析表明 SAA 患者与 AML、ALL、MDS 及其他患者相比, 移植后更易发生 PGF($OR=1.514, 95\%CI:1.158\sim1.980, P=0.002$)。多因素 logistic 回归分析结果表明, 单倍体相合移植($OR=2.585, 95\%CI:1.163\sim5.742, P=0.020$)、输注 $CD34^+$ 细胞数 $\leq 5 \times 10^6/L$ ($OR=2.330, 95\%CI:1.058\sim5.132, P=0.036$)、巨细胞病毒(CMV)感染($CMV-DNA>500$ copies/mL, $OR=2.933, 95\%CI:1.292\sim5.623, P=0.010$)是 PGF 的独立危险因素。Kaplan-Meier 生存曲线显示, PGF 组 3 年总生存率、3 年无进展生存率均明显低于 GGF 组(37.5% vs. 47.8%, 25.0% vs. 36.8%, $P<0.05$)。**结论** 单倍体相合移植、输注 $CD34^+$ 细胞数低($\leq 5 \times 10^6/kg$)、CMV 感染与 PGF 的发生密切相关, SAA 也是 PGF 的危险因素, SAA 患者较 AML、ALL、MDS 患者移植后更易出现 PGF。

[关键词] 异基因造血干细胞移植; 植入功能不良; 危险因素; 重型再生障碍性贫血; 发病率**[中图分类号]** R457.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)20-3041-07

Risk factors of poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*

SUN Shuiyun^{1,2}, LIU Die¹, XIA Xinlan¹, LI Yan², ZHANG Yan², ZHAO Peng²,LI Yanju², LI Mengxing², WANG Jishi², LU Yinghao^{2△}

(1. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China;

2. Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University/

Guizhou Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, Guiyang, Guizhou 550004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors of poor graft function (PGF) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** A total of 333 patients who underwent allo-HSCT from January 2014 to December 2021 in the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University were retrospectively analyzed and divided into the PGF group ($n=32$) and good graft function (GGF) group ($n=301$). Univariate analysis and logistic regression analysis were used to determine the possible influencing factors of PGF, and the survival difference between the two groups was compared by using Kaplan-Meier survival analysis. **Results** The incidence of PGF in patients with primary diseases such as acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL), myelodysplastic syndrome (MDS), severe aplastic anemia (SAA) and others was 6.94%, 3.96%, 14.28%, 26.23% and 0, respectively, the difference was statistically significant ($\chi^2=26.021, P<0.001$), and the incidence of PGF was the highest in patients with SAA. The results of univariate logistic regression analysis showed that SAA patients were more likely to develop PGF after transplantation compared with AML, ALL, MDS, and other patients ($OR=1.514, 95\%CI:1.158-1.980, P=0.002$).

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82060035); 贵州医科大学附属医院博士科研启动基金项目(gyfybsky-2021-13); 贵州省卫生健康委员会

课题项目(gzwtj2020-1-079)。 作者简介: 孙水云(1993-), 在读硕士研究生, 主要从事造血干细胞移植研究。 △ 通信作者, E-mail:

547440167@qq.com。

The results of multivariate logistic regression analysis showed that haploidentical transplantation ($OR = 2.585, 95\%CI: 1.163-5.742, P = 0.020$), infusion of $CD34^+$ cell count $\leq 5 \times 10^6/kg$ ($OR = 2.330, 95\%CI: 1.058-5.132, P = 0.036$) and cytomegalovirus (CMV) infection (CMV-DNA > 500 copies/mL, $OR = 2.933, 95\%CI: 1.292-5.623, P = 0.010$) were the independent risk factors for PGF. Kaplan-Meier survival curve showed that the 3-year overall survival and 3-year progression-free survival rates of the PGF group were lower than those in the GGF group (37.5% vs. 47.8%, 25.0% vs. 36.8%, $P < 0.05$). **Conclusion** Haploidentical transplantation, low number of infused $CD34^+$ cells ($\leq 5 \times 10^6/kg$) and CMV infection are closely related to the occurrence of PGF. SAA is a risk factor for PGF as well, and patients with SAA are more likely to develop PGF after transplantation than patients with AML, ALL and MDS.

[Key words] allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; poor graft function; risk factors; severe aplastic anemia; incidence rate

异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是治疗包括白血病、骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS)、重型再生障碍性贫血 (severe aplastic anemia, SAA) 等多种恶性血液病及难治性血液病的重要手段, 中国每年约 5 000 例患者行 allo-HSCT 治疗并多数因此获得长期生存^[1]。allo-HSCT 的成功建立在供者来源的造血及免疫重建上, 如果供者的造血干细胞完全嵌合, 且无严重移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 和/或原发病复发, 但是造血恢复延迟或不完全, 即为植入功能不良 (poor graft function, PGF)。PGF 是 allo-HSCT 后的严重并发症, 可伴随出血、感染等症状, 严重影响患者的预后。据文献报道, PGF 发病率为 5%~27%^[2-3], 但目前 PGF 的影响因素尚未充分明确。本文对贵州医科大学附属医院 333 例 allo-HSCT 病例进行回顾性分析, 探讨 PGF 的危险因素, 并对比 PGF 组和植入功能良好 (good graft function, GGF) 组的生存差异, 有助于早期确定 PGF 的高风险人群, 建立 PGF 防治策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2014 年 1 月至 2021 年 12 月在贵州医科大学附属医院血液内科行 allo-HSCT 的患者的完整临床资料。对患者进行一般情况、实验室检查及影像学评估, 排除非首次移植或移植 28 d 内死亡者, 共 333 例患者纳入研究。原发疾病类型: 急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 144 例, 急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 101 例, MDS 14 例, SAA 61 例, 非霍奇金淋巴瘤 (non-hodgkin's lymphoma, NHL) 6 例, 急性混合表型白血病 (acute mixed phenotypic leukemia, MPAL) 3 例, 慢性粒细胞白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 2 例, 浆细胞白血病 (plasma cell leukemia, PCL) 2 例; 移植方式: 其中亲缘全相合移植 179 例, 单倍体相合移植 152 例, 无关供者移植 2 例。无关供者移植均为人类白细胞抗原 (human leucocyte antigen, HLA) 全合配型, 且移植后均 GGF。根据移植后植入功能对患者进行分组: PGF 组患者 32 例 (占 9.61%), 男 14 例, 女

18 例, 中位年龄 25.5 (6.0, 55.0) 岁; GGF 组患者 301 例 (占 90.39%), 男 187 例, 女 114 例, 中位年龄 25.0 (9.0, 61.0) 岁。移植前获得患者或其亲属的书面知情同意。本研究方案符合《赫尔辛基宣言》, 经贵州医科大学附属医院伦理审查委员会批准 (批准号: 2023 伦审第 368 号)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

临床资料包括年龄、性别、移植方式、供受者性别匹配、原发疾病类型、移植前原发病状态、合并基础疾病、移植前合并感染、首次确诊到移植时间、预处理方案、ABO 血型匹配、移植物来源、输注 $CD34^+$ 细胞数、输注单个核细胞数、急性 GVHD、移植后 30 d 内 EB 病毒感染、移植后 30 d 内巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染等。采用实时荧光定量 PCR 对血浆 CMV-DNA 和 EB 病毒-DNA 进行检测, 当病毒载量大于 500 copies/mL 时认为 CMV 感染或 EB 病毒感染。

1.2.2 预处理方案

AML、ALL、MDS、NHL、MPAL、CML 和 PCL 共 272 例患者移植前均接受清髓性预处理 (myeloablative conditioning, MAC)。MAC 包括 Bu/Cy (白消安+环磷酰胺) 及改良 Bu/Cy (羟基脲+阿糖胞苷+白消安+环磷酰胺+司莫司丁) 为基础的方案。无关供者和单倍体移植加用抗人胸腺细胞球蛋白 (anti-thymocyte globulin, ATG)。SAA 患者共 61 例, 其中预处理方案为 Cy+Flu+ATG (环磷酰胺+氟达拉滨+ATG) 23 例, Bu+Cy+Flu+ATG (白消安+环磷酰胺+氟达拉滨+ATG) 38 例。

1.2.3 GVHD 预防

全部患者在移植前均给予环孢素 A (cyclosporin A, CSA) + 吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) + 氨甲蝶呤 (methotrexate, MTX) 预防 GVHD, 具体方案为: 自移植前第 9 天开始静脉应用 CSA $1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 至胃肠道功能恢复时改用口服, 血药浓度保持在 $150 \sim 250 \mu\text{g/L}$, 移植后第 15 天逐步减量。自移植日开始口服 MMF 0.5 g/12 h , 共 28 d。移植后第 1 天静脉应用短疗程 MTX 15 mg/m^2 , 移

植后第 3、6 天静脉应用短疗程 MTX 10 mg/m²。对于单倍体移植,在以上方案的基础上,于移植前第 4 天至移植前第 1 天给予 ATG 8 mg/kg;对于非亲缘移植,在上述基础上,于移植前第 4 天至移植前第 1 天给予 ATG 6 mg/kg。患者 GVHD 参照《中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ)——急性移植抗宿主病(2020 年版)》分级^[4]。

1.2.4 造血重建标准

受者染色体核型及 ABO 血型转为供者型,移植后连续 3 d 中性粒细胞计数 > 0.5 × 10⁹/L 的首日为粒细胞植入时间;脱离血小板输注,连续 7 d 血小板计数 > 20 × 10⁹/L 的首日为血小板植入时间^[5]。采用短串联重复序列 PCR 对嵌合状态进行评价,移植后第 15 天进行初次检测,供者细胞 > 95% 为完全供者嵌合。

1.2.5 PGF 与 GGF 定义

PGF 定义:移植后 28 d,仍有两系或三系血细胞计数减少(ANC < 0.5 × 10⁹/L、PLT < 20 × 10⁹/L 或 Hb < 70 g/L),持续时间超过 3 d,或需输血支持,骨髓穿刺发现骨髓增生减低,完全供者嵌合,并且没有并发严重 GVHD 和原发疾病复发^[6-9]。PGF 包括原发性 PGF 及继发性 PGF。原发性 PGF 是指到移植后第 28 天,患者仍然没有达到造血重建的标准。继发性 PGF 是指曾达造血重建者再次达到 PGF 诊断标准。GGF 的判定:移植后 28 d,在脱离输血及粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)支持治疗下,连续 3 d ANC ≥ 0.5 × 10⁹/L,连续 7 d PLT ≥ 20 × 10⁹/L, Hb ≥ 70 g/L^[6]。

1.2.6 评价和随访

以总生存期(overall survival, OS)及无进展生存期(progression-free survival, PFS)评估患者的生存情况。OS 的定义是从疾病确诊至患者因任何原因死亡或末次随访。PFS 被定义为从移植开始至疾病进展或患者因各种原因死亡的时间。随访的方法有门诊、住院和电话,随访时间截至 2022 年 10 月 30 日。对失访患者,生存期根据末次随访时间确定。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件包对数据进行统计分析,计数资料用例数或百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验,等级资料进行秩和检验;采用 logistic 回归分析筛选 allo-HSCT 后 PGF 的危险因素,应用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验比较两组患者的生存差异。全部统计检验均为双侧,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PGF 组与 GGF 组临床特征比较

两组移植方式、原发疾病类型、移植前原发疾病状态、预处理方案、ABO 血型匹配、输注 CD34⁺细胞数、输注单个核细胞数目、CMV 感染比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。原发疾病为 AML、ALL、

MDS、SAA 及其他的患者 PGF 发生率分别为 6.94% (10/144)、3.96% (4/101)、14.28% (2/14)、26.23% (16/61)、0,差异有统计学意义($\chi^2 = 26.021$, $P < 0.001$),SAA 患者 PGF 发生率最高。

表 1 PGF 组与 GGF 组临床特征比较[n(%)]

临床特征	GGF 组 (n=301)	PGF 组 (n=32)	χ^2/Z	P
年龄			0.101	0.750
≤35 岁	215(71.43)	22(68.75)		
>35 岁	86(28.57)	10(31.25)		
移植方式			3.921	0.048
亲缘全相合	167(55.48)	12(37.50)		
单倍体相合	132(43.85)	20(62.50)		
无关供者	2(0.66)	0		
供受者性别是否相同			1.026	0.311
相同	160(53.16)	14(43.75)		
不同	141(46.84)	18(56.25)		
原发疾病类型			26.021	<0.001
AML	134(44.52)	10(31.25)		
ALL	97(32.22)	4(12.50)		
MDS	12(3.99)	2(6.25)		
SAA	45(14.95)	16(50.00)		
其他	13(4.32)	0		
移植前原发病状态			-2.099	0.036
NR	64(21.26)	14(43.75)		
PR	17(5.65)	4(12.50)		
CR	220(73.09)	14(43.75)		
合并基础疾病			0.013	0.910
无	247(82.06)	26(81.25)		
有	54(17.94)	6(18.75)		
移植前合并感染			1.482	0.224
无	214(71.10)	26(81.25)		
有	87(28.90)	6(18.75)		
首次确诊到移植时间			1.430	0.232
≤6 个月	174(57.81)	22(68.75)		
>6 个月	127(42.19)	10(31.25)		
预处理方案			25.698	<0.001
MAC	256(85.05)	16(50.00)		
Cy+Flu+ATG	15(4.98)	8(25.00)		
Bu+Cy+Flu+ATG	30(9.97)	8(25.00)		
ABO 血型匹配			6.273	0.012
相合	182(60.47)	12(37.50)		
不合	119(39.53)	20(62.50)		
移植来源			0.329	0.566
外周血	28(9.30)	2(6.25)		
骨髓+外周血	273(90.70)	30(93.75)		
输注 CD34 ⁺ 细胞数			6.474	0.011
≤5 × 10 ⁶ /kg	14(4.65)	5(15.62)		
>5 × 10 ⁶ /kg	287(95.35)	27(84.38)		
输注单个核细胞数			4.674	0.031
≤10 × 10 ⁸ /kg	128(42.52)	20(62.50)		
>10 × 10 ⁸ /kg	173(57.48)	12(37.50)		

续表 1 PGF 组与 GGF 组临床特征比较[n(%)]

临床特征	GGF 组 (n=301)	PGF 组 (n=32)	χ^2/Z	P
急性 GVHD			-0.728	0.467
无	245(81.40)	28(87.50)		
0~II级	28(9.30)	4(12.50)		
III~IV级	28(9.30)	0		
EB 病毒感染			0.319	0.572
否	203(67.44)	20(62.50)		
是	98(32.56)	12(37.50)		
CMV 感染			4.485	0.034
否	198(65.78)	15(46.88)		
是	103(34.22)	17(53.12)		

NR:无缓解;PR:部分缓解;CR:完全缓解。

2.2 PGF 的危险因素分析

以上述差异有统计学意义的指标为自变量,以发生 PGF 为因变量进行 logistic 回归分析,logistic 回归项目赋值见表 2。单因素分析结果显示:单倍体相合移植、SAA、移植前疾病无缓解(NR)或部分缓解(PR)、Cy+Flu+ATG 或 Bu+Cy+Flu+ATG 预处理方案、输注 CD34⁺ 细胞数 $\leq 5 \times 10^6/L$,CMV 感染

(CMV-DNA > 500 copies/mL)是 PGF 的危险因素($P<0.05$)。进一步多因素分析显示:单倍体相合移植($OR = 2.585, 95\%CI: 1.163 \sim 5.742, P = 0.020$)、输注 CD34⁺ 细胞数 $\leq 5 \times 10^6/L$ ($OR = 2.330, 95\%CI: 1.058 \sim 5.132, P = 0.036$)、CMV 感染($OR = 2.933, 95\%CI: 1.292 \sim 5.623, P = 0.010$)为 PGF 的独立危险因素,见表 3。

表 2 logistic 回归项目赋值

项目	分类	赋值
移植方式	亲缘全相合、无关供者	1
	单倍体相合	2
原发疾病类型	AML、ALL、MDS、其他	1
	SAA	2
移植前原发病状态	CR	1
	NR、PR	2
预处理方案	MAC	1
	Cy+Flu+ATG、Bu+Cy+Flu+ATG	2
输注 CD34 ⁺ 细胞数	$> 5 \times 10^6/kg$	1
	$\leq 5 \times 10^6/kg$	2
CMV 感染	否	1
	是	2

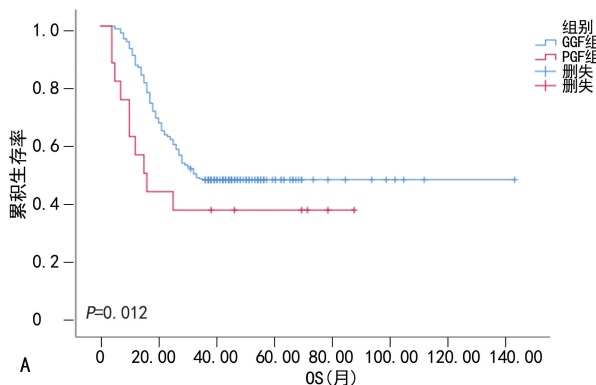
表 3 logistic 回归分析筛选 PGF 危险因素

项目	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
移植方式(单倍体相合 vs. 亲缘全相合、无关供者)	2.109	1.010~4.404	0.047	2.585	1.163~5.742	0.020
原发疾病类型(SAA vs. AML、ALL、MDS、其他)	1.514	1.158~1.980	0.002	1.231	0.808~1.875	0.332
移植前原发病状态(NR、PR vs. CR)	1.862	1.266~2.739	0.002	1.466	0.769~2.785	0.245
预处理方案(Cy+Flu+ATG、Bu+Cy+Flu+ATG vs. MAC)	4.031	1.828~8.888	0.001	1.502	0.392~5.745	0.553
输注 CD34 ⁺ 细胞数($\leq 5 \times 10^6/kg$ vs. $> 5 \times 10^6/kg$)	2.549	1.202~5.407	0.015	2.330	1.058~5.132	0.036
CMV 感染(是 vs. 否)	2.251	1.062~4.785	0.034	2.933	1.292~5.623	0.010

2.3 PGF 组和 GGF 组的生存分析

随访时间 2~142 个月,中位随访时间 25 个月,PGF 患者 3 年 OS 率及 PFS 率分别为 37.5%、

25.0%,GGF 患者 3 年 OS 率及 PFS 率分别为 47.8%、36.8%,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.269, 4.275, P = 0.012, 0.031$),见图 1、表 4。



A:3 年 OS;B:3 年 PFS。

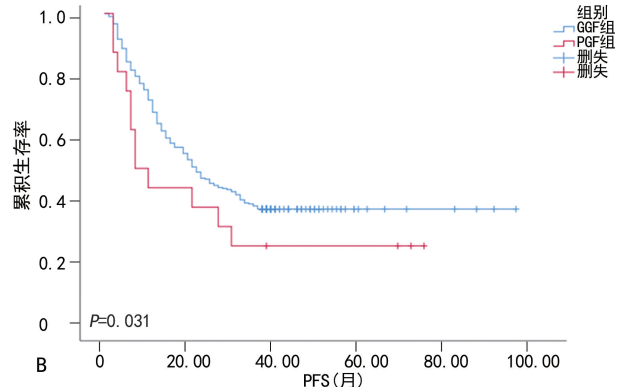


图 1 PGF 组与 GGF 组 3 年 OS 和 PFS 分析

表 4 PGF 组与 GGF 组 3 年 OS 和 PFS 分析

组别	3 年 OS(月)			3 年 PFS(月)		
	生存平均值	标准误	95%CI	生存平均值	标准误	95%CI
GGF 组	77.619	3.567	70.627~84.610	43.086	2.281	38.617~47.556
PGF 组	39.375	6.579	26.479~52.271	25.938	4.996	16.145~35.730

3 讨 论

allo-HSCT 是使急性白血病、MDS、SAA 和其他多种恶性血液病及难治性血液病患者取得长期存活的唯一方法^[10],但因持续性的白细胞下降及血小板减少增加了感染和出血的风险,PGF 可严重影响患者预后,缩短患者生存期。本研究 PGF 发生率为 9.61%,生存分析显示 PGF 患者 3 年 OS 率(37.5% vs. 47.8%)及 3 年 PFS 率(25.0% vs. 36.8%)均明显低于 GGF 患者。另外,本研究还发现原发疾病为 AML、ALL、MDS、SAA 及其他的患者中,SAA 患者的 PGF 发生率最高(26.23%)。单因素分析显示,SAA 患者较 AML、ALL、MDS 及其他患者移植后更易发生 PGF($OR = 1.514, 95\%CI: 1.158 \sim 1.980, P = 0.002$)。分析原因可能为:(1)病种不同,SAA 作为一种骨髓衰竭性疾病,相较其他疾病更易出现植入相关并发症,PGF 发生率可能更高。(2)SAA 患者大量输血致移植前血清铁蛋白(serum ferritin, SF)水平升高进而铁过载。本研究因 SF 数据不完整,故影响因素分析中未涉及,但已有研究表明铁过载是 allo-HSCT 后 PGF 的独立危险因素^[11]。(3)本研究中 SAA 患者预处理方案中均包括 Flu+Cy,而据近期日本的一项研究表明,Flu+Cy 方案被确定为再生障碍性贫血患者发生继发性 PGF 的独立危险因素($HR = 6.12, 95\%CI: 1.16 \sim 32.40, P = 0.03$)^[12]。

以往大量研究尝试确定 PGF 的危险因素,报道较多的有 HLA 不匹配、ABO 不相容、移植 CD34⁺ 细胞低数量、GVHD、CMV 感染、铁过载、脾肿大、预处理方案的强度和骨髓毒性药物,如更昔洛韦的应用等^[11,13],但其危险因素至今仍未完全阐明及确定。本文以过去在贵州医科大学附属医院接受 allo-HSCT 治疗者为研究对象,分为 PGF 组及 GGF 组,发现单倍体相合移植、输注 CD34⁺ 细胞数低($\leq 5 \times 10^6 / kg$)、CMV 感染(CMV-DNA > 500 copies/mL)与 PGF 的发生密切相关。

HLA 全相合亲缘供者一般在 allo-HSCT 中被优先考虑,但是 HLA 全相合的亲缘供者和无关捐献者很少,在单倍体相合移植体系日臻完善和“北京方案”大力推广的情况下,让几乎所有人都能拥有移植供者^[14]。尽管一般认为单倍体相合移植和亲缘全相合移植或无关供者移植在急性白血病及其他难治性血液病中效果相当^[1,15],但是仍然存在一些单倍体相合移植后发生 PGF 的情况,严重影响患者长期存活^[15-19]。LV 等^[19]的单中心回顾性研究表明,亲缘全相合移植、无关相合移植及单倍体相合移植继发性 PGF 发生率分别为 3.4%、3.4% 及 10.1% ($P <$

0.000 1);进一步的多因素分析表明,单倍体相合移植是继发性 PGF 的独立危险因素(单倍体相合移植 vs. 亲缘全相合移植: $HR = 2.525, P = 0.004$;单倍体相合移植 vs. 无关相合移植: $HR = 3.531, P = 0.017$)。CHEN 等^[20]对 869 例患者进行的病例对照研究显示,非亲缘全相合移植是原发性 PGF 的独立危险因素($OR = 4.475, 95\%CI: 1.289 \sim 12.537, P = 0.018$)。XIE 等^[21]的 meta 分析表明 PGF 发生与移植前患者体内存在供者特异性 HLA 抗体(donor specific anti-HLA antibody, DSA)有关,且这种相关性与研究区域、平均荧光强度(MFI)值、原发疾病等无关。与此同时,CHANG 等^[17]的前瞻性研究也显示,单倍体 HSCT 中原发性 PGF 和 DSA 存在密切关系。遗憾的是,本研究中 DSA 数据不完整,所以分析中未能涉及 DSA,将在未来尝试完善 DSA 数据以进一步深入研究。

以往研究显示,造血干细胞与祖细胞构成的 CD34⁺ 细胞为 allo-HSCT 术后造血及免疫重建所必需,供体细胞剂量越大,移植后衰竭的风险越小^[22-23]。ZHAO 等^[8]提出 CD34⁺ 细胞剂量 $< 5 \times 10^6 / kg$ ($OR = 5.089, 95\%CI: 1.745 \sim 14.841, P = 0.003$)可能是原发性 PGF 的独立危险因素。此外,有对继发性 PGF 进行的回顾性研究表明,低 CD34⁺ 细胞剂量($HR = 3.070, 95\%CI: 1.207 \sim 7.813, P = 0.019$)是继发性 PGF 的独立危险因素^[5]。与既往研究基本相符,本研究提示低 CD34⁺ 细胞剂量(输注 CD34⁺ 细胞数 $\leq 5 \times 10^6 / kg$)是 PGF 的独立危险因素。尽管已有研究显示原发性 PGF 与继发性 PGF 的影响因素与机制有所不同^[5-6],但是结合以上研究,推测低 CD34⁺ 细胞剂量可能对原发性 PGF 和继发性 PGF 均有明显影响。因此,如何选择合适剂量以维持较好的疗效仍有待进一步探索。目前欧洲血液和骨髓移植学会推荐 CD34⁺ 细胞数 $\geq 5 \times 10^6 / kg$ 为最佳剂量。近数十年来,许多关于 PGF 治疗的研究主要集中在不经其他治疗而直接接受 CD34⁺ 细胞输注。STASIA 等^[24]报道,41 例 PGF 患者接受来自不同供体类型经 G-CSF 动员的 CD34⁺ 细胞治疗后,总有效率为 83%,三系恢复率为 75%,各供体亚组之间不存在明显差异,这说明 CD34⁺ 细胞对 PGF 具有良好的治疗作用。也有以儿童患者为对象进行的调查显示,CD34⁺ 细胞输注能改善患儿 allo-HSCT 后 PGF 的状况^[25]。50 例 PGF 患儿在接受 CD34⁺ 细胞治疗 8 周后,中性粒细胞计数中位数明显升高($0.600 \times 10^9 / L$ vs. $1.516 \times 10^9 / L, P < 0.05$),尽管未发现与造血恢复相关的 CD34⁺ 细胞剂量临界值,但可以肯定的是,CD34⁺ 细胞剂量高

于 $3.25 \times 10^6/\text{kg}$ 可使中性粒细胞增加。与此同时,经 $\text{CD}34^+$ 细胞处理的 PGF 还降低了红细胞及血小板输注的需要量,最后 78.8% 的患儿 1~2 个细胞系得以恢复。可见, $\text{CD}34^+$ 细胞输注是 allo-HSCT 术后 PGF 治疗的重要选择。

目前,国内外许多研究已证实 CMV 感染和 PGF 发病密切相关^[5,26-27],且 CMV 感染倾向于是继发性 PGF 的独立危险因素而非原发性 PGF 的独立危险因素^[5,8,19,27]。这可能与原发性 PGF 和继发性 PGF 的发病机制不同有关,原发性 PGF 的发生可能和免疫机制有关,而 CMV 则是通过直接感染和抑制骨髓基质细胞、造血祖细胞的功能^[7],或间接通过使用预防、治疗 CMV 的药物如更昔洛韦、膦甲酸来抑制骨髓造血^[5]。NAKAMAE 等^[23]对 2 162 例造血干细胞移植受者资料进行回顾性分析,结果表明受者 CMV 感染明显增加了移植 28 d 后细胞减少的危险。XIAO 等^[28]研究同样发现,CMV 感染 ($OR = 9.146, 95\%CI: 1.513 \sim 55.276, P = 0.016$) 使患者发生 PGF 的风险增加。ZHAO 等^[8]对原发性 PGF 危险因素进行研究,单因素分析表明 CMV 感染和原发性 PGF 发生有关,但进一步多因素分析表明其并非原发性 PGF 的独立危险因素。SUN 等^[5]研究表明,CMV 再激活 ($HR = 7.827, 95\%CI: 2.002 \sim 30.602, P = 0.003$) 是继发性 PGF 的独立危险因素。与既往报道一致,本研究单因素及多因素分析均显示移植后 30 d 内 CMV 感染与 PGF 的发生密切相关 ($OR = 2.933, 95\%CI: 1.292 \sim 5.623, P = 0.010$),但 CMV 感染是否是继发性 PGF 而非原发性 PGF 的独立危险因素有待进一步证实。由于 CMV 感染本身和更昔洛韦及其他抗病毒药物使用均可能使 PGF 发生率升高,故接受 allo-HSCT 的患者,特别是有 CMV 感染危险因素的患者,如移植前供受者 CMV 感染、移植后较重的 GVHD、T 淋巴细胞耗竭等,应预防性接受抗病毒治疗,并尽量避免使用更昔洛韦等骨髓抑制药物^[26]。对此,新型抗病毒药物来特莫韦因其有效性及安全性(与较高的骨髓毒性或肾毒性事件发生率无关)已被批准用于 HSCT 后 100 d 内的 CMV 预防^[29],这为临床上预防 CMV 感染进而预防 PGF 的发生提供了新的选择。

综上所述,本研究表明单倍体相合移植、输注 $\text{CD}34^+$ 细胞数低 ($\leq 5 \times 10^6/\text{kg}$)、移植后 30 d 内 CMV 感染 (CMV-DNA > 500 拷贝/mL) 与 allo-HSCT 后 PGF 的发生密切相关。SAA 是 PGF 的危险因素, SAA 患者较 AML、ALL、MDS 患者移植后更易发生 PGF。由于 PGF 患者预后差,监测高危患者及早期制订预防策略则显得尤为重要,如通过防止 CMV 感染、增加 $\text{CD}34^+$ 细胞输注剂量,可能预防 PGF 的发生,最终改善患者的生存期。

参考文献

- [1] XU L, CHEN H, CHEN J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China: recommendations from the Chinese Society of Hematology[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 33.
- [2] LEE K H, LEE J H, CHOI S J, et al. Failure of trilineage blood cell reconstitution after initial neutrophil engraftment in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: frequency and outcomes[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 33(7): 729-734.
- [3] LAROCCA A, PIAGGIO G, PODESTÀ M, et al. Boost of $\text{CD}34^+$ -selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplantation[J]. *Haematologica*, 2006, 91(7): 935-940.
- [4] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ): 急性移植物抗宿主病(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(7): 529-536.
- [5] SUN Y Q, WANG Y, ZHANG X H, et al. Virus reactivation and low dose of $\text{CD}34^+$ cell, rather than haploidentical transplantation, were associated with secondary poor graft function within the first 100 days after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(8): 1877-1883.
- [6] SUN Y Q, HE G L, CHANG Y J, et al. The incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after unmanipulated haploidentical stem cell transplantation[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(10): 1699-1705.
- [7] KONG Y. Poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-an old complication with new insights[J]. *Semin Hematol*, 2019, 56(3): 215-220.
- [8] ZHAO Y, GAO F, SHI J, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(9): 1898-1907.
- [9] CHEN J, WANG H, ZHOU J, et al. Advances in the understanding of poor graft function following allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation[J]. *Ther Adv Hematol*, 2020, 11: 2040620720948743.
- [10] BACIGALUPO A, GIAMMARCO S, SICA S. Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in patients with acquired severe aplastic anemia[J]. *Int J Hematol*, 2016,

- 104(2):168-174.
- [11] WU X Q, LIN K N, CHEN M M, et al. Iron overload as a risk factor for poor graft function following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(10): 825-833.
- [12] HAMA A, MURAMATSU H, NARITA A, et al. Risk factors for secondary poor graft function after bone marrow transplantation in children with acquired aplastic anemia [J]. *Pediatr Transplant*, 2020, 24(7): e13828.
- [13] SHAHZAD M, SIDDIQUI R S, ANWAR I, et al. Outcomes with CD34-selected stem cell boost for poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; a systematic review and meta-analysis [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(10): 877. e1-877. e8.
- [14] 潘锋, 张浩臣. “北京方案”开启人人都有移植供者新时代: 访北京大学血液病研究所所长黄晓军教授[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(7): 1-3.
- [15] CHANG Y J, HUANG X J. Haploidentical stem cell transplantation: anti-thymocyte globulin-based experience[J]. *Semin Hematol*, 2016, 53(2): 82-89.
- [16] 常英军, 赵翔宇. 供者特异性 HLA 抗体在配型不合 Allo-SCT 植入失败中的作用: 现状与挑战[J]. *现代免疫学*, 2020, 40(2): 89-92.
- [17] CHANG Y J, ZHAO X Y, XU L P, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 84.
- [18] KONG Y, WANG Y, ZHANG Y Y, et al. Prophylactic oral NAC reduced poor hematopoietic reconstitution by improving endothelial cells after haploidentical transplantation [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(8): 1303-1317.
- [19] LV W R, ZHOU Y, XU J, et al. Haploidentical donor transplant is associated with secondary poor graft function after allogeneic stem cell transplantation; a single-center retrospective study [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(23): 8497-8506.
- [20] CHEN J, PANG A, ZHAO Y, et al. Primary graft failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; risk factors, treatment and outcomes[J]. *Hematology*, 2022, 27(1): 293-299.
- [21] XIE Y, PAREKH J, TANG Z, et al. Donor-specific antibodies and primary graft failure in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(8): 687. e1-687. e7.
- [22] OLSSON R, REMBERGER M, SCHAFFER M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(4): 537-543.
- [23] NAKAMAE H, STORER B, SANDMAIER B M, et al. Cytopenias after day 28 in allogeneic hematopoietic cell transplantation; impact of recipient/donor factors, transplant conditions and myelotoxic drugs[J]. *Haematologica*, 2011, 96(12): 1838-1845.
- [24] STASIA A, GHISO A, GALAVERNA F, et al. CD34 selected cells for the treatment of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(9): 1440-1443.
- [25] MAINARDI C, EBINGER M, ENKEL S, et al. CD34 selected stem cell boosts can improve poor graft function after paediatric allogeneic stem cell transplantation[J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(1): 90-99.
- [26] DOMINIETTO A, RAIOLA A M, VAN LINT M T, et al. Factors influencing haematological recovery after allogeneic haemopoietic stem cell transplants; graft-versus-host disease, donor type, cytomegalovirus infections and cell dose[J]. *Br J Haematol*, 2001, 112(1): 219-227.
- [27] 林志娟, 孔圆, 王昱, 等. 异基因造血干细胞移植术后继发性造血细胞减少的危险因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(1): 4-8.
- [28] XIAO Y, SONG J, JIANG Z, et al. Risk-factor analysis of poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(6): 652-657.
- [29] 周迷, 朱玉莲, 杨勇. 新型抗病毒药物防治移植患者巨细胞病毒感染的研究进展[J]. *医药导报*, 2022, 41(4): 458-461.

(收稿日期: 2023-03-11 修回日期: 2023-06-16)

(编辑: 冯甜)