

·论著·

脐带血微移植治疗初诊老年急性髓系白血病的开放性、单中心、随机对照临床研究

张静雯 刘银 陈飞 肖晖 左学兰 何莉 熊蓓 邵亮 吴江 刘明辉
周怡 李建芳 汪聪 刘红丽 周美玲

【摘要】目的 评估脐带血微移植(UCBM)治疗新诊断老年急性髓系白血病(AML)的安全性和有效性。**方法** 将2022年1月至2024年6月武汉大学中南医院血液内科的18例新诊断老年AML患者随机分为试验组(UCBM组)和对照组,UCBM组9例经2个疗程阿扎胞苷(AZA)、去甲氧柔红霉素/柔红霉素+阿糖胞苷(IA/DA)或AZA+维奈托克方案诱导化疗缓解后,行3个疗程AZA+阿糖胞苷(Ara-C)巩固治疗+UCBM治疗。维持治疗采用AZA。对照组9例不给予UCBM治疗,其余治疗同试验组。对比两组患者首次巩固治疗后1个月内造血功能恢复情况、中位生存时间、1年和2年总存活率及1年和2年无白血病生存率。两组间正态分布连续变量采用独立样本t检验;非正态分布连续变量采用Mann-Whitney U检验。无序分类变量组间比较采用Fisher精确概率法;有序分类变量组间比较采用Wilcoxon秩和检验。**结果** 试验组首次巩固治疗后1个月内有7例实现造血恢复,对照组首次巩固治疗后1个月内有3例实现造血恢复。与对照组比较,试验组中位生存时间[25.3(18.3,37.8)个月比15.5(7.6,22.9)个月]延长($P < 0.05$)。试验组1年和2年总生存率依次为100%和77.8%,比对照组改善33.3%和55.6%;1年和2年无白血病生存率依次为55.6%和44.4%,比对照组改善22.3%和33.3%。试验组STR-PCR检测在移植后7~30 d内均为0%;试验组均未发现移植物抗宿主病(GVHD)。**结论** 在传统诱导化疗和巩固化疗基础上,采用UCBM治疗初诊AML具有安全性,且有利于促进骨髓造血恢复,延长中位生存时间,改善1年、2年总生存率和无白血病生存率。

【关键词】 脐带血; 微移植; 急性髓系白血病; 临床试验

Umbilical cord blood microtransplantation as consolidation therapy for elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: an open-label, single-center, randomized controlled trial *Zhang Jingwen, Liu Yin, Chen Fei, Xiao Hui, Zuo Xuelan, He Li, Xiong Bei, Shao Liang, Wu Jiang, Liu Minghui, Zhou Yi, Li Jianfang, Wang Cong, Liu Hongli, Zhou Fuling. Department of Hematology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China*

Corresponding author: Zhou Fuling, Email:zhoufuling@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To evaluate the safety and efficacy of umbilical cord blood microtransplantation (UCBM) in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) in the elderly. **Methods** Eighteen newly diagnosed elderly AML patients enrolled in Zhongnan Hospital of Wuhan University from January 2022 to June 2024 were randomly divided into two groups. Nine patients in the experimental group achieved remission after 2 courses of induction chemotherapy with azacitidine (AZA) + idarubicin/daunorubicin and cytarabine (IA/DA) or AZA + venetoclax regimens and then received 3 courses of AZA+Ara-C consolidation therapy and UCBM treatment. AZA was used in the maintenance treatment. Nine patients in the control group were not given UCBM treatment, and the other treatments were the same as those in the experimental group. The recovery of hematopoietic function, median survival time, 1- and 2-year overall survival rates,

and 1- and 2-year leukemia-free survival rates of the two groups of patients were compared. The independent sample *t*-test was used for the continuous variables with normal distribution between the two groups, and the difference of non-normally distributed continuous variable between two groups were compared with Mann-Whitney *U* test. The comparison between groups of unordered categorical variables was conducted using the Fisher's exact probability method, and the Wilcoxon rank sum test was used for comparison between groups of ordered categorical variables. **Results** Within one month after the first consolidation treatment, 7 people in the experimental group achieved hematopoietic recovery, while 3 people in the control group achieved hematopoietic recovery. The median survival time of the experimental group was 25.3 (18.3, 37.8) months, and that of the control group was 15.5 (7.6, 22.9) months ($P = 0.022$). The overall survival rates of the experimental group at 1 year and 2 years were 100 % and 77.8 % respectively, which were 33.3 % and 55.6 % greater than those of the control group. The 1-year and 2-year leukemia-free survival rates were 55.6 % and 44.4 % respectively, which were 22.3 % and 33.3 % higher than the control group. The STR-PCR detection in the experimental group was 0 % within + 7 days to + 30 days after transplantation. Graft-versus-host disease (GVHD) did not occur in any of the experimental groups. **Conclusion** Based on traditional induction and consolidation chemotherapy, UCBM for the treatment of newly diagnosed AML is safe, and it is conducive to promoting bone marrow recovery, prolongating the median survival time, improving the overall survival rate and the leukemia-free survival rate at 1 year and 2 years.

【Key words】 Umbilical cord blood; Microtransplantation; Acute myeloid leukemia; Clinical trials

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种骨髓造血系统恶性肿瘤,是成年人最常见的急性白血病。据统计,中国AML的发病率为2.57/10万人,其中1/3为老年人^[1]。这些患者中,50%以上发病时年龄超过60岁,且老年AML患者的总体预后较差,5年总生存率低于15%^[2-3]。老年AML患者的治疗方案主要是阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C)+蒽环类(7+3)强化化疗和去甲基化药物^[4-5]。

Ara-C联合柔红霉素(daunorubicin, DNR)的柔红霉素+阿糖胞苷(daunorubicin and cytarabine, DA)诱导方案和Ara-C和阿克拉霉素联合粒细胞系集落刺激因子的CAG诱导方案使老年AML患者的完全缓解(complete response, CR)率达到30%~50%^[5-7]。然而由于传统巩固化疗对老年AML患者的疗效较差,异基因造血干细胞移植在老年患者中的可行机会较少,患者的无病生存率和总生存率仍然较低^[8-9]。为探索改善老年AML患者的生存,本研究设计一种将化疗与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)不相容的脐带血微移植(umbilical cord blood microtransplantation, UCBM)相结合的方法。微移植是一种造血干细胞移植技术,它采用低强度的预处理方案,利用少量造血干细胞重建受者的造血系统^[10-12]。这种治疗方法特别适用于不能耐受传统高强度预处理方案的患者,如老年人或有严重合并

症的患者^[13]。其核心在于维护受者正常免疫功能的同时,实施HLA配型不合的造血干细胞移植^[14-15]。此疗法不仅能够激发抗白血病效果,还成功规避传统移植预处理过程中的毒性反应以及移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)。与传统的异基因造血干细胞移植相比,脐血微移植具有来源丰富、获取快速、不受HLA配型和年龄限制、低GVHD风险、快速的造血恢复和较低的并发症等优点^[12, 16-17]。前期研究证实UCBM可安全应用于AML巩固治疗,但其在老年AML中的疗效尚未经随机对照研究验证^[18]。

本研究通过一项前瞻性、单中心和随机对照临床试验评估UCBM治疗初诊老年AML的安全性和有效性。主要评价终点为造血功能恢复、中位生存时间、1年及2年无白血病生存率及总存活率。通过监测血常规评估造血恢复情况,在治疗后定期随访患者生存情况。本研究旨在探索更安全有效适合老年AML的巩固治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对2022年1月至2024年6月武汉大学中南医院血液内科收治的22例新诊断AML患者进行筛选评估,选择其中18例纳入临床试验。纳入标准:(1)年龄≥55岁、性别、种族不限;(2)既往未接受移植治疗;(3)经骨髓形态学、组织化学和免疫分型

确诊的 AML (符合 WHO 诊断标准); (4) Karnofsky 积分 $\geq 60\%$, 东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力评分 ≤ 2 ; (5) HLA 配型 0-3/10 位点相合的脐血, 并且 ABO 血型匹配。排除标准: (1) 随机分组前 4 周内接受过二级及以上的手术; (2) 目前诊断为 AML 以外的恶性肿瘤或在接受治疗; (3) 急性早幼粒细胞白血病、髓系肉瘤、慢性髓性白血病加速期和急变期; (4) 随机分组前 6 个月内发生过卒中或颅内出血; (5) 存在有临床意义的心血管疾病; (6) 活动性人免疫缺陷病毒 (HIV) 或活动性肝炎病毒感染; (7) 伴有 AML 以外的危及生命的疾病; (8) 登记前 1 个月参加过其他临床试验。

本研究方案经武汉大学中南医院伦理委员会审核批准 (批准文号 2022100), 所有患者在入组前签署知情同意书。该试验已在 ClinicalTrials.gov 注册 (NCT05577611)。

通过 SAS 软件产生随机数字表, 设立 1 名独立的分配者, 根据生成的随机数字表将患者随机分为试验组 (UCBM 组) 和对照组, 并由不知晓试验方案的人员保留和分配随机号码。最终纳入 18 例患者。男 9 例, 女 9 例, 中位年龄 68 (64.5, 72.5) 岁。收集患者的人口学和临床资料。通过医院住院及门诊病历系统进行随访, 于 2025 年 3 月 20 日通过电话回访收集患者的生存信息。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

UCBM 组和对照组患者均接受 2 个疗程的诱导化疗, 其中可耐受化疗的患者采用阿扎胞苷 (azacitidine, AZA) + IA/DA 方案 (图 1): 每日皮下注射 AZA 75 mg/m^2 , IA 方案为每日静脉注射去甲氧柔红霉素 10 mg/m^2 , 第 1 ~ 3 天, 每日静脉滴注阿糖胞苷 100 mg/m^2 , 第 1 ~ 7 天; DA 方案为每日静脉滴注柔红霉素 60 mg/m^2 , 第 1 ~ 3 天, 每日静脉滴注阿糖胞苷 100 mg/m^2 , 第 1 ~ 7 天。无法耐受化疗的患者采用 AZA+ 维奈托克 (Venetoclax) 诱导

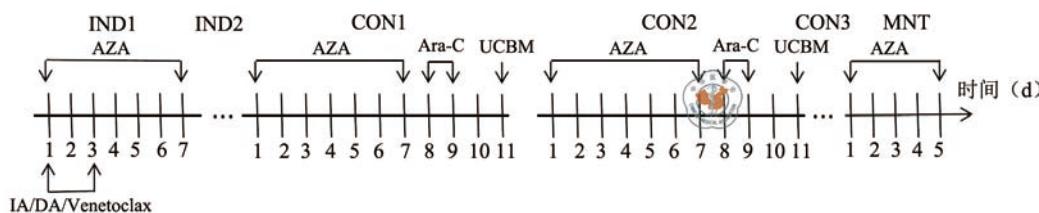
治疗: 每日皮下注射 AZA 75 mg/m^2 , 口服维奈托克 100 mg/d 。28 d 为 1 个疗程。患者在第 1 疗程接受维奈托克剂量爬坡治疗。第 1 天给予维奈托克 100 mg , 随后在 3 d 内逐步增加剂量至 400 mg 的目标剂量 (依次为 $100, 200, 400 \text{ mg}$)。此后, 每天接受 400 mg 的维奈托克治疗, 直至第 28 天。从第 2 疗程开始, 每日口服 400 mg 维奈托克。合用 CYP3A 或 P-gp 抑制剂时 (主要为伏立康唑), 维奈托克剂量调整为每日 100 mg 。若出现难以控制的活动性感染或脏器损伤, 则终止治疗。诱导缓解后进行巩固治疗, UCBM 组 9 例患者每隔 $1.5 \sim 2$ 个月接受 AZA+ 阿糖胞苷 (Ara-C) 化疗 3 个疗程: 每日皮下注射 AZA 75 mg/m^2 , 第 1 ~ 7 天, 每 12 小时静脉滴注阿糖胞苷 1 g/m^2 , 第 8 ~ 9 天, 化疗结束后 48 h 输注脐带血干细胞 [$\text{TNC} \geq (1.5 \pm 25)\% \times 10^7/\text{kg}$; HLA 配型 0-3/10 位点相合; 血型匹配]^[19-22]。在治疗期间复发的患者认为治疗失败, 接受另一种相同的再诱导化疗。所有患者均未接受任何 GVHD 预防治疗。对照组 9 例患者除不进行脐带血输注外, 其余治疗与 UCBM 组相同。维持治疗 UCBM 组和对照组均采用每日皮下注射 AZA 75 mg/m^2 , 第 1 ~ 5 天, 第 1 年每 2 个月 1 次, 第 2 年每 3 个月 1 次, 第 3 年每 6 个月 1 次。

1.2.2 脐血来源

供体脐带血来自山东齐鲁干细胞有限公司。移植前, 使用基于序列特异性引物的 Invitrogen 分子方法对供体和受体等位基因 HLA-A、-B、-C、-DRB1 和 -DQB1 进行聚合酶链式反应 (PCR) 分型。脐带血要求: $\text{TNC} \geq (1.5 \pm 25)\% \times 10^7/\text{kg}$; HLA 配型: HLA 配型 0-3/10 位点相合, ABO 血型相合^[23-25]。

1.2.3 疗效评估

本研究收集的指标包括开始治疗前患者的基本信息, 性别、年龄、治疗前症状体征、血型、WT1 阳性率、ELN 风险分层、FAB 分型和临床生化指标等。



注: IND1 为第 1 次诱导化疗; IND2 为第 2 次诱导化疗; CON1 为第 1 次巩固治疗; CON2 为第 2 次巩固治疗; CON3 为第 3 次巩固治疗; UCBM 为脐带血微移植; MNT 为维持治疗

图 1 UCBM 组治疗流程

输入脐带血的单个核细胞数、输入粒单核-巨噬系集落形成单位、CD34 阳性细胞数和有核细胞数。治疗相关不良反应发生率、治疗期间患者接受的其他治疗、诱导化疗后 CR 率、在首次巩固治疗后 1 个月内造血恢复情况、两组早期死亡情况、首次巩固治疗后严重感染率、1 年和 2 年总生存率和无白血病生存率、治疗期间 GVHD 发生率和在第 1 次巩固治疗后的第 0、7、14、21、28、35 天分别对患者进行血常规检查等。临床生化指标分类标准依据 2013 年中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《血细胞分析参考区间》、《临床常用生化检验项目参考区间》以及武汉大学中南医院所用仪器的正常范围区间确定。

CR 被定义为原始细胞 < 5% (至少 200 个有核细胞计数)，无白血病浸润的体征和症状。造血功能恢复定义为中性粒细胞 $> 1.0 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $> 100 \times 10^9/L$ ，骨髓原始细胞 < 5%。早期死亡定义为诱导化疗 4 周内死亡。复发定义为外周血再次出现白血病原始细胞或无其他原因的骨髓原始细胞 > 5%，或髓外复发。无白血病生存时间 (leukemia free survival, LFS) 定义为从 CR 到复发或死亡的时间。总生存时间 (overall survival, OS) 定义为从诊断到死亡或随访最后 1 d 的时间。在 UCBM 组的所有患者中，使用标准细胞遗传学和基于短串联重复序列的半定量 PCR 分析，以 1% 的灵敏度评估供体微嵌合^[26-28]。

1.3 统计学分析方法

采用 SPSS 26.0 及 GraphPad Prism 7 软件进行统计学分析，定性变量以频数 (百分比) [例 (%)] 表示，定量变量依据分布特征采用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M (Q_1, Q_3)$ 描述。两组间正态分布连续变量采用独立样本 *t* 检验；非正态分布连续变量采用 Mann-Whitney *U* 检验。无序分类变量组间比较采用 Fisher 精确概率法；有序分类变量组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

18 例患者中男 9 例，女 9 例，男女比例为 1:1。其中 UCBM 组 9 例，对照组 9 例，UCBM 组的中位年龄与对照组差异无统计学意义 (68 岁比 70 岁， $P = 0.330$)。两组患者在性别、治疗前症状体征、血型、WT1 阳性率、ELN 风险分层、FAB 分型等差异无统计学意义。UCBM 组接受输入单个核

细胞数中位数为 $1.16 \times 10^7/kg$ ($1.10 \times 10^7/kg, 1.36 \times 10^7/kg$)，输入粒单核-巨噬系集落形成单位总数中位数为 $0.95 \times 10^5/kg$ ($0.69 \times 10^5/kg, 1.06 \times 10^5/kg$)，CD34 阳性细胞数中位数为 $1.15 \times 10^5/kg$ ($0.91 \times 10^5/kg, 1.29 \times 10^5/kg$)，有核细胞数中位数为 $2.79 \times 10^7/kg$ ($2.55 \times 10^7/kg, 3.03 \times 10^7/kg$)。(表 1)

表 1 18 例 AML 患者临床资料

基本信息	UCBM 组 (n=9)	对照组 (n=9)	统计量值	P 值
性别 [例 (%)]			-	0.347
男	3 (33.3)	6 (66.7)		
女	6 (66.7)	3 (33.3)		
年龄 [岁, M (Q ₁ , Q ₃)]	68 (60, 71)	70 (66, 76)	29.500 ^a	0.330
症状和体征 [例 (%)]				
发热	1 (11.1)	5 (55.6)	-	0.131
出血	0 (0.0)	2 (22.2)	-	0.471
贫血	9 (100.0)	9 (100.0)	-	1.000
感染	7 (77.8)	7 (77.8)	-	1.000
淋巴结肿大	3 (33.3)	0 (0.0)	-	0.206
肝肿大	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1.000
脾肿大	1 (11.1)	1 (11.1)	-	1.000
合并症 [例 (%)]				
心功能不全	2 (22.2)	0 (0.0)	-	0.471
肝功能不全	1 (11.1)	0 (0.0)	-	1.000
肾功能不全	0 (0.0)	2 (22.2)	-	0.471
FAB 分型 [例 (%)]			-	1.000
M1	1 (11.1)	1 (11.1)		
M2	2 (22.2)	3 (33.3)		
M5	2 (22.2)	2 (22.2)		
其他	4 (44.4)	3 (33.3)		
血型 [例 (%)]			-	0.367
A	4 (44.4)	1 (11.1)		
B	2 (22.2)	4 (44.4)		
O	3 (33.3)	4 (44.4)		
ELN [例 (%)]			71.500 ^b	0.276
高	4 (44.4)	2 (22.2)		
中	5 (55.6)	5 (55.6)		
低	0 (0.0)	2 (22.2)		
WT1 [例 (%)]			-	1.000
阳性	7 (77.8)	8 (88.9)		
阴性	2 (22.2)	1 (11.1)		

注：^aMann-Whitney *U* 检验；^bWilcoxon 秩和检验；其它为 Fisher 精确概率法，无统计量值，以“-”表示

2.2 治疗前实验室检查结果

治疗前两组在血常规(白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞计数、血红蛋白及血小板)、凝血功能(凝血酶原时间PT、活化部分凝血活酶时间APTT)、炎症标志物(超敏C反应蛋白hs-CRP、降钙素原、血清淀粉样蛋白SAA)、肝肾功能(转氨酶、肌酐)、心肌标志物(肌酸激酶同工酶、高敏肌钙蛋白和脑钠肽前体)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。(表2)

表2 18例患者治疗前的临床资料

血生化指标	UCBM组 (n=9)	对照组 (n=9)	统计量值	P值
全血细胞计数[例(%)]				
白细胞, $\times 10^9/L$			72.000 ^a	0.278
<3.5	4(44.4)	2(22.2)		
3.5~9.5	2(22.2)	1(11.1)		
>9.5	3(33.3)	6(66.7)		
中性粒细胞($> 6.3 \times 10^9/L$)	1(11.1)	2(22.2)	-	1.000
淋巴细胞($< 1.1 \times 10^9/L$)	3(33.3)	0(0.0)	-	0.206
贫血	9(100.0)	9(100.0)	-	1.000
血小板($< 125 \times 10^9/L$)	6(66.7)	7(77.8)	-	1.000
凝血功能[例(%)]				
PT(>12.5 s)	5(55.6)	7(77.8)	-	0.620
APTT(>36.5 s)	1(11.1)	0(0.0)	-	1.000
炎症标志物[例(%)]				
CRP(>55.0 mg/L)	1(11.1)	5(55.6)	-	0.131
降钙素原(>0.05 ng/mL)	5(55.6)	4(44.4)	-	1.000
SAA(>10 mg/L)	5(55.6)	6(66.7)	-	1.000
肝肾功能[例(%)]				
谷丙转氨酶(>40 U/L)	2(22.2)	0(0.0)	-	0.471
谷草转氨酶(>40 U/L)	2(22.2)	0(0.0)	-	0.471
肌酐(>133 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	0(0.0)	1(11.1)	-	1.000
心肌标志物[例(%)]				
肌酸激酶同工酶(>15 U/L)	3(33.3)	2(22.2)	-	1.000
高敏肌钙蛋白(>26.2 ng/mL)	1(11.1)	2(22.2)	-	1.000
脑钠肽前体(>900 pg/mL)	2(22.2)	0(0.0)	-	0.471

注:^a为Wilcoxon秩和检验,其它为Fisher精确概率法,无统计量值,以“-”表示

2.3 巩固治疗监测

记录并统计18例患者在巩固治疗阶段发生的不良反应以及接受的其他治疗(表3)。治疗期间,

两组患者在常见不良反应如骨髓抑制、发热、胃肠道反应、皮肤黏膜损伤和肝功能异常等发生率差异无统计意义。治疗期间患者接受的其他治疗包括抗生素、输血、刺激造血的药物等两组比较差异无统计学意义。

表3 两组患者在巩固治疗阶段接受治疗及不良反应情况

治疗及不良反应	UCBM组 (n=9)	对照组 (n=9)	统计量值	P值
治疗期间的不良反应 [例(%)]				
骨髓抑制	9(100.0)	9(100.0)	-	1.000
发热	3(33.3)	7(77.8)	-	0.153
胃肠道反应	3(33.3)	4(44.4)	-	1.000
皮肤黏膜损伤	3(33.3)	4(44.4)	-	1.000
肝功能异常	1(11.1)	2(22.2)	-	1.000
其他不良反应	2(22.2)	3(33.3)	-	1.000
其他治疗[例(%)]				
抗生素治疗	9(100.0)	9(100.0)	-	1.000
输血	8(88.9)	8(88.9)	-	1.000
红细胞输注	6(66.7)	8(88.9)	-	0.576
血小板输注	8(88.9)	7(77.8)	-	1.000
促红细胞	8(88.9)	7(77.8)	-	1.000
升白治疗	8(88.9)	7(77.8)	-	1.000
促血小板	9(100)	7(77.8)	-	0.471
吸氧	6(66.7)	6(66.7)	-	1.000

注: Fisher 精确概率法,无统计量值,以“-”表示

2.4 疗效分析

诱导化疗后,UCBM组与对照组分别有8例(88.9%)达到CR,总体CR率、高危组CR率(75%比50%)和中低组CR率(100%比100%)差异均无统计学意义。在首次巩固治疗后1个月内,试验组77.8%的患者实现造血恢复,而对照组仅为33.3%。两组均无患者发生早期死亡。UCBM组首次巩固治疗后的严重感染率低于对照组(22.2%比66.7%)。UCBM组1年、2年总生存率依次为100%和77.8%,比对照组改善33.3%和55.6%;1年和2年无白血病生存率为55.6%和44.4%,比对照组改善22.3%和33.3%,差异无统计学意义。治疗期间试验组均未发现GVHD。(表4)

在第1次巩固治疗后的第0、7、14、21、28、35天分别对患者进行血常规检查,比较上述各项

指标变化差值,结果显示从0~21 d,与对照组比较,UCBM组白细胞计数变化差值[2.98(-0.53,5.42)×10⁹/L比-3.31(-3.99,-0.34)×10⁹/L]更大;从0~21 d,与对照组比较,UCBM组的中性粒细胞计数变化差值[0.49(-1.94,2.72)×10⁹/L比-3.13(-3.49,-0.58)×10⁹/L]更大,差异有统计学意义($P < 0.05$)。从0~35 d,与对照组比较,UCBM组淋巴细胞计数变化差值[0.40(0.20,0.63)×10⁹/L比-0.03(-0.26,0.41)×10⁹/L]更大。从0~21 d,与对照组比较,UCBM组单核细胞计数变化差值[0.56(0.13,1.12)×10⁹/L比-0.17(-0.37,0.13)×10⁹/L]更大,差异有统计学意义($P < 0.05$)。从0~35 d,与对照组比较,UCBM组的血小板计数变化差值[60(-2,132)×10⁹/L比-81(-189,-13)×10⁹/L]更大。从0~21 d,与对照组比较,UCBM组的MCV变化

差值[-1.0(-2.1,4.1)fL比-3.3(-6.0,-1.4)fL]更大,差异有统计学意义($P < 0.05$)(图2)。

2.5 随访和预后

随访时间自确诊 AML 时开始计算,随访数据流程图见图3。9例 UCBM 组患者中有8例在诱导治疗后达到CR,1例未缓解但接受UCBM治疗。巩固治疗阶段,6例实现CR,1例部分缓解,1例复发后死亡,1例仍未缓解。维持治疗阶段,3例实现CR,1例复发后再次缓解,2例复发后死亡。9例对照组患者中,8例诱导治疗后达到CR,1例未缓解。巩固治疗阶段,4例CR,4例复发。维持治疗阶段,3例因复发死亡,1例CR。

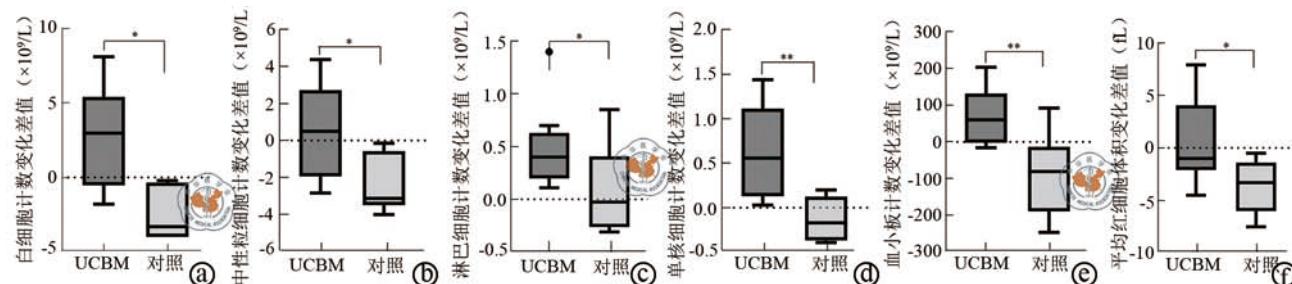
2.6 微嵌合检测

试验组 STR-PCR 检测在移植后 7~30 d 内均为 0 %。

表4 18例 AML 患者临床治疗效果统计分析

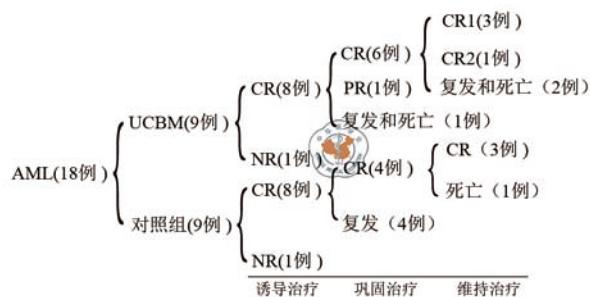
治疗效果	UCBM 组(n=9)	对照组(n=9)	统计量值	P 值
完全缓解率 [例 (%)]				
诱导化疗后	8 (88.9)	8 (88.9)	-	1.000
高危组	3 (75.0)	1 (50.0)	-	1.000
中低危组	5 (100.0)	7 (100.0)	-	1.000
首次巩固治疗后造血恢复	7 (77.8)	3 (33.3)	-	0.153
早期死亡 [例 (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1.000
第1次巩固治疗后				
严重感染 [例 (%)]	2 (22.2)	6 (66.7)	-	0.153
1年总生存率 [例 (%)]	9 (100)	6 (66.7)	-	0.206
2年总生存率 [例 (%)]	7 (77.8)	2 (22.2)	-	0.057
1年无病生存率 [例 (%)]	5 (55.6)	3 (33.3)	-	0.637
2年无病生存率 [例 (%)]	4 (44.4)	1 (11.1)	-	0.294
中位生存时间 [月, M(Q ₁ , Q ₃)]	25.3 (18.3, 37.8)	15.5 (7.6, 22.9)	14.500 ^a	0.022

注: ^a 为 Mann-Whitney U 检验,其它为 Fisher 精确概率法,无统计量值,以“-”表示



注: a图为0~21 d 白细胞计数变化差值;b图为0~21 d 中性粒细胞计数变化差值;c图为0~35 d 淋巴细胞计数变化差值;d图为0~21 d 单核细胞计数变化差值;e图为0~35 d 血小板计数变化差值;f图为0~21 d 平均红细胞体积变化差值, $P < 0.05$, $**P < 0.01$

图2 第1次巩固治疗后两组血常规指标变化差值分析



注: UCBM 为接受基础化疗 + 脐带血输注; CR 为完全缓解; CR1 为第一次完全缓解; CR2 为复发后经治疗缓解; PR 为部分缓解; NR 为未缓解

图 3 18 例 AML 患者随访数据流程

3 讨论

本研究通过一项开放性、单中心、随机对照临床研究,探讨 UCBM 治疗老年初诊 AML 的安全性和有效性。研究结果显示,与对照组相比, UCBM 组有助于促进白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和血小板的恢复。通过对患者的随访,发现 UCBM 组的中位生存时间较对照组延长,且所有接受 UCBM 治疗的患者均未发生 GVHD。结果表明, UCBM 不仅能够促进造血恢复,还能改善患者的生存和预后,为老年 AML 患者提供一种安全有效的治疗选择。

在首次巩固治疗后 1 个月内,试验组 77.8 % 的患者实现造血恢复,而对照组仅为 33.3 %。血常规动态监测显示, UCBM 组的中性粒细胞、血小板等指标恢复更快且更稳定。脐带血中丰富的造血干细胞和祖细胞可能通过直接迁移至骨髓并分化为成熟血细胞,同时刺激骨髓微环境释放粒细胞集落刺激因子、血小板生成素等细胞因子,加速造血重建^[29]。脐带血中的某些细胞成分,如调节性 T 细胞或髓源抑制细胞,可能具有免疫调节作用^[30-31]。这些细胞可以帮助调节受体的免疫反应,减少免疫介导的损伤,为造血细胞的恢复创造一个更有利的环境^[32-33]。有研究发现脐带血输注可能促进骨髓中的血管新生,改善血液供应和氧气输送,为造血细胞提供更好的生存条件^[34]。同时,输注的细胞可能有助于修复和重建骨髓微环境,包括基质细胞和细胞外基质,从而支持造血细胞的生长和分化^[35-36]。此外,脐带血中的细胞可能通过旁分泌机制释放有益的分子,如外泌体、微 RNA 等,这些分子可以调节远端器官的细胞行为^[37]。这些旁分泌因子可能影响骨髓中的细胞信号传导途径,促进造血干细胞和祖细胞的活化和分化。

在对 18 例接受巩固治疗的患者随访中,发现 UCBM 组的中位生存时间长于对照组。说明化疗后 UCBM 可延长老年白血病患者的生存时间,有助于改善预后。UCBM 组的生存优势可能与其独特的免疫调节作用相关。微移植中的供者免疫活性细胞,包括 T 细胞和 NK 细胞,对受者的肿瘤细胞具有直接的杀伤作用。这些细胞可以通过识别肿瘤细胞表面的特定抗原激活,从而发挥移植物抗白血病效应^[38]。尽管所有患者均未检测到供体微嵌合 (STR-PCR 敏感度 1 %),但脐带血中的异源免疫细胞可能通过短暂存活并释放干扰素-γ、白细胞介素-2、白细胞介素-12 等细胞因子,激活宿主抗白血病免疫应答,发挥移植物抗白血病效应^[39-41]。值得注意的是,得益于无供体植入, UCBM 组未发生 GVHD,提示 UCBM 在保留移植物抗白血病效应的同时避免传统移植的免疫毒性。这一特性在老年患者中尤为重要,因其免疫功能较弱且并发症较多, GVHD 的高风险常限制强化治疗的应用。

此外,规范的支持治疗可能促进 UCBM 的临床获益。两组患者均接受严格的抗感染治疗、输血支持和生长因子治疗(如促红细胞生成素、升白治疗),不良事件发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。但 UCBM 组严重感染率更低(22.2 % 比 66.7 %),可能与更快的造血恢复减少骨髓抑制期并发症有关。老年 AML 患者的治疗瓶颈在于化疗耐受性差,而 UCBM 通过促进早期恢复,可能间接提高治疗完成率和生存质量。

本研究的局限性包括样本量较小和单中心设计,未来需通过多中心、大样本研究验证。因为样本量有限,未纳入分子标志物(如 FLT3、NPM1)进行分层分析,可能掩盖特定亚组的疗效差异。尽管如此, UCBM 展现出的安全性(无 GVHD)和生存获益为老年 AML 患者提供一种有前景的巩固治疗选择,尤其适合无法接受传统移植的高龄或并发症患者。

未来研究方向应包括:扩大样本量、开展多中心研究以进一步验证 UCBM 的疗效和安全性;延长随访时间,更准确地评估 UCBM 对患者长期生存和复发率的影响并纳入分子遗传学数据进行分层分析;进一步阐明 UCBM 的免疫调控机制,优化治疗方案,提高治疗效果。

参 考 文 献

- Zhang N, Wu J, Wang Q, et al. Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years[J]. Blood

- Cancer J, 2023, 13(1):82.
- 2 Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome[J]. Cancer, 2006, 106(5):1090-1098.
- 3 Wahlin A, Hornsten P, Jonsson H. Remission rate and survival in acute myeloid leukemia: impact of selection and chemotherapy[J]. Eur J Haematol, 1991, 46(4):240-247.
- 4 Liu H. Emerging agents and regimens for AML[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1):49.
- 5 Yang X, Wang J. Precision therapy for acute myeloid leukemia[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1):3.
- 6 Foran JM. Frontline therapy of AML: should the older patient be treated differently?[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2014, 9(2):100-108.
- 7 Fridle C, Medinger M, Wilk MC, et al. Cladribine, cytarabine and idarubicin (CLA-Ida) salvage chemotherapy in relapsed acute myeloid leukemia (AML)[J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(5):1068-1075.
- 8 Finke J, Nagler A. Viewpoint: what is the role of allogeneic hematopoietic cell transplantation in the era of reduced-intensity conditioning-is there still an upper age limit? A focus on myeloid neoplasia[J]. Leukemia, 2007, 21(7):1357-1362.
- 9 Brunstein CG, Gutman JA, Weisdorf DJ, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood[J]. Blood, 2010, 116(22):4693-4699.
- 10 Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease[J]. Blood, 2007, 110(8):3064-3070.
- 11 Ai H, Chao NJ, Rizzieri DA, et al. Expert consensus on microtransplant for acute myeloid leukemia in elderly patients-report from the international microtransplant interest group[J]. Heliyon, 2023, 9(4):e14924.
- 12 Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, et al. Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies[J]. Blood, 2001, 98(8):2332-2338.
- 13 Guo M, Hu KX, Liu G X, et al. HLA-mismatched stem-cell microtransplantation as postremission therapy for acute myeloid leukemia: long-term follow-up[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(33):4084-4090.
- 14 Guo M, Hu KX, Yu C L, et al. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients[J]. Blood, 2011, 117(3):936-941.
- 15 Hu KX, Sun QY, Guo M, et al. A study of human leukocyte antigen mismatched cellular therapy (stem cell microtransplantation) in high-risk myelodysplastic syndrome or transformed acute myelogenous leukemia[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(4):524-529.
- 16 Rocha V, Wagner JJ, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources[J]. N Engl J Med, 2000, 342(25):1846-1854.
- 17 Hiwarkar P, Qasim W, Ricciardelli I, et al. Cord blood T cells mediate enhanced antitumor effects compared with adult peripheral blood T cells[J]. Blood, 2015, 126(26):2882-2891.
- 18 Yao W, Geng L, Wang D, et al. Umbilical cord blood microtransplantation in newly diagnosed, elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2021, 138:2878.
- 19 Yabe T, Azuma F, Kashiwase K, et al. HLA-DPB1 mismatch induces a graft-versus-leukemia effect without severe acute GVHD after single-unit umbilical cord blood transplantation[J]. Leukemia, 2018, 32(1):168-175.
- 20 Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial[J]. Blood, 2013, 121(20):4056-4062.
- 21 How J, Vij K R, Ebadi M, et al. Prognostic value of prior consolidation in acute myeloid leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplantation in minimal residual disease-negative first complete remission[J]. Am J Hematol, 2018, 93(12):E381-E383.
- 22 Savani BN. Transplantation in AML CR1[J]. Blood, 2010, 116(11):1822-1823.
- 23 Sobeks RM, Copelan E, Kalaycio M, et al. Multiple unit umbilical cord blood transplantation with total body irradiation, etoposide and antithymocyte globulin for adult haematological malignancy patients[J]. Br J Haematol, 2011, 152(1):116-119.
- 24 Barker JN, Byam C, Scaradavou A. How I treat: the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts[J]. Blood, 2011, 117(8):2332-2339.
- 25 Eapen M, Klein J P, Ruggeri A, et al. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy[J]. Blood, 2014, 123(1):133-140.
- 26 Schuurhuis G J, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party[J]. Blood, 2018, 131(12):1275-1291.
- 27 Thol F, Gabdoulline R, Liebich A, et al. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML[J]. Blood, 2018, 132(16):1703-1713.
- 28 Barker JN, Weisdorf DJ, Wagner JE. Creation of a double chimera after the transplantation of umbilical-cord blood from two partially matched unrelated donors[J]. N Engl J Med, 2001, 344(24):1870-1871.
- 29 Schibler KR, Li Y, Ohls RK, et al. Possible mechanisms accounting for the growth factor independence of hematopoietic progenitors from umbilical cord blood[J]. Blood, 1994, 84(11):3679-3684.
- 30 Bi Y, Kong R, Peng Y, et al. Umbilical cord blood and peripheral blood-derived regulatory T cells therapy: progress in type 1 diabetes[J]. Clin Immunol, 2023, 255:109716.
- 31 Bizymi N, Georgopoulou A, Mastrogamvrali N, et al. Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in the umbilical cord blood: biological significance and possible therapeutic applications[J]. J Clin Med, 2022, 11(3).
- 32 Lyu MA, Huang M, Zeng K, et al. Allogeneic cord blood regulatory T cells can resolve lung inflammation[J]. Cyotherapy, 2023, 25(3):245-253.
- 33 Yang F, Cai D, Kong R, et al. Exosomes derived from cord blood Treg cells promote diabetic wound healing by targeting monocytes[J]. Biochem Pharmacol, 2024, 226:116413.
- 34 Finney MR, Greco NJ, Haynesworth SE, et al. Direct comparison of umbilical cord blood versus bone marrow-derived endothelial precursor cells in mediating neovascularization in response to vascular ischemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2006, 12(5):585-593.
- 35 Ishige-Wada M, Kwon SM, Eguchi M, et al. Jagged-1 signaling in the bone marrow microenvironment promotes endothelial progenitor cell expansion and commitment of CD133⁺ human cord blood cells for

- postnatal vasculogenesis[J]. PLoS One, 2016, 11(11):e166660.
- 36 Liu SS, Zhang C, Zhang X, et al. Human umbilical cord blood-derived stromal cells: a new source of stromal cells in hematopoietic stem cell transplantation[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2014, 90(2):93-98.
- 37 Hyland M, Mennan C, Davies R, et al. Extracellular vesicles derived from umbilical cord mesenchymal stromal cells show enhanced anti-inflammatory properties via upregulation of miRNAs after pro-inflammatory priming[J]. Stem Cell Rev Rep, 2023, 19(7):2391-2406.
- 38 Veluchamy J P, Kok N, van der Vliet HJ, et al. The rise of allogeneic natural killer cells as a platform for cancer immunotherapy: recent innovations and future developments[J]. Front Immunol, 2017, 8:631.
- 39 Wang L, Du F, Wang H, et al. Cooperation of CD4(+) T cells and CD8(+) T cells and release of IFN-gamma are critical for antileukemia responses of recipient mice treated by microtransplantation[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2):1532-1537.
- 40 Wang H, Yang YG. The complex and central role of interferon-gamma in graft-versus-host disease and graft-versus-tumor activity[J]. Immunol Rev, 2014, 258(1):30-44.
- 41 Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3(2):133-146.

(收稿日期: 2025-05-17)

(本文编辑: 陈媛媛)

张静雯, 刘银, 陈飞, 等. 脐带血微移植治疗初诊老年急性髓系白血病的开放性、单中心、随机对照临床研究 [J/OL]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2025, 15 (5): 266-274.