

自体造血干细胞移植临床应用面临的科学问题及展望

闫金松（大连医科大学附属第二医院 血液科，辽宁 大连 116027）

【摘要】 自体造血干细胞移植常用于治疗多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、低危组急性粒细胞白血病，适应证目前已经拓展至某些遗传性血液系统疾病以及自身免疫性疾病。自体造血干细胞的动员、采集、冻存及复苏等质量控制对于移植的成功率非常重要，未来针对造血干细胞质量控制相关的研究会进一步的深入和优化。现阶段，中国的自体造血干细胞移植数量较欧美仍较少，但随着各移植中心技术的成熟，移植医生对移植患者年龄的主动拓展、对移植前化疗方案的优化更新，预处理方案的选择和优化，以及移植后的系统管理，自体造血干细胞的成功率和安全性将得到进一步的提高。基于此，我们推测中国自体造血干细胞移植未来的数量和质量将会大幅度的提升，而与此相匹配的相关科学问题将成为未来临床科研工作者面临的挑战和机遇。

【关键词】 自体造血干细胞移植；血液肿瘤；质量控制；干细胞动员；预处理

Scientific issues and perspectives on the clinical application of autologous hematopoietic stem cell transplantation

Yan Jinsong (Department of Hematology, Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, Liaoning, China)
Corresponding author: Yan Jinsong, E-mail: yanjsdmu@dmu.edu.cn

【Abstract】 Autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto-HSCT) is commonly used in multiple myeloma (MM), malignant lymphoma, and low-risk acute myeloid leukemia (AML), as well as some autoimmune disorders and inherited blood system diseases. The quality control such as mobilization, collection, cryopreservation and resuscitation of hematopoietic stem cell (HSCT) plays a critical role in successful engraftment of auto-HSCT, thus it is important for the success rate of transplantation. Future research on quality control of hematopoietic stem cells will be further in-depth and optimized. The total number of auto-HSCT remains small in China compared with USA and European countries at present. However, physicians have actively expanded auto-HSCT for elderly candidates, optimized chemotherapy regimens and chemotherapy courses, renewed conditioning regimens, and systematically managed complications post auto-HSCT. Therefore, these measures largely improved the effects and safety of auto-HSCT with the maturity of transplant center technology. Based on this, we speculate that the quality and quantity of auto-HSCT in China will have a marked increment and improvement. Accordingly, the corresponding academic researches on auto-HSCT will emerge as an opportunity and challenges for physicians and researchers in the future.

【Keywords】 Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Hematological malignancy; Quality control; Stem cell mobilization; Conditioning

自体造血干细胞移植（autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT）是利用患者自身的造血干细胞进行移植的治疗方法，广泛用于治疗多种恶性和非恶性血液及其他系统的疾病，使得部分疾病显著延长了无病生存时间，甚至获得临床治愈。

auto-HSCT 主要适应证包括：①血液系统恶性肿瘤如多发性骨髓瘤、霍奇金或非霍奇金淋巴

瘤、低危组急性髓细胞白血病等；②实体肿瘤如高危组神经母细胞、高危组视网膜母细胞瘤等；③非恶性疾病如多发性硬化症、系统性红斑狼疮等；④部分遗传性疾病如镰状细胞贫血、地中海贫血等，可通过基因编辑修饰自体造血细胞上的突变基因，然后回输体内以重建正常造血^[1-3]。

Auto-HSCT 的移植过程主要包括：造血干细胞动员和采集、冷冻保存、复苏及回输。回输造

血干细胞前，使用高剂量化疗或结合放疗进行预处理；回输后，监测造血干细胞植入和造血重建，监测免疫恢复及重建，预防和处理并发症如感染、出血等。一系列若干环节的顺利进行，最终才能保证 auto-HSCT 的成功。当然，auto-HSCT 存在一定的缺陷，主要体现在移植过程中可能合并感染、出血，以及重要脏器如肝脏、肾脏损伤等；移植后需要重新建立免疫系统，免疫缺陷期间容易感染；如果未彻底清除体内血液肿瘤细胞，还存在复发的风险^[4]。

Auto-HSCT 的发展历程：造血干细胞移植的概念，起源于 20 世纪 50 年代初 Thomas 发现并证实骨髓中造血干细胞能够重建造血的研究。1973 年第 1 例自体骨髓移植治疗复发非霍奇金淋巴瘤，自此开启了 auto-HSCT 临床治疗应用的道路。历经半个世纪的发展，外周血造血干细胞已经成为主流的 auto-HSCT 的手段。造血干细胞采集、冻存等质控技术的发展，使 auto-HSCT 进一步规范并提高了效果。分子生物学技术的应用和发展，为干细胞质量检测和预测，auto-HSCT 前后的肿瘤分子残留，移植后是否成功植入，以及并发症的系统管理提供了保障。

Auto-HSCT 的过程：auto-HSCT 包含了移植前、移植中、移植后 3 个阶段中的若干个环节，为了提高 auto-HSCT 的疗效，需要关注移植前的诱导和巩固化疗，而化疗方案的药物组合、剂量强度、疗程数目可能会影响造血干细胞采集的成功率，尤其是造血干细胞采集的数目及质量，是否含有残留的肿瘤细胞等；auto-HSCT 的预处理方案，对于提高移植的疗效，清除体内的肿瘤残留具有很大的价值；造血干细胞移植后的植入时间，移植后并发症的管理，移植后复发，免疫系统的重建等，也会影响远期的疗效和长期生存。因此，上述移植过程中不同环节的处理，是未来需要关注的科学问题和临床实践中面临的重要挑战。

Auto-HSCT 需要优化的关键技术包括：①移植前的化疗需要优化和提高。移植前的化疗需要确定一个平衡点，一方面要保证化疗的强度和疗程足够，以确保肿瘤残留减少甚至消失；另一方面又不可避免地损伤骨髓中的造血干细胞和骨髓

微环境，有可能导致造血干细胞的采集数量和质量存在缺陷，甚至影响造血干细胞的顺利植人。针对高危的初诊患者，或者难治复发的血液肿瘤患者，往往在规范化疗方案的基础上，结合其分子发病的特征及化疗药物敏感试验，增加药物组合、联合单克隆抗体、布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂、免疫调节剂等药物，以实现个体化或者优化化疗的目标。但是上述的治疗策略，又可能再次增加了造血干细胞及骨髓微环境的损伤，最终导致外周造血干细胞采集数量不足，甚至采集失败；而骨髓微环境的损伤，又可能导致移植后外周血常规恢复延后，甚至植人失败，从而增加移植并发症，增加移植后的相关死亡率^[5]。②移植预处理化疗的优化选择。移植预处理旨在清除体内残留的肿瘤细胞，空出造血干细胞龛，以利于造血干细胞植人。因此，预处理方案的优化已成为提高移植成功率和患者生存率的重要研究方向。另外，针对老年人群或者耐受能力不足的患者，减低剂量的预处理方案，也是保证疗效和安全性的方法之一^[6]。针对急性粒细胞白血病、多发性骨髓瘤、难治复发恶性淋巴瘤，以及自体免疫性疾病的预处理方案各自存在不同，比如针对急性粒细胞白血病，则需要强调清髓性预处理，以尽量清除骨髓中残存的白血病造血干细胞，因此强化清髓的预处理方案，是未来探索的方向。恶性淋巴瘤的预处理方案，则需要多种化疗药物联合的基础上，加入针对恶性淋巴瘤的单克隆抗体，以达到最大清除患者体内残留淋巴瘤细胞的效果。美法仑是用于多发性骨髓瘤预处理的经典药物，比如在美法仑的基础上，联合抗 CD38 的单克隆抗体、蛋白酶体抑制剂等药物，则有助于清除体内的骨髓瘤细胞。自身免疫性疾病的预处理方案则以免疫抑制药物为主，比如增加氟达拉滨等药物，以获得清除异常淋巴细胞克隆，在移植后获得良好的免疫抑制作用，达到自身免疫性疾病长期缓解。因此研究如何优化针对不同疾病的预处理方案，是来自体造血干细胞移植的重要课题之一。③移植后常见的并发症及处理。auto-HSCT 后植人不良或移植失败指干细胞未能在患者体内成功植人和生长，导致造血功能不能恢复，会影响治疗

效果和患者预后。主要原因有干细胞质量差或者数量不足、患者骨髓微环境损伤、感染或营养不良等延后了干细胞的生长植入。植人不良的处理方式，可以考虑再次采集和移植干细胞，采用间充质干细胞治疗，改善骨髓微环境，促进造血干细胞植人；清除残留的血液肿瘤，也许可以减轻对正常干细胞的竞争和抑制，以促进植人^[7]。另外一个重要的并发症是移植后免疫功能低下，auto-HSCT 的免疫功能缺陷是一个显著的问题，会影响长期预后，降低生活质量。其主要问题在于免疫重建缓慢，其间患者易感染，在应对病原体如细菌、病毒、真菌的能力减弱，特别是对常见病毒如巨细胞病毒、带状疱疹病毒的免疫力下降。免疫系统未能完全恢复可能导致原发性恶性肿瘤的复发或二次肿瘤的发生。^④造血干细胞的质量控制，确保造血干细胞的质量和数量满足移植的需求，是 auto-HSCT 成功的关键之一。因此，针对化疗后的造血干细胞采集，需要采用不同的动员方法，比如单纯使用粒细胞集落刺激因子、化疗药物环磷酰胺联合粒细胞集落刺激因子，新型动员剂如普乐沙福等，或者上述方法的联合使用。能够顺利植人的造血干细胞最小计数是 CD34⁺(1~2) × 10⁶ 细胞/kg 体重，最佳数目是 5 × 10⁶ 细胞/kg 体重，如果 CD34⁺ 数目超过 8 × 10⁶ 细胞/kg 体重，并无额外获益。采用程序性冷冻技术，逐步降低温度，结合合适的冷冻保护剂如二甲基亚砜，可以更好保护细胞，提高细胞在冷冻和解冻过程中的存活率。造血干细胞样本冻存在液氮罐中，可以长期存储并保持造血干细胞的活性^[8]。

在新药研发进入临床治疗、基因编辑技术进步的时代背景下，auto-HSCT 的适应证得到很大的拓展。比如遗传性疾病的基因治疗，使得 auto-HSCT 在遗传病的基因治疗领域有了新的适用范围。新药的使用，比如维奈克拉联合化疗显著提高了急性粒细胞白血病的早期缓解率，因此，在低危组急性粒细胞白血病中，可以早期达到深度缓解，尽早地采集足够数量和质量良好的造血干细胞，从而促进了 auto-HSCT 在低危组急性粒细胞白血病中的治疗价值。应用针对靶点 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗 (chimeric antigen re-

ceptor T-cell immuno-therapy, CAR-T)，使高达 40%~60% 的难治复发 B 细胞淋巴瘤获得再次缓解，从而获得了 auto-HSCT 治疗的时间窗口；同样，新药和 B 细胞成熟抗原 CAR-T 的应用，也大幅度提高了多发性骨髓瘤的缓解深度、再次缓解率，因此，auto-HSCT 在血液恶性肿瘤的治疗中，单独或者联合新药物、联合细胞免疫治疗等方法，大幅度提高了上述血液肿瘤的治疗效果，获得了更好的长期无病生存率^[9]。

中国 auto-HSCT 的发展现状：据中国造血干细胞移植登记数据显示，近 15 年，中国的造血干细胞移植的例数呈现逐年上升趋势。2008 年移植例数不足 1 000 例，10 年（2018 年）后已经增长至近 10 000 例；2022 年迅速增至 18 000 余例，2023 年达到 21 533 例，但是其中异基因移植 14 952 例（69.5%），而 auto-HSCT 仅 6 572 例（30.5%）。另外，自体移植的主要病种集中在多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤及少部分低危组急性粒细胞白血病中。具体分析 2023 年 auto-HSCT 患者的病种，主要包括多发性骨髓瘤 3 195 例，淋巴瘤 2 430 例，急性髓系白血病 223 例，ALL 159 例；该趋势提示 auto-HSCT 的数量不足。其中每年初发的多发性骨髓瘤患者绝大多数均未获得一线 auto-HSCT 的标准治疗；类似的是，高危组淋巴瘤、低危组急性粒细胞白血病的 auto-HSCT 治疗数量也远远不够。显然，未能尽可能将 auto-HSCT 作为一线治疗，用于上述疾病，必将降低了上述患者的预期总生存率和无病生存率。即使采取多种包括新药物的联合治疗方法，在缺少 auto-HSCT 一线治疗的背景下，上述疾病的治疗疗效显然很难提高至目前的最佳疗效水平。

进一步分析 auto-HSCT 患者的年龄分布，65 岁以上接受 auto-HSCT 的患者，从 2022 年的 283 例，增长至 2023 年的 466 例，这提示中国的 auto-HSCT 的年龄逐步提高，移植的水准逐步上升。因此，即使目前 auto-HSCT 的患者数量不足，本技术未能在临床治疗中得到广泛应用，但是在开展 auto-HSCT 的移植中心，已经主动将患者的年龄范围进行了扩展，因此，auto-HSCT 技术本身，也伴随着质量的主动提升。这也预示着，中国的

auto-HSCT 的技术水平、年龄范围、移植数量、在上述疾病的临床应用，都在逐步提高。

与欧美国家中 auto-HSCT 数量显著多于异基因造血干细胞移植数量的现状相比^[10-11]，中国的血液科医生未来应该更加聚焦于新型的、综合性、精准性的治疗策略的研究和探索。比如，自体干细胞移植结合其他治疗方法，如免疫治疗、靶向治疗等，将进一步提高 auto-HSCT 的治疗效果；自体干细胞移植结合基因编辑技术修饰造血干细胞，治疗自体免疫性疾病及部分遗传性疾病，不仅提高了疗效和安全性，也进一步拓宽了 auto-HSCT 的适应证。因此，auto-HSCT 未来需要关注如下问题并开展相应的科学的研究：①移植前化疗方案组合、药物选择、化疗周期等对于干细胞数量和质量的影响；②建立严格的造血干细胞质量控制标准，改进采集方法、研发更高效的冷冻保存技术，以确保造血干细胞数量和活性；③如何优化个体化预处理方案、减轻其对骨髓造血微环境的影响；④移植后并发症的管理和免疫重建问题；⑤建立移植后微小残留病的监测，提前发现及预防复发；⑥建立患者的个性化随访计划，实现长时间的随访管理。

基于此，笔者预测中国 auto-HSCT 未来在质量上将会得到显著提高，移植数量也会迎来显著的攀升，主要用于恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤以及部分急性粒细胞白血病的治疗。

参考文献

- [1] BAYAS A, BERTHELE A, BLANK N, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a position paper and registry outline [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2023, 16: 17562864231180730.
- [2] KANATE AS, MAJHAIL NS, SAVANI BN, 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): 1247-1256.
- [3] SHARRACK B, SACCARDI R, ALEXANDER T, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE) [J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55 (2): 283-306.
- [4] WASZCZUK-GAJDA A, PENACK O, SBIANCHI G, et al. Complications of autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: results from the CALM Study [J]. J Clin Med, 2022, 11 (12): 3541.
- [5] AL HAMED R, BAZARBACHI AH, MALARD F, et al. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma [J]. Blood Cancer J, 2019, 9 (4): 44.
- [6] MAQBOOL S, BALOCH MF, KHAN MAK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation conditioning regimens and chimeric antigen receptor T cell therapy in various diseases [J]. World J Transplant, 2024, 14 (1): 87532.
- [7] VISRAM A, BREDESON C, ALLAN D, et al. Long-term graft function following autologous hematopoietic cell transplantation and the impact of preemptive plerixafor in predicted poor mobilizers [J]. Blood Cancer J, 2018, 8 (1): 14.
- [8] CARRERAS E, DUFOUR C, MOHTY M, et al. The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies [M/OL]. Cham (CH): Springer, 2019: 127-130.
- [9] LULLA PD. CAR T cells and autologous transplantation can coexist for DLBCL [J]. Blood, 2022, 139 (9): 1266-1267.
- [10] PHELAN R, CHEN M, BUPP C, et al. Updated trends in hematopoietic cell transplantation in the United States with an additional focus on adolescent and young adult transplantation activity and outcomes [J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28 (7): 409 e401-409 e410.
- [11] PASSWEG JR, BALDOMERO H, CICERI F, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT [J]. Bone Marrow Transplant, 2024, 59 (6): 803-812.

收稿日期：2024-07-07

修回日期：2024-07-29

本文编辑：高超 潘麒羽