型的骨皮质毛糙或骨质破坏，这是一般跟骨后滑囊炎不会出现的。本研究结果显示，骨质的改变在CT中阳性率更高（78.57%）。值得注意的是，跟腱MRI敏感性更高，跟骨后滑囊积液14例，临近骨髓水肿14例，跟腱信号改变4例（28.57%）。在查体和MRI表现的比较中发现，患者压痛多发生于跟骨止点内外侧，这与MRI表现相符，也为手术指征的把握提供了依据。

文献报道在治疗ERA时，应尽早使用生物制剂，可以让ERA患者从中获益[3,5]。本研究入组患者均为生物制剂治疗效果不好的ERA病例，关节镜治疗有效率为92.9%，虽无法分析1例手术效果不明显的具体原因，也为后续的进一步研究提供了方向。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] YILDIZ M, HASLAK F, ADROVIC A, et al. Juvenile spondyloartropathies[J]. Eur J Rheumatol,2022,9(1):42-49.

[2] RIZVANOGLU I H, KISACIL B. Sitagliptin-induced achilles enthesopathy: Case report and literature review[J]. Eur J Rheumatol,2022,9(2):111-113.

[3] ADROVIC A, BARUT K, SAHIN S, et al. Juvenile spondyloarthropathies[J]. Curr Rheumatol Rep,2016,18(8):55.

[4] 魏士雄, 黎苏佳, 刘毅. 幼年特发性关节炎成人后的临床特点及生物制剂治疗[J]. 北京大学学报(医学版), 2020, 52(6): 1014-1022.

[5] HUANG Y H, HU Y C, LIAO C H, et al. Utilizing ultrasound findings of a single indicator joint to assess non-systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. Pediatr Rheumatol Online J,2021,19(1):60.

[6] 檀晓华,李彩凤,韩彤昕,等.幼年附着点炎相关性关节炎148例临床特点分析[J].首都医科大学学报,2016,37(2):130-135.

收稿日期：2023-10-24
（本文编辑：钟美春）

异基因造血干细胞移植治疗老年中高危急性髓系白血病患者的疗效分析

吴笛扬，叶佩佩，曹俊杰，裴仁治，陈冬，李双月，庄海慧，陆滢

【关键词】 急性髓系白血病；中高危；老年；造血干细胞移植；疗效；安全性
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.02.026
【中图分类号】 R733.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)02-0232-04

急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）是一种以髓系干祖细胞分化阻滞及异常增殖为特征的成人最常见血液系统恶性肿瘤之一，中位发病年龄68岁[1]。老年AML患者化疗缓解率低（40%～50%），其中26%～36%患者1～2个月内死亡，中位生存仅4～6个月，1年总生存（overall survival，OS）低于30%，5年OS低于11%[2]。老年中高危AML患者的预后更差，1年OS低于20%，5年OS低于10%[3]。异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，Allo-HSCT）是目前唯一可能治愈AML的方法[4]。但既往研究表明，老年患者常难以耐受移植预处理的化疗毒性，并且移植物抗宿主病（GVHD）发生率高、免疫抑制剂使用时间长引起各种感染[5]，限制其在老年AML患者中的广泛使用。近年来随着预处理方案及移植后管理的改进，年龄不再是Allo-HSCT的壁垒[6]；但老年AML患者接受Allo-HSCT的疗效和安全性仍存在争议[7]。基于此，本研究分析29例接受Allo-HSCT及58例接受巩固化疗的老年中高危AML患者的临床资料，以探索Allo-HSCT在老年中高危AML患者中的疗效及安全性，现报道如下。

作者单位： 315040 宁波，宁波大学附属人民医院
通信作者： 陆滢，Email：rmluying@nbu.edu.cn

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性纳入2015年1月至2023年1月宁波大学附属人民医院收治的87例老年中高危AML患者，诊断和危险度分层采用2022年欧洲白血病网络（ELN）急性髓系白血病诊治指南[8]标准。本研究获得宁波大学附属人民医院临床研究管理委员会批准，所有研究对象均同意参加本研究并签署书

面知情同意书。

1.2　诱导及化疗巩固方案　诱导治疗中 25 例患者采用 VA 方案，13 例患者采用 HAG 方案，49 例患者采用 IA 方案治疗。结合患者意愿及危险度分层选择化疗（58 例）或 Allo-HSCT（29 例）做为巩固治疗。化疗巩固方案包含中高剂量阿糖胞苷（1 ～ 2 g/m^2，每 12 小时 1 次，第 1 ～ 3 天）的方案、原方案巩固或 MA、HAA、CAG 等方案巩固治疗。

1.3　预处理方案　亲缘单倍体移植或非亲缘全相合移植患者接受基于氟达拉滨（Flu）/白消安（BU）的减低剂量预处理方案（RIC），亲缘全相合患者接受基于白消安（BU）/环磷酰胺（Cy）的清髓预处理方案（MAC）。

1.4　GVHD 预防　单倍体移植患者采用环孢霉素（CsA）联合吗替麦考酚酯（MMF）及甲氨蝶呤（MTX），CTX 预防 GVHD；同胞移植全相合患者采用 CsA，MMF，MTX。单倍体移植、非亲缘移植在此基础上加用抗胸腺细胞球蛋白（ATG）。

1.5　植入标准　中性粒细胞（ANC）植入是指外周血 ANC ＞ 0.5×10^9/L 持续 3 d，血小板（PLT）植入是指未输注 PLT 情况下 PLT ＞ 20×10^9/L 持续 7 d。

1.6　疗效判定标准　完全缓解（CR）为骨髓原始细胞＜ 5%，无循环原始细胞，无髓外浸润，ANC≥ 1.0×10^9/L，PLT≥100×10^9/L；血液学不完全恢复的完全缓解（CRi）为除 ANC ＜ 1.0×10^9/L，PLT ＜ 100×10^9/L 外，余均符合 CR 标准；部分缓解（PR）为骨髓原始细胞下降至 5%～ 25%，或经治疗骨髓原始细胞下降至少 50%；未缓解（NR）为患者疗效可被评估但不符合上述标准。OS 期指从确诊至死亡或随访截止的时间，无复发生存（RFS）期指从确诊至复发导致死亡的时间。随访：通过邮件、电话、社交软件、东华电子病例登记系统等方式进行随访。随访至 2023 年 3 月。

1.7　统计方法　使用 SPSS 22.0 统计软件进行处理。分类变量采用χ^2 检验，连续性变量不符合正态分布的采用非参数秩和检验，正态分布的采用 t 检验；OS 与 RFS 采用 Kaplan-Meier 法分析，并采用 Log-rank 法比较。P ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　患者临床特征　87 例患者中男 53 例，女 34 例；中位年龄 65（60 ～ 73）岁；中位随访时间 40（2 ～ 110）个月。44 例（50.6%）经诱导治疗后达 CR，23 例（26.4%）达 PR，治疗总反应（ORR）率为 77.0%。根据巩固治疗方案将患者分为非移植组（58 例）和移植组（29 例）。VA、HAG、IA 诱导序贯移植患者分别有 12 例、7 例、10 例，桥接移植率分别为 48.0%，53.8%，20.4%。移植组 ELN 预后分层高危患者比例高于非移植组（P ＜ 0.05），其余临床特征差异均无统计学意义（均 P ＞ 0.05），见表 1。

2.2　移植患者造血重建　移植组中有 26 例接受亲缘单倍体移植，2 例接受亲缘全相合移植，1 例接受非亲缘全相合移植。患者移植方式为回输粒细胞集落刺激因子动员的供者外周血造血干细胞±骨髓，除 1 例（3.4%）患者为混合嵌合，植入不良外，余 28 例（96.6%）患者均获得粒细胞植入和血小板植入，移植后供者细胞嵌合度均＞ 95%，达到完全嵌合。移植患者回输单个核细胞数为 18.0（7.76 ～ 44.4）×10^8/kg，回输 CD34$^+$细胞数为 3.5（2.3 ～ 6.8）×10^8/kg；中性粒细胞重建时间为 12（10 ～ 15）d，血小板重建时间为 13（10 ～ 106）d。

2.3　移植后感染　肺部感染 9 例，菌血症 3 例，真菌感染 1 例，巨细胞病毒（CMV）血症 18 例，人类疱疹病毒（EBV）血症 8 例。

2.4　GVHD 发生情况　移植后 100 d 内出现急性移植物抗宿主病（acute graft versus host disease，aGVHD）14 例，其中Ⅰ级 8 例，Ⅱ级 2 例，Ⅲ级 3 例，Ⅳ级 1 例。移植 1 年内出现慢性移植物抗宿主病（chronic graft versus host disease，cGVHD）8 例，其中 7 例为局限性，1 例为广泛性。

2.5　疗效及生存分析

2.5.1　复发率　截至随访终点，复发 48 例，复发中位时间 7（1 ～ 15）个月，其中移植组 6 例，非移植组 42 例，均为髓内复发。移植组的复发率低于非移植组复发率（20.7% *vs* 72.4%，χ^2=8.714，P ＜ 0.05）。

2.5.2　生存分析　截至随访终点，移植组 3 年 RFS 率、OS 率均高于非移植组（Log-rank χ^2=9.750、16.653，均 P ＜ 0.05），见图 1 ～ 2。传统方案组 3 年 OS 率、RFS 率与 VA 方案组差异均无统计学意义（Log-rank χ^2=0.351、0.004，均 P ＞ 0.05），见图 3 ～ 4。

2.6　死亡原因　死亡 55 例（63.2%）。其中移植组 8 例（27.6%），1 例因移植后混合嵌合，植入不良死亡，

1 例因移植后出现血栓性微血管病死亡，6 例因复发死亡；非移植组 47 例（81.0%），2 例颅内出血，3 例重症肺炎，42 例复发；非移植组死亡率高于移植组（χ^2=23.751，P＜0.05）。两组 1 年非复发死亡（NRM）率差异无统计学意义（6.9% *vs* 8.6%，P＞0.05）。

3　讨论

目前国外接受异基因造血干细胞移植的人群中老年患者比例达到了 40%以上，而国人中仅达 4%[9]。老年中高危 AML 患者采用 Allo-HSCT 能否获益仍存在争议。本研究结果显示老年中高危移植组患者的 3 年 RFS 率及 OS 率均优于非移植组（均 P＜0.05）；复发率低于非移植组（P＜0.05）。这表明 Allo-HSCT 可能让经慎重选择的老年 AML 患者获益。欧洲血液骨髓移植协会（EMBT）的一项包括 16 874 例老年 AML 患者的大队列研究发现，50～69 岁组，70 岁以上组的 AML 患者接受 Allo-HSCT 后，2 年 OS 分别为 50%和 38%[10]，明显优于传统化疗。本研究显示老年中高危 AML 患者移植后 3 年 OS 为 58.3%，而常规巩固化疗组为 38.9%。这表明老年中

表 1　两组临床特征比较

临床特征	移植组（n=29）	非移植组（n=58）	χ^2（Z）值	P 值
性别[例（%）]			0.037	＞0.05
女	12（41.38）	23（39.66）		
男	17（58.62）	35（60.34）		
年龄（岁）	63（60，71）	66（60，73）	（1.650）	＞0.05
ELN 预后分组[例（%）]			7.529	＜0.05
中危	7（24.14）	32（55.17）		
高危	22（75.86）	26（44.83）		
初诊白细胞（×10^9/L）	5.1（0.6，193.4）	7.5（0.5，257）	（1.089）	＞0.05
初诊血红蛋白（g/L）	84（56，134）	94（43，146）	（0.369）	＞0.05
初诊血小板（×10^9/L）	70（8，924）	55（6，704）	（2.251）	＞0.05
ECOG 评分[例（%）]			0.024	＞0.05
1 分	14（48.28）	34（58.62）		
2 分	8（27.59）	16（27.59）		
3 分	7（24.14）	8（13.79）		
诱导后治疗反应[例（%）]			0.691	＞0.05
CR/CRi	16（55.17）	28（48.28）		
部分缓解	7（24.14）	16（27.59）		
未缓解	6（20.69）	14（24.14）		
AML 类型[例（%）]			0.691	＞0.05
De novo-AML	23（79.31）	47（81.03）		
s-AML	6（20.70）	11（18.97）		
AML CI[例（%）]			0.093	＞0.05
2 分	5（17.24）	7（12.07）		
3 分	13（44.83）	32（55.17）		
4 分	10（34.48）	14（24.14）		
5 分	1（3.45）	5（8.62）		

注：欧洲白血病网络（ELN），CR/CRi 为完全缓解/完全缓解伴血液学未完全恢复，De novo-AML 为初发急性髓系白血病，s-AML 为继发性急性髓系白血病，AML-CI 为急性髓系白血病合并症指数评分

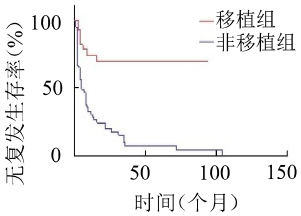


图 1　两组无复发生存率比较

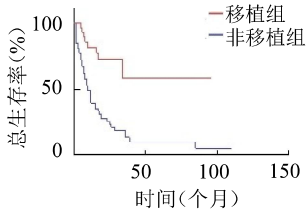


图 2　两组总生存率比较

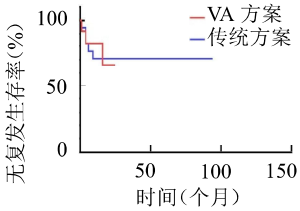


图 3　接受异基因造血干细胞移植患者中传统方案组与 VA 方案组无复发生存率比较

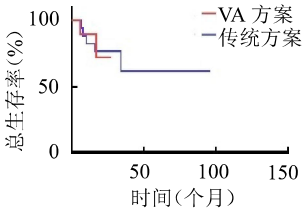


图 4　接受异基因造血干细胞移植患者中传统方案组与 VA 方案组总生存率比较

高危 AML 患者接受 Allo-HSCT 的疗效可能优于常规巩固化疗。

移植后高 GVHD 发生率是阻碍老年患者接受 Allo-HSCT 的一大重要原因。近年来，随着预处理方案中 ATG、移植后环磷酰胺（PTCy）等预防 GVHD 措施的改进，GVHD 的发生率显著下降。有研究报道，AML 患者接受 Allo-HSCT 后Ⅱ～Ⅳ级 aGVHD 率为 5%～ 50%不等，cGVHD 为 13%～ 78%不等[11]。本研究 29 例患者中 27 例患者进行了单倍体移植，发生Ⅲ级及以上 aGVHD 4 例，广泛 cGVHD 1 例，GVHD 发生率总体较低，这可能得益于在单倍体移植预防 GVHD 方案中采用了 ATG 联合小剂量 PTCy。研究显示，移植后使用 PTCy 能显著降低 GVHD 的发生率及 NRM，使患者获得更好的总体生存[12]，提示 PTCy/ATG 方案可能是安全有效的。

既往由于不能耐受强化化疗毒性，老年患者因缺乏桥接至移植的诱导方案而总体预后极差。随着小分子靶向药如维奈托克、地西他滨或阿扎胞苷等低毒药物的出现，老年患者的化疗有了新的选择。一项 Ib/II 期临床研究评估了维奈克拉与低剂量阿糖胞苷联合方案对新诊断老年 AML 患者的疗效，结果显示 CR/CRi 率为 54%，远高于传统的“3+7”方案的 30%[13]。有研究报道，维奈托克联合地西他滨或阿扎胞苷方案治疗不适宜接受强化治疗的初发老年 AML 患者，总体 CR/CRi 率高达 68%[14]。本研究显示移植组使用传统诱导方案组与 VA 诱导方案组缓解后序贯 Allo-HSCT 的 3 年 OS 率差异无统计学意义（$P>0.05$）。这提示过去被认为不适合标准诱导化疗的老年 AML 患者若接受 VA 诱导方案也有机会成为 Allo-HSCT 治疗新的候选目标，并获得较好的疗效。

综上所述，Allo-HSCT 可能成为经慎重选择的老年中高危 AML 患者的一种标准治疗方案，从而改善老年中高危 AML 的预后。但 Allo-HSCT 能否在老年中高危 AML 患者中长期生存获益仍需长期随访及多中心前瞻性随机对照研究验证。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] SHORT N J, RYTTING M E, CORTES J E. Acute myeloid leukaemia[J]. Lancet,2018,392(10147):593-606.

[2] KANTARJIAN H M, KADIA T M, DINARDO C D, et al. Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach[J]. Cancer,2021,127(8):1186-1207.

[3] HARADA Y, NAGATA Y, KIHARA R, et al. Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study[J].Leuk Res,2018,66:20-27.

[4] URBINO I, SECRETO C, OLIVI M, et al. Evolving therapeutic approaches for older patients with acute myeloid leukemia in 2021[J]. Cancers,2021,13(20):5075.

[5] BURNETT A K, WHEATLEY K, GOLDSTONE A H, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: Results of the UK MRC AML 10 trial[J]. Br J Haematol,2002,118(2):385-400.

[6] O'DONNELL M R, TALLMAN M S, ABBOUD C N, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. JNatl Compr Canc Netw,2017,15(7):926-957.

[7] WEIGERT N, ROWE J M, LAZARUS H M, et al. Consolidation in AML: Abundant opinion and much unknown[J]. Blood Rev,2022,51:100873.

[8] DÖHNER H, WEI A H, APPELBAUM F R, 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):1345-1377.

[9] XU L P, LU P H, WU D P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity in China 2019: a report from the Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group[J].Bone Marrow Transplant,2021,56(12):2940-2947.

[10] RINGDÉN O, BOUMENDIL A, LABOPIN M, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients age ＞ 69 years with acute myelogenous leukemia: On behalf of the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2019,25(10):1975-1983.

[11] FRACCAROLI A, PREVALSEK D, FRITSCH S, et al. Sequential HLA-haploidentical transplantation utilizing post-transplantation cyclophosphamide for GvHD prophylaxis in high-risk and relapsed/refractory AML/MDS[J].Am J Hematol,2018,93(12):1524-1531.

[12] FARAG S S, MAHARRY K, ZHANG M J, et al. Comparison of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission[J]. Biol Blood Marrow Transplantat,2011,17(12):1796-1803.

[13] WEI A H, STRICKLAND S A JR, HOU J Z, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: Results from a phase Ib/II study[J]. J Clin Oncol,2019,37(15):1277-1284.

[14] PRATZ K W, JONAS B A, PULLARKAT V, et al. Measurable residual disease response and prognosis in treatment-nave acute myeloid leukemia with venetoclax and azacitidine[J]. J Clin Oncology,2022,40(8):855-865.

收稿日期：2023-11-05

（本文编辑：孙海儿）