

自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤的进展*

郭毅刚, 冯雪莲, 刘林

Progress of autologous hematopoietic stem cells transplantation in the treatment of lymphoma

Guo Yi-gang, Feng Xue-lian, Liu Lin

Abstract

BACKGROUND: Autologous hematopoietic stem cells transplantation is an effective scheme for treatment of lymphoma.

OBJECTIVE: To summarize the progress of autologous hematopoietic stem cells transplantation in the treatment of lymphoma

METHODS: We retrieved PubMed database, CNKI database, Wanfang database, Vip database, digital journals of Chinese Medical Association and Google network database for articles published from January 1990 to February 2011, which was about autologous hematopoietic stem cells transplantation in the treatment of lymphoma. The key words were "autologous hematopoietic stem cells transplantation, lymphoma". A total of 371 articles were retrieved and 31 articles were included according to the inclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Hundreds of thousands patients with lymphoma have been cured since autologous hematopoietic stem cells transplantation was developed in 1980s. Before transplantation, the pretreatment scheme from simple high-dose chemotherapy regimen at first evolved into combined with rituximab and isotope-labeled monoclonal antibody; the rituximab developed from a purification medication before pretreatment to an important medication that was used before and after autologous hematopoietic stem cells transplantation for a long time. However, autologous hematopoietic stem cells transplantation, as a backup of hematopoietic system for patients promotes hemopoietic system recovery quickly after pretreatment. With further development, autologous hematopoietic stem cells transplantation will become the important scheme of lymphoma treatments.

Guo YG, Feng XL, Liu L. Progress of autologous hematopoietic stem cells transplantation in the treatment of lymphoma. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(23): 4323-4328. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 自体造血干细胞移植是治疗淋巴瘤的积极有效方案。

目的: 综述自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤的研究进展。

方法: 应用计算机检索 2000-01/2011-08 PudMed、CNKI 数据库、万方数据库、维普数据库及中华医学会数字期刊数据库及 Google 网络数据库自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤的相关文章, 检索词为“autologous hematopoietic stem cell transplantation, lymphoma, 自体造血干细胞移植, 淋巴瘤”。共检索到文献 371 篇, 最终纳入符合标准的文献 31 篇。

结果与结论: 自体造血干细胞移植自 20 世纪 80 年代兴起以来, 成千上万的淋巴瘤患者获益。其移植前的治疗从最初以单纯大剂量化疗作为预处理方案发展到联合利妥昔单抗甚至联合同位素标记的单抗作为预处理方案; 利妥昔单抗也从仅作为预处理前的净化用药发展到利妥昔单抗在移植前后长期序贯用药。但是无论移植前后的治疗如何进展改变, 自体造血干细胞移植为患者备份造血系统, 促进患者在接受大剂量的预处理后造血系统功能快速恢复的本质作用始终没有发生改变。随着研究的进一步发展, 自体造血干细胞移植将成为淋巴瘤治疗的重要方案。

关键词: 自体造血干细胞移植; 淋巴瘤; 预处理; 放射免疫; 过继免疫; 综述文献; 干细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.23.028

缩略语: HL: hodgkin's lymphoma, 霍奇金淋巴瘤; NHL: non-Hodgkin's lymphoma, 非霍奇金淋巴瘤

郭毅刚, 冯雪莲, 刘林. 自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤的进展[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(23):4323-4328. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Guo Yi-gang★, Studying for master's degree, Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China youasme@yeah.net

Corresponding author: Liu Lin, M.D., Master's supervisor, Professor, Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, Sichuan Province, China Liul7776@yahoo.com.cn

Received: 2011-09-05
Accepted: 2011-10-25

重庆医科大学附属第一医院血液内科, 重庆市 400016

郭毅刚★, 男, 1985年生, 湖北十堰市人, 汉族, 重庆医科大学在读硕士, 主要从事血液病的临床诊断及治疗, 以及干细胞移植患者的管理工作。
youasme@yeah.net

通讯作者: 刘林, 博士, 硕士生导师, 主任, 教授, 重庆医科大学附属第一医院血液内科, 重庆市 400016
LiuL7776@yahoo.com.cn

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2012)23-04323-06

收稿日期: 2011-09-05
修回日期: 2011-10-25
(20110905023/WL·C)

0 引言

淋巴瘤是一类起源于淋巴组织(包括淋巴结及弥散淋巴组织)的恶性肿瘤。按照传统习惯将淋巴瘤分为霍奇金淋巴瘤(hodgkin's lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)。2008年出版的WHO分类在2001年《造血和淋巴组织肿瘤》分类的基础上做了必要的修订和补充^[1], 将非霍奇金淋巴瘤分为成熟B细胞肿瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤和成熟T/NK细胞肿瘤, 霍奇金淋巴瘤的分类没有改变。辐射、化学致癌物、免疫缺陷、遗传、病毒感染等是淋巴瘤的主要致病原因。根据淋巴瘤不同的病理类型、临床分期及患者的个体情况实施个体化治疗是治疗淋巴瘤的最佳方案。放疗或化疗的剂量大小与肿瘤细胞对治疗的反应直接相关, 但是随着放化疗剂量的增加, 造血系统的不可逆性损伤越严重。大剂量放化疗会完全摧毁患者的造血系统, 因此为患者提供有效的造血系统备份对淋巴瘤患者来说至关重要。自体造血干细胞移植自20世纪80年代应用于恶性血液病的治疗以来, 成千上万的淋巴瘤患者从中获益, 其中, 1990/1996年其治疗NHL已达5 000例, HL近2 000例; 2000年北美地区采用自体造血干细胞移植治疗NHL 3 500例, HL 1 000例^[2]。自体造血干细胞移植以其无HLA配型限制、无GVHD、适用范围广等优势在淋巴瘤的治疗中发挥了重要作用。本文就其进展予以综述。

1 资料和方法

1.1 检索方法

检索文献时限及数据库: 文章由第一作者于2000-01/2011-08检索PudMed、CNKI数据库、万方数据库、维普数据库及中华医学会数字期刊数据库。

检索关键词: 英文检索词“autologous hematopoietic stem cell transplantation, lymphoma”; 中文检索词“自体造血干细胞

移植, 淋巴瘤”。

检索文献类型: 研究原著、综述、专家评述、会议著述。

1.2 入选标准

纳入标准: ①文章所述内容与自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤密切相关。②具有原创性, 论点论据可靠的试验文章。③观点明确, 分析全面的文章。

排除标准: 重复研究类文章。

1.3 资料提取 计算机初检得到371篇文献, 对资料进行初审, 选取需要的相关文献通过馆际互借、PudMed、CNKI数据库、万方数据库、维普数据库及中华医学会数字期刊数据库及Google网络数据查找全文, 选中31篇相关性强的文献进行综述。

1.4 质量评估 符合纳入标准的31篇文献中, 有5篇是国内的, 其余都是国外的相关临床病例报告及综述文献。其中1篇出自中国抗癌协会全国淋巴瘤学术大会会刊, 1篇日本国家医学调查报告, 1篇引自专家综述, 23篇自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤的病例报道, 6篇涉及到药物作用机制的阐述。

2 结果

2.1 自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤概述 自体造血干细胞移植是在患者放、化疗前的特定时期采集自身造血干细胞在体外保存或经特殊处理后, 在患者接受超大剂量的放、化疗后予以回输以促进其造血系统的恢复和重建。其重要作用就是为患者提供造血系统的备份。根据造血干细胞的采集途径分为自体骨髓移植和自体外周血造血干细胞移植。20世纪90年代中期, 以重组人粒细胞集落刺激因子为代表的造血生长因子成功的应用于临床使自体外周血干细胞移植成为可能^[3]。由于自体外周血造血干细胞移植有采集方便、造血重建恢复较快等优势已逐步取代自体骨髓移植。自体造血干细胞移植自诞生之日起即被用于恶性血液病的治疗, 其对淋巴瘤的治疗应用尤为突出。最早关于自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤的报道见于1988年纽约史隆凯腾癌症中心康奈尔大学医学系的Gulati

等^[4]发表于临床肿瘤学杂志的《自体骨髓移植治疗恶性淋巴瘤》,他们报道了 31 例经传统化疗方案治疗后的 NHL 患者,其中 14 例完全缓解或部分缓解的患者接受自体造血干细胞移植,另外 17 例患者继续接受化疗治疗或在复发后才予以自体造血干细胞移植,前者的无病生存期显著长于后者。此后多个权威机构均对自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤做了较为详细的研究和报道:欧洲成人淋巴瘤研究组(GELA)于 2000 年报道了 LNH 87-2 的研究结果,236 例完全缓解的淋巴瘤高危患者随机分为自体造血干细胞移植组和单纯化疗组,结果显示自体造血干细胞移植组的疗效明显优于单纯化疗组,8 年无病生存期分别为 55%与 39%($P=0.02$),8 年 OS 分别为 64%与 49% ($P=0.04$)^[5];德国高度恶性淋巴瘤研究组于 2002 年报道了 312 例 II~IV 期侵袭性淋巴瘤患者的随机分组研究结果,结果显示自体造血干细胞移植组优于单纯化疗组,3 年无病生存期分别为 59%与 49% ($P=0.22$)^[6];2008 版的美国国家综合癌症网(NCCN)指南建议自体造血干细胞移植可作为初治侵袭性淋巴瘤的一线巩固治疗。2010 版美国 NCCN 指南建议复发患者经化疗后达到部分缓解以上的均可使用自体造血干细胞移植巩固治疗。国内权威报道也非常多,解放军第三军医大学新桥医院文钦等^[7]报告了 121 例施行以自体外周血造血干细胞移植为中心的序贯疗法(移植前大剂量化疗-自体外周血造血干细胞移植-生物治疗-移植后巩固化疗)的淋巴瘤患者,NHL、HD 的总生存率分别为 78.9%、96.2%,总无病存活率分别为 65.3%、84.6%,高于多个研究中单纯自体外周血造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤所报道的数据,提示以自体外周血造血干细胞移植为中心的序贯疗法疗效令人满意,移植后联合非交叉耐药化疗治疗方法可推迟甚至避免疾病进展。天津肿瘤医院报道分析了 22 例自体造血干细胞移植治疗鼻子的 NK/T 细胞淋巴瘤^[8],5 年总生存率达到 79.3%,无病生存率 36.4%;8 年总生存率 64.1%,无病生存率 27.3%。

2.2 预处理 预处理作为造血干细胞移植中的重要环节,自体造血干细胞移植也不例外。传统的预处理方案有 CBV(环磷酰胺、卡莫司汀、依托泊甙)、BEAC(卡莫司汀、依托泊甙、阿糖胞苷、环磷酰胺)、BEAM(卡莫司汀、依托泊甙、阿糖胞苷、美法仑)或 CTX 加或不加 VP-16 联合全身照射。大剂量化疗作为预处理方案治疗淋巴瘤其治疗效果还是很不错的,

Li 等^[9]报道了在美国内布拉斯加大学 1992-08/2008-08 的 14 例接受大剂量化疗并予以自体干细胞移植的复发难治边缘区淋巴瘤患者,他们的中位年龄在 48 岁(最小 29 岁,最大 62 岁),中位连续随访时间为 138 个月,中位无病生存期为 108 个月,中位中生存时间为 120 个月,只有 1 例患者发生了复发。全身照射的毒副作用可能会抵消其对肿瘤的减灭所带给患者的获益,因此对于预处理时联合全身照射的疗效是否优于不含全身照射的预处理方案尚存在争议。天津医科大学肿瘤医院的一项研究表明预处理方案中含有全身照射者与行 BEAM 方案化疗者相比,5 年无病生存期无明显差异,但全身照射组的毒副作用却远大于单纯 BEAM 组^[10]。大部分专家认为以单纯的大剂量化疗作为预处理方案中,BEAM 方案在提高患者无病生存率上具有明显优势。Jo 等^[11]报道了 84 例 NHL 的回顾性分析,其中 69 例使用 BEAC 方案预处理,28 例使用 BEAM 方案预处理,每例均有相同的 IPI 评分,中位年龄 40.5 岁,中性粒细胞 $>500/\text{mm}^3$,中位时间 BEAC 组较 BEAM 稍长(12 d vs. 11 d, $P=0.001$),红细胞悬液输注单位数(BEAC6.5 U vs. BEAM3.7 U, $P=0.037$),但血小板恢复时间($>20\ 000/\text{mm}^3$)及总血小板输注量无差异,BEAM 组患者出现腹泻频率较 BEAC 组接近 2 倍(46.4% vs. 19.6%, $P=0.010$),而黏膜炎、恶心、呕吐、出血、发热、败血症发生率两组间无差异,生存者中位随访时间 BEAM 组 33 个月,BEAC 组 89 个月,中位 OS 及中位 EFS 在 BEAM 及 BEAC 组分别为 7.9 个月(95%CI, 1~14.8 个月, $P=0.003$)和 3.7 个月(95%CI, 0.1~7.2 个月, $P=0.001$),BEAM 组优于 BEAC 组,关于治疗相关毒性,BEAM 有更高的可接受的腹泻发生率,其余毒性发生率无差别。以 Jo 等^[11]为代表的研究组比较了在 NHL 患者中分别使用 BEAC 和 BEAM 作为预处理方案行自体造血干细胞移植,结果显示使用 BEAM 方案作为预处理方案组需要较少的红细胞输注支持,而出现了更早的中性粒细胞植入,随访提示该组患者拥有更好的生存优势。Puig 等^[12]在恶性淋巴瘤患者中比较了使用 CBV 方案和 BEAM 方案作为移植前的预处理方案,结果显示 CBV 方案组中 11%的患者发生了肝静脉闭塞病,BEAM 组无患者发生肝静脉闭塞病,随访显示 CBV 组较 BEAM 组有更高的移植相关死亡率($P=0.02$)。

也有移植中心将口服大剂量白消安联合环磷酰

胺作为预处理方案在自体造血干细胞移植中广泛应用,但由于白消安口服制剂相关并发症较多影响了该方案的应用。Kim等^[13]报道了64例应用静脉剂型白消安/环磷酰胺自体造血干细胞移植进行治疗的侵袭性NHL患者,其中62例获得造血重建。国内李晓林等^[14]报道12例淋巴瘤患者使用白消安/环磷酰胺自体造血干细胞移植方案进行治疗,患者造血重建100%,不良反应轻。

近年来,随着科研推进,靶向药物的兴起为肿瘤治疗开辟了新的积极有效的途径。利妥昔作为治疗淋巴瘤的重要靶向药物,与自体造血干细胞移植联合在淋巴瘤治疗中具有相当的地位。该靶向药物是一种嵌合鼠/人的单克隆抗体,其作用靶点为前B和成熟B淋巴细胞上纵贯细胞膜的CD20抗原。其作用机制为与B淋巴细胞上的CD20结合,并引发B细胞溶解的免疫反应,具体包括:①抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用:利妥昔单抗主要通过其来源性的Fc区与表达Fcγ受体的效应细胞(如巨噬细胞、单核细胞和自然杀伤细胞)紧密结合,通过吞噬作用或免疫细胞释放的细胞毒颗粒杀伤利妥昔单抗连接的B细胞^[15]。②补体介导的细胞毒作用:利妥昔单抗的Fc段有连接补体的作用,利妥昔单抗能与补体的C1q成分结合,补体蛋白固定在抗体包被的肿瘤细胞表面,通过补体依赖的细胞溶解作用和/或补体依赖的细胞毒作用诱导淋巴瘤细胞凋亡^[16]。③直接诱导凋亡:CD20与利妥昔单抗的连接启动了细胞内级联信号转导,选择性的下调凋亡抑制因子^[17]。利妥昔单抗的重要作用之一就是可以有效清除微小病灶,对B细胞来源的淋巴瘤作用尤为明显。与自体造血干细胞移植联合方式之一就是在预处理方案中加用利妥昔单抗。移植前予以一次或多次利妥昔单抗治疗,能够有效降低移植后肿瘤复发率,提高患者生存率。Thieblemont等^[18]对34例套细胞淋巴瘤患者做了回顾性分析,25例患者(73%)移植前接受了4次利妥昔单抗注射,另外8例(27%)使用常规的化疗及预处理,提示使用利妥昔单抗患者总生存率及持续无病生存时间明显长于未使用利妥昔单抗组。芬兰学者对115例NHL患者自体造血干细胞移植的预后因素进行了研究^[19],多因素相关分析得出的结论之一是移植疗效与治疗过程中是否使用利妥昔单抗密切相关($P=0.036$)。Hoerr等^[20]分析了273例行自体造血干细胞移植的NHL患者,结果认为移植前使用利妥昔单抗的中危患者生存率有明显提高。北欧淋巴瘤研究组的一项研究采用利

妥昔单抗进行体内净化,42例患者中88%达到部分缓解^[21]。

近年来出现的以替伊莫单-⁹⁰Y(⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan)为代表的放射性同位素标记的单抗在治疗惰性淋巴瘤中表现出了较好的疗效。多项研究提示以放射性同位素标记的CD20单抗作为预处理方案组成部分的效果优于其他预处理方案。Nademanee等^[22]报道了31例使用⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan联合VP-16和CTX作为预处理方案的CD20⁺NHL患者,随访显示中位时间22个月,2年总生存期时间及无病生存率分别高达92%和78%。Ria等^[23]报道了7例连续使用⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan的患者,5例患者达到完全缓解,2例未缓解的患者其中1例病情稳定,另外1例还在继续用药。同位素标记的靶向药物安全有效的清除肿瘤细胞。与毒副作用较强的大剂量化疗加全身照射预处理方案相比,放射免疫制剂在癌灶聚集,仅对肿瘤组织产生较强的作用,而对周围组织损伤较轻。Gopal等^[24]报道应用I-tositumomab联合自体造血干细胞移植的骨髓清除性治疗有效率达93%,CR+CRU为85%,5年无进展生存期为48%,总生存期为67%。

预处理常规是按照一定的处理方案,予以极量的方法化疗以求完全摧毁患者原有的造血及免疫系统并最大限度杀灭肿瘤细胞,但是由于许多患者因为年龄及自身其他的因素难以承受极量化疗,有专家就提出了非清髓性自体干细胞移植的概念:予以患者能够承受的剂量化疗(并非要全部摧毁患者自身原有的造血系统功能)后直接予以自体造血干细胞移植。泰国曼谷专家认为非清髓自体干细胞移植能够有效减少移植相关死亡率,提高移植患者总生存率^[25]。

2.3 移植后的后续治疗 患者移植后的支持治疗及后续放化疗对患者生活质量的提高及无病生存期的有效延长至关重要。由于患者在预处理过程中造血及免疫系统几乎被完全摧毁,患者处于一种免疫缺陷状态,极易遭受细菌及病毒感染,因此患者在接受预处理后必须进住层流病房,与此同时还应在药物上予以一定的预防处理。对于特殊患者,还应予以相应的应对措施。中山大学附属医院就乙肝病毒携带者得淋巴瘤患者的移植后乙肝预防问题上做了前瞻性研究,他们选取32例乙肝表面抗原阳性的NHL患者,其中20例患者自大剂量化疗与处理前起至移植后6个月止,每予以口服拉米夫定100 mg/d,

另外 12 例患者则为予以预防性用药,结果显示预防用药组的乙肝活动率较未用药组低^[26]。作为自体造血干细胞移植,移植植物是自身的组织,不存在移植排斥反应及异基因移植所特有的移植植物抗肿瘤效应。其移植的后续治疗主要矛盾在于预防复发及促进造血功能的恢复。

利妥昔单抗在移植后继续维持治疗进一步清除 Bel-2 阳性细胞,被大量的临床研究证明具有清除移植后微小残留病灶,有效预防复发。Khoury 等^[27]对 67 例复发的侵袭性 B 细胞淋巴瘤在化疗动员前使用利妥昔单抗 375 mg/m² 和化疗结束后第 7 天使用 1 000 mg/m² 作为体内净化,然后于移植后+1 d 及+8 d 分别使用利妥昔单抗 1 000 mg/m² 作为移植后巩固治疗,与未使用利妥昔单抗但预处理方案相同的历史对照相比,2 年总生存期分别为 80%和 53% ($P=0.002$),无病生存率分别为 67%和 43% ($P=0.004$),感染率无明显增加,表明大剂量利妥昔单抗联合自体造血干细胞移植是安全有效的。Brugger 等^[28]对 30 例 B 细胞 NHL 患者在自体造血干细胞移植后使用利妥昔单抗 375 mg/m² 每周 1 次,连续 4 周,微小病灶的检测采用 PCR 方法,移植后随访 42 个月,四五年无病生存率为 81%,移植前有 22%的患者聚合酶链反应为阴性,移植后提高到 53% ($P=0.054$),使用利妥昔单抗后进一步提高到 72% ($P=0.001$),在移植后 6 个月 100%的患者聚合酶链反应转阴,充分说明了单一疗程的利妥昔单抗能有效清除移植后的微小病灶,巩固移植疗效。

移植后的治疗主要围绕如何预防复发展开,对此方法诸多,过继免疫治疗就是目前应用最为广泛的治疗手段。过继免疫治疗是指将对肿瘤细胞具有免疫力的供者淋巴瘤、细胞因子诱导扩增的免疫细胞回输给患者,或者是应用细胞因子促进患者免疫细胞活化、增生,使其在患者体内发挥抗肿瘤作用^[29]。白细胞介素 2 是过继免疫治疗中应用最为广泛的一种生物制剂。它是一种具有多种生物学活性的细胞因子,相关文献认为大剂量的白细胞介素 2 可以通过不同的给药途径进行给药^[30],无论是皮下注射还是静脉滴注都是无毒、高效、稳定、安全的,它可以直接定位到局部肿瘤附近,可以起到抗肿瘤作用。有学者对移植后使用白细胞介素 2 过继免疫治疗做了随机对照研究^[31],治疗组和对照组复发率分别为 17.5%和 32.5%,差异具有显著性意义 ($P < 0.05$),治疗组中位生存时间为 20~60(34.5 ± 2.0)个月,明显长于对照

组中位生存时间 12~60(23.2 ± 2.0)个月 ($P < 0.05$),治疗组和对照组总计无病生存率分别为 82.5%(33/40)和 67.5% (27/40)。

3 小结

自体造血干细胞移植作为淋巴瘤治疗当中的重要方法,为有效延长淋巴瘤患者生命,提高生活质量做出了重要贡献。自体造血干细胞移植在淋巴瘤治疗中的关键就是提供造血备份,为患者在接受大剂量化疗或其他如靶向药物及免疫等治疗后快速恢复造血系统功能保驾护航。无论是单纯的放化疗,还是联合靶向药物,甚至是联合同位素标记的靶向药物;无论是仅仅做移植前的大剂量化疗预处理,还是化疗贯穿移植前后;无论治疗过程中是否使用免疫制剂;自体干细胞移植为淋巴瘤患者提供造血备份的本质都没有发生改变。以利妥昔单抗为代表的靶向药物对微小残留病灶的清除,降低复发率具有很大优势。总之,自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤是一种有效的手段。

4 参考文献

- [1] 朱雄增.2008年恶性淋巴瘤WHO分类解读(会刊).第十一届中国抗癌协会全国淋巴瘤学术大会2009年.中国·天津.
- [2] Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood*. 2006;108(1):382-389.
- [3] 刘林.浅谈造血干细胞移植的历史、现状与展望(专家评述)[J].重庆医学,2009,38(14):1725-1727.
- [4] Gulati SC, Shank B, Black P, et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with poor-prognosis lymphoma. *J Clin Oncol*. 1988;6(8):1303-1313.
- [5] Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the prospective LNH87-2 protocol-a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):3025-3030.
- [6] Kaiser U, Uebelacker I, Abel U, et al. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20(22):4413-4419.
- [7] 文钦,李忠俊,张曦,等.以自体造血干细胞移植为中心的序贯疗法在恶性淋巴瘤治疗中的应用[J].中国输血杂志,2011, 24(1): 21-22.
- [8] Cui XZ, Wang HQ, Liu XM, et al. Treatment outcome and prognosis of autologous hematopoietic stem cell transplantation combined with high dose radiotherapy/ chemotherapy in 22 patients with nasal NK/T cell lymphoma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2007;28(9):609-611.
- [9] Li L, Bierman P, Vose J, et al. High-dose therapy/autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory marginal zone non-Hodgkin lymphoma. *Clin*

- Lymphoma Myeloma Leuk. 2011;11(3):253-256.
- [10] 王华庆,崔秀珍,任秀宝,等.自体造血干细胞移植联合大剂量化疗治疗恶性淋巴瘤56例临床分析[J].中华医学杂志,2003,83(11):948-951.
- [11] Jo JC, Kang BW, Jang G, et al. BEAC or BEAM high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: comparative analysis of efficacy and toxicity. Ann Hematol. 2008;87(1):43-48.
- [12] Puig N, de la Rubia J, Remigia MJ, et al. Morbidity and transplant-related mortality of CBV and BEAM preparative regimens for patients with lymphoid malignancies undergoing autologous stem-cell transplantation. Leuk Lymphoma. 2006;47(8):1488-1494.
- [13] Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al. Multicenter study of intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide (i.v. Bu/Cy/E) as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2007;40(10):919-924.
- [14] 李晓林,薛燕,杨杨,等.静脉剂型白消安用于自体造血干细胞移植预处理方案的临床研究[J].中华血液学杂志,2011,32(2):122-123.
- [15] Niwa R, Hatanaka S, Shoji-Hosaka E, et al. Enhancement of the antibody-dependent cellular cytotoxicity of low-fucose IgG1 Is independent of FcγRIIIa functional polymorphism. Clin Cancer Res. 2004;10(18 Pt 1):6248-6255.
- [16] Van Meerten T, Van Rijn RS, Hol S, et al. Complement-induced cell death by fituximab depends on CD20 expression level and acts complementary to antibody-dependent cellular cytotoxicity. Clin Cancer Res. 2006;12(13):4027-4035.
- [17] Jazirehi AR, Vega MI, Chatterjee D, et al. Inhibition of the Raf-MEK1/2-ERK1/2 signaling pathway, Bcl-xL down-regulation, and chemosensitization of non-Hodgkin's lymphoma B cells by Rituximab. Cancer Res. 2004;64(19):7117-7126.
- [18] Thieblemont C, Antal D, Lacotte-Thierry L, et al. Chemotherapy with rituximab followed by high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. Cancer. 2005;104(7):1434-1441.
- [19] Kuittinen T, Wiklund T, Remes K, et al. Outcome of progressive disease after autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma: a nation-wide survey. Eur J Haematol. 2005;75(3):199-205.
- [20] Hoerr AL, Gao F, Hidalgo J, et al. Effects of pre-transplantation treatment with rituximab on outcomes of autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2004;22(22):4561-4566.
- [21] Magni M, Di Nicola M, Carlo-Stella C, et al. High-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting in mantle cell lymphoma: a 10-year update of the R-HDS regimen. Bone Marrow Transplant. 2009;43(8):509-511.
- [22] Nademanee A, Forman S, Molina A, et al. A phase 1/2 trial of high-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with high-dose etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplantation in patients with poor-risk or relapsed non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2005;106(8):2896-2902.
- [23] Ria R, Musto P, Reale A, et al. 90Y-ibritumomab tiuxetan as consolidation therapy after autologous stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin lymphoma. J Nucl Med. 2011;52(6):891-895.
- [24] Gopal AK, Rajendr JG, Cooley TA, et al. High-dose[131I] tositumomab(anti-CD20)radioimmunotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for adults>or=60 yeats old with relapsed or refractory B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(11):1396-1402.
- [25] Numbenjapon T, Nademanee A. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with advanced-stage follicular lymphoma. J Med Assoc Thai. 2008;91(10):1613-1622.
- [26] Huang H, Cai Q, Lin T, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with advanced or relapsed non-Hodgkin's lymphoma single institution experience. Expert Opin Pharmacother. 2009; 10(15):2399-2406.
- [27] Khouri IF, Saliba RM, Hosing C, et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol. 2005;23(10):2240-2247.
- [28] Brugger W, Hirsch J, Grunebach F, et al. Rituximab consolidation after high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in follicular and mantle cell lymphoma: a prospective, multicenter phase II study. Ann Oncol. 2004;15(11):1691-1698.
- [29] Liu H, Guo Z. The Effect of High-dose Interleukin-2 Immunotherapy after Chemotherapy of Lymphoma to Long-term Survival. Aizheng. 2011;26(2):190-192.
- [30] Liu H, Yao YM, Ding LH, et al. High mobility group box-1 protein acts as a coactivator of nuclear factor of activated T cells-2 in promoting interleukin-2 transcription. Int J Biochem Cell Biol. 2009;41(3):641-648.
- [31] Shaker MA, Younes HM. Interleukin-2: evaluation of routes of administration and current delivery systems in cancer therapy. J Pharm Sci. 2009;98(7):2268-2298.

作者贡献: 第一作者构思并设计本综述,同时搜集资料、解析相关数据并起草,第二作者负责审核。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 自体造血干细胞移植是治疗淋巴瘤的重要方案,全球多个干细胞移植中心对此进行了大量的报道。

本综述增加的新信息: 通过大量病例报道的分析和总结,概述了自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤的发展近况,理顺了预处理方案及移植的后续治疗进展。

临床应用的意义: 自体造血干细胞移植作为淋巴瘤治疗当中的重要方法,为有效延长淋巴瘤患者生命,提高生活质量做出了重要贡献。