

自体外周血造血干细胞动员采集的影响因素

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.3533>

陈晓, 郭智, 陈丽娜, 刘玄勇, 张弋慧智, 李旭绵, 王月乔, 韦丽娅, 谢晶, 蔺莉

2095-4344.3533

投稿日期: 2020-08-13

送审日期: 2020-08-14

采用日期: 2020-09-15

在线日期: 2020-11-13

中图分类号:

R457; R394.2; R318

文章编号:

2095-4344(2021)19-02958-05

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点一

△通过单因素及多因素分析, 不仅得出了影响干细胞采集的因素, 如采集当天白细胞数、单核细胞绝对值、单核细胞比例、淋巴细胞比例、性别、采集前疾病状态、体表面积;

△更重要的是通过统计分析得出采集干细胞当天如何通过外周血常规各项指标数值决定采集时机, 从而提高临床干细胞采集成功率。

文章回顾性分析了中国医学科学院肿瘤医院深圳医院近2年来外周血造血干细胞采集的数据

采集当天血常规各项指标对外周血干细胞采集的影响

单因素、多因素分析干细胞采集的影响因素

文题释义:

造血干细胞: 是血液系统中一类具有自我更新和定向分化能力的细胞群, 用于临床移植的造血干细胞来源有外周血、骨髓和脐血, 其中外周血造血干细胞的采集最为方便。移植后造血功能的重建主要取决于输入造血干细胞的数量和质量。因此, 分析影响造血干细胞采集的各种因素, 提高临床造血干细胞采集的成功率, 在造血干细胞移植中有重要意义, 检测标本中造血干细胞表面特异性表达的CD34分子, 可有效计数造血干细胞。

自体外周血造血干细胞采集: 外周血干细胞动员大多采用大剂量化疗, 继之以粒细胞集落刺激因子动员的方案, 动员后通过监测血常规指标, 有条件的机构通过监测外周血CD34⁺细胞数, 决定干细胞采集的时间。采集次数根据采得的CD34⁺细胞数而定, 目前采集成功的标准为CD34⁺细胞数 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ 。

摘要

背景: 自体外周血造血干细胞移植因患者年龄范围宽、移植后并发症少、费用低, 临床应用日益广泛。移植后造血功能的重建主要取决于输入造血干细胞的数量和质量。文章从临床实际出发, 分析影响外周血造血干细胞采集的各种因素, 并计算出适宜采集的血常规标准, 对提高临床外周血造血干细胞采集成功率进而提高自体移植成功率有重要意义。

目的: 分析血液肿瘤患者自体外周血造血干细胞动员采集过程中相关因素对CD34⁺细胞数的影响。

方法: 回顾性分析中国医学科学院肿瘤医院深圳医院2018年6月至2020年6月共36例患者自体外周血造血干细胞动员采集过程中各种因素对所采集的CD34⁺细胞数的影响, 主要包括年龄、性别、体表面积、疾病种类、采集当天各类细胞水平、采集前化疗次数、采集前疾病状态、初诊时有无骨髓受累等因素。

结果与结论: ①CD34⁺细胞数与采集当天白细胞数、单核细胞绝对值、单核细胞比例、淋巴细胞比例有关, 差异有显著性意义(均 $P < 0.05$); 对上述4个指标进一步分析, 发现采集当天单核细胞绝对值对CD34⁺细胞数的预测价值最高, 其次为淋巴细胞比例、白细胞数、单核细胞比例; ②单因素分析发现, 年龄、疾病种类、动员方案、采集前化疗次数、发病时有无骨髓侵犯对最终采集成功率无影响, 差异均无显著性意义(均 $P > 0.05$), 而性别、动员前疾病状态、体表面积与最终采集成功率有关, 差异均有显著性意义(均 $P < 0.05$); ③结果表明, 动员后通过监测血常规来决定外周血造血干细胞采集的时间, 其中主要监测白细胞数、单核细胞绝对值、单核细胞比例、淋巴细胞比例, 预测价值最高的为单核细胞绝对值, 其界值为 $1.345 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。男性、采集前疾病状态为完全缓解或部分缓解、体表面积偏大时, 最终采集的成功率高。

关键词: 干细胞; 造血干细胞; 动员; 外周血造血干细胞采集; 自体造血干细胞移植; 血液肿瘤; 影响因素

Factors affecting the mobilization and collection of autologous peripheral blood hematopoietic stem cells

Chen Xiao, Guo Zhi, Chen Lina, Liu Xuanyong, Zhang Yihuizhi, Li Xumian, Wang Yueqiao, Wei Liya, Xie Jing, Lin Li

国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院血液肿瘤科, 广东省深圳市 518116

第一作者: 陈晓, 女, 1992年生, 山西省河津市人, 汉族, 2018年山西医科大学毕业, 硕士, 医师, 主要从事白血病、淋巴瘤及骨髓瘤的诊治及自体造血干细胞移植相关临床工作。

通讯作者: 郭智, 硕士, 主任医师, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院血液肿瘤科, 广东省深圳市 518116

<https://orcid.org/0000-0001-7371-7369> (陈晓)

基金资助: 深圳市卫生系统科研项目 (SZLY2018003), 项目负责人: 郭智; 北京白求恩公益基金医学项目 (BQE-TY-SSPC1-S-08), 项目负责人: 郭智

引用本文: 陈晓, 郭智, 陈丽娜, 刘玄勇, 张弋慧智, 李旭绵, 王月乔, 韦丽娅, 谢晶, 蔺莉. 自体外周血造血干细胞动员采集的影响因素 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(19):2958-2962.



Department of Hematology & Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Cancer for Cancer/Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518116, Guangdong Province, China
Chen Xiao, Master, Physician, Department of Hematology & Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Cancer for Cancer/Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518116, Guangdong Province, China
Corresponding author: Guo Zhi, Master, Chief physician, Department of Hematology & Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Cancer for Cancer/Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518116, Guangdong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation has been widely used in clinic because of its wide age range, fewer complications and low cost. The reconstitution of hematopoietic function after transplantation mainly depends on the quantity and quality of hematopoietic stem cells. Based on the clinical practice, this paper analyzes various factors affecting the collection of peripheral blood hematopoietic stem cells, and calculates the appropriate blood routine standards. It is of great significance to improve the success rate of peripheral blood hematopoietic stem cell collection and autologous transplantation.

OBJECTIVE: To analyze the influence of related factors on the number of CD34⁺ cells during the mobilization and collection of peripheral blood hematopoietic stem cells of patients with hematological tumors.

METHODS: A retrospective analysis of the effects of various factors on the number of CD34⁺ cells collected during the mobilization and collection of peripheral blood hematopoietic stem cells of 36 patients in Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences was performed from June 2018 to June 2020, including age, gender, body surface area, disease type, various cell levels on the day of collection, number of chemotherapy before collection, and disease before collection factors such as status, presence or absence of bone marrow involvement at the first diagnosis.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The number of CD34⁺ cells was related to the number of leukocytes, the absolute value of monocytes, the proportion of monocytes, and the proportion of lymphocytes on the day of collection, and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). Further analysis of the above four indicators found that the absolute value of monocytes on the day of collection had the highest predictive value for the number of CD34⁺ cells, followed by the proportion of lymphocytes, leukocytes, and monocytes. (2) Single factor analysis found that age, disease type, mobilization plan, the number of chemotherapy before collection and the presence or absence of bone marrow invasion at the initial diagnosis had no effect on the final collection success rate, and the difference was not statistically significant (all $P > 0.05$), while gender, disease status before mobilization, body surface area and the final collection success rate were related, and the differences were all statistically significant (all $P < 0.05$). (3) Results concluded that after mobilization, the blood routine monitoring is used to determine the collection time of peripheral blood hematopoietic stem cells, which mainly monitor the number of leukocytes, the absolute value of monocytes, the proportion of monocytes, and the proportion of lymphocytes. The absolute value of monocytes is the highest predictive value. The cutoff is $1.345 \times 10^9/L$. When the subject is male, pre-collection disease state is complete remission or partial remission, and body surface area is large, the final collection success rate is high.

Key words: stem cells; hematopoietic stem cell; mobilization; peripheral blood hematopoietic stem cell collection; autologous hematopoietic stem cell transplantation; hematological tumor; influencing factors

Funding: the Scientific Research Project of Shenzhen Health System, No. SZLY2018003 (to GZ); the Medical Project of Bethune Public Welfare Fund in Beijing, No. BQE-TY-SSPC1-S-08 (to GZ)

How to cite this article: CHEN X, GUO Z, CHEN LN, LIU XY, ZHANG YHZ, LI XM, WANG YQ, WEI LY, XIE J, LIN L. Factors affecting the mobilization and collection of autologous peripheral blood hematopoietic stem cells. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2021;25(19):2958-2962.

0 引言 Introduction

自体外周血造血干细胞移植因其采集安全简便、移植后造血及免疫功能恢复快、移植后并发症相对较少且轻、治疗费用相对较低等优点而逐渐成为治疗血液系统肿瘤如淋巴瘤、多发性骨髓瘤的一种重要的治疗方法^[1-2]。自体外周血造血干细胞动员后 CD34⁺ 细胞采集量是移植成功的关键因素^[3-4]，研究表明受年龄、性别、动员方案、疾病类型、动员前疾病状态等因素影响，自体外周血造血干细胞采集成功率为 60%–70%^[5-6]。该研究回顾性分析了中国医学科学院肿瘤医院深圳医院近 2 年来进行自体外周血造血干细胞采集患者的临床资料，分析各种因素对干细胞采集量的影响，为临床提高患者干细胞采集成功率提供依据。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 回顾性病例分析。

1.2 时间及地点 2018 年 6 月至 2020 年 6 月在中国医学科学院肿瘤医院深圳医院完成。

1.3 对象 回顾性分析 2018 年 6 月至 2020 年 6 月在中国医学科学院肿瘤医院深圳医院血液肿瘤科进行自体外周血造血干细胞采集的 36 例患者的临床资料，主要包括年龄、性别、体表面积、疾病种类、采集当天各类细胞水平、采集前化疗次数、采集前疾病状态、初诊时有无骨髓受累等。36 例患者中，男 24 例，女 12 例；年龄 16–64 岁；非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 29 例，霍奇金淋巴瘤 (HL) 4 例，急性髓系白血病 (AML) 2 例，急性淋巴细胞白血病 (ALL) 1 例。

纳入标准：在中国医学科学院肿瘤医院深圳医院血液肿瘤科进行外周血造血干细胞动员采集的患者。排除标准：研究期间失访的患者。该研究动员及采集方案得到中国医学科学院肿瘤医院深圳医院伦理委员会批准和患者及家属知情同意。

1.4 方法 外周血造血干细胞动员采用环磷酰胺 + 粒细胞集落刺激因子或化疗 + 粒细胞集落刺激因子方案，化疗后每日监测血常规，待接近中性粒细胞缺乏时给予粒细胞集落刺激因子皮下注射 $10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，待白细胞 $\geq 2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 且单核细胞比例 $\geq 10\%$ 时，对患者进行外周血造血干细胞采集，根据每日血常规结果和获得 CD34⁺ 细胞情况，连续采集一两天。采集结果判定根据 2018 版造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识^[7]：①采集成功：获得的 CD34⁺ 细胞数 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ ；②采集失败：获得的 CD34⁺ 细胞数 $< 2 \times 10^6/\text{kg}$ ；③采集优良：获得的 CD34⁺ 细胞数 $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ 。

1.5 主要观察指标 ①患者动员后每天的血常规及采集后获得 CD34⁺ 细胞数；②间断监测患者的肝功能、肾功能及电解质是否正常。

1.6 统计学分析 由于文中涉及的计量资料不服从正态分布，故采用中位数 (四分位数) 的方式对患者计量资料进行描述，采用例数 (百分比) 的方式对患者的计数资料进行描述。采用秩和检验进行计量资料的组间比较，采用卡方检验进行计数资料的组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。采用 ROC 曲线分析血常规中不同指标对 CD34⁺ 细胞的预测性能。统计软件为 SPSS 25.0。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 36 例进行外周血造血干细胞采集的患者均进入结果分析。

2.2 试验流程图 见图 1。

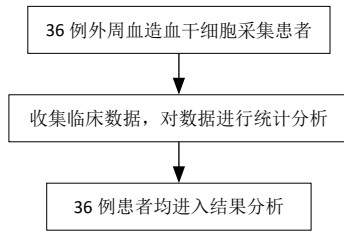


图 1 | 试验流程图

Figure 1 | Trial flow chart

2.3 动员采集结果 全部 36 例患者共进行 70 次外周血造血干细胞采集，分析动员后采集结果：首次动员采集的成功率、优良率分别为 66.67%(24/36)，52.78%(19/36)，获得 CD34⁺ 细胞中位数为 8.18(0.17–59.13)×10⁶/kg；首次动员采集失败的 12 例患者中有 4 例接受第 2 次动员采集，第 2 次动员采集的成功率、优良率均为 0%，获得 CD34⁺ 细胞中位数为 0.546(0.032–1.37)×10⁶/kg。36 例患者最终干细胞采集成功率、优良率分别为 69.44%(25/36)，52.78%(19/36)，获得 CD34⁺ 细胞中位数为 5.14(0.18–59.13)×10⁶/kg。

2.4 血常规对外周血造血干细胞采集的影响 36 例患者 70 次外周血造血干细胞采集，通过对采集当天血常规分析发现，采集成功率与白细胞数、淋巴细胞比例、单核细胞绝对值及单核细胞比例有关，差异均有显著性意义(均 $P < 0.05$)，其中白细胞数、单核细胞绝对值、单核细胞比例与采集成功率呈正相关，而淋巴细胞比例与采集成功率呈负相关。中性粒细胞绝对值、中性粒细胞比例、淋巴细胞绝对值、血红蛋白、血小板均与采集成功无关，差异无显著性意义(均 $P > 0.05$)，见表 1。由于白细胞数、淋巴细胞比例、单核细胞绝对值、单核细胞比例均对外周血造血干细胞采集有影响，进一步分析上述 4 个指标对 CD34⁺ 细胞数的预测价值，通过分析发现 4 种指标均能有效预测 CD34⁺ 细胞数，根据约登指数，预测性能最好的为单核细胞绝对值，其次为淋巴细胞比例，采用单核细胞绝对值进行预测时，预测的灵敏度最高，采用淋巴细胞比例进行预测时，预测的特异度最高，见表 2，图 2。

表 1 | 血常规各项指标对外周血造血干细胞采集的影响

[中位数(四分位数)]

Table 1 | Influence of blood routine indicators on the collection of peripheral blood hematopoietic stem cells

项目	采集失败 (n=39)	采集成功 (n=31)	z/x ² 值	P 值
白细胞 (×10 ⁹ L ⁻¹)	3.950(2.480–6.675)	7.420(3.630–12.53)	-2.524	0.012
中性粒细胞绝对值 (×10 ⁹ L ⁻¹)	2.310(1.200–5.070)	3.430(1.270–8.240)	-1.33	0.183
中性粒细胞比例 (%)	61.10(44.10–76.20)	55.70(43.19–70.84)	-0.905	0.366
淋巴细胞绝对值 (×10 ⁹ L ⁻¹)	0.680(0.445–0.860)	0.520(0.360–1.085)	-0.071	0.943
淋巴细胞比例 (%)	18.30(6.950–23.25)	9.000(4.950–14.75)	-2.14	0.032
单核细胞绝对值 (×10 ⁹ L ⁻¹)	0.900(0.505–1.355)	1.720(1.110–2.350)	-3.926	0
单核细胞比例 (%)	19.30(13.10–26.75)	26.00(20.50–34.75)	-2.241	0.025
血红蛋白 (g/L)	82.00(75.00–89.50)	79.00(73.00–105.5)	-0.065	0.948
血小板 (×10 ⁹ L ⁻¹)	55.00(32.50–94.00)	75.00(47.50–112.0)	-1.443	0.149

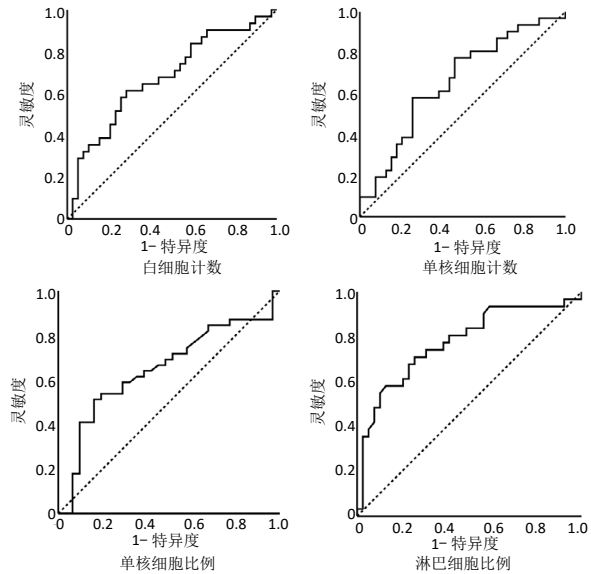


图 2 | 血常规指标接受者操作特性曲线 (ROC)

Figure 2 | Receiver operating characteristic curve of blood routine indexes

表 2 | 利用血常规指标预测 CD34⁺ 细胞数的价值

Table 2 | Value of using blood routine indicators to predict the number of CD34⁺ cells

项目	曲线下面积 (AUC)	P 值	95%CI 值	界值	灵敏度	特异度	约登指数
白细胞	0.677	0.012	0.549–0.805	5.95	61.30%	71.80%	0.331
单核细胞绝对值	0.775	< 0.01	0.661–0.889	1.345	71.00%	74.40%	0.454
单核细胞比例	0.657	0.025	0.528–0.786	24.65	58.10%	74.40%	0.325
淋巴细胞比例	0.65	0.032	0.518–0.781	17.65	51.30%	83.90%	0.352

2.5 影响造血干细胞采集结果的单因素分析

2.5.1 性别对外周血造血干细胞采集的影响 36 例患者包括男 24 例、女 12 例，男性与女性患者首次采集成功率、首次采集优良率、最终采集优良率差异均无显著性意义(均 $P > 0.05$)；但男性患者最终采集成功率优于女性，差异有显著性意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 | 不同性别患者外周血造血干细胞采集结果比较

Table 3 | Comparison of results of collection of peripheral blood hematopoietic stem cells from patients of different genders

性别	n	采集 CD34 ⁺ 细胞数 [×10 ⁶ /kg, 中位数(四分位数)]	首次采集成功 (n/%)	最终采集成功 (n/%)	首次采集优良 (n/%)	最终采集优良 (n/%)
男	24	5.77(2.68–17.39)	12/50.0	20/83.3	8/33.3	14/58.3
女	12	1.54(0.56–13.23)	5/41.7	5/41.7	4/33.3	5/41.7
P 值		0.188	0.732	0.02	-	0.483

2.5.2 疾病种类对外周血造血干细胞采集的影响 36 例患者中非霍奇金淋巴瘤 29 例、霍奇金淋巴瘤 4 例、急性髓系白血病 2 例、急性淋巴细胞白血病 1 例。统计分析发现，疾病种类对首次采集成功率、最终采集成功率、首次采集优良率、最终采集优良率均无影响，差异无显著性意义(均 $P > 0.05$)，见表 4。

2.5.3 动员前疾病状态对外周血造血干细胞采集的影响 36 例患者中，动员前评估疾病完全缓解 16 例，部分缓解 13 例，疾病稳定 1 例，疾病进展 6 例。统计分析发现，动员前疾病状态为完全缓解或部分缓解的患者最终采集成功率及最终采集优良率均高于疾病状态为疾病稳定或疾病进展的患者，差

异有显著性意义 (均 $P < 0.05$), 见表 5。

表 4 | 不同疾病种类患者外周血造血干细胞采集结果比较

Table 4 | Comparison of the results of peripheral blood hematopoietic stem cell collection from patients with different diseases

组别	n	采集 CD34 ⁺ 细胞数 [$\times 10^6/\text{kg}$, 中位数 (四分位数)]	首次采 集成功 (n/%)	最终采 集成功 (n/%)	首次采 集优良 (n/%)	最终采 集优良 (n/%)
非霍奇金淋巴瘤	29	4.30(1.23-13.51)	12/41.4	19/65.5	8/27.6	14/48.3
霍奇金淋巴瘤	4	27.87(5.46-53.17)	3/75.0	4/100.0	3/75.0	3/75.0
急性髓系白血病	2	14.72(0.23-29.21)	1/50.0	1/50.0	1/50.0	1/50.0
急性淋巴细胞白血病	1	6.88	0/0.0	1/100.0	0/0.0	1/100.0
P 值		0.438	0.485	0.429	0.23	0.587

表 5 | 动员前不同疾病状态患者外周血造血干细胞采集结果比较

Table 5 | Comparison of the results of peripheral blood hematopoietic stem cell collection from patients with different disease states before mobilization

组别	n	采集 CD34 ⁺ 细胞数 [$\times 10^6/\text{kg}$, 中位数 (四分位数)]	首次采 集成功 (n/%)	最终采 集成功 (n/%)	首次采 集优良 (n/%)	最终采 集优良 (n/%)
完全缓解 / 部分缓解	29	6.88(2.49-18.85)	15/51.7	23/79.3	11/37.9	18/62.1
疾病稳定 / 疾病进展	7	1.28(0.50-2.51)	1/14.3	2/28.6	1/14.3	1/14.3
P 值		0.032	0.084	0.018	0.235	0.03

2.5.4 发病时骨髓侵犯对外周血造血干细胞采集的影响 36 例患者中有 11 例患者在发病时存在骨髓侵犯, 25 例患者在发病时无骨髓侵犯。统计分析发现, 发病时有无骨髓侵犯对首次采集成功率、最终采集成功率、首次采集优良率、最终采集优良率均无影响, 差异无显著性意义 (均 $P > 0.05$), 见表 6。

2.5.5 动员方案对外周血造血干细胞采集的影响 36 例患者共进行 40 次动员方案, 其中有 35 次采用化疗 + 粒细胞集落刺激因子方案动员, 5 次采用环磷酰胺 + 粒细胞集落刺激因子方案动员。统计分析发现, 两种动员方案对首次采集成功率、最终采集成功率、首次采集优良率、最终采集优良率均无影响, 差异无显著性意义 (均 $P > 0.05$), 见表 7。

表 6 | 发病时有无骨髓侵犯患者外周血造血干细胞采集结果比较

Table 6 | Comparison of the results of peripheral blood hematopoietic stem cell collection in patients with or without bone marrow invasion

骨髓侵犯	n	采集 CD34 ⁺ 细胞数 [$\times 10^6/\text{kg}$, 中位数 (四分位数)]	首次采 集成功 (n/%)	最终采 集成功 (n/%)	首次采 集优良 (n/%)	最终采 集优良 (n/%)
有	11	6.88(2.35-25.08)	5/45.5	8/72.7	3/27.3	5/45.5
无	25	5.04(1.23-13.51)	18/72.0	19/76.0	11/44.0	15/60.0
P 值		0.440	0.153	1.000	0.467	0.483

表 7 | 不同动员方案患者外周血造血干细胞采集结果比较

Table 7 | Comparison of the results of peripheral blood hematopoietic stem cell collection from patients with different mobilization plans

动员方案	n	采集 CD34 ⁺ 细胞数 [$\times 10^6/\text{kg}$, 中位数 (四分位数)]	首次采 集成功 (n/%)	最终采 集成功 (n/%)	首次采 集优良 (n/%)	最终采 集优良 (n/%)
环磷酰胺 + 粒细胞集落刺激因子	5	7.06(0.17-7.13)	3/60.0	3/60.0	2/40.0	3/60.0
化疗 + 粒细胞集落刺激因子	35	5.04(0.99-19.21)	14/40.0	21/60.0	10/28.6	16/45.7
P 值		0.500	0.397	-	0.602	0.550

2.5.6 年龄、体表面积、采集前化疗次数对外周血造血干细胞采集的影响 36 例患者中, 采集成功 / 优良与否均与年龄无关, 差异无显著性意义 (均 $P > 0.05$)。采集成功患者的体表面积略大于采集失败患者, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。采集优良与否与体表面积无关 ($P > 0.05$)。36 例患者共进行 40 次动员采集外周血造血干细胞, 采集成功 / 优良与否均与采集前化疗次数无关, 差异无显著性意义 (均 $P > 0.05$), 见表 8。

表 8 | 不同年龄、体表面积、采集前化疗次数患者的采集结果比较

[中位数 (四分位数)]

Table 8 | Comparison of collection results of patients of different ages, body surface areas, and the number of chemotherapy before collection

项目	采集成功与否			采集优良与否		
	< $2 \times 10^6/\text{kg}$	$\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$	P 值	< $5 \times 10^6/\text{kg}$	$\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$	P 值
年龄 (岁)	31.5 (52.0-57.5)	34(47-53)	0.655	33(53-58) (45.0-49.5)	34	0.172
体表面积 (m^2)	1.55 (1.61-1.66)	1.60 (1.74-1.84)	0.022	1.58 (1.63-1.68)	1.61 (1.74-1.84)	0.149
化疗次数 (次)	5(7-13)	4(5-8)	0.248	5(5-12)	4(6-8)	0.383

2.6 影响造血干细胞采集结果的多因素分析 以干细胞采集结果 (成功 / 失败) 为因变量, 性别、白细胞、淋巴细胞比例、单核细胞绝对值、单核细胞比例、动员前疾病状态 (部分缓解以上 / 部分缓解及以下)、体表面积为协变量, 采用多因素 Logistic 回归分析。结果显示: 性别、动员前疾病状态对干细胞采集结果有影响 (均 $P < 0.05$)。男性采集成功率约是女性的 6.002 倍; 采集前疾病状态为完全缓解 / 部分缓解患者的采集成功率约是疾病稳定 / 疾病进展患者的 7.999 倍, 见表 9。

表 9 | 采集成功 / 失败的多因素 Logistic 分析

Table 9 | Multi-factor logistic analysis of success/failure of hematopoietic stem cell collection

项目	B 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值 (95%CI)
性别 (女性为对照组)	1.792	0.870	4.246	0.039	6.002(1.092-33.004)
采集前疾病状态 (疾病稳定 / 疾病进展为对照组)	2.079	1.033	4.048	0.044	7.999(1.055-60.633)

3 讨论 Discussion

造血干细胞移植作为血液系统疾病一种非常重要的治疗方式^[8-12], 近些年依旧为血液学专家们研究的热点, 其中自体造血干细胞移植因其可操作性强、移植成功率高、并发症少、能在一定程度上延长患者的无病生存期而受到临床工作者青睐^[13-14]。目前国内外学者大多认为输注 CD34⁺ 细胞数 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ 是进行单次自体造血干细胞移植较为安全的界值^[1, 15]。有研究表明, 提高输注 CD34⁺ 细胞数不仅能缩短自体造血干细胞移植后粒细胞、血小板植入时间, 而且可能获得更好的总生存期, 降低疾病复发风险^[16], 因此动员后获得足够的外周血 CD34⁺ 细胞数成为关键。临床上影响干细胞采集的因素众多, 该研究总结了我国医学科学院肿瘤医院深圳医院近 2 年内对 36 例血液肿瘤患者进行自体外周血造血干细胞采集的临床资料, 分析了采集外周血造血干细胞当天血常规、性别、年龄、疾病种类、体表面积、采集前疾病状态、采集前化疗次数、化疗方案对采集成功 / 失败 / 优良的影响。

在临床工作中很难做到根据当天外周血中 CD34⁺ 细胞数决定当天是否采集, 作者所在移植中心根据血象来判断采集时间, 通过对 70 次外周血造血干细胞采集当日血常规分析发现, 白细胞数、单核细胞绝对值、单核细胞比例与采集成功率呈正相关, 而淋巴细胞比例与采集成功率呈负相关, 进一步分析发现, 白细胞界值在 $5.950 \times 10^6 \text{ L}^{-1}$ 以上、单核细胞绝对值在 $1.345 \times 10^6 \text{ L}^{-1}$ 以上、单核细胞比例在 24.650% 以上、淋巴细胞比例在 17.650% 以下时外周血造血干细胞采集的成功率高, 其中单核细胞绝对值预测的灵敏度最高, 淋巴细胞比例预测的特异度最高。

复习文献, 孙巍等^[17]对 151 例淋巴瘤患者外周血造血干细胞采集的影响因素分析发现, CD34⁺ 细胞采集量与外周血白细胞数无关, 而与单核细胞比例及单核细胞绝对值相关, 但未计算出具体界值, 与该研究中部分结果相符。张红等^[18]报道的外周血造血干细胞采集成功率与白细胞数无关, 与该研究结果不符, 分析原因可能为前面的研究工作选择白细胞在 $(3-10) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 时进行干细胞采集, 后一项研究选择白细胞 $\geq 5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 进行采集, 均接近该研究中白细胞界值 $5.950 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 而作者所在移植中心选择白细胞 $\geq 2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 且单核细胞比例 $\geq 10\%$ 进行干细胞采集, 所以研究结果有所差异。在单因素分析中发现, 男性患者最终采集成功率高于女性, 采集前疾病状态为完全缓解 / 部分缓解的患者采集成功率高于疾病稳定 / 疾病进展的患者; 体表面积偏大的患者采集成功率偏高, 而年龄、疾病类型、动员方案、动员前化疗次数、发病时有无骨髓受侵均与外周血造血干细胞采集成功 / 优良无关。多因素分析发现男性患者采集成功率约为女性的 6 倍, 采集前疾病状态为完全缓解 / 部分缓解患者的采集成功率是疾病稳定 / 疾病进展患者的大约 8 倍。孙巍等^[17]研究认为年龄及动员前化疗疗程数与采集成功率有关, 性别、身高、体质量、动员方案、疾病类型、分期均与采集无关, 与该研究结果部分相同。王国蓉等^[19]对 149 例多发性骨髓瘤患者外周血造血干细胞采集结果分析发现, 年龄在 60 岁以下、采集前化疗次数 ≤ 6 次、采集前疾病状态为完全缓解 / 部分缓解的患者采集成功率高, 而性别、年龄、诊断类型、分期、动员采用的化疗方案对多发性骨髓瘤患者外周血造血干细胞采集成功率无影响。该研究与上述 2 个研究结果不同的是发现男性患者干细胞采集成功率高于女性, 而年龄及采集前化疗次数对采集结果无影响, 考虑原因可能为研究样本量偏小, 对于年龄 ≥ 60 岁的患者采集外周血造血干细胞只有 2 例。张红等^[18]及王国蓉等^[19]均认为疾病状态为完全缓解 / 部分缓解患者的外周血造血干细胞采集成功率高, 与该研究结果相同, 原因可能为疾病处于完全缓解 / 部分缓解时, 机体肿瘤细胞处于抑制状态, 对正常造血功能影响小, 从而增加了干细胞采集的成功率。机体的造血功能处于相对平衡状态, 当肿瘤细胞过度增殖打破机体平衡将抑制正常造血功能, 或当化疗次数过多或强度过大超过了造血功能的自我修复能力, 均将导致干细胞采集失败。因此, 临床工作中待疾病达完全缓解 / 部分缓解时尽早行外周血造血干细胞采集以增加采集成功率。

通过对作者所在移植中心进行外周血造血干细胞采集工作的回顾性分析, 其认为动员后应每日监测血常规, 重点监测白细胞数、单核细胞绝对值、单核细胞比例、淋巴细胞比例,

尤其是单核细胞绝对值和单核细胞比例, 待其 \geq 临界值时进行干细胞采集, 若其明显低于临界值时不建议行干细胞采集。对于拟行自体造血干细胞移植的患者, 应尽早使疾病达完全缓解 / 部分缓解状态, 尽快进行外周血造血干细胞采集以提高采集成功率。

作者贡献: 试验设计为郭智、陈晓, 试验实施为陈晓、陈丽娜、刘玄勇、张戈慧智, 试验评估为郭智、王月乔、谢晶、简莉, 资料收集为李旭锦、韦丽娅。

经费支持: 该文章接受了“深圳市卫生系统科研项目(SZLY2018003)”“北京白求恩医学基金项目(BQE-TY-SSPC1-S-08)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

机构伦理问题: 该临床研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和中国医学科学院肿瘤医院深圳医院对研究的相关伦理要求。实施治疗的医生 / 医疗机构符合三级甲等医院以及国际标准 JCI 的资质要求。

知情同意问题: 参与试验的患者及其家属为自愿参加, 均对试验过程完全知情同意, 在充分了解治疗方案的前提下签署了“知情同意书”。

写作指南: 该研究遵守《观察性临床研究报告指南》(STROBE 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发表稿宗旨。

生物统计学声明: 文章统计学方法已请学校统计专业人士审核通过。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] SMITH SM. Impact of Double-Hit and Double-Expressor Phenotypes in Relapsed Aggressive B-Cell Lymphomas Treated With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):1-3.
- [2] TUCHMAN SA, BACON WA, HUANG LW, et al. Cyclophosphamide-based hematopoietic stem cell mobilization before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Apher*. 2015;30(3):176-182.
- [3] YE H JC, SHANK BR, MILTON DR, et al. Adverse Prognostic Factors for Morbidity and Mortality During Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Patients with Light Chain Amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(4):815-819.
- [4] 廖丽昇, 郑志海, 魏天南, 等. DA-EPOCH 与 MA 方案在非霍奇金淋巴瘤自体外周造血干细胞动员中的临床观察 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(26):2099-2103.
- [5] 赵志强, 王列祥, 刘小兰, 等. 自体外周血干细胞动员及采集效果影响因素分析 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2019, 28(9):533-537.
- [6] KRIEGSMANN K, WUCHTER P. Mobilization and Collection of Peripheral Blood Stem Cells in Adults: Focus on Timing and Benchmarking. *Methods Mol Biol*. 2019;2017:41-58.
- [7] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟. 造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识 (2018 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(12):927-934.
- [8] 郭智, 刘晓东, 杨凯, 等. allo-HSCT 并使用高剂量磷酰胺诱导免疫耐受治疗重型再生障碍性贫血 [J]. *中华器官移植杂志*, 2015, 36(6):356-361.
- [9] 郭智, 童春, 刘晓东, 等. 单倍型异基因造血干细胞移植后大剂量磷酰胺诱导免疫耐受治疗儿童重型再生障碍性贫血 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(32):4818-4824.
- [10] 万鼎铭, 刘郁叶, 曹伟杰, 等. 亲缘单倍体外周血造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征: 2 年 21 例随访 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(5):662-668.
- [11] GUO Z, GAO HY, ZHANG TY, et al. Analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with high-dose cyclophosphamide-induced immune tolerance for severe aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2016;104(6):720-728.
- [12] TAKAMI A. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2018;107(5):513-518.
- [13] GAO L, XIANG X, ZHANG C, et al. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with high-risk stage III to IV Hodgkin lymphoma: a multicenter retrospective cohort study. *Hematology*. 2019;24(1):225-231.
- [14] 刘卫平, 吴梦, 张晨, 等. 自体造血干细胞移植治疗老年淋巴瘤 19 例的疗效及安全性 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(12):1033-1036.
- [15] DUONG HK, SAVANI BN, COPELAN E, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(9):1262-1273.
- [16] TANIMURA A, HIRAI R, NAKAMURA M, et al. Improved progression-free and event-free survival in myeloma patients undergoing PBSCT receiving a cyclophosphamide + G-CSF regimen than G-CSF alone. *Int J Hematol*. 2018;107(5): 559-567.
- [17] 孙巍, 高敏, 谢嵘, 等. 151 例淋巴瘤外周血造血干细胞采集影响因素分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(2):416-421.
- [18] 张红, 周芳, 宋媛, 等. 自体造血干细胞移植患者外周血造血干细胞采集影响因素 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2019, 28(1):50-51.
- [19] 王国蓉, 陈文明, 李燕彬, 等. 149 例多发性骨髓瘤患者自体外周血造血干细胞动员采集的回顾性分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(5):367-371.

(责任编辑: MZH, ZN, JY)