

阿扎胞苷用于急性白血病异基因造血干细胞移植后维持治疗的疗效分析

唐保玉, 李庆生*

安徽医科大学第一附属医院血液内科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年3月28日; 录用日期: 2025年4月24日; 发布日期: 2025年4月29日

摘要

目的: 探讨阿扎胞苷(AZA)在急性白血病异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后维持治疗的临床疗效及安全性。方法: 对2018年1月至2023年12月期间, 于安徽医科大学第一附属医院血液内科接受allo-HSCT的患者临床资料进行回顾性分析。其中33例急性白血病患者在allo-HSCT后采用含AZA的方案进行维持治疗; 同期有30例急性白血病患者未进行维持治疗。观察两组患者移植后移植物抗宿主病(GVHD)的发生情况, 运用Kaplan-Meier法计算总体生存率(OS)、无白血病生存率(LFS), 以此评估含AZA维持治疗方案的疗效及安全性。结果: 随访至2024年12月1日, 维持治疗组的终点OS率(90.9% vs. 70.0%)和LFS率(81.8% vs. 50.0%)均明显高于对照组, OS和LFS分别显著延长(43.4 ± 1.9 vs. 26.2 ± 2.6 个月, $p = 0.01$; 40.0 ± 2.5 vs. 20.3 ± 2.8 个月, $p = 0.0004$)。GVHD发生率方面, 两组在急性GVHD (27.3% vs. 36.7%, $p = 0.589$)和慢性GVHD (31.7% vs. 33.3%, $p = 1.000$)上无显著差异, 表明AZA维持治疗未增加GVHD风险。结论: 应用含AZA方案进行allo-HSCT后维持治疗可显著提高移植后急性白血病患者的OS和LFS, 且不增加GVHD风险。

关键词

阿扎胞苷, 急性白血病, 异基因造血干细胞移植, 维持治疗

Efficacy Analysis of Azacitidine as Maintenance Therapy Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Leukemia

Baoyu Tang, Qingsheng Li*

*通讯作者。

文章引用: 唐保玉, 李庆生. 阿扎胞苷用于急性白血病异基因造血干细胞移植后维持治疗的疗效分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 3376-3382. DOI: 10.12677/acm.2025.1541308

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Mar. 28th, 2025; accepted: Apr. 24th, 2025; published: Apr. 29th, 2025

Abstract

Objective: Clinical Efficacy and Safety of Azacitidine (AZA) as Post-Transplant Maintenance Therapy in Acute Leukemia Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allo-HSCT). **Methods:** A retrospective analysis was conducted on clinical data from patients who underwent allo-HSCT for acute leukemia in the Department of Hematology at the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University between January 2018 and December 2023. Thirty-three patients received AZA-based maintenance therapy post-transplant, while 30 patients served as controls without maintenance. Outcomes including graft-versus-host disease (GVHD) incidence, overall survival (OS), and leukemia-free survival (LFS) were evaluated using Kaplan-Meier analysis. **Results:** By December 1, 2024, the AZA maintenance group demonstrated significantly higher OS (90.9% vs. 70.0%, $p = 0.01$) and LFS (81.8% vs. 50.0%, $p = 0.0004$) compared to controls, with prolonged median OS (43.4 ± 1.9 vs. 26.2 ± 2.6 months) and LFS (40.0 ± 2.5 vs. 20.3 ± 2.8 months). No significant differences were observed in acute GVHD (27.3% vs. 36.7%, $p = 0.589$) or chronic GVHD (31.7% vs. 33.3%, $p = 1.000$), indicating AZA did not increase GVHD risk. **Conclusion:** AZA-based maintenance therapy post-allo-HSCT significantly improves OS and LFS in acute leukemia patients without elevating GVHD incidence.

Keywords

Azacitidine, Acute Leukemia, Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Maintenance Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性白血病严重威胁人类健康, 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治疗急性白血病的重要手段之一, 能显著提高患者生存率[1]。然而, 复发仍是 allo-HSCT 后治疗失败的主要原因[2]。造血干细胞移植后, 可通过监测微小残留病进行早期干预, 采用供者淋巴细胞输注、使用靶向药物(如 FLT3 抑制剂)、免疫治疗等方法预防或治疗复发[3][4]。但上述方法在临床应用中存在诸多限制, 包括可能增加移植物抗宿主病(GVHD)风险、引发血液学不良反应、受靶点限制以及出现耐药现象, 同时价格昂贵, 这些因素共同制约了其广泛应用[3][5][6]。研究显示, 阿扎胞苷(AZA)上调人白细胞抗原(HLA)分子和肿瘤抗原在原始细胞上的表达[7][8], 并增加 allo-HSCT 后调节性 T 细胞的数量。因此, AZA 可能增强移植物抗白血病(GVL)的作用, 而不会同时增加 GVHD 的风险。本研究通过回顾性分析含 AZA 的化疗方案在接受 allo-HSCT 的急性白血病患者维持治疗中的应用效果, 旨在为临床中该类患者的进一步治疗提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

本研究对安徽医科大学第一附属医院血液内科 2018 年 1 月至 2023 年 12 月期间收治的急性白血病

患者进行回顾性分析。研究对象限定为首次接受 allo-HSCT 后接受含 AZA 方案维持治疗的患者, 共纳入符合标准的 63 例病例。所有入选患者均符合既定纳入标准, 且已签署知情同意书。纳入标准: ① allo-HSCT 3 月后无需要静脉使用抗生素的感染; ② 血常规: 中性粒细胞绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9/L$, 血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ (输注支持除外); ③ 肾功能: 血清肌酐清除率 $\geq 40 \text{ ml/min}$, 肝功能: 即总胆红素、天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶 < 3 倍正常上限; ④ 预计至少能完成两个疗程 AZA, 皮下注射剂量为 $32 \text{ mg/m}^2 \times 5 \text{ d}$; ⑤ allo-HSCT 后开始维持治疗前未使用过其他标准化疗或靶向治疗。排除标准: ① 2 月前死亡或者复发的; ② 对维持治疗药物阿扎胞苷过敏; ③ 既往有明确精神或神经障碍病史, 无法配合药物治疗; ④ 临床资料不完整。

2.2. 方法

2.2.1. GVHD 防治

移植后常规采用环孢素联合甲氨蝶呤预防 GVHD, 联合或不联合霉酚酸酯、抗胸腺细胞球蛋白, 根据患者情况个体化调整。当出现 GVHD 时, 一线治疗选用糖皮质激素, 二线治疗选用芦可替尼、间充质干细胞输注、抗 CD25 单抗、肿瘤坏死因子拮抗剂等。GVHD 的诊断及分级采用 NIH 标准[9]。

2.2.2. 维持治疗方法

纳入维持治疗组的患者, 在移植后 3 月任意时间段均可进行维持治疗, 具体给药方案 AZA 总量为 $32 \text{ mg/m}^2 \times 5 \text{ d}$, 每 4 周为一个疗程, 给药方式为皮下注射, 给药前给予预防性保肝、护胃、止吐等处理, 可根据患者一般情况及血常规、肝肾功能结果适当延长疗程间期。若入组患者有 FLT-3ITD 突变、费城染色体阳性等靶点, 在移植后 3 月任意时间段均可加用索拉非尼、奥雷巴替尼等 TKI 抑制剂。治疗期间若发生 III-IV 骨髓抑制等不良反应, 予以成分输血支持、皮下注射人粒细胞刺激因子或促血小板生成素。对照组: 仅观察或支持治疗(防治感染、成分输血支持等)。

2.2.3. 观察指标

复发的标准参照中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(II) [10], 微小残留病(MRD)阳性定义为流式细胞术检测异常免疫表型细胞 $> 10^{-4}$ 。OS 定义为从移植 0 天到因任何原因死亡或失访时间。LFS 定义为是指移植 0 天到白血病复发或患者死亡的时间, 以先发生者为准。如果患者在随访期间未出现复发或死亡, 则 LFS 时间计算至末次随访时间。

2.2.4. 统计学分析

本研究采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料采用平均数 $\pm$ 标准差来表示, 各组间比较采用 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用百分比表示, 各组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。生存分析采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 计算患者 OS 率、LFS 率。率的比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般临床资料分析

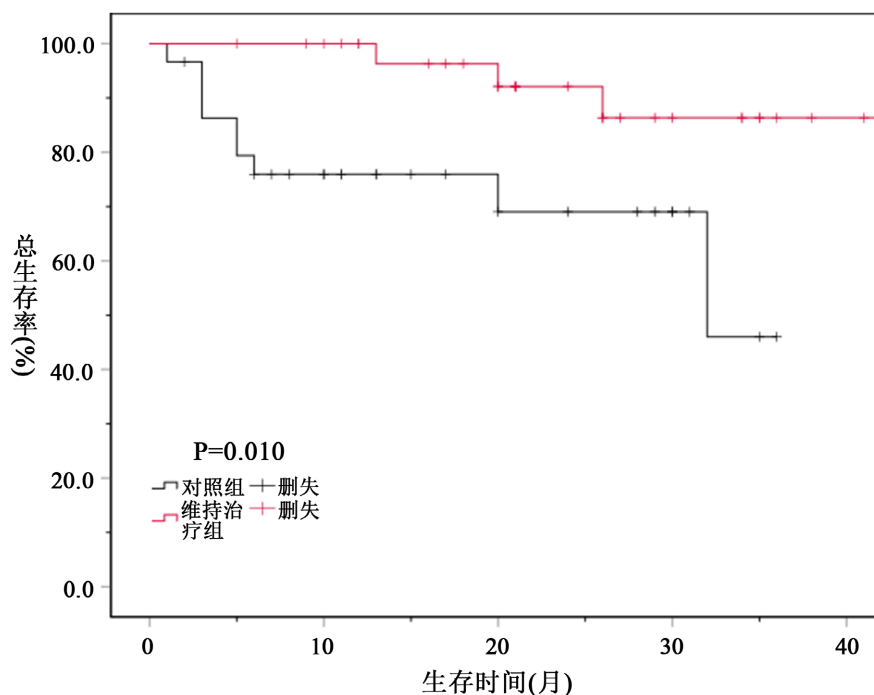
共纳入接受 allo-HSCT 的急性白血病患者 63 例, 对照组 30 例, 其中 AML 17 例, ALL 13 例, 阿扎胞苷维持治疗组 33 例, AML 21 例, ALL 12 例, 两组资料在移植时年龄、性别、疾病类型、血型相合、供者类型、染色体核型、粒系植入时间、血小板植入时间均无统计学差异($p > 0.05$, 表 1), 具有可比性。

Table 1. Comparison of baseline characteristics between maintenance group and control group**表 1.** 维持治疗组与对照组患者的基线特征比较

临床特征	对照组(n = 30)	维持治疗组(n = 33)	p 值
移植时年龄(岁)	34.1 ± 13.0	38.9 ± 11.8	0.125
性别(女/男)	17/13	18/15	1.000
疾病类型(AML/ALL)	17/13	21/12	0.614
血型相合(否/是)	12/18	18/15	0.315
供者类型(非/亲缘)	3/27	5/28	0.710
染色体核型(正常/异常)	17/13	18/15	1.000
粒系植入时间(天)	12.7 ± 4.4	11.7 ± 2.8	0.312
血小板植入时间(天)	15.3 ± 7.1	14.7 ± 7.9	0.739

3.2. 两组患者间疗效及生存分析

截止至随访时间 2024 年 12 月 1 日, 维持治疗组 33 人中共有 3 例死亡, 复发 6 例(4 例 AML, 2 例 ALL), 复发死亡 2 例, 重度感染死亡 1 例。对照组 30 人中共有 9 例死亡, 复发 15 例。维持治疗组 10 月、20 月、30 月 OS 率分别为 100%、92.1%、86.4%。对照组 10 月、20 月、30 月 OS 率分别为 79.4%、69.0%和 69.0%, 均低于维持治疗组, 两组差异有统计学意义($p=0.010$, 图 1)。维持治疗组 10 月、20 月、30 月 LFS 率分别为 100%、80.8%和 80.8%。对照组 10 月、20 月、30 月 LFS 率分别为 68.8%、47.3%和 47.3%, 均低于试验组, 两组差异有统计学意义($p=0.0004$, 图 2)。

**Figure 1.** Kaplan-Meier curves for overall survival between two groups**图 1.** 两组患者 OS 的 Kaplan-Meier 曲线

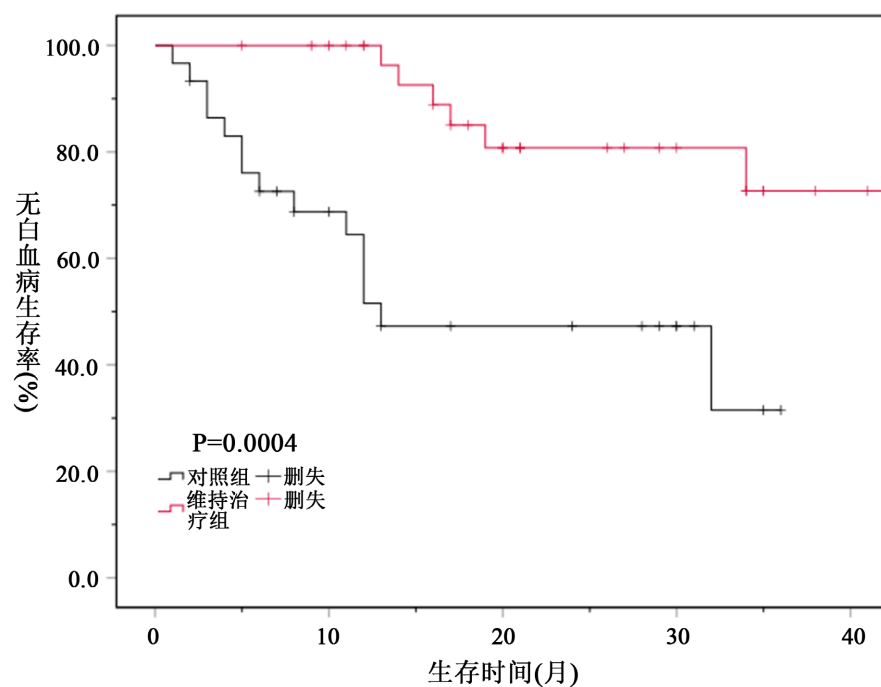


Figure 2. Kaplan-Meier curves for leukemia-free survival between two groups
图 2. 两组患者 LFS 的 Kaplan-Meier 曲线

使用阿扎胞苷维持治疗后 9 例 MRD 阳性患者中的 7 例转为阴性, 总体转阴率达 77.8%。所有 MRD 阴性的患者经阿扎胞苷维持治疗后均未出现 MRD 转阳的病例。

3.3. 两组患者安全性分析

33 名行移植后维持治疗所有患者有 9 名患者发生急性 GVHD, 其中 2 例患者发生 III~IV 级急性 GVHD; 有 10 人发生慢性 GVHD, 其中 2 人发生重度慢性 GVHD。30 名移植后未维持治疗的所有患者有 11 人发生急性 GVHD, 10 人发生慢性 GVHD。统计得出维持治疗组急性 GVHD 发生率为 39.4%, 慢性 GVHD 发生率为 31.7%; 对照组急性 GVHD 发生率为 36.7%, 慢性 GVHD 发生率为 33.3%, 两组急性 GVHD 和慢性 GVHD 发生率差异均未达到统计学意义(表 2), 这些结果表明, 维持治疗并未增加 GVHD 的发生风险。

Table 2. Comparison of GVHD occurrence after transplantation between two groups
表 2. 两组患者移植后 GVHD 发生情况比较

变量	维持治疗组(n = 33)	对照组(n = 30)	p 值
急性 GVHD	9/33 (27.3%)	11/30 (36.7%)	0.589
慢性 GVHD	10/33 (31.7%)	10/30 (33.3%)	1.000

其次, 针对移植后感染的发生情况进行了分析, 如表 3 所示, 感染方面, 维持治疗组感染发生率为 39.4% (13/33), 对照组为 40.0% (12/30), 差异无统计学意义($p = 0.961$), 维持治疗组与对照组感染的发生率接近, 结果表明, 移植后维持治疗不增加感染的发生风险。

4. 讨论

allo-HSCT 是治疗急性白血病的重要手段, 但移植后复发仍是影响长期生存的主要因素。在年龄 $\leq$

60 岁的急性白血病患者中, 复发率为 30%~35%, 而年龄 ≥ 60 岁的患者中可达~80%。特别是老年患者复发后预后极差, 治疗相关死亡率为 10%~20%, 5 年总生存率 $< 10\%$ [11] [12]。这提示我们亟需探索有效的移植后维持治疗策略来降低复发风险。

Table 3. Comparison of infection occurrence after transplantation between two groups

表 3. 两组患者移植后感染发生情况比较

变量	维持治疗组(n = 33)	对照组(n = 30)	p 值
感染	13/33 (39.4%)	12/30 (40.0%)	0.961

本研究结果显示, AZA 维持治疗可显著改善患者预后。根据生存分析, 维持治疗组在 10 个月、20 个月和 30 个月的 LFS 率分别为 100%、80.8%和 80.8%, 而对照组分别为 68.8%、47.3%和 47.3% ($p = 0.0004$)。维持治疗组在 10 个月、20 个月和 30 个月的 OS 率分别为 100%、92.1%和 86.4%, 而对照组分别为 79.4%、69.0%和 69.0% ($p = 0.01$)。这与 Guillaume 等人的研究结果一致, 他们发现 AZA 维持治疗可以提高急性白血病移植后的生存率以及降低复发率[13]。Keruakous 等人开展的一项前瞻性队列研究也支持这一结论, 他们对 49 例高危 AML 患者的研究显示, 接受 AZA 维持治疗($32 \text{ mg/m}^2 \times 5$ 天, 每 28 天一个疗程)的患者组复发率显著低于对照组(25.81% vs 66.67%, $p < 0.05$), 值得注意的是, 两组间 GVHD 发生率无显著差异($p = 0.325$) [14]。这些研究结果表明, allo-HSCT 后 AZA 维持治疗能够有效降低移植后复发风险, 改善患者长期生存。

然而, 也有研究显示出不同的结果。Oran 等人开展的一项 III 期随机对照试验显示出不同的结果。该研究纳入 187 名完全缓解状态的 AML/MDS 患者, 比较了移植后 AZA 维持治疗($32 \text{ mg/m}^2/\text{天}$, 每 28 天一个疗程, 连续 5 天皮下注射)与观察组的差异。结果显示, AZA 维持治疗组与对照组在无复发生存期(2.07 年 vs 1.28 年, $p = 0.43$)和 OS (2.52 年 vs 2.56 年, $p = 0.85$)方面差异均无统计学意义[15]。这种差异可能与患者选择、给药方案以及治疗时机等因素有关, 提示我们需要进一步优化维持治疗策略。

本研究结果显示, AZA 维持治疗可显著改善 MRD 状态, 9 例 MRD 阳性患者中有 7 例(77.8%)实现转阴, 且所有 MRD 阴性患者均未出现疾病复发或 MRD 转阳。这一疗效可能源于 AZA 的双重作用机制: 一方面, 通过上调肿瘤细胞表面 HLA 分子和肿瘤抗原的表达[8], 增强供体 T 细胞对残留白血病细胞的识别; 另一方面, 增加调节性 T 细胞数量, 在维持 GVL 效应的同时减少 GVHD 风险。临床研究[13]进一步证实, AZA 维持治疗可显著降低 MRD 阳性率, 从而减少复发风险, 这与其通过表观遗传调控和免疫调节协同清除 MRD 的作用机制相符。

GVHD 是 allo-HSCT 后最主要的并发症之一。在移植后早期, 供者 T 细胞识别并攻击受者组织, 可引发急性 GVHD, 主要影响皮肤、肝脏和胃肠道; 而慢性 GVHD 则可发生在移植后晚期, 表现为多器官系统受累的自身免疫样反应。因此, 评估移植后维持治疗方案对 GVHD 的影响至关重要。本研究对 AZA 维持治疗的安全性进行了全面评估, 重点关注 GVHD 发生风险和感染风险。研究结果表明, 维持治疗组的急性 GVHD 发生率为 27.3%, 对照组为 36.7% ($p = 0.589$), 两组慢性 GVHD 发生率分别为 31.7%和 33.3% ($p = 1.000$), 差异均无统计学意义。这一发现与既往研究结果相符。Keruakous 等人的研究显示, 维持治疗组和对照组 GVHD 发生率在 24 个月中位随访期间分别为 61.29%和 33.33% ($p = 0.059$), GVHD 相关死亡分析也显示无统计学差异($p = 0.325$) [14]。Oran 等人的 III 期随机对照试验进一步证实, 在移植后 100 天时, AZA 组和对照组的 2~4 级急性 GVHD 累积发生率分别为 25.5%和 28.7% (95% CI: 16.7~34.4 vs 19.2~38.3, $p = 0.73$), 两组 3~4 级急性 GVHD 发生率均较低(4.3% vs 2.1%, 95% CI: 1.4~9.9 vs 0.4~6.8)。慢性 GVHD 的 1 年发生率在两组间也无显著差异(25.8% vs 30.8%, 95% CI: 17.4~35.1 vs 21.8~40.0) [15]。

这些结果均证实移植后 AZA 维持治疗不会增加 GVHD 风险。

综上所述, 本研究初步证实了 AZA 维持治疗在 allo-HSCT 后降低复发率、提高 OS 和 LFS 方面的临床价值, 且不增加 GVHD 及感染的发生率, 提示 AZA 可能作为移植后维持治疗的有效选择。但本研究未能充分控制疾病状态(如疾病分期、遗传学风险分层)、移植方案(如预处理强度、GVHD 预防方案)等关键预后因素, 这些变量可能对维持治疗效果产生显著影响。在未来研究中, 应进一步开展大样本、多中心的随机对照试验, 以更全面地评估 AZA 的临床获益。此外, 随着个体化医学的发展, 基于患者移植前疾病状态、MRD 状态及分子分型的精准维持治疗策略值得进一步探索, 以优化 AZA 的给药时机、剂量及疗程。

参考文献

- [1] Blazar, B.R., Hill, G.R. and Murphy, W.J. (2020) Dissecting the Biology of Allogeneic HSCT to Enhance the GvT Effect Whilst Minimizing GvHD. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **17**, 475-492. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0356-4>
- [2] Poudel, S.K., de Lima, M. and Metheny, L. (2019) Posttransplant Maintenance Therapy for Acute Leukemias. *Current Opinion in Hematology*, **26**, 96-111. <https://doi.org/10.1097/moh.0000000000000484>
- [3] 仲照东. 急性髓系白血病造血干细胞移植后复发的预防及治疗[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(5): 375-379.
- [4] Leotta, S., Condorelli, A., Sciortino, R., Milone, G., Bellofiore, C., Garibaldi, B., *et al.* (2022) Prevention and Treatment of Acute Myeloid Leukemia Relapse after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The State of the Art and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 253. <https://doi.org/10.3390/jcm11010253>
- [5] 王佳琦, 盛新歌, 马志豪, 鹿全意. 高危急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后复发的防治[J]. 器官移植, 2023, 14(3): 364-370.
- [6] Chen, Y., McCarthy, P.L., Hahn, T., Holstein, S.A., Ueda, M., Kröger, N., *et al.* (2018) Methods to Prevent and Treat Relapse after Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Tyrosine Kinase Inhibitors, Immunomodulating Drugs, Deacetylase Inhibitors, and Hypomethylating Agents. *Bone Marrow Transplantation*, **54**, 497-507. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0269-3>
- [7] Campoli, M. and Ferrone, S. (2008) HLA Antigen Changes in Malignant Cells: Epigenetic Mechanisms and Biologic Significance. *Oncogene*, **27**, 5869-5885. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.273>
- [8] Goodyear, O., Agathangelou, A., Novitzky-Basso, I., Siddique, S., McSkeane, T., Ryan, G., *et al.* (2010) Induction of a CD8+ T-Cell Response to the MAGE Cancer Testis Antigen by Combined Treatment with Azacitidine and Sodium Valproate in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplasia. *Blood*, **116**, 1908-1918. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-249474>
- [9] Jagasia, M.H., Greinix, H.T., Arora, M., Williams, K.M., Wolff, D., Cowen, E.W., *et al.* (2015) National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 389-401.e1. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001>
- [10] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(II)——移植后白血病复发(2016 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2016, 10(37): 529-536.
- [11] de Lima, M., Roboz, G.J., Platzbecker, U., Craddock, C. and Ossenkoppele, G. (2021) AML and the Art of Remission Maintenance. *Blood Reviews*, **49**, Article ID: 100829. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100829>
- [12] Griffin, P.T., Komrokji, R.S., De Castro, C.M., Rizzieri, D.A., Melchert, M., List, A.F., *et al.* (2015) A Multicenter, Phase II Study of Maintenance Azacitidine in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission after Induction Chemotherapy. *American Journal of Hematology*, **90**, 796-799. <https://doi.org/10.1002/ajh.24087>
- [13] Guillaume, T., Malard, F., Magro, L., Labopin, M., Tabrizi, R., Borel, C., *et al.* (2019) Prospective Phase II Study of Prophylactic Low-Dose Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusions Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Bone Marrow Transplantation*, **54**, 1815-1826. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0536-y>
- [14] Keruakous, A.R., Holter-Chakrabarty, J., Schmidt, S.A., Khawandanah, M.O., Selby, G. and Yuen, C. (2023) Azacitidine Maintenance Therapy Post-Allogeneic Stem Cell Transplantation in Poor-Risk Acute Myeloid Leukemia. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, **16**, 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2021.03.001>
- [15] Oran, B., de Lima, M., Garcia-Manero, G., Thall, P.F., Lin, R., Popat, U., *et al.* (2020) A Phase 3 Randomized Study of 5-Azacitidine Maintenance vs Observation after Transplant in High-Risk AML and MDS Patients. *Blood Advances*, **4**, 5580-5588. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002544>