

异基因造血干细胞移植后AML复发的危险因素分析及预测模型的构建

吴梦如, 杨明珍*

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5月17日; 录用日期: 2025年6月11日; 发布日期: 2025年6月18日

摘要

目的: 探讨急性髓系白血病(AML)患者接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后复发的影响因素, 进而构建复发风险预测模型。方法: 收集安徽医科大学第一附属医院行allo-HSCT的72例非M3型AML患者的临床资料, 根据复发情况分为未复发组和复发组。通过单因素和多因素Logistic回归分析, 筛选出影响移植后复发的独立危险因素, 在此基础上构建并评价预测模型。结果: 72例AML患者中, 非复发组54例, 复发组18例, 多因素Logistic回归分析显示, 染色体异常($P = 0.031$)、移植前未缓解状态($P = 0.026$)、移植后感染CMV ($P = 0.032$)是AML患者移植后复发的独立危险因素。构建预测模型的ROC曲线下面积为0.788 (95% CI: 0.673~0.902), 校准曲线斜率接近1, H-L拟合优度检验显示 $\chi^2 = 0.446$, $P = 0.979$, 说明该模型区分度和校准度良好。结论: AML患者移植后复发的独立影响因素包括染色体异常、移植前未缓解状态及移植后感染CMV, 据此构建的预测模型表现出较好的预测价值, 可为临床识别高危复发患者提供重要参考。

关键词

急性髓系白血病, 异基因造血干细胞移植, 复发, 危险因素, 预测模型

Analysis of Risk Factors for Relapse of AML after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Construction of Prediction Model

Mengru Wu, Mingzhen Yang*

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

*通讯作者。

文章引用: 吴梦如, 杨明珍. 异基因造血干细胞移植后 AML 复发的危险因素分析及预测模型的构建[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1043-1053. DOI: 10.12677/acm.2025.1561823

Abstract

Objective: To investigate the factors influencing relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients with acute myeloid leukemia (AML), and establish a model to predict relapse risk. **Method:** The study included 72 patients with non-M3 AML who received their first allo-HSCT at the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University. Patients were divided into a non-relapse group and a relapse group based on their post-transplantation status. Univariate and multivariate Logistic regression analysis is used to screen out the independent risk factors affecting relapse after transplantation, and establish a prediction model based on this analysis and evaluate the performance of the model prediction models. **Result:** Among 72 AML patients, 54 cases were in the non-relapsed group and 18 cases were in the relapsed group. Multivariate Logistic analysis showed that chromosome abnormality ($P = 0.031$), non-remission status prior to transplantation ($P = 0.026$), and CMV infection after transplantation ($P = 0.032$) were independent relapse risk factors. The area under the ROC curve of the constructed prediction model was 0.788 (95% CI: 0.673~0.902), the slope of the calibration curve was close to 1, and the results of H-L goodness of fit test showed $\chi^2 = 0.446$, $P = 0.979$, indicating that the model had good differentiation and calibration. **Conclusion:** The independent influencing factors of relapse after allo-HSCT in AML patients include chromosomal abnormality, non-remission state before transplantation, and CMV infection after transplantation. The prediction model constructed on this basis shows good predictive value, and can provide an important reference for identifying high-risk patients with relapse.

Keywords

Acute Myeloid Leukemia, Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Relapse, Risk Factors, Prediction Model

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

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种源自造血干、祖细胞的恶性克隆性血液系统肿瘤。AML 在成人急性白血病中最为常见。在 AML 患者中, 异常的幼稚髓细胞取代了正常造血细胞, 引起血液功能紊乱和免疫系统受损, 通常起病急骤、进展快速, 死亡风险极高。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是急性髓系白血病治疗的有效手段, 尤其对难治复发型患者的治疗尤为重要, 可以提供长期疾病缓解甚至治愈, 明显延长生存时间[1]。移植后复发仍然是临床治疗过程中的一个难题[2]。数据显示, 大约 40% 的患者经 all-HSCT 治疗后面临复发的风险, 这已成为治疗失败和生存率下降的主要原因。因此, 探究 AML 患者在 allo-HSCT 后复发的高危因素, 早期识别和及时干预高危患者, 对改善复发患者的预后至关重要。本研究对安徽医科大学第一附属医院血液内科 2014 年 1 月至 2024 年 1 月期间, 对行 allo-HSCT 治疗的 72 例 AML 患者临床资料进行回顾性分析, 探讨影响移植后复发的危险因素。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

收集于 2014 年 1 月至 2024 年 1 月在安徽医科大学第一附属医院血液内科明确诊断并首次进行异基因造血干细胞移植的 AML 患者(除外 M3 型)的病历资料。根据纳入标准与排除标准最终筛选出 72 例患者作为研究对象, 收集整理完整的临床资料纳入分析, 并进行长期随访。

2.1.1. 纳入标准

(1) 符合 WHO 2022 年急性髓系白血病(AML)诊断标准[3]; (2) ELN 危险度分层[4]为中、高危或低危 CR2 患者; (3) 移植前严格按照急性髓系白血病中国诊疗指南[5]进行治疗; (4) 临床资料及随访资料完整。

2.1.2. 排除标准

(1) 在外院初诊为 AML, 或既往已接受治疗者; (2) 移植后未成功植活的患者; (3) 移植后 28 天内死亡患者; (4) 无完整临床数据资料者。最终将 72 例临床资料完整的患者纳入分析。

2.2. 方法

2.2.1. 预处理方案

本研究的 72 例患者均采用以白消安(BU) + 环磷酰胺(Cy)为核心的预处理方案。其中, 12 例患者加用嘌呤核苷酸类似物(克拉屈滨或氟达拉滨), 10 例患者联合司莫司汀, 4 例患者联合卡氮芥(BUCN)。此外, 54 例加用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)。预处理的用药剂量根据体表面积、病情评估、临床经验等多个因素进行个体化选择和动态调整。

2.2.2. 移植抗宿主病的预防

同胞全相合移植的患者采用环孢素 A (CsA)联合甲氨蝶呤(MTX)预防移植抗宿主病(graft-versus-host-disease, GVHD), 部分在此基础上加用霉酚酸酯(MMF)。而非亲缘或同胞不全相合移植的患者则采用 CsA + MMF + MTX 联合 ATG 和/或后置环磷酰胺(PTCY)的方案进行 GVHD 预防。

2.2.3. 供者及干细胞来源

异基因造血干细胞移植供体的选择根据患者的具体情况和个人意愿决定。72 例患者的供体来源包括亲缘全相合供体 20 例(27.8%), 亲缘半相合供者 44 例(61.1%), 来自中华骨髓库的无关供者(Unrelated donor, URD) 5 例(6.9%), 来自脐血库的无关脐带血 3 例(4.2%)。39 例(54.2%)患者的移植物来源于单一外周血干细胞, 1 例(1.4%)为单一骨髓干细胞, 29 例(40.3%)接受外周血联合骨髓干细胞移植, 3 例(4.2%)接受脐带血移植。供受者血型相合的患者为 41 例(56.9%), 血型不合为 31 例(43.1%)。

2.2.4. 造血干细胞回输及造血重建

移植后动态监测患者血常规, 粒系重建定义为未使用粒细胞刺激因子的前提下, 中性粒细胞计数连续 3 天 $> 0.5 \times 10^9/L$; 巨核系重建定义为脱离血小板输注的前提之下, 血小板计数连续 7 天 $> 20 \times 10^9/L$ 。通过骨髓或外周血 DNA 短串联重复序列(short tandem repeats, STR)检测嵌合度, STR $> 95\%$ 表示完全供者嵌合状态, 即完全植入。

2.2.5. 并发症的处理

所有患者经药浴并入住层流病房后, 予以左氧氟沙星滴眼液滴眼, 金霉素眼膏涂鼻, 更昔洛韦、阿昔洛韦预防性抗病毒, 伏立康唑预防真菌, 复方磺胺甲噁唑(SMZ)预防卡氏肺孢子虫病肺炎, 前列地尔、

低分子肝素预防肝窦静脉阻塞综合征, 美司钠预防出血性膀胱炎, 苯妥英钠预防中枢神经系统毒性, 在粒细胞缺乏时经验性选择抗菌药物, 同时加强水化、碱化尿液及利尿, 辅以抑酸、止吐、保肝等处理。监测患者血常规变化, 必要时加强输血支持、注射人粒细胞刺激因子(G-CSF)等。

2.2.6. 移植后的监测

移植后, 需对患者的血常规、生化、止凝血功能、EBV-DNA 拷贝数、CMV-DNA 拷贝数、淋巴细胞亚群、外周血或骨髓 STR 嵌合度、骨髓细胞学和流式细胞学检查、分子微小残留病(MRD)、融合基因等进行动态监测。AML 患者移植后复发的标准为骨髓原始细胞比例 $\geq 5\%$ 或外周血中再次出现白血病细胞或出现髓外白血病。

2.2.7. 观察指标

从本院电子病历系统调取患者临床资料, 观察指标包括患者的年龄、性别、疾病确诊时间、疾病类型、基因突变、染色体核型、化疗经过、移植前复发情况、移植前疾病是否完全缓解(complete remission, CR)、确诊至移植治疗间隔时间、移植前 CRP、LDH 水平、移植方案选择、供体类型、供/受体人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)相合情况、供受体血型、回输的 CD34⁺及有核细胞计数、粒系及巨核系植入时间、有无巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)及 EB 病毒(epstein-Barr virus, EBV)感染、是否发生急性移植物抗宿主病(aGVHD)以及移植后复发与生存情况(如复发时间、类型、治疗及结局等)。

2.2.8. 定义及随访

通过查询电子系统病历及电话回访等方式了解随访患者的生存状态及复发事件发生的时间。总生存时间(overall survival, OS)定义为移植日至随访截止或死亡时间。无复发生存时间(recurrence free survival, RFS)定义为移植后到首次复发、随访截止或死亡时间。患者死亡、失访或本研究结束时为随访截止日期, 至 2024 年 11 月 31 日本研究随访结束。

2.3. 统计学分析

应用 SPSS29.0 软件对数据统计学分析。正态分布计量资料以均值和标准差表示, 非正态分布计量资料以中位数和四分位间距表示, 组间比较采用 t 检验或非参数检验。分类资料以频率和百分比表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。通过二元 Logistic 回归进行危险因素分析。采用 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析, 组间比较选用 log-rank 检验。构建 AML 患者移植后复发的预测模型, 并绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及校准曲线来评估该预测模型的预测价值。设置检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者基本情况

本研究共纳入 72 例患者, 其中男性 39 例, 女性 33 例, 中位年龄为 39 (28~50)岁。确诊至移植中位时间为 8.5 (6.0~11.0)个月。根据 FAB 分型, M2 型 38 例, M4 型 5 例, M5 型 20 例, 急性混合细胞白血病 2 例, 未明确分型 7 例。61 例(84.7%)患者被检出至少有 1 个基因突变, 而 12 例(16.7%)患者存在至少 3 个基因突变。被检出较多的突变基因包括 FLT3-ITD (20/72, 27.8%)、CEBPA 突变(12/72, 16.7%)、KIT (10/72, 16.7%)、NPM1 (8/72, 11.1%)、DNMT3A (6/72, 8.3%)、TET2 (6/72, 8.3%)。有 28 例(38.9%)患者伴有染色体核型异常。移植前有 62 例(86.1%)患者达到完全缓解(CR), 9 例(2.1%)未达到完全缓解。

移植前患者的 CRP 中位水平为 26.49 (4.97~54.27) mg/L, 移植前 LDH 中位水平为 192 (161~228) U/L。所有患者回输的干细胞采集物中 CD34⁺细胞的中位数为 3.60 (2.99~4.79) $\times 10^6$ /kg, 回输的有核细胞数为

$(8.21 \pm 3.45) \times 10^8/\text{kg}$ 。所有患者均成功获得粒系及巨核系的植入, 植入中位时间分别为 11 (11~12)天和 13 (12~14)天。共 34 例(47.2%)患者移植后合并 CMV 感染, 15 例(20.8%)患者移植后合并 EBV 感染。

3.2. 复发及预后情况

截止随访结束时, 72 例患者中有 22 例患者复发, 累积复发率为 30.6%(如图 1)。22 例复发的患者中 10 例死亡, 12 例存活。9 例未复发患者死亡, 41 例患者始终处于无复发生存状态(RFS), 中位 RFS 为 20.5 (7.0~38.8)个月。复发及未复发组临床资料详见表 1。

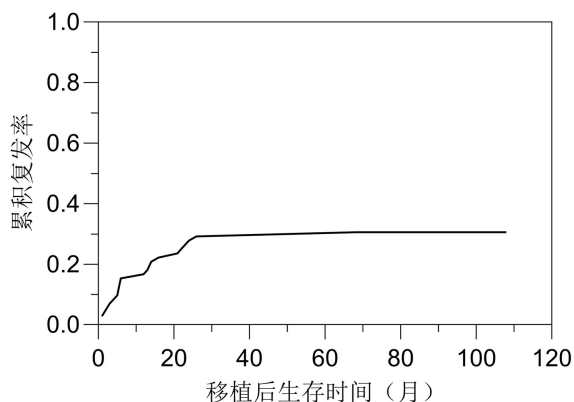


Figure 1. Cumulative recurrence rate after transplantation

图 1. 移植后累积复发率

Table 1. General data of patients

表 1. 患者一般资料

	移植后未复发 (n = 50)	移植后复发 (n = 22)	P
性别[n (%)]			0.11
男	24 (48.00)	15 (68.18)	
女	26 (52.00)	7 (31.82)	
疾病类型[n (%)]			0.61
M2	26 (52.00)	12 (54.55)	
M4	5 (10.00)	0 (0.00)	
M5	13 (26.00)	7 (31.82)	
混合 AML	1 (2.00)	1 (4.55)	
未分类 AML	5 (10.00)	2 (9.09)	
染色体[n (%)]			0.02
正常	35 (70.00)	9 (40.91)	
异常	15 (30.00)	13 (59.09)	
移植前状态[n (%)]			0.03
完全缓解	47 (94.00)	16 (72.73)	
未缓解	3 (6.00)	6 (27.27)	

续表

移植前是否复发[n (%)]			0.37
无	37 (74.00)	14 (63.64)	
有	13 (26.00)	8 (36.36)	
移植方案[n (%)]			0.39
亲缘半相合	33 (66.00)	11 (50.00)	
亲缘相合	11 (22.00)	9 (40.91)	
无关供者	4 (8.00)	1 (4.55)	
脐血	2 (4.00)	1 (4.55)	
移植来源[n (%)]			0.39
外周血	26 (52.00)	13 (59.09)	
骨髓	0 (0.00)	1 (4.55)	
外周血联合骨髓	22 (44.00)	7 (31.82)	
脐血	2 (4.00)	1 (4.55)	
aGVHD [n (%)]			0.03
无	36 (72.00)	10 (45.45)	
有	14 (28.00)	12 (54.55)	
CMV 血症[n (%)]			0.02
无	31 (62.00)	7 (31.82)	
有	19 (38.00)	15 (68.18)	
EBV 血症[n (%)]			0.03
无	43 (86.00)	14 (63.64)	
有	7 (14.00)	8 (36.36)	
血型[n (%)]			0.07
匹配	32 (64.00)	9 (40.91)	
不匹配	18 (36.00)	13 (59.09)	
年龄(岁)	41 (29~50)	35 (21~45)	0.09
确诊至移植时间(月)	9.00 (6.80~11.00)	8.0 (6.00~11.00)	0.41
CD34 ⁺ 细胞数(×10 ⁶ /kg)	3.91 (3.18~5.50)	3.19 (2.67~4.10)	0.04
有核细胞数(×10 ⁸ /kg)	8.51 ± 3.57	7.55 ± 3.15	0.28
移植前 LDH (U/L)	185 (153~219)	198 (172~268)	0.18
移植前 CRP (mg/L)	15.51 (2.71~57.05)	37.07 (13.86~46.00)	0.19

3.3. 复发相关影响因素分析

将上述数据行单因素 Logistic 分析筛选与 AML 患者移植后复发相关的危险因素, 见表 2。结果显示, 染色体异常($P = 0.022$)、移植前未缓解状态($P = 0.020$)、移植后出现 aGVHD ($P = 0.034$)、移植后感染 CMV ($P = 0.021$)、移植后感染 EBV ($P = 0.037$)与移植后复发有关, 而多因素分析结果显示, 染色体异常($P =$

0.031)、移植前未缓解状态($P = 0.026$)、移植后感染 CMV ($P = 0.032$)是 AML 患者移植后复发的独立危险因素。而移植后出现 aGVHD ($P = 0.400$)、移植后 EBV ($P = 0.443$)在多因素分析中未显示出独立性。

Table 2. Analysis of risk factors affecting recurrence in patients with AML after transplantation

表 2. 影响 AML 患者移植后复发的危险因素分析

	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值
染色体	3.370	1.188~9.566	0.022	3.997	1.136~14.061	0.031
移植前状态	5.875	1.314~26.265	0.020	9.560	1.314~69.560	0.026
aGVHD	3.086	1.089~8.746	0.034	1.731	0.482~6.215	0.400
CMV 血症	3.496	1.207~10.127	0.021	5.017	1.151~21.879	0.032
EBV 血症	3.510	1.078~11.425	0.037	1.733	0.425~7.058	0.443
CD34 ⁺ 细胞数	0.698	0.475~1.025	0.066			

3.4. 生存分析

两组生存分析比较：无复发组的 1 年、2 年、3 年 OS 率分别为：84.5%、82.2%、82.2%，复发组的 1 年、2 年、3 年 OS 率分别为：64.1%、57.0%、19.0%，Log-rank 检验显示，两组生存率比较差异有统计学意义($P = 0.002$)，见图 2。

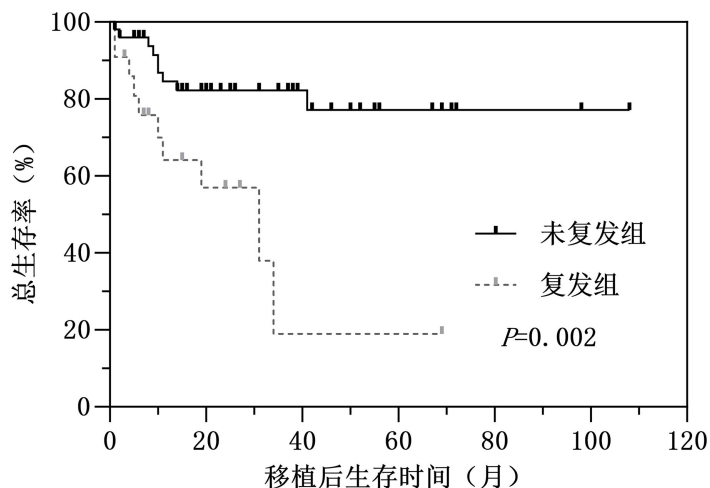


Figure 2. Survival curves of the non-recurrence group and the recurrence group

图 2. 未复发组及复发组生存曲线

根据 AML 患者是否合并染色体异常，分为染色体正常和染色体异常组，结果提示合并染色体异常与染色体异常相比，患者 OS ($HR = 1.247$, 95% CI: 0.501~3.106, $P = 0.635$)和 RFS ($HR = 1.260$, 95% CI: 0.506~3.137, $P = 0.619$)差异无统计学意义。按照患者移植前疾病状态，CR 组和非 CR 组相比，患者 OS ($HR = 3.379$, 95% CI: 1.106~10.322, $P = 0.033$)和 RFS ($HR = 3.625$, 95% CI: 1.179~11.145, $P = 0.025$)存在差异，差异均有统计学意义。而依据移植后是否合并 CMV 感染，存在 CMV 感染组和无 CMV 感染组相比，患者 OS ($HR = 2.689$, 95% CI: 1.020~7.085, $P = 0.045$)和 RFS ($HR = 2.656$, 95% CI: 1.008~7.000, $P = 0.048$)存在差异，差异也均有统计学意义。

3.5. 预测模型的构建及评价

首先将 Logistic 分析筛选出的各因素分别纳入 AML 患者移植后复发的预测, ROC 曲线分析移植后感染 CMV、染色体异常、移植前未缓解状态的曲线下面积(AUC)分别为 0.651 (95% CI: 0.513~0.789)、0.645 (95% CI: 0.504~0.787)、0.606 (95% CI: 0.456~0.757), 预测效果均一般。再将各因素整合, 构建用于预测 AML 患者移植后复发的风险预测模型。将移植后复发纳入阳性, 移植后未复发纳入阴性, 得到 AML 患者移植后复发的预测概率 $\text{logit}(P)$ 。据此绘制 ROC 曲线, 可以看到, 通过多变量预测模型, 模型的性能有所提升, AUC 为 0.788 (95% CI: 0.673~0.902) (图 3), 当 $\text{logit}(P) > 0.349$ 时约登指数最大, 敏感度为 54.50%, 特异度为 88.00%。绘制校准曲线斜率接近 1 (图 4), Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示, $\chi^2 = 0.446$, $P = 0.979$ 。说明该模型在区分度和校准度方面表现较好。

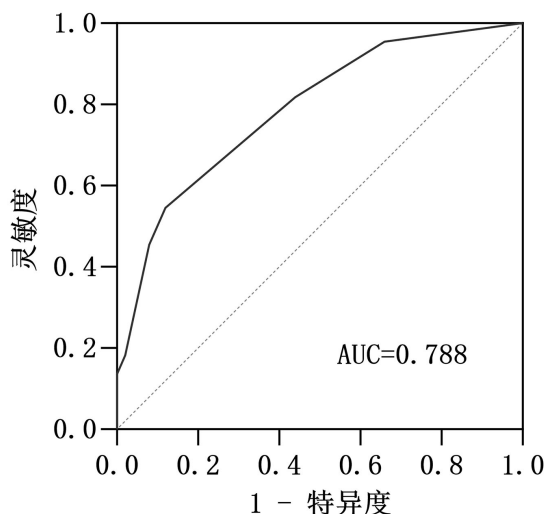


Figure 3. ROC of the predictive model for predicting post-transplant recurrence in AML patients
图 3. 预测模型预测 AML 患者移植后复发的 ROC 曲线

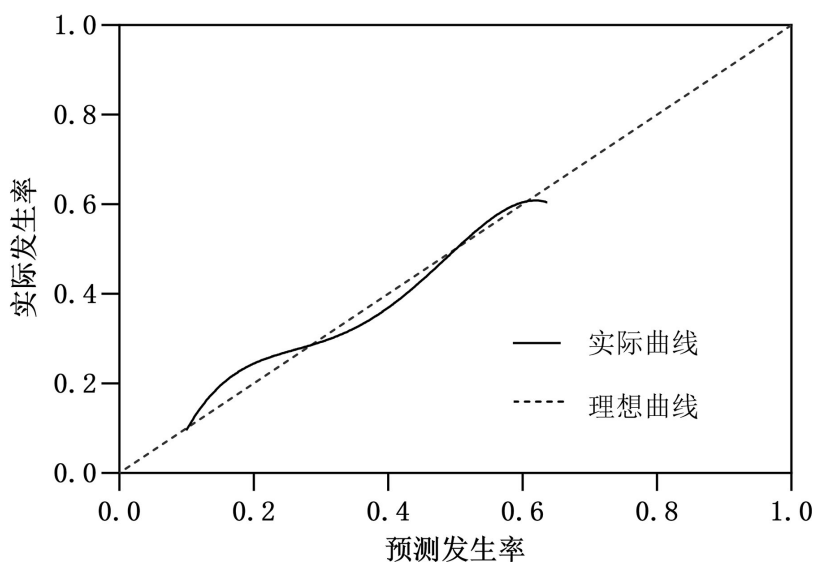


Figure 4. Calibration curve of the model for predicting post-transplant recurrence in AML patients
图 4. 预测模型预测 AML 患者移植后复发的校准曲线

4. 讨论

我国流行病学调查显示, 成人急性白血病以 AML 最为常见, 年发病率约为 1.62/10 万。目前认为, 异基因造血干细胞移植可能是 AML 患者的唯一治愈手段, 而疾病复发是导致 AML 患者移植后死亡的主要原因[6]。由于 AML 的高度异质性, 目前仍没有明确的移植后复发的标准治疗指南, 复发后采取的措施依赖于临床医生的主观判断。当前对于复发采取的措施包括挽救性化疗、供体淋巴细胞输注(DLI)、分子靶向药物、二次移植等, 但效果仍不理想[7]。目前发现 AML 患者移植后复发的机制多样且复杂[6], 主要包括免疫逃避、克隆进化与选择和供者 T 细胞耗竭等, 相应的治疗方法例如单克隆抗体、去甲基化药物、免疫抑制剂、嵌合抗原受体 T 细胞(CART)、细胞因子疗法等逐步应用于临床, 并在接受实践的疗效检验与深入探索中[8]。多数研究显示有 30%~40% 的 AML 患者在接受 allo-HSCT 治疗后出现复发, 约 90% 的复发时间在移植后 2 年内。本研究的 72 例患者中 22 例(30.6%)出现移植后复发, 2 年内复发比例为 90.9%, 与文献报道基本一致。生存分析显示, 复发患者的生存时间显著缩短, 严重阻碍了 AML 患者的治疗。因此, 为改善患者预后, 深入探究移植后复发的内在机制和影响因素, 并早期识别高风险复发人群是十分必要的。本研究回顾性分析了相关因素对 AML 患者移植疗效的影响, 发现移植前未缓解状态、伴有染色体异常、CMV 感染是 AML 患者移植后复发的独立危险因素。

多项研究认为移植前疾病状态是影响移植后复发的重要危险因素, 且与不良预后相关。国内的一项研究中[9], 多因素分析显示, 异基因造血干细胞移植前的非 CR 状态显著增加了异基因造血祖细胞移植后 AML 复发的风险。2023 年, EBMT 报道一项对 3202 名成人 AML 患者复发风险的研究[10], 发现与缓解组相比, 难治组的非复发死亡率($HR = 1.82, 95\% CI: 1.47 \sim 2.24, P < 0.001$)和复发率显著更高($HR = 1.54, 95\% CI: 1.34 \sim 1.77, P < 0.001$)。本研究结果中, 移植前未缓解状态($OR = 9.560, 95\% CI: 1.314 \sim 69.560, P = 0.026$)是 AML 患者移植后复发的独立危险因素, CR 组和非 CR 组相比, 患者 OS ($HR = 3.379, 95\% CI: 1.106 \sim 10.322, P = 0.033$)和 RFS ($HR = 3.625, 95\% CI: 1.179 \sim 11.145, P = 0.025$)均存在显著差异。移植前未缓解通常是由于患者对化疗药物的反应不佳, 导致在诱导环节无法达到 CR 状态, 故体内残存白血病细胞负荷较高, 从而带来了潜在的复发风险。故一般认为, 移植前应尽可能降低 MRD 水平, 高水平的 MRD 通常提示较高的复发风险。MRD 的检测被认为是预测 AML 移植后复发的常用方法[11]。国外的几项荟萃分析[12][13]显示, 移植前微小残留病与较差的总生存率和累积复发率有关。复发患者可依据 MRD 的监测情况予以抢先治疗, 以避免全面复发。

染色体核型是 AML 患者预后分层的重要指标。复杂核型患者移植后复发风险显著增加, 可能与其对化疗和预处理方案的不敏感性及残留白血病细胞负荷较高有关。同时, 高危核型患者可能对供者免疫系统的抗白血病作用(graft-versus-leukemia, GVL 效应)敏感性降低, 进一步导致复发风险增加。Moukalled 等人[14]的研究表明了高危核型与复发风险增加相关, 且带来了不良预后。在单因素分析中, 与复发风险显著增加相关的因素包括存在复杂核型(CK)、FLT3-ITD 突变和移植时 MRD 阳性率。在多变量分析中, CK 及 FLT3-ITD 突变与较差的 OS 相关。

CMV 感染被认为是移植后并发症的重要来源, 也是移植失败和复发的危险因素之一。CMV 感染对移植后复发的作用机制复杂。CMV 感染可能通过抑制供者 T 细胞功能, 降低 GVL 效应, 从而增加白血病复发的可能性。CMV 可下调 MHC 分子的表达, 影响抗原提呈, 抑制了 T 细胞的免疫应答功能, 还可产生多种细胞因子, 促进 T 细胞凋亡或异常活化。CMV 感染还可引起 T 细胞抑制性受体的表达, 从而诱导 T 细胞衰竭。此外, CMV 感染往往意味着更多的免疫抑制治疗, 这进一步削弱了供者免疫系统对残留白血病细胞的清除作用。但近来不少研究发现了 CMV 感染降低 AML 患者复发的可能机制[15]。CMV 感染可刺激免疫系统, 激活免疫细胞及诱导细胞因子的释放, 带来更强的 GVL 效应。一项关于 687 名行

造血干细胞移植 AML 患者的回顾性分析[16], 显示了 CMV 再活化可导致未使用 ATG 的 AML 患者复发风险降低, 尤其对于移植前未达 CR 状态患者的影响更加明显, 然而给予 ATG 则会使这种作用消除或减弱。而且综合既往研究, ATG 在多个方面对移植患者的临床预后起到不同的调节作用。受到 ATG 的影响时, 机体的 T 淋巴细胞免疫重建受损, 而 T 淋巴细胞在 CMV 感染中扮演着关键角色。我们的研究中显示 CMV 感染是移植后复发的危险因素, 这或许与本研究中大部分患者使用了 ATG 有关。然而, 国际血液和骨髓移植研究中心(CIBMTR)数据库的一项研究[17]表明, CMV 再激活虽然未能预防血液病的复发, 却与较高的非复发死亡率相关。因此 CMV 对血液病复发的影响依然存在一定的争议, 未来需要更多的研究探索抗病毒和抗肿瘤免疫间的相互作用。

尽管单因素分析显示 aGVHD 和 EBV 感染与复发相关, 但在多因素分析中并未显示其独立性。aGVHD 在移植过程具有双重作用, 一方面通过 GVL 效应减少复发风险, 另一方面, 过度的 GVHD 反应下调患者的免疫功能, 增加感染和复发风险。而 EBV 感染的发生与免疫抑制剂的使用有关, 也可能通过减弱 GVL 效应间接影响复发。因此, 临床中需平衡 GVHD 的预防与 GVL 效应的增强。同样, 基因突变等遗传学改变在复发过程中也扮演着重要角色。AML 的确诊不仅依赖于骨髓穿刺和活检, 也需要流式细胞术和细胞遗传学分析的分析。随着二代测序技术的广泛应用, 越来越多的基因突变被发现, 如 FLT3、NPM1、DNMT3A、IDH1/2、TP53、NRAS、CEBPA 和 WT1 等。绝大多数 AML 患者可检出基因突变, 这些突变不仅关联着 AML 的发病机制, 还与患者的预后紧密相关。本研究中基因突变的分布在患者中未见显著差异, 可能是由于样本量过少导致, 今后需要扩大样本量, 拓展到多中心进一步研究。

本研究基于 Logistic 回归分析显示的危险因素构建了 AML 患者移植后复发的风险预测模型, 并通过 ROC 曲线、校准曲线验证了该模型的良好性能。该模型的 AUC 为 0.788, 显示出较好的区分度, 校准曲线斜率接近 1, 表示模型在复发风险预测中的准确性较高。这一模型有助于临床医生在移植后早期识别高复发风险患者, 从而采取个体化的干预措施。尽管本研究为 AML 患者 allo-HSCT 后的复发风险提供了重要的参考, 但仍存在一定的局限性。本研究为单中心、回顾性研究, 样本量相对较小, 可能导致部分危险因素未能显示统计学意义。此外, 由于 AML 患者异质性较强, 未对基因突变的影响进行深入分析。本研究随访时间有限, 对于长期复发及生存情况的评估不够全面, 未来期待通过多中心、大样本的前瞻性研究来进一步验证。

参考文献

- [1] Loke, J., Malladi, R., Moss, P. and Craddock, C. (2019) The Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in the Management of Acute Myeloid Leukaemia: A Triumph of Hope and Experience. *British Journal of Haematology*, **188**, 129-146. <https://doi.org/10.1111/bjh.16355>
- [2] Sterling, C. and Webster, J. (2020) Harnessing the Immune System after Allogeneic Stem Cell Transplant in Acute Myeloid Leukemia. *American Journal of Hematology*, **95**, 529-547. <https://doi.org/10.1002/ajh.25750>
- [3] Falini, B. and Martelli, M.P. (2023) Comparison of the International Consensus and 5th WHO Edition Classifications of Adult Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. *American Journal of Hematology*, **98**, 481-492. <https://doi.org/10.1002/ajh.26812>
- [4] Rausch, C., Rothenberg-Thurley, M., Dufour, A., Schneider, S., Gittinger, H., Sauerland, C., et al. (2023) Validation and Refinement of the 2022 European Leukemianet Genetic Risk Stratification of Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia*, **37**, 1234-1244. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01884-2>
- [5] Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology and Chinese Medical Association (2021) [Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adult Acute Myeloid Leukemia (Not APL) (2021)]. *Chinese Journal of Hematology*, **42**, 617-623.
- [6] Sauerer, T., Velázquez, G.F. and Schmid, C. (2023) Relapse of Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Immune Escape Mechanisms and Current Implications for Therapy. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01889-6>
- [7] Mohty, R., El Hamed, R., Brissot, E., Bazarbachi, A. and Mohty, M. (2023) New Drugs Before, During, and after

- Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica*, **108**, 321-341. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280798>
- [8] Kinsella, F.A.M., Maroto, M.A.L., Loke, J. and Craddock, C. (2024) Strategies to Reduce Relapse Risk in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukaemia. *British Journal of Haematology*, **204**, 2173-2183. <https://doi.org/10.1111/bjh.19463>
- [9] Lin, C.H., Chen, T.C., Shih, Y.H., *et al.* (2022) Acute Myeloid Leukemia Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study from a Single Institution. *Journal of International Medical Research*, **50**. <https://doi.org/10.1177/03000605221078466>
- [10] Abou Dalle, I., Labopin, M., Kröger, N., Schroeder, T., Finke, J., Stelljes, M., *et al.* (2023) Impact of Disease Burden on Clinical Outcomes of AML Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **58**, 784-790. <https://doi.org/10.1038/s41409-023-01961-1>
- [11] Wienecke, C.P., Heida, B., Venturini, L., Gabdoulline, R., Krüger, K., Teich, K., *et al.* (2024) Clonal Relapse Dynamics in Acute Myeloid Leukemia Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Blood*, **144**, 296-307. <https://doi.org/10.1182/blood.2023022697>
- [12] Short, N.J., Fu, C., Berry, D.A., Walter, R.B., Freeman, S.D., Hourigan, C.S., *et al.* (2022) Association of Hematologic Response and Assay Sensitivity on the Prognostic Impact of Measurable Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Leukemia*, **36**, 2817-2826. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01692-0>
- [13] Buckley, S.A., Wood, B.L., Othus, M., Hourigan, C.S., Ustun, C., Linden, M.A., *et al.* (2017) Minimal Residual Disease Prior to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia: A Meta-Analysis. *Haematologica*, **102**, 865-873. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.159343>
- [14] Moukalled, N., Labopin, M., Versluis, J., Socié, G., Blaise, D., Salmenniemi, U., *et al.* (2024) Complex Karyotype But Not Other Cytogenetic Abnormalities Is Associated with Worse Posttransplant Survival of Patients with Nucleophosmin 1-mutated Acute Myeloid Leukemia: A Study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party. *American Journal of Hematology*, **99**, 360-369. <https://doi.org/10.1002/ajh.27187>
- [15] Peric, Z., Wilson, J., Durakovic, N., Ostojic, A., Desnica, L., Vranjes, V.R., *et al.* (2018) Early Human Cytomegalovirus Reactivation Is Associated with Lower Incidence of Relapse of Myeloproliferative Disorders after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **53**, 1450-1456. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0172-y>
- [16] Turki, A.T., Tsachakis-Mück, N., Leserer, S., Crivello, P., Liebregts, T., Betke, L., *et al.* (2021) Impact of CMV Reactivation on Relapse of Acute Myeloid Leukemia after HCT Is Dependent on Disease Stage and ATG. *Blood Advances*, **6**, 28-36. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005509>
- [17] Teira, P., Battiwalla, M., Ramanathan, M., Barrett, A.J., Ahn, K.W., Chen, M., *et al.* (2016) Early Cytomegalovirus Reactivation Remains Associated with Increased Transplant-Related Mortality in the Current Era: A CIBMTR Analysis. *Blood*, **127**, 2427-2438. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679639>