

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.004064

移植前血清铁蛋白水平对急性白血病和中高危骨髓增生异常综合征患者异基因造血干细胞移植疗效的影响

朱丽丹, 刘嘉, 高世春, 王路, 刘焕凤, 冯一梅, 陈婷, 姚洽, 刘雨青, 赵璐,
张诚, 高力, 孔佩艳, 高蕾, 张曦
(陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心, 重庆 400037)

【摘要】目的:评价移植前血清铁蛋白水平 (serum ferritin, SF) 对急性白血病 (acute leukemia, AL)/中高危-骨髓增生异常综合征 (intermediate-high-risk myelodysplastic syndrome, IH-MDS) 异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 疗效的影响。**方法:**回顾性分析本中心接收 allo-HSCT 的 203 例 AL 和 IH-MDS 患者, 根据移植前 SF 水平分为 SF<1 000 ng/mL, SF≥1 000 ng/mL 2 组。比较 2 组患者供者植入、移植相关并发症、总生存 (overall survival, OS), 并进行 OS 危险因素分析。**结果:**SF≥1 000 ng/mL 组患者的移植前红细胞输注量明显高于 SF<1 000 ng/mL 组, SF≥1 000 ng/mL 组患者血小板植入不良, 巨细胞病毒感染发生率明显增高; 2 组患者在重建时间、感染、复发未见明显差异; 慢性移植物抗宿主病 (chronic graft versus host disease, cGVHD) 发生有受铁过载影响的趋势。单因素及多因素分析显示移植前疾病缓解状态、SF≥1 000 ng/mL、植入失败是 OS 及非复发死亡率 (non-relapse mortality, NRM) 独立危险因素。SF≥1 000 ng/mL、巨细胞病毒感染是导致植入不良或植入失败结局的危险因素。**结论:**单因素及多因素显示移植前 SF 水平对 AL 和 IH-MDS 患者异基因造血干细胞移植术后 OS 产生影响, 移植前应进行 SF 检测, 可考虑作为重要的围移植风险分层和管理的重要标志物。

【关键词】铁过载; 异基因造血干细胞移植; 急性白血病; 中高危骨髓增生异常综合征

【中图分类号】R552

【文献标志码】A

Impact of serum ferritin level before transplantation on the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia or intermediate-high-risk myelodysplastic syndrome

Zhu Lidan, Liu Jia, Gao Shichun, Wang Lu, Liu Huanfeng, Feng Yimei, Chen Ting, Yao Han, Liu Yuqing,
Zhao Lu, Zhang Cheng, Gao Li, Kong Peiyan, Gao Lei, Zhang Xi

(Medical Center of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the impact of serum ferritin (SF) level before transplantation on the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients with acute leukemia (AL) or intermediate-high-risk myelodysplastic syndrome (IH-MDS). **Methods:** A retrospective analysis was performed for 203 patients with AL or IH-MDS who underwent allo-HSCT in our center, and according to the level of SF before transplantation, they were divided into SF<1000 ng/mL group and SF≥1000 ng/mL group. The two groups were compared in terms of donor engraftment, transplantation-related complications, and overall survival (OS), and the risk factors for OS were analyzed. **Results:** Compared with the SF<1000 ng/mL group, the SF≥1000 ng/mL group had a significantly higher volume of red blood cell transfusion before transplantation, as well as significant increases in the incidence rates of poor platelet engraftment and cytomegalovirus infection, while there were no significant differences between the two groups in time to hematopoietic reconstitution, infection, and recurrence. However, chronic graft-versus-host disease tended to be affected by iron overload. The univariate and multivariate analyses showed that disease remission before transplantation, SF≥1000 ng/mL, and graft failure were independent risk factors for OS and non-relapse mortality. SF≥1000 ng/mL and cytomegalovirus infection were risk factors for poor graft function or graft failure. **Conclusion:** Univariate and multivariate analyses show that SF level before transplantation may affect OS after allo-HSCT in patients with AL or IH-MDS, and thus it should be measured before transplantation. It may be used as an important marker for peri-transplantation risk stratification and management.

【Key words】 iron overload; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; acute leukemia; intermediate-high-risk myelodysplastic syndrome

作者简介: 朱丽丹, Email: zhulidan@tmmu.edu.cn,

研究方向: 造血干细胞移植和恶性血液病的个体化治疗。

通信作者: 高蕾, Email: gaolei776@tmmu.edu.cn。

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目面上资助项目 (编号: 2023MSXM131); 重庆市自然科学基金面上资助项目 (编号: CSTB2024NSCQ-KJFZMSX0011)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20260305.1816.002>

(2026-03-06)

急性白血病(acute leukemia, AL)是血液系统恶性肿瘤,主要表现为骨髓、血液等组织中的异常增生、克隆和分化异常^[1]。中高危骨髓增生异常综合征(intermediate-high-risk myelodysplastic syndrome, IH-MDS)是起源于造血干细胞或祖细胞的一组异质性克隆性疾病,其特征是无效造血、血细胞减少、具有高风险向急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)转化的潜力^[2]。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗 IH-MDS 和 AL 的最有效的治疗手段^[3]。但移植前很多因素会影响移植成功率及患者预后,其中铁过载可能是影响移植是否成功的因素^[4]。铁过载为组织含铁增加而导致的一种疾病状态,常表现为组织中铁贮积增加,同时伴有或不伴有组织损害。血液病患者由于反复大量输注红细胞或存在无效造血,在围移植期治疗阶段,体内存在不同程度的铁过载^[5]。近年来的研究表明,移植前血清铁蛋白水平(serum ferritin, SF)的增高与移植患者总生存率的降低相关^[6-7]。但移植前 SF 水平对 allo-HSCT 后具体相关并发症及疗效的影响,目前无明确的报道,仍需进一步探讨。本研究选择 AL、IH-MDS 恶性血液病患者,回顾性分析了患者移植前不同程度 SF 对 allo-HSCT 疗效的影响,从而提前干预,为进一步提高移植成功率提供可靠理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

将 2019 年 12 月至 2021 年 11 月在陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心接受 allo-HSCT 的患者,按照以下入选标准纳入研究。纳入标准:①确诊 AL 和 IH-MDS 患者;②年龄不限,男女不限;③进行 allo-HSCT;④移植前进行 SF 水平检测。排除标准:①确诊非 AL 和 IH-MDS 患者;②移植前未进行 SF 水平检测。有 203 例患者符合条件,其中入组患者疾病类型包括急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)68 例,AML 95 例,IH-MDS 40 例。根据《铁过载诊断及治疗的中国专家共识》^[8],以移植前 SF 水平 1 000 ng/mL 为界,将患者分为以下 2 组:SF<1 000 ng/mL(113 例),SF≥1 000 ng/mL(90 例)。所有患者在移植前均签署了知情同意书,本研究经本院伦理委员会审批同意(伦理号:2025-研第 328-01)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 在本院电子病历系统中收集所有符合入组条件的患者的临床特征资料,主要包括:基本人口学

特征(年龄、性别)、患者疾病诊断、移植前病程及输注红细胞数量、诊断到移植的时间、供受者血型、供受者亲缘间关系,以及每个治疗周期内的患者血液学检查指标[包括血常规、肝肾功、全血 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、巨细胞病毒拷贝数、SF 水平]。

1.2.2 移植方案 人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)单倍体造血干细胞移植(haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, haplo-HSCT)患者予以 MeCCNU+BU+CTX+Ara-C+ATG 方案(司莫司汀 0.2 g/m²×1 d,白消安 3.2 mg/kg×3 d,环磷酰胺 1.8 g/m²×2 d,阿糖胞苷 4 g/m²×2 d,抗人胸腺免疫球蛋白 2.5 mg/kg×4 d)预处理;HLA 相合同胞供者移植(HLA-matched sibling donor transplantation, MSDT)患者予以 BU+CY 方案(白消安 3.2 mg/kg×4 d,环磷酰胺 60 mg/kg×2 d)预处理;无关供者移植(HLA-matched unrelated donor transplantation, MUDT)患者予以 BU+CY+ATG 方案(白消安 3.2 mg/kg×4 d,环磷酰胺 60 mg/kg×2 d,抗人胸腺免疫球蛋白 2.5 mg/kg×4 d)预处理。

1.2.3 干细胞输注 203 例患者中,72 例采用外周血造血干细胞移植,输注外周血单个核细胞(mononuclear cells, MNC)平均数 11.28(2.21~17.48)×10⁸/kg, CD34⁺细胞平均数 8.46(1~13.6)×10⁶/kg;131 例采用外周血联合骨髓移植,输注外周血 MNC 平均数 9.48(4.00~18.08)×10⁸/kg, CD34⁺细胞平均数 6.94(1.00~15.83)×10⁶/kg,骨髓有核细胞平均数 5.38(1.28~19)×10⁸/kg, CD34⁺细胞平均数 1.84(0.09~9.00)×10⁶/kg。所有患者回输干细胞后 48~72 h 皮下注射重组人粒细胞刺激因子 5~10 μg/(kg·d)至造血重建,移植后 7 d 开始皮下注射重组人血小板生成素,剂量为 300 U/(kg·d),连续应用 14 d,或用药至血小板计数升至 50×10⁹/L 时停用。

1.2.4 移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)防治 haplo-HSCT 采用短程他克莫司(tacrolimus, FK506)+甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)+吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)方案^[9]:FK506 从预处理第 3 天开始,0.03 mg/(kg·d)持续静滴 24 h,造血重建后改为环孢素注射液 2.5 mg/(kg·d)持续静滴 24 h,肠道功能恢复后换成口服;MTX:回输后第 1 天 15 mg/m²,回输后第 3、6、11 天 10 mg/m²;MMF 从预处理第 3 天开始,按总量 600 mg/(m²·d),分 2 次服用,移植后第 90 天减量,逐渐减停。MSDT 采用环孢素(cyclosporine, CsA)+MTX+MMF 预防 GVHD, CsA 2.5 mg/(kg·d)从预处理结束后开始,24 h 持续静滴,造血重建后改为口服按静脉加倍剂量;MTX 回输后第 1、3、6 天使用, MUDT 需在回输后第 11 d 增加 1 剂 MTX 治疗;MMF 回输当天开始,剂量同上,移植后 30 d 减量停药。若出现急性 GVHD,予以甲强龙 2 mg/(kg·d)冲击治疗,甲强龙治疗无效,可使用 CD25 单克隆抗体、芦可替尼、间充质干细胞、西罗莫司等药物治疗。

1.2.5 感染及并发症预防 预处理开始前行全环境保护,同时给予肠道清洁、预防巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、真菌和卡氏肺囊虫病感染药物治疗。予以低分子肝素钙、前列地尔预防肝静脉闭塞综合征。

1.2.6 植活标准 连续 3 d 中性粒细胞绝对计数 $>0.5 \times 10^9/L$ 定义为粒系重建;连续 3 d 不输注血小板情况下血小板计数 (platelet count, PLT) $>20 \times 10^9/L$ 定义为巨核系重建。供受体嵌合度 (short tandem repeat, STR) $\geq 95\%$ 为造血干细胞完全植入。造血干细胞移植后的血小板减少分为 2 类:持续性或持续孤立性血小板减少 (prolonged or prolonged isolated thrombocytopenia, PT/PIT);造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 后外周血中除血小板外其余血细胞均恢复正常,血小板持续低水平超过 3 个月,排除复发,且无明确原因,血小板计数 $<20 \times 10^9/L$ ^[10]。继发性血小板恢复失败 (secondary failure of platelet recovery, SFPR);HSCT 后无输血支持下连续 7 d 血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$,曾获得植入,其后出现连续 7 d 以上血小板 $\leq 20 \times 10^9/L$ 或需要输注血小板^[11]。

1.3 随访

以患者回输造血干细胞次日为移植随访开始时间。造血重建前每周行血常规、血生化检查,观察造血重建时间、感染、GVHD 等并发症。出院后门诊定期对患者进行随访,移植后 3 个月内,每周进行 1 次随访,移植后 6 个月内,每月进行 1 次随访,移植后 12 个月内,每半年进行 1 次随访,随访的内容主要包括:血常规、血生化、血清铁、STR、骨髓形态学、骨髓活检等检查。

1.4 统计学方法

应用 Zstats 软件及 R version 4.3.3 统计学软件进行分析,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料用

中位数 (四分位间距) [$M_d (P_{25}, P_{75})$] 表示,多组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例数或百分比表示,采用卡方检验和 Fisher 精确概率检验。总生存 (overall survival, OS) 定义为从患者确诊开始到因任何原因导致死亡为止的时间长度,失访患者则截止到最后一次随访时间。将基线指标和移植相关指标作为自变量,计算各变量对 OS 的风险比 (hazard ratio, HR) 以及 95% 置信区间 (confidence interval, CI),探寻 OS 的独立影响因素。将单因素模型确定的 OS 危险指标以及 SF 纳入多因素模型中,确定 OS 独立危险因素,检验水准 $\alpha=0.05$ 。应用 logistic 回归模型分析移植前相关变量与植入不良或植入失败的关系。

2 结果

2.1 基线资料

SF $<1\ 000$ ng/mL 组与 SF $\geq 1\ 000$ ng/mL 组患者的移植前红细胞输注量与基线 SF 水平比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。其他基线指标,包括年龄、性别、诊断、供受者关系、供受者血型、HLA 相合程度、确诊到移植时间等,2 组患者差异无统计学意义 (表 1)。

2.2 造血干细胞移植植入情况及相关并发症

SF $<1\ 000$ ng/mL 组、SF $\geq 1\ 000$ ng/mL 组粒系重建时间为 16 (13~18) d、17 (13~18) d;巨核系重建时间为 17 (13~19) d、17 (14~19) d;植入失败比例为 2.7% (3 例)、5.5% (5 例),均差异无统计学意义。植入不良比例分别为 10.6% (12 例)、18.6% (21 例),差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 1 患者基线特征 [$n, \%$; $M_d (P_{25}, P_{75})$]

项目	SF $<1\ 000$ ng/mL 组 ($n=113$)	SF $\geq 1\ 000$ ng/mL 组 ($n=90$)	χ^2/U 值	<i>P</i> 值
性别				
男性	60 (53.10)	60 (66.70)	3.276	0.051 ^a
女性	53 (46.90)	30 (33.30)		
年龄	26 (14, 35)	31 (19, 44)	-2.394	0.072 ^b
诊断				
ALL	45 (39.82)	23 (25.56)	4.590	0.101 ^c
AML	48 (42.48)	47 (52.22)		
IM-MDS	20 (17.70)	20 (22.22)		
移植前输 RBC	1 875 (600, 2 600)	3 436 (1 600, 4 600)	-7.127	0.000 ^b
HSCT 前 SF	498.66 (351.00, 645.00)	5 788.16 (1 224.00, 11 000.00)	-6.145	0.000 ^b
血型				
相同	70 (62.00)	50 (55.60)		
主侧不合	22 (19.50)	24 (26.70)	6.173	0.103 ^c
次侧不合	20 (17.70)	11 (12.20)		
主次不合	1 (0.80)	5 (5.50)		
供受者关系				
亲缘	102 (90.30)	83 (92.20)	0.057	0.626 ^a
无关供者	11 (9.70)	7 (7.80)		
HLA 相合程度				
全相合	37 (33.70)	36 (40.00)	0.6664	0.349 ^a
单倍体	75 (66.40)	55 (60.00)		
诊断到移植时间 (月)	5 (4, 6)	7 (4, 8)	0.516	0.606 ^b

注:RBC, red blood cell, 红细胞; a, 卡方检验; b, Mann-Whitney *U* 检验; c, Fisher-精确概率检验

造血干细胞移植相关并发症如下:①GVHD:SF<1 000 ng/mL 组、SF≥1 000 ng/mL 组急性移植物抗宿主病 (acute graft-versus-host disease, aGVHD) 发生率为 20.4% (23 例)、15.6% (14 例);慢性移植物抗宿主病 (chronic graft versus host disease, cGVHD) 发生率 2 组为 9.7% (11 例)、16.7% (15 例), 2 组数据差异均无统计学意义 (表 2)。②感染:2 组感染发生率为 96.5%、93.3%;以发热为主要表现,其次包括消化道、肺部和血流感染;CMV 感染的发生率为 15% (17 例)、24% (22 例)。所有 CMV 感染均表现为 CMV 血症,无 CMV 肺炎、结肠炎发生。

校正后 cGVHD 发生风险如下。为进一步探究铁过载与 cGVHD 的关联,本研究调整了年龄、移植前疾病状态、预处理方案及供者类型后,采用多因素 logistic 回归模型进行分析。结果显示,SF≥1 000 ng/mL 组发生 cGVHD 的校正后 OR=1.89 (95%CI=0.87~4.12, P=0.108)。虽然差异无统计学意义,但提示铁过载可能增加 cGVHD 发生风险,值得进一步扩大样本验证。

2.3 疾病复发

203 例患者中有 23 例在移植后出现疾病复发,其中 SF<1 000 ng/mL 组发生率 10.6% (12 例) 12 例, SF≥1 000 ng/mL 组疾病复发发生率为 12.2% (11 例), 差异无统计学意义 (P=0.263)。

2.4 生存情况

随访至 2024 年 1 月,中位随访时间为 37 (12~49) 个月,总共有 47 患者死亡,其中 SF<1 000 ng/mL 组 18 例死亡;SF≥1 000 ng/mL 组 29 例死亡。K-M 曲线提示 2 组患者 OS 差异有统计学意义,即 SF<1 000 ng/mL 组患者生存明显较长 (P=0.010) (图 1)。

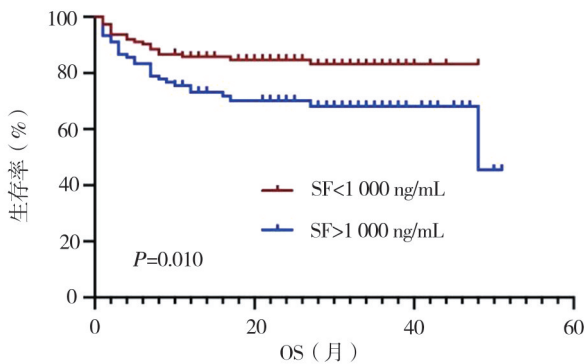


图 1 移植前不同 SF 水平患者移植后生存情况

2.5 生存分析

纳入 Cox 回归的因素包括性别、年龄、疾病危险度分层、移植前疾病状态、诊断到移植的时间、SF 水平、移植类型、HLA 匹配程度、感染、造血重建、aGVHD/cGVHD, 采用 Cox 回归模型, 计算各变量对 OS、非复发死亡结局的 HR 以及 95%CI, 探寻 OS、非复发死亡的独立影响因素。单因素结果显示影响移植 OS 危险因素包括移植前疾病未缓解/微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 阳性 [P<0.01, HR=3.24 (95%CI=1.78~5.90)], SF≥1 000 ng/mL [P=0.02, HR=2.06 (95%CI=1.14~3.74)], 造血未重建 [P<0.01, HR=1.06 (95%CI=1.04~1.08)]。将这些指标纳入多因素模型中, 疾病未缓解/MRD 阳性、SF 水平、造血未重建仍是影响 OS 的危险因素。见表 3、4。

2.6 单因素回归分析

为了证实 SF 水平对植入不良及植入失败结局的影响, 本研究进行了模型分析。结果显示, 在 logistic 探索模型中, 单因素显示疾病未缓解/MRD 阳性、SF≥1 000 ng/mL、造血未重建、单倍体造血干细胞移植、CMV 感染是影响植入不良及植入失败的危险因素。纳入多因素变量, SF≥1 000 ng/mL、巨细胞病毒感染是导致植入不良或植入失败结局的危险因素。见表 5、6。

3 讨论

Allo-HSCT 是治疗良恶性血液系统疾病的重要手段之一, 但影响移植是否成功相关因素较多, 近年来有研究表明, 移植前 SF 水平的增高与移植患者总生存率的降低和治疗相关并发症风险的增加密切相关^[12]。Kanda J 等^[13]研究分析了 112 例接受 allo-HSCT 患者移植前的血清 CRP 和 SF 水平。结果表明, 在排除了包含 CRP 在内的混杂因素后, 高 SF 水平 (>700 ng/mL) 组与对照组相比, 总死亡率增加 2.5 倍, 治疗相关死亡率增加 5.2 倍。但各个中心关于移植前铁过载与造血干细胞移植预后关系的研究存在较大偏倚, 如患者基线、移植方式及根据 SF 水平分组不同, 因此得出的结果有较大差别, 结论也有所不同。本研究回顾分析 AL 及 IH-MDS 进行造血干细胞移植患者, 共入组 203 例患者, 根据移植前

表 2 2 组患者造血干细胞植入及相关并发症 [M_d(P₂₅, P₇₅); n, %]

项目	SF<1 000 ng/mL (n=113)	SF≥1 000 ng/mL (n=90)	U/χ ²	P	OR(95%CI)
粒系重建时间(d)	16(13, 18)	17(13, 18)	0.174	0.862	
巨核系重建时间(d)	17(13, 19)	17(14, 19)	0.063	0.950	
植入失败	3(2.7)	5(5.5)	0.474	0.489	
植入不良	12(10.6)	21(18.6)	8.296	0.004	
aGVHD	23(20.4)	14(15.6)	0.774	0.379	0.820(0.410~1.640)
cGVHD	11(9.7)	15(16.7)	3.464	0.064	1.890(0.870~4.120)

表 3 OS 主要影响因素的单因素回归分析

指标	β	SE	Z	P	HR(95%CI)
性别					
男					1.000
女	0.000	0.300	0.010	0.990	1.000(0.560~1.800)
疾病危险度分层					
标危/中危					1.000
高危/极高危	0.230	0.330	0.690	0.490	1.260(0.660~2.300)
移植前缓解情况					
MRD-					1.000
MRD+/未缓解	1.180	0.310	3.860	0.004	3.240(1.780~5.900)
SF(ng/mL)					
<1 000					1.000
$\geq 1 000$	0.720	0.300	2.390	0.020	2.060(1.140~3.740)
HLA 匹配					
全相合					1.000
单倍体	0.220	0.310	0.690	0.490	1.240(0.670~2.310)
感染					
否					1.000
是	1.220	1.010	1.200	0.230	3.390(0.460~24.680)
CMV 感染					
否					1.000
是	0.220	0.350	0.640	0.520	1.250(0.520~2.450)
aGVHD					
发生					1.000
未发生	0.120	0.400	0.300	0.770	1.120(0.570~2.950)
cGVHD					
发生					1.000
未发生	0.260	0.420	0.620	0.530	1.300(0.570~2.950)
年龄	0.020	0.010	1.660	0.100	1.020(1.000~1.040)
匹配程度	0.000	0.070	-0.600	0.530	0.960(0.840~1.100)
诊断到移植时间	0.000	0.010	0.000	0.990	1.000(0.980~1.020)
造血重建	0.060	0.010	6.770	<0.001	1.060(1.040~1.080)

表 4 OS 主要影响因素的多因素回归分析

指标	β	SE	Z	P	HR(95%CI)
移植前缓解情况					
MRD-					1.000
MRD+/未缓解	1.050	0.310	3.370	<0.01	2.860 (1.550~5.260)
SF(ng/mL)					
<1 000					1.000
$\geq 1 000$	0.680	0.310	2.230	0.026	1.980(1.090~3.610)
造血重建	0.060	0.010	6.380	0.003	1.060(1.040~1.080)

SF 水平分为 2 组:SF<1 000 ng/mL 组和 SF \geq 1 000 ng/mL 组。通过分析发现 2 组患者仅输注红细胞水平存在差异,提示 2 组患者 SF 水平的差异主要受红细胞输注量的影响。同时进一步通过分析,移植前 SF 水平是患者 OS 的独立危险因素,提示对于高 SF 水平的

患者而言,移植前规律的祛铁治疗具有重要的临床意义,可有效综合提高患者的移植成功率。

移植后造血干细胞植入不良(poor graft function, PGF)是限制 allo-HSCT 疗效提升的主要因素之一,其中血小板减少发生率最高,PT 是异基因造血干细

表 5 植入失败/植入不良的单因素回归分析

指标	β	SE	Z	P	HR(95%CI)
性别					
男					1.000
女	-0.360	0.370	-0.980	0.327	0.700(0.340~1.430)
疾病危险度分层					
标危/中危					1.000
高危/极高危	-0.010	0.380	-0.030	0.978	0.990(0.470~2.070)
移植前缓解情况					
MRD-					1.000
MRD+/未缓解	0.800	0.390	2.020	0.043	2.220(1.030~4.820)
SF(ng/mL)					
<1 000					1.000
≥ 1000	0.980	0.360	2.700	0.007	2.660(1.200~5.930)
HLA 匹配					
全相合					1.000
单倍体	0.840	0.410	2.050	0.040	2.320(1.040~5.190)
感染					
否					1.000
是	1.070	1.060	1.010	0.313	2.910(0.370~23.220)
CMV 感染					
否					1.000
是	2.290	0.400	5.660	<.001	9.880(4.470~21.830)
年龄	0.010	0.010	0.430	0.667	1.010(0.980~1.030)
匹配程度	-0.990	0.080	-1.050	0.194	0.920(0.780~1.080)
诊断到移植时间	-0.010	0.020	-0.430	0.667	0.990(0.960~1.020)

表 6 植入失败/植入不良的多因素回归分析

指标	β	SE	Z	P	HR(95%CI)
移植前缓解情况					
MRD-					1.000
MRD+/未缓解	0.820	0.450	1.830	0.067	2.280(0.940~5.500)
SF(ng/mL)					
<1 000					1.000
$\geq 1 000$	0.890	0.410	2.190	0.028	2.450(1.100~5.440)
CMV 感染					
否					1.000
是	2.170	0.430	5.020	<0.001	8.800(3.770~20.550)

胞移植患者预后不良的独立风险因素,具有较高的非复发死亡率(non-relapse mortality, NRM),可使感染事件风险增加,对患者长期生存产生不利影响^[14-15]。本研究发现 2 组患者在粒系及巨核系重建时间没有明显差别,但在发生植入不良比例有差别, SF $\geq 1 000$ ng/mL 组患者发生植入不良有明显差异,明显高于<1 000 ng/mL 组患者,且发生植入不良患者均为 PT,在 logistic 模型中也提示 SF $\geq 1 000$ ng/mL 为发生植入不良的危险因素。当然,铁过载本身会影

响移植后供者干细胞植入^[16],因此祛铁治疗是克服铁过载影响移植疗效的主要方法,合适的祛铁时机和祛铁目标仍需要临床研究进行说明。前期有研究发现对于低危或中危-1 的 MDS 患者,每月输注红细胞 ≥ 4 U,或者 SF $>1 000$ ng/mL 选择开始去铁治疗,治疗目标是 SF<1 000 ng/mL。通过有效祛铁治疗,可降低体内铁负荷,减轻铁过载危害,明显改善疾病预后^[17-18]。也有研究认为对于再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)患者若治疗过程中出现 SF

升至 1 000 ng/mL 或者 10~20 次红细胞后应立即开始进行祛铁治疗^[19-20]。但对于恶性血液病患者移植前是否需要将 SF 降低至 1 000 ng/mL 以下,临床仍有较大争议^[21-22],需要结合患者疾病情况进行综合判断。本研究为回顾性分析,移植前接受系统祛铁治疗的患者例数较少,无法进行有统计学意义的亚组分析,也反映了当前临床实践中祛铁治疗启动标准不一的现状。另外有研究发现铁过载导致细胞内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)增加,从而引起间充质基质细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs)线粒体损伤和自噬活化,通过 AMPK/MFF/Drp1 信号通路诱导 MSCs 凋亡和活力下降,进而破坏造血干细胞移植患者造血微环境,最终影响造血干细胞的植入^[23-25]。

本研究观察到 SF \geq 1 000 ng/mL 组 cGVHD 发生率有升高趋势(16.7% vs 9.7%, $P=0.064$),经多因素校正后仍提示风险增加($OR=1.89$),推测更大样本研究可能得到统计学差异。目前,临床对移植前铁过载与 GVHD 之间的关系尚存在较大争议。部分学者认为 SF 可参与免疫抑制反应,可能会降低 GVHD 发生率^[26]。Virtanen JM 等^[27]通过应用磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查评估肝脏铁含量后提出,行 allo-HSCT 前铁过载可降低移植后急/慢性 GVHD 的发生风险。铁过载的肝脏损伤症状与 GVHD 引起的肝脏相关指标异常相似,容易与 GVHD 临床表现相混淆,可能导致临床上对免疫抑制药物治疗方案不必要的调整。Pullarkat V 等^[28]研究得出相反结论,allo-HSCT 前增高的 SF 水平(>1 000 ng/mL)与移植后 OS 的降低和 aGVHD 发生率的增高相关。近年来研究提示,铁过载可能通过促进氧化应激、激活免疫细胞、破坏组织屏障等机制,增加 GVHD 发生风险。铁离子催化生成的活性氧可损伤内皮细胞与组织基质,增强抗原提呈与 T 细胞活化,从而增加 GVHD^[29]。尽管本研究未能得出明确结论,但这一趋势提示移植前铁过载可能是 cGVHD 的潜在可调控风险因素。未来应开展更大样本、前瞻性研究,并结合影像学与生物标志物,进一步阐明铁过载在 GVHD 发生发展中的作用。

2 组患者感染发生率分别为 96.5% 和 93.3%。没有明显差别,大多数患者仅表现为发热,缺乏系统感染的证据,这与粒细胞缺乏患者的感染表现基本吻合。移植前 SF \geq 1 000 ng/mL 患者 CMV 感染发生率明显增高,说明铁过载对病毒感染有一定影响。目前尚未查到铁过载和病毒感染关系的研究,有待进一步进行相关机制的探讨。但入组患者均

为来特莫韦在我国上市之前进行造血干细胞移植,目前使用来特莫韦后 CMV 感染发生率是否有差异,需进一步研究。

本研究中位随访时间 37 个月,2 组患者 OS 差异有统计学意义,逐步回归单因素、多因素竞争风险模型分析显示疾病未缓解/MRD 阳性、SF \geq 1 000 ng/mL、造血未重建是影响 OS 的危险因素。白血病复发仍然是 allo-HSCT 后患者的主要死亡原因,移植前疾病未缓解或者 MRD 阳性患者移植后复发率更高,严重影响患者生存^[30]。造血未重建患者血象低下,感染、出血风险增加,死亡率增高^[31]。铁过载的主要原因为长期输血,AL 患者在治疗过程中由于反复输血、疾病本身无效造血以及放化疗的毒性作用导致患者体内铁堆积,多项研究表明,铁过载与 allo-HSCT 患者发生感染, GVHD 风险以及 HSCT 后早期病死率有关^[32],影响患者 OS,增加死亡风险,这与本研究结论一致。

综上所述,本研究结果显示移植前铁过载状态对恶性血液病患者 OS、植入失败或植入不良有影响。后续将对移植前祛铁治疗的时机和目标设计临床试验,进行深入研究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 朱丽丹:查阅文献、数据分析、撰写和修改文章;高蕾:指导、修改文章;张曦:指导、审阅文章;刘嘉、高世春、王路、刘焕凤、冯一梅、陈婷、姚滢、刘雨青、赵璐、张诚、高力、孔佩艳:收集患者资料

参 考 文 献

- [1] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. *Blood*, 2017, 129(4):424-447.
- [2] Moukalled NM, El Rassi FA, Temraz SN, et al. Iron overload in patients with myelodysplastic syndromes: An updated overview[J]. *Cancer*, 2018, 124(20):3979-3989.
- [3] Busterud K, Remberger M, Bentsen PT, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia 2005-22[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2025, 145(12):1-12.
- [4] Wu XQ, Lin KN, Chen MM, et al. Iron overload as a risk factor for poor graft function following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(10):825-833.
- [5] 刘 媛, 杨同华. β -地中海贫血患者铁过载对免疫系统的影响及治疗建议[J]. *中国实验血液学杂志*, 2025, 33(5):1546-1550.
- [6] Liu Y, Yang TH. The impact of iron overload on the immune system in patients with β -thalassemia and treatment recommendations—review[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2025, 33(5):1546-1550.
- [7] Zhang XY, Shi YY, Huang Y, et al. Serum ferritin is a different predictor from transfusion history for allogeneic transplantation outcome in patients with severe aplastic Anemia[J]. *Hematology*, 2018, 23(5):291-298.

- [7] Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2007, 109(10):4586-4588.
- [8] 中华医学会血液学分会/中国医师协会血液科医师分会. 铁过载诊断与治疗的专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(8): 572-274.
- Chinese Society of Hematology/Chinese Medical Doctor Association, Hematology Branch. A Chinese expert panel consensus statement on diagnosis and treatment of iron overload[J]. *Chin J Hematol*, 2011, 32(8): 572-574.
- [9] Gao L, Liu J, Zhang YQ, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease with short-term tacrolimus in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Leuk Res*, 2017, 57:27-36.
- [10] Zhou M, Li TY, Zhang P, et al. Herombopag for the treatment of persistent thrombocytopenia following hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(5):1697-1704.
- [11] Tang FF, Sun YQ, Mo XD, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of primary prolonged isolated thrombocytopenia after haploidentical hematopoietic stem cell transplant[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(8):1452-1458.
- [12] Zhao YM, Gao F, Shi JM, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(9): 1898-1907.
- [13] Kanda J, Mizumoto C, Ichinohe T, et al. Pretransplant serum ferritin and C-reactive protein as predictive factors for early bacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(2):208-216.
- [14] Zhang LY, Xiong YY, Liao MY, et al. Risk factors of primary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myeloid malignancies[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2024, 32(6):1875-1881.
- [15] Zhang YF, Wang Y, Ma RZ, et al. Impact of platelet transfusion refractoriness in the first 30 days post-hematopoietic stem cell transplantation on outcomes of patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1437176.
- [16] 黄蕾, 付蓉. 铁过载影响骨髓造血特点及机制研究进展[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(8):709-712.
- Huang L, Fu R. Research progress of characteristics and mechanisms of iron overload affecting bone marrow hematopoiesis[J]. *Chin J Hematol*, 2019, 40(8):709-712.
- [17] Franke GN, Kubasch AS, Cross M, et al. Iron overload and its impact on outcome of patients with hematological diseases[J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 75:100868.
- [18] Liu HL, Yang N, Meng S, et al. Iron chelation therapy for myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Exp Med*, 2020, 20(1):1-9.
- [19] 中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科专家工作组. 减重手术相关贫血管理策略中国专家共识(2024版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(2):179-187.
- Obesity and Diabetes Surgery Expert Working Group of Surgeons Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on the management strategy of anemia related to bariatric surgery (2024 edition)[J]. *Chin J Dig Surg*, 2024, 23(2):179-187.
- [20] Ko BS, Chang MC, Chiou TJ, et al. Long-term safety and efficacy of deferasirox in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic Anemia and other rare Anemia in Taiwan[J]. *Hematology*, 2019, 24(1): 247-254.
- [21] Angelucci E, Pilo F. Management of iron overload before, during, and after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1368(1):115-121.
- [22] 曾枫, 陈旭, 华娟, 等. 祛铁治疗改善恶性血液病患者造血干细胞移植后造血功能的临床分析[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(21):2302-2306.
- Zeng C, Chen X, Hua J, et al. Iron chelation therapy improves hematopoiesis in patients with hematological malignancy after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Third Mil Med Univ*, 2021, 43(21):2302-2306.
- [23] Zheng QQ, Zhao YS, Guo J, et al. Iron overload promotes mitochondrial fragmentation in mesenchymal stromal cells from myelodysplastic syndrome patients through activation of the AMPK/MFF/Drp1 pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9:515.
- [24] Zheng QQ, Zhao YS, Guo J, et al. Iron overload promotes erythroid apoptosis through regulating HIF-1 α /ROS signaling pathway in patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Leuk Res*, 2017, 58:55-62.
- [25] Zhu LD, Liu J, Kong PY, et al. Analysis of the efficacy and safety of avatrombopag combined with MSCs for the treatment of thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:910893.
- [26] Vanoaica L, Richman L, Jaworski M, et al. Conditional deletion of ferritin h in mice reduces B and T lymphocyte populations[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e89270.
- [27] Virtanen JM, Itälä-Remes MA, Remes KJ, et al. Prognostic impact of pretransplant iron overload measured with magnetic resonance imaging on severe infections in allogeneic stem cell transplantation[J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91(1):85-93.
- [28] Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeyer B, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(12):799-805.
- [29] Khandelwal P, Ibrahimova A, Lane A, et al. Abatacept improves posttransplant survival and reduces endothelial injury syndromes in β -thalassemia major[J]. *Blood Adv*, 2025, 9(24):6370-6379.
- [30] Wang Y, Chang YJ, Chen J, et al. Consensus on the monitoring, treatment, and prevention of leukaemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China: 2024 update[J]. *Cancer Lett*, 2024, 605:217264.
- [31] Kolloch L, Berning P, Albring JC, et al. Immune reconstitution in AML and MDS patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) with treosulfan- or TBI-based conditioning[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2025, 60(11):1533-1536.
- [32] Cattoni A, Capitoli G, Casagrande S, et al. Iron overload following hematopoietic stem cell transplantation: prevalence, severity, and management in children and adolescents with malignant and nonmalignant diseases[J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(4):271.
- (收稿:2025-12-08;修回:2026-01-13;录用:2026-02-05)
(责任编辑:曾玲)
- 本文引用格式:
朱丽丹, 刘嘉, 高世春, 等. 移植前血清铁蛋白水平对急性白血病和中高危骨髓增生异常综合征患者异基因造血干细胞移植疗效的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2026, 51(4):563-570.