

· 临床研究 ·

移植物细胞组分对异基因造血干细胞移植预后的影响

刘燕平,李芳,王佳雯,钱思轩,吴汉新,陆化,朱雨,沈文怡,洪鸣,陈丽娟,李建勇,缪扣荣*,朱晗*
南京医科大学第一附属医院血液科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨移植物中单个核细胞(mononuclear cell, MNC)、CD34⁺细胞及T淋巴细胞亚群剂量对移植后生存的影响。方法:回顾性分析121例行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)的血液系统恶性疾病患者,研究回输移植物中MNC、CD34⁺细胞、CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)剂量及CD4⁺/CD8⁺T细胞比值对移植后造血重建及生存的影响。结果:中性粒细胞成功植入120例,高剂量CD34⁺T细胞($\geq 6.90 \times 10^6$ 个/kg)($P < 0.001$)、CD3⁺T细胞($\geq 6.24 \times 10^8$ 个/kg)($P = 0.042$)和CD8⁺T细胞($\geq 1.05 \times 10^8$ 个/kg)($P = 0.021$)与中性粒细胞更快植入相关。血小板成功植入119例,高剂量CD34⁺细胞与血小板更快植入相关($P = 0.001$)。53例(43.8%)患者发生急性移植物抗宿主病,28例发生慢性移植物抗宿主病。1年和3年总体生存(overall survival, OS)率为83.5%和68.0%,1年和3年无进展生存(progression-free survival, PFS)率为75.0%和64.4%。单因素分析中,高剂量MNC($\geq 9.79 \times 10^8$ 个/kg)、高剂量CD3⁺T细胞和CD4⁺/CD8⁺T细胞比值 < 3.57 患者有更好的OS,高剂量MNC患者有更好的PFS($P = 0.061$)。多因素分析显示,CD4⁺/CD8⁺T细胞比值 < 3.57 患者有更好的OS(HR=0.288, 95%CI:0.084~0.988, $P = 0.048$)。1年和3年累积复发率分别为18.2%和26.8%,高剂量MNC和CD8⁺T细胞患者有更低的累积复发率。结论:移植物细胞组分对异基因造血干细胞移植预后有重要影响,高剂量CD34⁺细胞可促进血小板更快植入,回输移植物中CD4⁺/CD8⁺T细胞比值 < 3.57 的患者有更好的OS和更低的累积复发率。

[关键词] 异基因造血干细胞移植;CD34;T淋巴细胞;造血重建

[中图分类号] R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)07-974-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20230710

Effect of graft composition on the prognosis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

LIU Yanping, LI Fang, WANG Jiawen, QIAN Sixuan, WU Hanxin, LU Hua, ZHU Yu, SHEN Wenyi, HONG Ming, CHEN Lijuan, LI Jianyong, MIAO Kourong*, ZHU Han*

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the impact of the graft content including mononuclear cells(MNC), CD34⁺ cells and T-lymphocyte subsets on post-transplant survival. **Methods:** A retrospective analysis of 121 patients with hematologic malignant diseases undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT) was performed to investigate the effects of the doses of MNC, CD34⁺ cells, CD3⁺T cells, CD4⁺T cells, CD8⁺T cells and regulatory T(Treg) cells in the grafts on hematopoietic reconstitution and survival. **Results:** Neutrophils were successfully engrafted in 120 patients, and patients with high doses of CD34⁺ cells($\geq 6.90 \times 10^6$ /kg)($P < 0.001$), CD3⁺T cells($\geq 6.24 \times 10^8$ /kg)($P = 0.042$) and CD8⁺T cells($\geq 1.05 \times 10^8$ /kg)($P = 0.021$) had more rapid engraftment of neutrophils. Platelets were successfully engrafted in 119 cases, and high dose CD34⁺ cells were associated with faster platelet reconstruction($P = 0.001$). Acute graft-versus-host disease(aGVHD) occurred in 53(43.8%) patients and 28 patients had chronic graft-versus-host disease(cGVHD). One and 3-year overall survival(OS) rates were 83.5% and 68.0%, and one and 3-year progression-free survival(PFS) rates were 75.0% and 64.4%. In univariate analysis, the patients with high MNC dose($\geq 9.79 \times 10^8$ /kg), high CD3⁺T cells dose and CD4⁺/CD8⁺T cells < 3.57 had better OS and the high MNC group had better PFS($P = 0.061$). Multivariate analysis showed that the CD4⁺/CD8⁺T-cell < 3.57 group had better OS(HR=0.288, 95%CI:0.084~0.988, $P = 0.048$). One and 3-year cumulative incidence of relapse

[基金项目] 国家自然科学基金(81470329, 81600096)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: kourongmiao@163.com; hanzhu@njmu.edu.cn

(CIR) were 18.2% and 26.8%, respectively. Patients in the higher MNC and CD8⁺ T-cell groups had lower CIR. **Conclusion:** Graft components has an important impact on the prognosis of allo-HSCT. High doses of CD34⁺ cells promote faster platelet implantation, and patients with a CD4⁺/CD8⁺ T-cell ratio < 3.57 in the graft have better OS and lower CIR.

[Key words] allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CD34⁺; T lymphocyte; hematopoietic reconstitution

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(07): 974-980]

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)在血液系统恶性肿瘤的治疗中扮演着越来越重要的角色。与骨髓移植相比,外周血移植容易获得更高的干细胞含量,外周血移植中所含的CD34⁺细胞和T细胞约为骨髓移植的5~10倍,已成为大部分移植中心的主要干细胞来源^[1]。allo-HSCT移植由CD34⁺细胞、T淋巴细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、NK T细胞、树突状细胞、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)和髓源性抑制细胞组成,这些细胞在造血过程中具有多种关键作用,可通过调节移植后的移植抗白血病(graft versus leukemia, GVL)效应和移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)而影响移植后患者的生存^[2]。

关于移植中细胞组分及含量对移植后干细胞植入及生存的影响尚无统一论。Yokoyama等^[3]发现回输高剂量CD34⁺细胞(>4.5×10⁶个/kg)较回输低剂量CD34⁺细胞的患者有更高的无病生存率(64.9% vs. 55.5%, *P*=0.042)且不增加GVHD的发生率。有研究报道,移植中高剂量的CD3⁺ T细胞(>299.7×10⁶个/kg)会增加急性GVHD的发生率,降低移植后生存^[4]。另有研究结果表明,移植中CD3⁺ T细胞含量对移植后生存无显著影响^[5]。移植中的Treg细胞在降低移植后GVHD发生率的同时可能会降低GVL作用,增加移植后复发率。总之,移植中各细胞组分及含量对移植后生存的影响仍具有争议。为此,本研究回顾性分析了121例于2017年8月—2021年9月在南京医科大学第一附属医院接受allo-HSCT的恶性血液病患者的临床资料,探索移植中各细胞组分数对患者造血植入及移植后生存的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

2017年8月—2021年9月于南京医科大学第一附属医院行allo-HSCT的121例恶性血液病患者被纳入研究,其中男59例,女62例,中位年龄

41(28~48)岁。同胞全相合供者(HLA-matched sibling donor, MSD)移植25例,无关供者(HLA-matched unrelated donor, URD)移植41例,单倍体供者(haploidentical donor, HID)移植55例。急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblast leukemia, ALL)50例,急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)52例,混合表型急性白血病(mixed phenotype acute leukemia, MPAL)1例,淋巴母细胞淋巴瘤(lymphoblastic lymphoma, LBL)4例,骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)14例。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 移植方案

所有患者移植均来源于新鲜外周血中的造血干细胞,均接受清髓性预处理方案。预处理方案包括白消安(busulfan, Bu)/环磷酰胺(cyclophosphamide, Cy)方案(Bu 3.2 mg/kg, 第-7天~-4天; Cy 60 mg/kg, 第-3天和第-2天)和Bu/氟达拉滨(fludarabine, Flu)方案(Bu 3.2 mg/kg, 第-7天~-第-4天, Flu 30 mg/m², 第-7天~-第-3天)。根据移植供者类型调整GVHD预防方案。MSD移植主要采用以环孢素A(cyclosporine A, CsA)联合短程甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)的方式,URD及HID移植则采用CsA联合MTX、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)、兔抗胸腺细胞免疫球蛋白(rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin, rATG, 2.5 mg/kg)为基础的方案。所有患者均进行血清CsA药物浓度监测,根据血药检测的浓度调节剂量,维持谷浓度于200~400 mg/L之间,移植3个月根据患者情况逐渐减停。

1.2.2 移植各细胞亚群检测

通过荧光染料标记的单克隆抗体结合各类淋巴细胞胞膜或胞内独特的分化抗原,使用多参数流式细胞术对移植中所含的CD34⁺细胞、CD3⁺ T细胞、CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞及Treg细胞进行测定。计算患者每千克体重所接受的供者单个核细胞(mononuclear cell, MNC)、CD34⁺细胞、CD3⁺ T细胞、CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞及Treg

细胞的数值。

1.2.3 随访

对移植后的患者定期进行门诊和电话随访,记录移植后复发及GVHD发生情况,末次随访时间为2021年12月1日。

1.3 统计学方法

使用SPSS 22.0进行统计分析。连续变量表示为中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$,组间比较采用非参数检验(Mann-Whitney U 检验),分类变量表示为频率(百分比),组间比较采用Pearson卡方检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线来定义与OS相关的各指标分界值。通过梯形法计算ROC曲线下面积(areas under curve, AUC)来评估移植各细胞含量预测移植后死亡的能力,通过最大化灵敏度和特异度来确定最佳截断值。生存分析采用Kaplan-Meier法, Kaplan-Meier曲线比较采用log-rank检验。采用Cox比例回归模型进行多因素分析以确定有统计学意义的预后因素,单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素分析。使用R语言(Ri3864.1.3)软件构建竞争风险模型来计算累积复发率、非复发死亡及GVHD的累积发生率,竞争风险事件分别为移植后无复发死亡、原发疾病复发死亡和无GVHD死亡,使用Gray检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 移植细胞成分

移植中所含的各细胞成分比例及绝对值见表1, ROC曲线计算的MNC、CD34⁺细胞、CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞及Treg细胞分为高剂量组和低剂量组的最佳截断值分别为 9.79×10^8 个/kg、 6.90×10^6 个/kg、 6.24×10^8 个/kg、 4.08×10^8 个/kg、 1.05×10^8 个/kg和 0.69×10^8 个/kg。ROC曲线计算的CD4⁺/CD8⁺T细胞比值的最佳分界值为3.57,以3.57为界分为高比值组(≥ 3.57)和低比值组(< 3.57)。患者性别、年龄、疾病类型、供者、预处理方案及GVHD预防方案在组间均无显著性差异($P > 0.05$)。

2.2 造血重建

中性粒细胞和血小板成功植入的患者分别为120例和119例,造血重建前死亡1例,血小板原发性植入失败1例。中性粒细胞植入的中位时间为11(10, 12)d,回输移植中含高剂量CD34⁺细胞($P < 0.001$,图1A)、CD3⁺T细胞($P=0.042$,图1B)及CD8⁺T细胞($P=0.021$,图1C)的患者有更快的中性

表1 移植中细胞亚群比例及绝对值

Table 1 Proportions and absolute values of cell subsets in grafts $[M(P_{25}, P_{75})]$

细胞成分	比例(%)	绝对值($\times 10^8$ 个/kg)
MNC	100.00	9.44(7.28, 12.60)
CD34 ⁺ 细胞	0.63(0.45, 0.85)	0.06(0.04, 0.08)
CD3 ⁺ T细胞	66.50(46.70, 73.70)	5.30(3.37, 7.42)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T细胞	38.85(32.55, 44.45)	3.25(2.37, 4.36)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T细胞	20.80(12.88, 29.93)	1.74(1.16, 2.25)
Treg细胞	6.66(4.68, 9.34)	0.69(0.30, 0.92)

粒细胞植入。血小板植入的中位时间为12(11, 13)d,高剂量CD34⁺细胞组血小板植入更快($P=0.001$,图1D)。

2.3 移植抗宿主病

2.3.1 急性移植抗宿主病

53例(43.8%)患者发生急性移植抗宿主病(acute graft-versus-host disease, aGVHD),其中I度24例(19.8%),II度10例(8.3%),III度8例(6.6%),IV度11例(9.1%)。在单因素分析中,高低剂量MNC、CD34⁺细胞、CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞及Treg细胞组的aGVHD累积发生率无显著差异(P 均 > 0.05)。在移植的各细胞组分中,与低剂量组相比,高剂量组III~IV度aGVHD的发生率不增加。

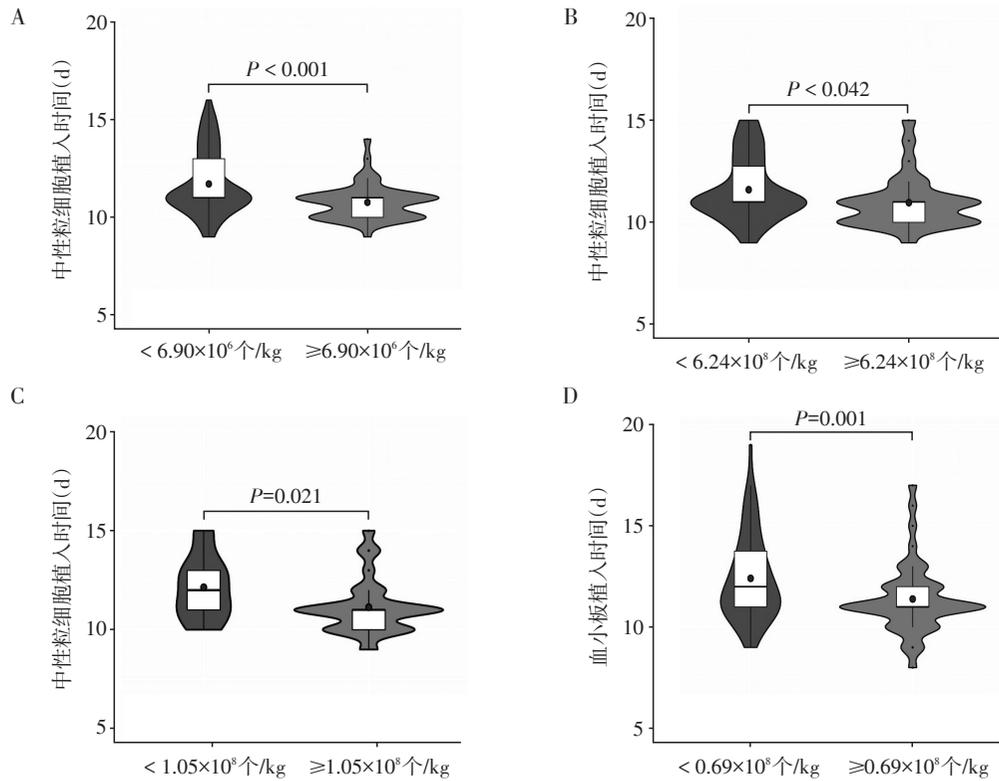
2.3.2 慢性移植抗宿主病

截至随访结束,存活超过100d的患者中有28例发生慢性移植抗宿主病(chronic graft-versus-host disease, cGVHD),其中广泛型6例,局限型22例,1年及3年cGVHD的累积发生率分别为24.2%和31.3%。MNC、CD34⁺细胞、CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞及Treg细胞剂量对cGVHD的发生无显著影响(P 均 > 0.05)。

2.4 生存情况

2.4.1 总体生存和无进展生存

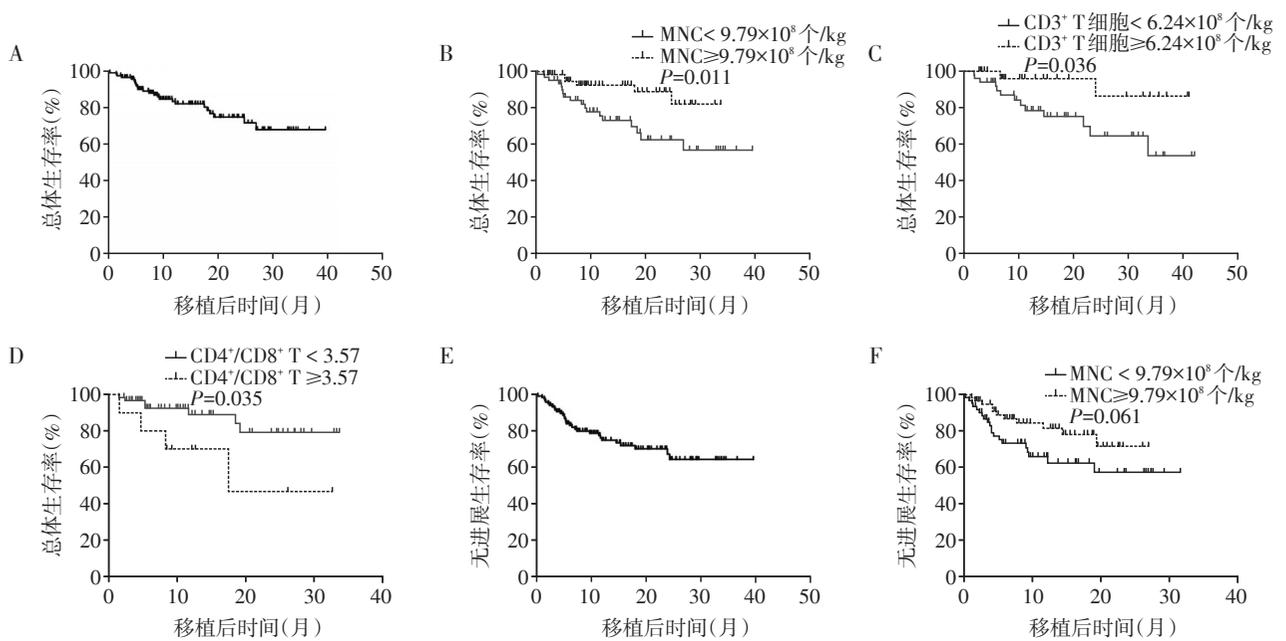
中位随访时间为16.8个月,1年和3年OS率分别为83.5%和68.0%(图2A),中位生存时间未达到,高剂量MNC组($P=0.011$,图2B)和高剂量CD3⁺T细胞组有更好的OS($P=0.036$,图2C)。与CD4⁺/CD8⁺T细胞比值 ≥ 3.57 组相比,CD4⁺/CD8⁺T细胞比值 < 3.57 患者有更好的OS率,1年和3年OS率分别为89.9% vs. 75.2%和79.3% vs. 37.6%($P=0.035$,图2D)。所有患者中,1年和3年无进展生存率(progression-free survival, PFS)率为75.0%和64.4%(图2E)。在单因素分析中,高剂量MNC组有更好的PFS($P=0.061$,



A: 高低剂量 CD34⁺细胞组中性粒细胞植入时间比较; B: 高低剂量 CD3⁺ T 细胞组中性粒细胞植入时间比较; C: 高低剂量 CD8⁺ T 细胞组中性粒细胞植入时间比较; D: 高低剂量 CD34⁺细胞组血小板植入时间比较。

图1 移植物成分对造血植入的影响

Figure 1 Effect of graft composition on hematopoietic engraftment



A: 总体生存率; B: MNC 细胞剂量对总体生存率的影响; C: CD3⁺ T 细胞剂量对总体生存率的影响; D: CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值对总体生存率的影响; E: 无进展生存率; F: MNC 细胞剂量对无进展生存率的影响。

图2 移植后患者的生存及影响生存的因素

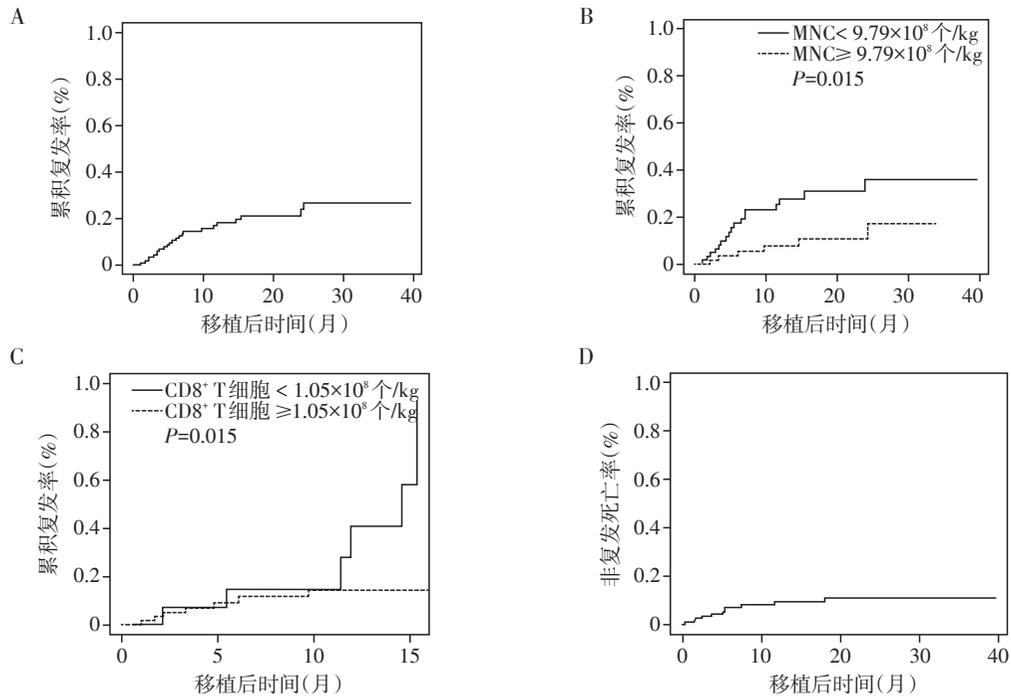
Figure 2 Survival and factors affecting survival after transplantation

图2F)。CD8⁺ T细胞 $\geq 1.05 \times 10^8$ 个/kg有更好的PFS ($P=0.035$)。多因素分析显示,CD4⁺/CD8⁺ T细胞比值 < 3.57 组有更好的OS(HR=0.288, 95%CI: 0.084~0.988, $P=0.048$)。

2.4.2 累积复发率和非复发死亡率

1年和3年累积复发率分别为18.2%和26.8%

(图3A)。单因素分析显示,高剂量MNC组($P=0.015$,图3B)和CD8⁺ T细胞 $\geq 1.05 \times 10^8$ 个/kg组($P=0.015$,图3C)的患者有更低的复发率。1年和3年非复发死亡分别为9.3%和11.0%(图3D),回输移植中各细胞组分高剂量和低剂量组比较,非复发死亡率无显著差异。



A: 累积复发率; B: MNC细胞剂量对累积复发率的影响; C: CD8⁺ T细胞剂量对累积复发率的影响; D: 非复发死亡率。

图3 移植后累积复发率和非复发死亡率及影响复发的因素

Figure 3 Cumulative relapse rates, non-relapse mortality rates and the factors influencing survival after transplantation

3 讨论

移植中各细胞组分是影响患者移植后生存的重要影响因素,关于MNC及CD34⁺细胞的最适回输剂量及回输上限仍有争议。移植中T细胞剂量通常随着回输干细胞剂量的改变而变化,目前对于移植中T细胞成分对移植后生存的影响尚无统一观点。

高剂量的MNC及CD34⁺细胞可加快移植后粒系及巨核系植入^[6-7]。Elmariah等^[5]在144例接受外周血allo-HSCT的患者中分析了移植CD34⁺细胞剂量对移植结果的影响,结果显示低剂量组($< 5 \times 10^6$ 个/kg)的血小板植入速度更慢(HR=0.37, 95%CI: 0.18~0.75, $P=0.006$),而中剂量组[(5~10) $\times 10^6$ 个/kg]、高剂量组($> 10 \times 10^6$ 个/kg)的血小板植入时间相似,CD34⁺细胞剂量对中性粒细胞植入时间

无显著影响,总有核细胞及CD3⁺ T细胞对造血重建没有影响。在本研究中,移植中的MNC、CD34⁺细胞、CD3⁺ T细胞及Treg细胞剂量对造血是否重建无显著影响,但高剂量CD34⁺细胞组、CD3⁺ T细胞组和CD8⁺ T细胞组的中性粒细胞植入更快,高剂量CD34⁺细胞组的血小板植入也更快。Patel等^[8]的研究发现高CD34⁺细胞可促进移植后血小板植入($P < 0.001$)和淋巴细胞恢复($P=0.006$),高CD8⁺ T细胞也与淋巴细胞更快恢复相关($P=0.013$)。一项回顾性研究发现移植后出现原发的长期血小板减少的患者有更高的非复发死亡率和更低的OS,与无血小板减少组相比,3年非复发死亡率和OS分别为32.3% vs. 12.9% ($P < 0.001$), 58.7% vs. 75.4% ($P=0.001$)。该研究还发现移植中CD34⁺细胞剂量是导致移植后原发的长期血小板减少的独立危险因素(HR=0.701, 95%CI: 0.554~0.886, $P=0.003$)^[9]。

GVHD是导致非复发死亡的主要原因之一,如何维持有效GVL效应的同时最大程度降低GVHD的发生率极其重要。Treg细胞在调节GVHD上发挥着重要作用,移植后Treg细胞的重建对平衡免疫系统及维持合适的外周耐受水平异常重要,并可平衡GVHD与GVL效应^[10]。有研究显示移植物中高水平的CD3⁺T细胞会使aGVHD的发生风险增高,高CD3⁺T细胞组的II度及II度以上aGVHD累积发生率显著高于低CD3⁺T细胞组($P < 0.05$)^[4]。在本研究中,移植物中高低剂量MNC、CD34⁺细胞、CD3⁺T细胞及Treg细胞组的GVHD发生率均无显著差异。关于移植物中细胞含量对移植后GVHD和GVL效应的影响仍需更多的临床试验进一步探索研究。

一项多中心回顾性研究在414例接受外周血allo-HSCT的急性白血病患者中研究了CD34⁺细胞剂量对移植结果的影响,发现高剂量组($>4.96 \times 10^6$ 个/kg)有更低的非复发死亡率(HR=0.48; 95% CI: 0.30~0.76),更高的PFS(HR=0.63; 95% CI: 0.43~0.91)和OS(HR=0.60; 95% CI: 0.40~0.88)^[6]。有研究在705例接受allo-HSCT的血液系统恶性肿瘤患者中分析了移植物剂量对移植预后的影响,多因素分析显示移植物中含高剂量有核细胞($\geq 10.8 \times 10^{10}$ 个/kg)的患者有更高的OS(HR=0.69, $P=0.0028$)、PFS(HR=0.60, $P=0.0006$)和更低的累积复发率(HR=0.66, $P=0.0012$),而高剂量的CD34⁺细胞($\geq 10.9 \times 10^6$ 个/kg)对OS没有显著影响^[11]。相反,Salas等^[12]的研究发现,与回输低剂量的CD34⁺细胞($< 9 \times 10^6$ 个/kg)相比,回输高剂量CD34⁺细胞($\geq 9 \times 10^6$ 个/kg)患者有更差的OS($P=0.0166$)和PFS($P=0.0392$)。有研究发现与回输高剂量CD34⁺细胞组($>10 \times 10^6$ 个/kg)相比,回输低剂量CD34⁺细胞组($<5 \times 10^6$ 个/kg)有更高的非复发死亡率(HR=4.1, 95% CI: 1.2~14.5, $P=0.03$), PFS(HR=2.9, 95% CI: 1.3~6.5, $P=0.01$)和OS(HR=3.2, 95% CI: 1.4~7.6, $P=0.01$),移植物中的CD3⁺剂量的增加也与非复发死亡率(HR=0.8, 95% CI: 0.69~0.97, $P=0.02$)、PFS(HR=0.7, 95% CI: 0.5~0.9, $P=0.02$)和OS(HR=0.7, 95% CI: 0.5~0.9, $P=0.004$)的改善有关^[13]。在本研究中,高剂量MNC组有更高的OS、PFS和更低的累积复发率,非复发死亡率在两组患者中无明显差异,而高低剂量CD34⁺细胞组患者移植后的OS、PFS、累积复发率及非复发死亡率无显著差异。

Allo-HSCT对血液系统恶性疾病的治愈潜力主

要依赖于供者T细胞介导的GVL效应,而供者T细胞同时可导致GVHD的发生^[14]。供者的CD4⁺、CD8⁺T细胞可介导GVL效应,CD8⁺T细胞主要与早期非复发死亡和疾病进展有关,而CD4⁺T细胞则与严重aGVHD和晚期非复发死亡相关^[15]。Ranti等^[16]的研究发现移植早期外周血中高CD8⁺T细胞组患者比低CD8⁺T细胞组有更低的累积复发率,3年累积复发率分别17.0%和55.6%($P=0.002$)。而在移植早期,受者体内的T细胞主要来源于输注的供者移植物中记忆T细胞的扩增。本研究发现CD4⁺/CD8⁺T细胞比值 < 3.57 组有更高的OS,目前鲜有关于G-CSF动员的外周血干细胞移植中的CD4⁺/CD8⁺T细胞比值对移植预后影响的研究,CD4⁺/CD8⁺T比值对移植后GVL效应发挥的影响也需更多的研究探索。综上,移植物细胞组分对移植预后有着重大影响,进一步精细淋巴细胞免疫分型有望得出更有价值的结论。

[参考文献]

- [1] RESHEF R. Peripheral blood stem cell grafts in allogeneic hematopoietic cell transplantation: it is not all about the CD34⁺ cell dose [J]. *Transfus Apher Sci*, 2021, 60(1):103081
- [2] YEGIN Z A, BOSTANKOLU DEGIRMENCI B, YAZICI SENER G, et al. Variable impact of graft CD3(+) cell content on graft versus host disease in hematopoietic stem cell transplant recipients: is the role of donor CD3(+) cells overestimated? [J]. *Transfus Apher Sci*, 2022, 61(3):103349
- [3] YOKOYAMA Y, MAIE K, FUKUDA T, et al. A high CD34(+) cell dose is associated with better disease-free survival in patients with low-risk diseases undergoing peripheral blood stem cell transplantation from HLA-matched related donors [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(9):1726-1735
- [4] ZHANG Y, GUO C, SUN C, et al. High proportions of CD3(+) T cells in grafts delayed lymphocyte recovery and reduced overall survival in haploidentical peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Mol Clin Oncol*, 2020, 12(6):574-580
- [5] ELMARIAH H, NAQVI S M H, KIM J, et al. Impact of infused CD34⁺ stem cell dosing for allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(7):1683-1690
- [6] MAFFINI E, LABOPIN M, BLAISE D, et al. CD34⁺ cell dose effects on clinical outcomes after T-cell replete hap-

- loidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia using peripheral blood stem cells. A study from the acute leukemia working Party of the European Society for blood and marrow transplantation(EBMT)[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(8):892-899
- [7] CAO L Q, XU L P, ZHANG X H, et al. Relationship of cell compositions in allografts with outcomes after haploidentical transplantation for acquired severe aplastic anemia: effects of CD34(+) and CD14(+) cell doses [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(18):2185-2192
- [8] PATEL S S, RYBICKI L A, CORRIGAN D, et al. Effect of bone marrow CD34⁺ cells and T-cell subsets on clinical outcomes after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(5):775-781
- [9] TANG F F, SUN Y Q, MO X D, 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
- [10] IKEGAWA S, MATSUOKA K I. Harnessing Treg homeostasis to optimize posttransplant immunity: current concepts and future perspectives [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:713358
- [11] MARTIN P S, LI S, NIKIFOROW S, et al. Infused total nucleated cell dose is a better predictor of transplant outcomes than CD34⁺ cell number in reduced-intensity mobilized peripheral blood allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2016, 101(4):499-505
- [12] SALAS M Q, ATENAFU E G, BAUTISTA M R, et al. Impact of CD34⁺ cell dose on reduced intensity conditioning regimen haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Eur J Haematol*, 2020, 104(1):36-45
- [13] ELMARIAH H, NAQVI S M H, KIM J, et al. CD34⁺ cell dose influences survival after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement1):3329
- [14] KRÖGER N. Preventing graft-versus-host disease without losing graft-versus-leukemia effect after allogeneic stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(29):3357-3360
- [15] SALIBA R M, VELTRI L, RONDON G, et al. Impact of graft composition on outcomes of haploidentical bone marrow stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2021, 106(1):269-274
- [16] RANTI J H, KURKI S, SALMENNIEMI U, et al. Early CD8⁺-recovery independently predicts low probability of disease relapse but also associates with severe GVHD after allogeneic HSCT [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9):e0204136

[收稿日期] 2022-10-08

(责任编辑:蒋莉)