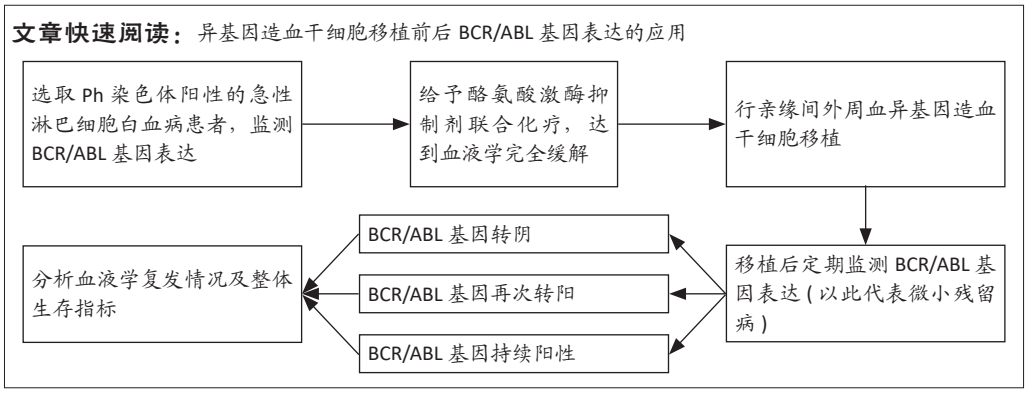
# Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病移植前后 BCR/ABL 基因表达与复发的关系

薛 慧，李东楠，赵雅迪，陈 超，谢宗源

https://doi.org/10.12307/2026.025
投稿日期：2024-12-25
采用日期：2025-03-14
修回日期：2025-03-31
在线日期：2025-04-18
中图分类号：
R457；R318；R733.71
文章编号：
2095-4344(2026)01-00139-06
文献标识码：B




文题释义：

**异基因造血干细胞移植：**是目前唯一可以治愈急性白血病的方式，患者首先行大剂量放疗或/和化疗，清除体内异常克隆的肿瘤细胞，然后回输健康供者的造血干细胞，重建患者的造血系统和免疫系统，从而实现治愈疾病的方法。依据供者与患者的血缘关系，分为亲缘造血干细胞移植(包括同胞间、亲属间移植)和非亲缘造血干细胞移植；依据造血干细胞来源，分为骨髓移植、外周血干细胞移植和脐血干细胞移植。

**微小残留病：**急性白血病放化疗或移植治疗后，未达到完全清除效果时，残留的在形态学检验敏感度以下的恶性肿瘤细胞，是目前预测疾病分子学复发的重要实验室指标，各种检测方法的敏感性及特异性均不同，多种检测手段的联合应用可以提高移植后复发预测的灵敏度。

摘要

**背景：**BCR/ABL基因是Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病的特异性基因，其表达水平已经成为异基因造血干细胞移植前后微小残留病监测的敏感指标。然而，移植前BCR/ABL基因表达水平是否影响移植疗效，移植后如何指导酪氨酸激酶抑制剂进行复发的早期干预尚无定论。

**目的：**探讨Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病患者行亲缘间、异基因造血干细胞移植前后BCR/ABL基因表达与复发的关系。

**方法：**选择2015年1月至2022年12月期间华北理工大学附属医院收治的24例达到血液学完全缓解后行亲缘间异基因造血干细胞移植的Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病患者，应用实时荧光定量聚合酶链反应动态监测治疗期间BCR/ABL基因表达水平，以此代表微小残留病。依据BCR/ABL基因表达，移植前给予酪氨酸激酶抑制剂联合化疗，选择异基因造血干细胞移植时机；移植后评估疾病状态，指导酪氨酸激酶抑制剂的应用，制定早期干预复发的方案。

**结果与结论：**随访至2023年12月，中位随访时间为49(12−82)个月，8例血液学复发，复发的中位时间为14(8−39)个月，累积复发率为33%(8/24)。单因素分析显示，异基因造血干细胞移植后血液学复发与性别、年龄、髓外并发症、诊断至移植时间、HLA配型、急性移植物抗宿主病、慢性移植物抗宿主病无明显相关性($P > 0.05$)；与移植前缓解疗程及微小残留病水平有明显相关性，移植前第2次血液学完全缓解、微小残留病阳性患者有更高的血液学复发率($P < 0.05$)。预期移植后3年累积复发率、无病生存率、总生存率分别为27%，63%，74%；5年累积复发率、无病生存率、总生存率分别为38%，57%，74%。结果表明，异基因造血干细胞移植前BCR/ABL基因阳性Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病患者有更高的复发率；移植后BCR/ABL基因表达可指导酪氨酸激酶抑制剂应用，做为早期干预复发的依据。

**关键词：**急性淋巴细胞白血病；异基因移植；费城染色体；BCR/ABL基因；酪氨酸激酶抑制剂；微小残留病；早期干预；复发

## Relationship between BCR/ABL gene expression and recurrence before and after allogeneic transplantation in Ph chromosome positive acute lymphoblastic leukemia

**Xue Hui, Li Dongnan, Zhao Yadi, Chen Chao, Xie Zongyuan**

Department of Hematology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China
Xue Hui, MS, Associate chief physician, Department of Hematology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

### Abstract

**BACKGROUND:** BCR/ABL gene is a specific gene of Ph chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, and its expression level has become a sensitive indicator for monitoring minimal residual disease before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. However, whether the expression level of BCR/ABL gene before transplantation affects the efficacy of transplantation and how to guide the early intervention of relapse with tyrosine kinase inhibitors after transplantation is still inconclusive.

华北理工大学附属医院血液科，河北省唐山市 063000
**第一作者：**薛慧，女，1981 年生，汉族，硕士，副主任医师，主要从事血液病的造血干细胞移植研究。
https://orcid.org/0000-0001-9649-8736 ( 薛慧 )

**基金资助：**河北省省级科技计划资助 (22377738D)，项目负责人：薛慧；河北省医学科学研究课题计划资助 (20210535)，项目负责人：薛慧
**引用本文：**薛慧，李东楠，赵雅迪，陈超，谢宗源 . Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病移植前后 BCR/ABL 基因表达与复发的关系 [J]. 中国组织工程研究，2026，30(1):139-144.

**OBJECTIVE:** To explore the relationship between BCR/ABL gene expression and recurrence in patients with Ph chromosome positive acute lymphoblastic leukemia before and after related and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.
**METHODS:** Twenty-four patients with Ph chromosome positive acute lymphoblastic leukemia who achieved complete hematological remission and underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation were selected at the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology between January 2015 and December 2022. Real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to dynamically detect the expression levels of BCR/ABL genes during treatment, representing minimal residual disease. Based on BCR/ABL gene expression, tyrosine kinase inhibitors combined with chemotherapy was administered before transplantation to select the timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. After transplantation, the disease status was evaluated to guide the use of tyrosine kinase inhibitors, and an early intervention plan for recurrence was developed.
**RESULTS AND CONCLUSION:** Follow-up was until December 2023, with a median follow-up time of 49 (12–82) months. There were 8 cases of hematological recurrence, with a median recurrence time of 14 (8–39) months and a cumulative recurrence rate of 33% (8/24). Univariate analysis showed that recurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was not significantly correlated with gender, age, extramedullary complications, time from diagnosis to transplantation, HLA typing, acute graft-versus-host disease, and chronic graft-versus-host disease ($P > 0.05$). There was a significant correlation between the relief treatment course and minimal residual disease levels before transplantation. The second hematology completely resolution and positive minimal residual disease before transplantation had a higher hematological recurrence rate ($P < 0.05$). The 3-year cumulative recurrence rate, disease-free survival rate, and overall survival rate were 27%, 63%, and 74%; the 5-year cumulative recurrence rate, disease-free survival rate, and overall survival rate were 38%, 57%, and 74%, respectively. It is concluded that Ph chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients with BCR/ABL gene positive before transplantation have a higher recurrence rate. BCR/ABL gene expression after transplantation can guide the application of tyrosine kinase inhibitors and serve as a basis for early intervention in recurrence.
**Key words:** acute lymphoblastic leukemia; allogeneic transplantation; philadelphia chromosome; BCR/ABL gene; tyrosine kinase inhibitor; minimal residual disease; early intervention; recurrence

**Funding:** *Hebei Provincial Science and Technology Project Fund, No. 22377738D (to XH); Hebei Provincial Medical Science Research Project Fund, No. 20210535 (to XH)*
***How to cite this article:*** *XUE H, LI DN, ZHAO YD, CHEN C, XIE ZY. Relationship between BCR/ABL gene expression and recurrence before and after allogeneic transplantation in Ph chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2026;30(1):139-144.*

## 0 引言 Introduction

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia，ALL) 是淋巴细胞异常增殖所致的血液系统恶性疾病，其中，Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病 ($Ph^+$ALL) 占成人 ALL 发病率的 20%–30%，化疗效果差，生存期短，即使行异基因造血干细胞移植，长期生存率也仅 30% 左右。酪氨酸激酶抑制剂的应用明显改善了 $Ph^+$ALL 预后，对于适宜移植患者，酪氨酸激酶抑制剂联合化疗诱导缓解后行异基因造血干细胞移植可显著延长生存期 [1-3]。BCR/ABL 是 Ph 染色体易位形成的特异性基因，多数移植中心应用实时荧光定量聚合酶链反应 (real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction，RT-qPCR) 动态监测 BCR/ABL 基因表达水平 [4]，以此代表 $Ph^+$ALL 患者的微小残留病 (minimal residual disease，MRD)。异基因造血干细胞移植前 BCR/ABL 基因表达水平是否影响移植疗效，移植后如何指导酪氨酸激酶抑制剂进行预防复发及早期干预至今尚无定论。该研究选取 24 例 $Ph^+$ALL 患者，酪氨酸激酶抑制剂联合化疗达到血液学完全缓解后行亲缘间异基因造血干细胞移植，应用 RT-qPCR 监测 BCR/ABL 基因表达水平，指导移植前后治疗方案。

## 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 试验于 2015 年 1 月至 2022 年 12 月在华北理工大学附属医院完成。

1.3 对象 该研究的实施符合华北理工大学附属医院的相关伦理要求。选择 2015 年 1 月至 2022 年 12 月期间就诊于华北理工大学附属医院的 24 例 $Ph^+$ALL 患者，男 14 例，女 10 例，中位年龄 37(16–61) 岁。6 例为人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen，HLA) 配型全相合，18 例为 HLA 半相合；3 例并发中枢神经系统白血病，21 例治疗期间无髓外并发症，移植前至少要进行 6 次鞘内注射预防中枢神经系统白血病；移植前疾病状态均达到血液学完全缓解，其中 18 例为首次完全缓解，6 例为第 2 次完全缓解 ( 均无髓外复发情况 )，复发患者治疗方案均参考初诊患者的治疗方案。

**纳入标准：**①确诊为 $Ph^+$ALL 的成人患者 [5]；②造血干细胞合并症指数 (HCT-CI) < 3 分；③患者有健康的亲缘供者，且符合伦理要求；④患者及家属充分理解移植相关风险并自愿签署知情同意书。

**排除标准：**①治疗后未达到血液学完全缓解的患者；②患者化疗后合并多种并发症，评估后不符合移植标准；③患者无健康亲缘供者或为非亲缘供者；④患者移植后未获得造血重建。

1.4 方法

1.4.1 BCR/ABL 基因监测 收集患者肝素抗凝的骨髓或外周血 2.0–3.0 mL，按照 Trizol 试剂盒的操作步骤，提取细胞总 RNA，紫外线分光光度计检测 RNA 的浓度。使用实时荧光定量 PCR 仪 ( 型号 ABI7500)，配制样本反应体系 ( 含反转录酶 )，以 ABL 基因为内参对照，测定 BCR/ABL 基因与 ABL 基因的拷贝数比值，以百分数的形式表示。

1.4.2 移植前 BCR/ABL 基因表达指导治疗方案 初诊患者给予伊马替尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂联合长春新碱 + 柔红霉素 + 环磷酰胺 + 泼尼松 (VDCP) 为基础的诱导方案，血液学完

全缓解后给予酪氨酸激酶抑制剂联合环磷酰胺 + 长春新碱 + 阿糖胞苷 + 柔红霉素 + 泼尼松 (COADP) 或酪氨酸激酶抑制剂联合大剂量甲氨蝶呤为基础的强化方案。3 例合并中枢神经系统白血病患者，每周给予 3 次鞘内注射阿糖胞苷 + 地塞米松 + 甲氨蝶呤，脑脊液检测连续 2 次转阴后给予每周 1 次鞘内注射，维持至少 4 周。21 例未合并中枢神经系统白血病患者，移植前至少接受预防性鞘内注射 6 次阿糖胞苷 + 地塞米松 + 甲氨蝶呤。所有患者移植后均不再给予预防性鞘内注射阿糖胞苷 + 地塞米松 + 甲氨蝶呤。

1.4.3 造血干细胞动员 供者皮下注射人粒细胞刺激因子注射液 ( 惠尔血 )5–10 μg/(kg·d) 动员干细胞，第 5，6 天以 COBE Spectra 血细胞分离机行外周血造血干细胞采集。造血干细胞仅源于亲缘供者的外周血。

1.4.4 移植预处理方案 所有患者均给予北京改良的白消安 / 环磷酰胺 (BU/CY)± 抗胸腺细胞球蛋白方案。① HLA 全相合组：阿糖胞苷 4 g/($m^2$·d)，移植前 −9 d；白消安 0.8 mg/kg，每 6 h 给药 1 次，移植前 −8 d 至 −6 d；环磷酰胺 1.8 g/($m^2$·d)，移植前 −5 d 至 −4 d；司莫司汀 250 mg/$m^2$，移植前 −3 d。② HLA 半相合组：阿糖胞苷 4 g/($m^2$·d)，移植前 −10 d 至 −9 d，余用药及剂量同 HLA 全相合组。

HLA 全相合组给予“环孢素、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤”联合预防移植物抗宿主病，HLA 半相合组加用抗胸腺细胞球蛋白 10 mg/kg。

1.4.5 移植情况 患者移植期间入移植病房，深静脉置管，特级护理，每日口腔护理及肛周护理两三次，停用酪氨酸激酶抑制剂，主要用药指导如下：①巨细胞病毒 /EB 病毒感染预防：预处理开始给予更昔洛韦 250 mg/$m^2$ 静脉滴注，1 次 / 12 h，造血干细胞回输后改为阿昔洛韦 0.4 g 口服，2 次 /d，至移植后 1 年，期间定期监测巨细胞病毒 /EB 病毒复制情况。②侵袭性真菌感染预防：1 级预防以卡泊芬净 / 米卡芬净 / 泊沙康唑 / 伏立康唑静点 / 口服为主，2 级预防以既往应用有效的抗真菌药物为主，用至移植后 +3 个月或减停免疫抑制剂时停用。③肺孢子菌肺炎预防：预处理开始给予磺胺甲噁唑 0.8 g 口服，2 次 /d，移植后 +1 个月减量为每周应用 2 d，半年后停用，期间密切监测胸部 CT 及血氧饱和度。④肝窦阻塞综合征预防：给予前列地尔 10 μg/d、异甘草酸镁 40 mg/d 静脉滴注，预处理开始用至移植后 +21 d，之后改为双环醇或甘草酸胺口服保肝治疗，期间密切监测肝功能，必要时联合应用保肝药物至停用所有免疫抑制剂。出血性膀胱炎预防：环磷酰胺预处理期间给予美司钠静脉滴注解救，停用环磷酰胺后给予碱化水化至预处理结束，定期监测尿液分析。早期出血性膀胱炎以喹诺酮类药物抗感染、大量碱化、水化治疗为主，晚期出血性膀胱炎还需结合病毒检测、移植物抗宿主病情况。

1.4.6 移植后 BCR/ABL 基因表达指导酪氨酸激酶抑制剂的应用 移植后 1，2，3，6，9，12，18，24，30，36 个月，常规抽取骨髓或外周血做标本，进行 BCR/ABL 基因监测，以此代表微小残留病。①移植前 BCR/ABL 基因阴性，移植后血象恢复且 BCR/ABL 基因持续阴性，+3 个月开始给予既往治疗有效的酪氨酸激酶抑制剂，规律监测 BCR/ABL 基因，如持续阴性，口服至移植后 1 年且至少连续 2 次 BCR/ABL 基因连续阴性；如上述酪氨酸激酶抑制剂治疗期间出现 BCR/ABL 基因水平升高，半个月后复查，如持续升高，或者任何时间出现 BCR/ABL 激酶区突变，完善骨髓形态、流式、染色体及供受者嵌合状态，评估病情为分子学复发，更换新一代 / 有效的酪氨酸激酶抑制剂或行干预性供者淋巴细胞输注治疗，并缩短监测周期为每月 1 次。②移植前 BCR/ABL 基因阳性，如移植后 BCR/ABL 基因表达 < 1%，当中性粒细胞 > 1.0×$10^9$ $L^{-1}$，血小板 > 50×$10^9$ $L^{-1}$ 时即给予酪氨酸激酶抑制剂干预治疗；如移植后 BCR/ABL 基因表达≥ 1%，不论血象如何，立即给予酪氨酸激酶抑制剂干预治疗；如移植后 BCR/ABL 基因持续阴性，同上述①方案。前 3 个月 BCR/ABL 基因阳性的早期干预以酪氨酸激酶抑制剂治疗为主，3 个月后 BCR-ABL 基因阳性的早期干预以减停免疫抑制剂联合酪氨酸激酶抑制剂治疗为主。任何时间出现酪氨酸激酶不耐受情况，均可更改同级别或新一代酪氨酸激酶抑制剂。

1.4.7 移植后复发标准 依据分层分为血液学复发、分子和 / 或遗传学复发。血液学复发标准：移植后外周血中又出现白血病细胞，可伴血象异常；骨髓中幼稚细胞≥ 5%；骨髓外白血病细胞浸润，符合其中一条即可诊断。分子和 / 或细胞遗传学复发标准：移植后再次出现分子学和 / 或遗传学异常 ( 移植后微小残留病阳性即此层次复发 )。

1.5 主要观察指标 ①疾病初诊时，每个化疗周期开始前、移植后随访期间定期监测 BCR/ABL 基因水平；②移植后血液学复发的危险因素；③移植后疾病复发率、无病生存率、总生存率。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 21.0 统计学软件，率的比较用 $\chi^2$ 检验，$P$ < 0.05 为差异有显著性意义；Kaplan-Meier 绘制生存曲线分析无病生存率和总生存率。文章统计学方法已经通过华北理工大学统计学专家审核。

## 2 结果 Results

2.1 血细胞植活情况 白细胞植活时间为 13(10–24) d，血小板植活时间为 16(12–52) d。所有患者均获造血重建。

2.2 血液学复发情况 随访至 2023 年 12 月，中位随访时间为 49(12–82) 个月，8 例血液学复发，复发的中位时间为 14(8–39) 个月，累积复发率为 33%(8/24)。单因素分析显示，外周血异基因造血干细胞移植后血液学复发与性别、年龄、髓外并发症、诊断至移植时间、HLA 配型、急性移植物抗宿主病、慢性移植物抗宿主病的发生无明显相关性 ($P > 0.05$)；与移植前缓解疗程及微小残留病水平 (BCR/ABL 基因表达 ) 有明显相关性，移植前第 2 次血液学完全缓解、微小残留病阳性患者有更高的血液学复发率 ($P < 0.05$)。见**表 1**。

**表 1** | 移植后血液学复发的危险因素分析 (*n*/%)
**Table 1** | **Analysis of risk factors for hematological recurrence after transplantation**

| 指标 | 例数 | 复发 | 未复发 | *P* 值 |
|---|---|---|---|---|
| 性别 | | | | 0.673 |
| 男 | 14 | 4/29 | 10/71 | |
| 女 | 10 | 4/40 | 6/60 | |
| 年龄 | | | | 0.657 |
| < 40 岁 | 9 | 2/22 | 7/78 | |
| ≥ 40 岁 | 15 | 6/40 | 9/60 | |
| 髓外并发症 | | | | 0.249 |
| 有 | 3 | 2/67 | 1/33 | |
| 无 | 21 | 6/29 | 15/71 | |
| 疾病状态 | | | | 0.007 |
| CR1 | 18 | 3/17 | 15/83 | |
| CR2 | 6 | 5/83 | 1/17 | |
| 诊断至移植时间 | | | | 0.065 |
| < 180 d | 16 | 3/19 | 13/81 | |
| ≥ 180 d | 8 | 5/63 | 3/37 | |
| 移植前 MRD 水平 | | | | 0.032 |
| MRD 阳性 | 10 | 6/60 | 4/40 | |
| MRD 阴性 | 14 | 2/14 | 12/86 | |
| HLA 配型 | | | | 0.624 |
| 全相合 | 6 | 3/50 | 3/50 | |
| 半相合 | 18 | 5/28 | 13/72 | |
| aGVHD | | | | 1.000 |
| 有 | 7 | 2/29 | 5/71 | |
| 无 | 17 | 6/35 | 11/65 | |
| cGVHD | | | | 0.621 |
| 有 | 6 | 1/17 | 5/83 | |
| 无 | 18 | 7/39 | 11/61 | |

表注：CR1 为首次血液学完全缓解，CR2 为第 2 次血液学完全缓解，MRD 为微小残留病，HLA 为人类白细胞抗原，aGVHD 为急性移植物抗宿主病，cGVHD 为慢性移植物抗宿主病。

2.3 BCR/ABL 基因表达与复发的关系 10 例移植前 BCR/ABL 基因阳性患者中，移植后 6 例血液学复发，累积复发率为 60%(6/10)。这些患者在行异基因造血干细胞移植后，4 例口服酪氨酸激酶抑制剂维持治疗顺利 (1 例造血重建后 BCR/ABL 基因阳性，给予早期干预后基因转阴 )，至移植后 1 年停用，至今均无病生存；1 例 +28 个月出现中枢神经系统复发，鞘内注射及局部放疗后带病生存。4 例 BCR/ABL 基因持续未转阴，给予早期干预无效于移植后 1 年左右均进展为血液学复发；1 例 BCR/ABL 基因持续未转阴，给予早期干预后基因转阴，但 +22 个月再次出现 BCR/ABL 基因转阳，合并新的基因突变，最终血液学复发，上述 5 例患者均死亡。

14 例移植前 BCR/ABL 基因阴性患者中，2 例血液学复发 ( 均死亡 )，累积复发率为 14%(2/14)。这些患者在行异基因造血干细胞移植后，9 例口服酪氨酸激酶抑制剂维持治疗顺利，至移植后 1 年停用，8 例至今均无病生存，1 例 +20 个月死于重度移植物抗宿主病。1 例口服酪氨酸激酶抑制剂维持治疗中出现血液学毒性，在其后的 BCR/ABL 基因检测中持续阴性而未再干预治疗，另外 1 例 +6 个月出现 BCR/ABL 基因转阳，联合减停免疫抑制剂治疗后 BCR/ABL 基因再次转阴，再次持续口服酪氨酸激酶抑制剂 1 年停用，上述 2 例至今无病生存。1 例 +38 个月出现 BCR/ABL 基因转阳，至今已给予口服酪氨酸激酶抑制剂治疗 2 个月，带病生存。1 例 +3 个月出现 BCR/ABL 基因转阳，联合减停免疫抑制剂治疗无效，另外 1 例 +33 个月出现 BCR/ABL 基因转阳，合并新的基因突变，更换酪氨酸激酶抑制剂治疗无效，2 例均进展为血液学复发死亡。

2.4 总体生存情况 随访期间，共 8 例死亡，其中 7 例死于血液学复发 (5 例为移植前 BCR/ABL 基因阳性，2 例为移植前 BCR/ABL 基因阴性 )，1 例死于重度移植物抗宿主病 ( 为移植前 BCR/ABL 基因阴性 )。预期移植后 3 年累积复发率、无病生存率、总生存率分别为 27%，63%，74%；5 年累积复发率、无病生存率、总生存率分别为 38%，57%，74%。

## 3 讨论 Discussion

随着酪氨酸激酶抑制剂时代的到来，$Ph^+$ALL 患者通过酪氨酸激酶抑制剂联合化疗诱导缓解后行异基因造血干细胞移植，生存期得到了显著延长 [6-9]。RT-qPCR 技术敏感性可达 $10^{-6}$–$10^{-5}$，可对特异性基因进行定性、定量分析，已经成为微小残留病监测的重要方法。多数研究中心以 BCR/ABL 基因表达水平代表移植前后微小残留病，作为 $Ph^+$ALL 分子学复发的重要依据调整治疗方案。依据 BCR/ABL 基因表达，异基因造血干细胞移植前给予酪氨酸激酶抑制剂联合化疗，选择异基因造血干细胞移植时机；移植后评估疾病状态，指导酪氨酸激酶抑制剂的应用，制定早期干预复发的方案。

ALL 目前常用的异基因造血干细胞移植方案是以全身放射治疗为基础的预处理方案，与白消安为基础的预处理方案相比，两种方案的临床疗效无明显差异 [10-11]，前者可能对预防移植后髓外复发尤其是中枢系统白血病有优势，但易合并移植相关并发症 [11-12]。该研究选取 24 例 $Ph^+$ALL 患者，移植前至少接受预防性鞘内注射 6 次，给予北京改良的白消安 / 环磷酰胺 ± 抗胸腺细胞球蛋白方案，移植后均不再给予预防

性鞘内注射，随访至今仅 1 例出现中枢系统白血病，发生率仅为 4.1%。两种预处理方案在移植后并发症方面孰优孰劣尚无定论。

此次研究对象的造血干细胞仅源于亲缘供者的外周血，移植后均获造血重建。单因素分析显示， 异基因造血干细胞移植后血液学复发与性别、年龄、髓外并发症、诊断至移植时间、HLA 配型、急性移植物抗宿主病、慢性移植物抗宿主病的发生无明显相关性 ($P > 0.05$)；移植前第 2 次血液学完全缓解、微小残留病阳性患者有更高的血液学复发率 ($P < 0.05$)，结果显示，移植前 BCR/ABL 基因阳性组与阴性组相比，移植后血液学复发率分别为 60.0% *vs.* 14.3%，差异有显著性意义，与多数研究相符 [13-14]。那么，在酪氨酸激酶抑制剂时代，$Ph^+$ALL 患者化疗后是否需要达到分子学完全缓解才是移植的最佳时机，亦或移植后早期加用酪氨酸激酶抑制剂更能获益，尚无大量样本研究。

急性白血病异基因造血干细胞移植后如果再次血液学复发，治疗主要包括化疗、治疗性供者淋巴细胞输注 [15-16]、二次移植 [17-18]、细胞免疫治疗等方案单用或联合应用 [19-25]，但疗效有限，预后差，1 年生存率仅为 10%–30%。分子学复发更早于血液学复发，如果在分子学水平上预知疾病复发，给予有效的早期干预，就可以提高患者的长期生存率 [26-28]。移植后动态检测 BCR/ABL 基因表达，以此代表微小残留病，血象允许及时加用既往治疗有效的酪氨酸激酶抑制剂类药物，动态监测血常规、骨髓检查、移植物抗宿主病等相关指标，综合评估病情调整酪氨酸激酶抑制剂治疗方案，以预防疾病早期复发。至随访结束，共 7 例死于血液学复发，预期移植后 3 年及 5 年累积复发率分别为 27% *vs.* 38%。然而，异基因造血干细胞移植后如何依据 BCR/ABL 基因表达指导酪氨酸激酶抑制剂进行复发的早期干预仍是目前研究热点，移植前后不同酪氨酸激酶抑制剂的应用是否影响疾病复发尚无定论 [29-31]。

综上所述，$Ph^+$ALL 患者应用 RT-qPCR 技术动态监测 BCR/ABL 基因表达，以此代表微小残留病，不仅可以选择化疗方案及移植时机，而且可以指导移植后酪氨酸激酶抑制剂的应用，制定早期干预复发的方案，为提高患者临床疗效发挥了重要作用，值得继续深入探讨。

**致谢：**衷心感谢血液科高峰主任的指导和支持，感谢同事胡永超、王娜、刘志彬的帮助。

**作者贡献：**薛慧负责试验设计、论文撰写，李东楠负责病例收集、资料汇总，谢宗源负责文献检索、数据分析，所有作者负责试验实施。

**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。

**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。

**版权转让：**文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

**出版规范：**该文章撰写遵守《观察性临床研究报告指南》(STROBE 指南)；文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重；文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

## 4 参考文献 References

[1] CHALANDON Y, THOMAS X, HAYETTE S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;125(24):3711-3719.

[2] SHAHZAD M, HUSSAIN A, TARIQ E, et al. Outcomes of Tyrosine Kinase Inhibitors Maintenance Therapy with or without Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023;23(3):178-187.

[3] CANDONI A, RAMBALDI A, FANIN R, et al. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: A Registry-Based Study of the Italian Blood and Marrow Transplantation Society (GITMO). Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(12):2388-2397.

[4] PFEIFER H, CAZZANIGA G, VAN DER VELDEN VHJ, et al. Standardisation and consensus guidelines for minimal residual disease assessment in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) by real-time quantitative reverse transcriptase PCR of e1a2 BCR-ABL1. Leukemia. 2019;33(8):1910-1922.

[5] 张之南 , 郝玉书 , 赵永强 , 等 . 血液病学 [M].2 版 . 北京 : 人民卫生出版社 ,2012:719-730.

[6] 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 . 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南 (2021 年版 )[J]. 中华血液学杂志 ,2021,42(9):705-716.

[7] XU LP, LU PH, WU DP, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity in China 2019: a report from the Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group. Bone Marrow Transplant. 2021; 56(12):2940-2947.

[8] BADAR T, NARRA R, MIMS AS, et al. Impact of induction regimens intensity and allogeneic stem cell transplantation on survival of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A multi-institutional study. Am J Hematol. 2024;99(12):2388-2391.

[9] 王洋 , 徐晓曼 , 张民 , 等 . 费城染色体核型和异基因造血干细胞移植对急性淋巴细胞白血病患者疗效的影响 [J]. 中国实验血液学杂志 ,2022,30(5):1397-1406.

[10] 曹星玉 , 马薇 , 张薇 , 等 . 酪氨酸激酶抑制剂时代完全缓解状态下 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植预后分析 [J]. 中华血液学杂志 ,2020,41(7):564-569.

[11] GOOPTU M, KIM HT, HO VT, et al. A Comparison of the Myeloablative Conditioning Regimen Fludarabine/Busulfan with Cyclophosphamide/Total Body Irradiation, for Allogeneic Stem Cell Transplantation in the Modern Era: A Cohort Analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(8):1733-1740.

[12] KHIMANI F, DUTTA M, FARAMAND R, et al. Impact of Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning Regimens in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. Transplant Cell Ther. 2021;27(7):620.e1-620.e9.

[13] 王萌 , 张靖岚 , 邢海洲 , 等 . 移植前微小残留病状态对行异基因造血干细胞移植的急性淋巴细胞白血病患者预后的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志 ,2023,37(2):124-128.

[14] 王志东 , 李思琦 , 孙于谦 , 等 . 微小残留病阳性提示异基因移植前疾病状态处于完全缓解 2 及以上的急性淋巴细胞白血病患者的预后欠佳 [J]. 中华检验医学杂志 ,2021,44(12):1145-1152.

[15] GOLDSMITH SR, SLADE M, DIPERSIO JF, et al. Donor-lymphocyte infusion following haploidentical hematopoietic cell transplantation with peripheral blood stem cell grafts and PTCy. Bone Marrow Transplant. 2017;52(12):1623-1628.

[16] VAN DER ZOUWEN B, KOSTER EAS, VON DEM BORNE PA, et al. Feasibility, safety, and efficacy of early prophylactic donor lymphocyte infusion after T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation in acute leukemia patients. Ann Hematol. 2023;102(5):1203-1213.

[17] NAGLER A, LABOPIN M, DHOLARIA B, et al. Second allogeneic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukaemia: a study on behalf of the Acute Leukaemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Br J Haematol. 2019;186(5):767-776.

[18] CHOI Y, CHOI EJ, LEE JH, et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Transplant. 2021;35(3):e14199.

[19] TAN X, WANG XQ, ZHANG C, et al. Donor-derived CD19 CAR-T Cells versus Chemotherapy Plus Donor Lymphocyte Infusion for Treatment of Recurrent CD19-positive B-ALL After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Curr Med Sci. 2023;43(4):733-740.

[20] WILLYANTO SE, ALIMSJAH YA, TANJAYA K, et al. Comprehensive analysis of the efficacy and safety of CAR T-cell therapy in patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2024;56(1):2349796.

[21] LIU S, DENG B, YIN Z, et al. Combination of CD19 and CD22 CAR-T cell therapy in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic transplantation. Am J Hematol. 2021;96(6):671-679.

[22] BADER P, ROSSIG C, HUTTER M, et al. CD19 CAR T cells are an effective therapy for posttransplant relapse in patients with B-lineage ALL: real-world data from Germany. Blood Adv. 2023;7(11):2436-2448.

[23] CHAUVET P, PAVIGLIANITI A, LABOPIN M, et al. Combining blinatumomab and donor lymphocyte infusion in B-ALL patients relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study of the SFGM-TC. Bone Marrow Transplant. 2023;58(1):72-79.

[24] SMITH K, FATHOALA D, ANTHIAS C, et al. Venetoclax-based salvage for management of relapsed acute leukaemia after allogeneic haematopoetic stem cell transplant: durable remissions only seen following consolidation with donor lymphocyte infusion or second transplant. Bone Marrow Transplant. 2023;58(10):1152-1156.

[25] LI Q, LYU C, LIU M, et al. Donor Hematopoietic Stem Cell/Lymphocyte Maintenance Treatment After CAR T-Cell Therapy in Patients With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse Following Stem Cell Transplant. Cell Transplant. 2023;32:9636897231158155.

[26] MINCULESCU L, REEKIE J, PETERSEN SL, et al. Donor Lymphocyte Infusion Is a Feasible Way to Improve Survival in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes Who Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation. Acta Haematol. 2024;147(3):325-332.

[27] TAN JL, CURTIS DJ, MUIRHEAD J, et al. CD34 Chimerism Directed Donor Lymphocyte Infusion With or Without Azacitidine Results in Reduced Relapse and Superior Overall Survival When Full Donor Chimerism is Achieved in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients With Acute Myeloid Leukaemia/Myelodysplastic Syndrome. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2024;24(11):e852-e860.

[28] GUO W, ZHANG H, ZHENG Y, et al. Prophylactic therapy using epigenetic agents for RUNX1::RUNXT1-positive high-risk AML after Allo-HSCT. Ann Hematol. 2024;103(8):3155-3163.

[29] 李渊 , 王冰洁 , 刘微 , 等 . 达沙替尼联合化疗序贯异基因造血干细胞移植治疗 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病的临床分析 [J]. 中国实验血液学杂志 ,2020,28(1):18-23.

[30] WARRAICH Z, TENNETI P, THAI T, et al. Relapse Prevention with Tyrosine Kinase Inhibitors after Allogeneic Transplantation for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblast Leukemia: A Systematic Review. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(3):e55-e64.

[31] GUAN F, YANG L, CHEN Y, et al. Comparison of long-term outcomes between imatinib and dasatinib prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation in patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: A multicenter retrospective study. Cancer. 2024;130(12):2139-2149.

( 责任编辑：MZH，ZN，QY，ZM)