

普乐沙福联合 G-CSF 在浆细胞疾病自体造血干细胞动员中的有效性及安全性

段文冰¹ 窦雪琳¹ 温磊¹ 王峰荣^{1,2} 黄晓军^{1,2,3} 路瑾^{1,3}

¹北京大学人民医院、北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心 100044;²造血干细胞移植治疗白血病北京市重点实验室 100044;³苏州大学血液学协同创新中心 215123

通信作者:路瑾,Email:jin1lu@sina.com

【摘要】 目的 分析普乐沙福联合 G-CSF 在浆细胞疾病自体造血干细胞中动员的效果及安全性。方法 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在北京大学人民医院使用普乐沙福联合 G-CSF 进行自体造血干细胞动员的浆细胞疾病患者的基线临床资料、采集成功率及不良反应。结果 共纳入 49 例浆细胞疾病患者,多发性骨髓瘤(MM)39 例(79.6%),淀粉样变性 8 例(16.3%),肾脏意义的单克隆免疫球蛋白沉积病(MGRS)2 例(4.1%),肾功能不全 16 例(32.7%)。其他动员方案既往采集失败患者 7 例(14.3%)。使用普乐沙福动员后,中位采集次数 1(1~3)次,中位采集天数 2(1~3)d,一次采集成功 47 例(95.9%),两次采集累积成功率为 100%。在 16 例肾功能不全的患者中,5 例(31.3%)患者第 1 天采集成功,8 例(50%)需要第 2 天采集,3 例(18.8%)需要第 3 天采集。主要不良反应依次为乏力、失眠、腹痛、腹泻、头晕、关节痛。共 37 例患者行 auto-HSCT,白细胞中位植活时间 11(8~13)d,血小板中位植活时间 11(9~26)d。结论 普乐沙福联合 G-CSF 用于浆细胞疾病患者自体造血干细胞动员成功率高,不良反应少,即使在肾功能不全的患者中也具有较高的动员成功率。

【关键词】 浆细胞疾病; 自体造血干细胞动员; 普乐沙福

基金项目:首都发展科研专项(2020-2-4082)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.005

Analysis of the efficacy and safety of plerixafor combined with G-CSF in plasma cell disease mobilization

Duan Wenbing¹, Dou Xuelin¹, Lei Wen¹, Wang Fengrong^{1,2}, Huang Xiaojun^{1,2,3}, Lu Jin^{1,3}

¹Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematology Disease, Beijing 100044, China; ²Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China; ³Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University, Suzhou 215123, China

Corresponding author: Lu Jin, Email: jin1lu@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the effect and safety of plerixafor combined with G-CSF mobilization in plasma cell disease. **Methods** The clinical baseline data, success rate of collection, and adverse reactions of consecutive cases of plasma cell disease were analyzed retrospectively, where the patients received plerixafor combined with G-CSF for autologous hematopoietic stem cell mobilization in Peking University People's Hospital from January 2018 to December 2019. **Results** Forty-nine patients with plasma disease were included, of which 39 (79.6%) were multiple myeloma, 8 (16.3%) were amyloidosis, and 2 (4.1%) were monoclonal gammopathy of renal significance. A total of 16 patients (32.7%) had renal insufficiency, and 7 patients (14.3%) had previous collection failure. The median times of apheresis was 1 (1-3), median days of apheresis was 2 (1-3) days, 47 patients (95.9%) were successfully collected for once, and the success rate of collection for twice was 100% after using plerixafor for mobilization. In 16 patients with renal insufficiency, collection was successful in 5 patients (31.3%) on the first day, while apheresis was required in 8 patients (50%) on the second day and 3 (18.8%) on the third day. The main adverse reactions were fatigue, insomnia, abdominal pain, diarrhea, dizziness, and arthralgia. A total of 37 patients underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation with 11 (8-

13) days for neutrophil engraftment, and 11 (9 - 26) days for platelet engraftment. **Conclusions** Plerixafor combined with G-CSF has a high success rate in mobilization of autologous hematopoietic stem cells in patients with plasma cell disease with minimum side effects, even in patients with renal insufficiency.

【Key words】 Plasma cell disease; Autologous hematopoietic stem cell mobilization; Plerixafor

Fund program: Capital's Funds for Health Improvement and Research (2020-2-4082)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.005

多发性骨髓瘤(MM)是血液系统常见的恶性疾病,即使在硼替佐米、来那度胺、卡非佐米等新药时代,仍无法撼动auto-HSCT在MM一线治疗中的地位。外周血造血干细胞(PBSC)动员是auto-HSCT的关键,足够数量的造血干细胞能保证移植后造血稳定重建。

基质衍生因子1a(stromal cell derived factor-1, SDF-1a)和趋化因子受体4(CXC chemokine receptor type 4, CXCR4)在造血干细胞运输和归巢至骨髓的过程中发挥关键性调控作用,从而增强粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员干细胞的作用。目前国内尚无针对普乐沙福动员效果的报道,我们对本单位接受普乐沙福动员采集的浆细胞疾病患者进行了回顾性分析。

病例与方法

1. 病例:纳入自2018年1月至2019年12月在北京大学人民医院使用普乐沙福进行自体造血干细胞采集的49例浆细胞疾病患者进行回顾性分析。根据患者的血清蛋白电泳、免疫固定电泳、骨髓形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学、CT、MRI或PET-CT、组织病理学结果进行诊断,诊断标准及分期参照《中国多发性骨髓瘤诊疗指南(2017年修订)》、美国国家综合癌症网络(NCCN)发布的系统性轻链型淀粉样变性的临床实践指南(2018版)及国际肾脏与单克隆免疫球蛋白研究组(IKMG)诊断标准(2015),并经《中国多发性骨髓瘤诊疗指南(2020年修订)》、NCCN发布的系统性轻链型淀粉样变性的临床实践指南(2020版)及IKMG专家共识(2019)复核诊断^[1-4]。本研究已获得北京大学人民医院伦理委员会的批准。

2. 诱导治疗方案:采用以硼替佐米为基础的三药联合方案治疗,3~4个疗程后行外周血自体造血干细胞动员采集,包含来那度胺的方案中,来那度胺使用≤3个疗程。

3. 动员及采集方案:用药人群:①既往采集失败的患者;②预计采集失败、感染风险较高或肾功

能不全者,既往化疗次数较多、年龄≥65岁且有高危细胞遗传学患者;③对采集生活质量有较高要求的患者。

给药方案:G-CSF:5 μg·kg⁻¹·d⁻¹,皮下注射,第1~4天;普乐沙福:0.24 μg/kg,第4天,皮下注射;采集当天(第5天)提前2 h皮下注射G-CSF,抽取患者外周血,行CD34⁺细胞及单个核细胞(MNC)计数。所有患者采集目标均按二次auto-HSCT准备,在后续治疗中,根据患者疾病缓解情况及疾病危险分层决定是否序贯二次auto-HSCT。

采集目标:单次外周血auto-HSCT采集目标为:CD34⁺细胞≥2.0×10⁶/kg^[5-6],MNC≥5.0×10⁸/kg。

4. CD34⁺细胞及MNC计数方法:通过血细胞计数仪测定采集物及外周血WBC,血涂片进行采集物白细胞分类,流式细胞术检测CD34⁺细胞百分比(ISHAGE方法)^[7]。CD34⁺细胞数(×10⁶/kg)=[采集物WBC(×10⁹/L)×采集物体积(L)×CD34⁺细胞百分比×10]/患者体重(kg)。采集物MNC数(×10⁸/kg)=[采集物WBC(×10⁹/L)×采集物体积(L)×采集物中MNC百分比×10]/患者体重(kg),其中采集物中MNC百分比=1-采集物血涂片分叶核细胞百分比。

5. auto-HSCT预处理方案及植入标准:美法仑200 mg/m²分2 d用,于-3 d开始,自+6 d起予G-CSF(5 μg/kg),直至细胞植入,美法仑剂量根据患者肌酐清除率水平调整。植入标准:ANC连续3 d≥0.5×10⁹/L为粒细胞植活;PLT≥20×10⁹/L连续7 d且脱离血小板输注为血小板植活。

6. 定义、疗效及安全性评估:高危细胞遗传学指间期荧光原位杂交检出del(17p)、t(4;14)、t(14;16)^[3]。MM疗效评估参照《中国多发性骨髓瘤诊疗指南(2020年修订)》^[3],淀粉样变性及其肾脏意义的单克隆免疫球蛋白沉积病(MGRS)疗效评估参照美国NCCN发布的系统性轻链型淀粉样变性的临床实践指南(2020版)。不良反应参照CTCAE5.0版分级标准,普乐沙福不良反应统计采取问卷调查形式。

7. 统计学处理:采用SPSS 25.0软件进行描述性统计分析。

结 果

1. 基线结果:接受G-CSF与普乐沙福动员的浆细胞疾病患者共49例,其中MM 39例(79.6%),淀粉样变性8例(16.3%),MGRS 2例(4.1%)。在8例淀粉样变性患者中,累及心脏、肾脏者3例(37.5%),累及软组织、心脏者1例(12.5%),累及肾脏、皮肤者1例(12.5%),单独累及肾脏者3例(37.5%)。正常核型38例(77.6%),复杂核型11例(22.4%)。在39例MM患者中,IgG型17例(43.6%),IgA型13例(33.3%),轻链型5例(12.8%),其他类型4例(10.3%)。在10例淀粉样变性和MGRS患者中, λ 轻链型6例(60.6%), κ 轻链型3例(30.0%),重轻链型1例(10.0%)。39例MM患者中ISS分期I、II、III期患者分别为17例(43.6%)、8例(20.5%)、14例(35.9%);R-ISS分期I、II、III期患者分别为11例(28.2%)、20例(51.3%)、7例(17.9%),1例(2.6%)患者不详。8例淀粉样变性患者中Mayo 2012分期I、II、III期患者分别为2例(25%)、5例(62.5%)、1例(12.5%),其他内容详见表1。

2. 采集结果:中位采集次数1(1~3)次,中位采集天数2(1~3)d。既往采集失败患者7例(14.3%),其中5例(10.2%)既往动员方案为化疗联合G-CSF,2例(4.1%)既往动员方案为G-CSF+普乐沙福。49例患者予G-CSF联合普乐沙福动员后,一次采集成功者47例(95.9%)(表2),累计采集两次成功率为100%。两次采集的2例患者肾功能正常,采集天数分别为2、3d,普乐沙福分别使用1、2次,CD34⁺细胞采集量分别为 $3.2 \times 10^6/\text{kg}$ 、 $5.3 \times 10^6/\text{kg}$,MNC采集量分别为 $15.5 \times 10^8/\text{kg}$ 、 $21.5 \times 10^8/\text{kg}$ 。

采集当天对9例患者进行了采集前外周血CD34⁺细胞计数,中位CD34⁺细胞数18.0(9.7~47.0)/ μl ,外周血CD34⁺细胞 $<20/\mu\text{l}$ 患者5例(55.6%),其中有2例患者当天采集细胞未达标,需第2天继续采集, $>20/\mu\text{l}$ 的患者均在第1天完成采集目标。

3. 肾功能不全患者的采集结果:在16例肾功能不全的患者中,5例(31.3%)患者第1天采集成功,8例(50%)需要第2天采集,3例(18.8%)需要第3天采集,3例患者的估算肾小球滤过率(eGFR)水平分别为12、62、86 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。

4. 造血重建:共37例患者行auto-HSCT,其中MM患者33例(89.2%),淀粉样变性3例(8.1%),

MGRS 1例(2.7%)。为诊断至移植的中位时间9(4~27)个月,中位粒细胞植活时间为11(8~13)d,中位血小板植活时间为11(9~26)d。

表1 49例应用普乐沙福联合G-CSF动员自体造血干细胞的浆细胞疾病患者采集前临床特征

临床特征	MM (39例)	淀粉样变性(8例)/ MGRS(2例)
年龄[岁,M(范围)]	55(32~68)	57(44~66)
性别[男/女,例(%)]	26(66.7)/13(33.3)	6(60)/4(40)
采集前治疗线数[例(%)]		
一线	33(84.6)	10(100)
二线	4(10.3)	0
三线	2(5.1)	0
疗程[M(范围)]	3(3~10)	4(1~6)
采集前疗效[例(%)]		
完全缓解	10(25.6)	2(20.0)
非常好的部分缓解	8(20.5)	1(10.0)
部分缓解	13(33.3)	1(10.0)
疾病稳定	8(20.5)	6(60.0)
eGFR[$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,例(%)]		
>90	29(74.4)	4(40.0)
60~90	5(12.8)	2(20.0)
30~60	0	3(30.0)
<30	5(12.8)	1(10.0)
干细胞采集前化疗时间 [月,M(范围)]	5(3~17)	6.5(4~19)

注:MM:多发性骨髓瘤;MGRS:肾脏意义的单克隆免疫球蛋白沉积病;eGFR:估算肾小球滤过率

5. 不良反应分析:共43例患者收回调查问卷,不良反应症状通过CTCAE5.0评估级别,均 ≤ 2 级。发生率 $>20\%$ 的不良反应主要有乏力、失眠、腹痛、腹泻、头晕、关节痛;在严重肾功能不全的患者中,主要不良反应依次为乏力、头晕、关节痛、腹胀、水肿,具体见表3。

讨 论

干细胞动员是auto-HSCT成功的关键。临床上动员多采用化疗联合造血生长因子或单独使用造血生长因子。化疗后正常血细胞受到破坏,骨髓抑制,最终导致反馈性造血增生^[8]。抑制解除后的骨髓造血系统对动员剂的反应大大增强,此时使用G-CSF^[9-10]。提高CD34⁺细胞计数不仅能缩短auto-HSCT后造血重建时间,获得可靠的小血小板长期植入,而且能使患者获得更好的长期总生存(OS)^[11]。因此获得足够数量的CD34⁺细胞在

表 2 不同肾功能一次采集成功的 47 例浆细胞疾病患者自体造血干细胞采集结果

参数	总体(47例)	eGFR≥90 ml·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² (31例)	eGFR < 90 ml·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² (16例)
年龄[岁, M(范围)]	55(32~68)	54(32~68)	56.5(47~65)
性别[男/女, 例(%)]	28(61.4)/19(38.6)	19(61.3)/12(38.7)	9(56.3)/7(43.8)
治疗线数[例(%)]			
一线	42(89.4)	28(90.3)	14(87.5)
二线	3(6.4)	1(3.2)	2(12.5)
三线	2(4.3)	2(6.5)	0
采集天数[d, M(范围)]	2(1~3)	2(1~3)	2(1~3)
普乐沙福使用次数[次, M(范围)]	1(1~3)	1(1~2)	1(1~3)
采集细胞量			
CD34 ⁺ 细胞[×10 ⁶ /kg, M(范围)]	4.0(2.0~15.0)	3.9(2.0~15.0)	4.2(2.1~6.5)
单个核细胞[×10 ⁸ /kg, M(范围)]	12.7(6.0~50.9)	13.4(6.0~50.9)	11.9(7.1~18.8)
第1天采集量			
CD34 ⁺ 细胞[×10 ⁶ /kg, M(范围)]	2.6(0.7~8.9)	2.6(0.7~8.9)	2.5(0.9~6.5)
单个核细胞[×10 ⁸ /kg, M(范围)]	8.8(3.6~26.0)	9.0(3.6~26.0)	8.7(4.0~13.1)
需第2天采集[例(%)]	29(61.7)	21(67.7)	8(50.0)
第2天采集量			
CD34 ⁺ 细胞[×10 ⁶ /kg, M(范围)]	2.4(0.8~8.2)	2.6(0.8~8.2)	2.0(0.8~3.4)
单个核细胞[×10 ⁸ /kg, M(范围)]	5.8(3.2~26.2)	6.5(3.2~26.2)	5.2(3.4~10.4)
需第3天采集[例(%)]	10(21.3)	6(19.4)	3(18.8)
第3天采集量			
CD34 ⁺ 细胞[×10 ⁶ /kg, M(范围)]	1.0(0.4~2.2)	0.9(0.4~2.2)	1.0(0.5~1.2)
单个核细胞[×10 ⁸ /kg, M(范围)]	4.2(2.7~8.3)	5.6(2.9~8.3)	2.7(2.0~4.4)

注: *eGFR: 估算肾小球滤过率

表 3 不同程度肾功能不全患者应用普乐沙福后不良反应发生情况[例(%)]

不良反应	总体(43例)	估算肾小球滤过率(ml·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)			
		≥90(28例)	60~<90(6例)	30~<60(3例)	<30(6例)
注射相关局部反应 ^a	6(14.0)	2(7.1)	1(16.7)	1(33.3)	2(33.3)
乏力	14(32.6)	10(35.7)	1(16.7)	1(33.3)	2(33.3)
失眠	13(30.2)	7(25.0)	4(66.7)	1(33.3)	1(16.7)
腹痛	11(25.6)	2(7.1)	1(16.7)	0(0)	0(0)
腹泻	11(25.6)	7(25.0)	3(50.0)	0(0)	1(16.7)
头晕	9(20.9)	8(28.6)	0(0)	1(33.3)	2(33.3)
关节痛	9(20.9)	7(25.0)	0(0)	0(0)	2(33.3)
恶心	8(18.6)	6(21.4)	0(0)	1(33.3)	1(16.7)
腹胀	7(16.3)	3(10.7)	1(16.7)	1(33.3)	2(33.3)
气促不伴血氧饱和度下降	7(16.3)	6(21.4)	0(0)	0(0)	1(16.7)
水肿	5(11.7)	3(10.7)	0(0)	0(0)	2(33.3)
皮疹	3(7.0)	1(3.6)	0(0)	1(33.3)	1(16.7)
头痛	2(4.7)	2(7.1)	0(0)	0(0)	0
体温轻度升高(≤38℃)	1(2.3)	0(0)	1(16.7)	0(0)	0

注: ^a注射相关局部反应: 在普乐沙福注射后 24 h 内出现药物注射部位疼痛、红肿、瘙痒、瘀斑、硬结、麻木或皮疹

auto-HSCT 中尤为重要。然而 5%~40% 的 MM 患者会因年龄、疾病状态(部分缓解以下)、使用烷化剂、使用来那度胺、泊马度胺、动员前化疗疗程数

多、骨盆放疗等因素面临造血干细胞动员失败。

CXCR4 拮抗剂能使干细胞从骨髓中释放到外周血, 目前已有的药物有普乐沙福、POL6326、

BKT140、TG-0054等。2015年普乐沙福在欧美已获批上市,与G-CSF联合用于非霍奇金淋巴瘤(NHL)和MM自体造血干细胞的动员。普乐沙福不仅动员CD34⁺细胞,还可增加NK细胞、T细胞、B细胞、树突状细胞及原始CD34⁺细胞数,能用于有动员失败高危因素、低CD34⁺细胞数、第1天采集失败的患者^[12]。

2019年普乐沙福在中国上市,但其批准适应证为与G-CSF联合用于NHL的造血干细胞动员。而对于浆细胞疾病患者的动员采集,尤其对于肾功能不全的浆细胞疾病患者是否依然安全有效,目前国内尚无报道。我中心对39例MM、8例淀粉样变性及2例MGRS患者的动员采集数据表明,普乐沙福用于浆细胞疾病患者干细胞采集的动员是安全有效的,49例患者全部采集成功,其中一次采集成功率达86.3%,中位采集天数2d,即使对于肾功能不全的患者或既往采集失败的患者,成功率也较高,且非血液学不良反应轻微,无3级以上非血液学不良反应,eGFR < 30 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²的患者也能较好耐受,白细胞或血小板中位植活时间不受影响,与既往我中心数据相似。

DiPersio等^[13]报道的Ⅲ期临床研究表明:G-CSF+普乐沙福较G-CSF+安慰剂组显著增加了目标干细胞收集的成功率(71.6%对34.4%),第一天中位采集量分别为7.01×10⁶/kg和2.29×10⁶/kg,第二天中位采集量分别为4.02×10⁶/kg和1.78×10⁶/kg;两组白细胞中位植活时间均为11d,血小板中位植活时间均为18d,与我中心此次数据相似。Russell等^[14]及Kim等^[15]的研究也说明普乐沙福用于自体造血干细胞的动员采集从某种程度上提高了干细胞采集的安全性和有效性,降低了感染等风险,提高了采集者对药物的耐受性。还有研究表明G-CSF联合普乐沙福作为动员方案对患者5年OS期无影响^[16]。

普乐沙福的不良反应在注射后1h内发生,主要为1~2级胃肠道反应及注射部位局部反应,有5%的患者发生3级不良事件,包括注射部位反应(1%)、WBC升高(1%)、低镁血症(1%)、MM复发(1%)和心肌梗死(1%),其纳入的患者中包括血肌酐≤2.2 mg/dl者^[14]。我们此次分析的不良反应均≤2级,并且分析了肾功能不全的患者注射后的不良反应,但是普乐沙福相关头痛、关节痛、头晕等不良反应易受多种因素影响,例如G-CSF注射后也有此类不良反应,因此有混杂因素存在。与化疗动员相

比无感染风险,患者生活质量高,采集时间易安排。

与传统化疗作为动员采集方案相比,普乐沙福费用昂贵,部分患者经济负担较重,因此有学者提出根据采集前外周血CD34⁺细胞数选择合适时机注射普乐沙福,在一定程度上能够减少费用,最小需要量与最佳采集量的成功率达97.2%和84.6%^[17]。国外有文献推荐自体动员外周血CD34⁺细胞≥20/μl或≥15/μl时为采集预测阈值^[18-20],若采集当天CD34⁺细胞数≥20/μl,本次采集成功的概率高。我们对9例患者采集当天外周血CD34⁺细胞数做了分析,在5例未达20/μl的患者中,仅有2例患者需要第2天继续采集,并不能很好地预测当天能否采集成功,分析原因可能与病例数少相关,还有待进一步扩大样本量证实或找出适合中国浆细胞疾病患者的预测阈值。

由于CXCR4下降可能导致髓外复发,因此是否造成复发是大家关注的焦点之一,非常有限的数表明,MM和NHL患者经G-CSF联合普乐沙福动员后外周血肿瘤细胞较单纯G-CSF动员无明显增加^[21-23],不会引起复发。我中心的病例由于目前随访时间短,尚不能观察到其对复发及OS的影响。

本次研究显示对于浆细胞疾病患者的自体造血干细胞动员采集,普乐沙福联合G-CSF显示出良好的动员成功率及安全性,在肾功能不全的患者中依然安全有效。

参考文献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)[J].中华内科杂志,2017,56(11):866-870. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.021.
- [2] Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance[J]. Kidney Int, 2015, 87(4):698-711. DOI: 10.1038/ki.2014.408.
- [3] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)[J].中华内科杂志,2020,59(5):341-346. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200304-00179.
- [4] Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group[J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(1):45-59. DOI: 10.1038/s41581-018-0077-4.
- [5] Gertz MA, Wolf RC, Micallef IN, et al. Clinical impact and resource utilization after stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma and lymphoma[J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45(9):1396-1403. DOI: 10.1038/

- bmt.2009.370.
- [6] Duong HK, Savani BN, Copelan E, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(9):1262-1273. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.05.003.
- [7] Sutherland DR, Keating A, Nayar R, et al. Sensitive detection and enumeration of CD34+ cells in peripheral and cord blood by flow cytometry [J]. *Exp Hematol*, 1994, 22(10):1003-1010.
- [8] 马芳, 胡春宏. 外周血造血干细胞动员机制研究进展 [J]. *国外医学(肿瘤学分册)*, 2003, 30(2):152-155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2003.02.024.
- [9] 李凤虎, 孙志强, 王季石. 化疗加粒细胞集落刺激因子动员外周造血干细胞6例 [J]. *贵阳医学院学报*, 2008, 33(1):103-104. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2707.2008.01.039.
- [10] Wright DE, Cheshier SH, Wagers AJ, et al. Cyclophosphamide/granulocyte colony-stimulating factor causes selective mobilization of bone marrow hematopoietic stem cells into the blood after M phase of the cell cycle [J]. *Blood*, 2001, 97(8):2278-2285. DOI: 10.1182/blood.v97.8.2278.
- [11] Stiff PJ, Micallef I, Nademanee AP, et al. Transplanted CD34(+) cell dose is associated with long-term platelet count recovery following autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(8):1146-1153. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.11.021.
- [12] Fricker SP. Physiology and pharmacology of plerixafor [J]. *Transfus Med Hemother*, 2013, 40(4):237-245. DOI: 10.1159/000354132.
- [13] DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma [J]. *Blood*, 2009, 113(23):5720-5726. DOI: 10.1182/blood-2008-08-174946.
- [14] Russell N, Douglas K, Ho AD, et al. Plerixafor and granulocyte colony-stimulating factor for first-line steady-state autologous peripheral blood stem cell mobilization in lymphoma and multiple myeloma: results of the prospective PREDICT trial [J]. *Haematologica*, 2013, 98(2):172-178. DOI: 10.3324/haematol.2012.071456.
- [15] Kim JS, Yoon DH, Park S, et al. Prognostic factors for re-mobilization using plerixafor and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with malignant lymphoma or multiple myeloma previously failing mobilization with G-CSF with or without chemotherapy: the Korean multicenter retrospective study [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(4):603-611. DOI: 10.1007/s00277-016-2589-y.
- [16] Micallef IN, Stiff PJ, Nademanee AP, et al. Plerixafor Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Patients with Non-Hodgkin Lymphoma and Multiple Myeloma: Long-Term Follow-Up Report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(6):1187-1195. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.01.039.
- [17] Milone G, Martino M, Leotta S, et al. Cost-effectiveness of on-demand plerixafor added to chemotherapy and granulocyte-colony stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization in multiple myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(1):42-48. DOI: 10.1080/10428194.2017.1324161.
- [18] Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, et al. Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process [J]. *Transfusion*, 2012, 52(4):893-905. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03385.x.
- [19] Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells—definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(4):490-499. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.11.012.
- [20] Douglas KW, Gilleece M, Hayden P, et al. UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous peripheral blood stem cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy [J]. *J Clin Apher*, 2018, 33(1):46-59. DOI: 10.1002/jca.21563.
- [21] DiPersio JF, Ho AD, Hanrahan J, et al. Relevance and clinical implications of tumor cell mobilization in the autologous transplant setting [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(7):943-955. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.10.018.
- [22] Fruehauf S, Ehninger G, Hübel K, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells for autologous transplant in non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients by plerixafor and G-CSF and detection of tumor cell mobilization by PCR in multiple myeloma patients [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(2):269-275. DOI: 10.1038/bmt.2009.142.
- [23] Tricot G, Cottler-Fox MH, Calandra G. Safety and efficacy assessment of plerixafor in patients with multiple myeloma proven or predicted to be poor mobilizers, including assessment of tumor cell mobilization [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(1):63-68. DOI: 10.1038/bmt.2009.130.

(收稿日期:2020-08-13)

(本文编辑:律琦)