

自体造血干细胞动员的研究进展

陈欢 刘开彦

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, 造血干细胞移植北京市重点实验室, 北京 100044

通信作者: 刘开彦, Email: liukaiyan@medmail.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.021

Advances in mobilization of autologous hematopoietic stem cells

Chen Huan, Liu Kaiyan

Peking University People's Hospital, Peking University Institution of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China

Corresponding author: Liu Kaiyan, Email: liukaiyan@medmail.com.cn

自体造血干细胞移植(auto-HSCT)具有造血功能重建和免疫功能恢复迅速、并发症和相关死亡率低等显著临床优势,已成为高度侵袭性、复发/难治性非霍奇金淋巴瘤(NHL)和多发性骨髓瘤(MM)患者的常规治疗选择^[1-2]。外周血干细胞(PBSC)获取便利,免于骨髓穿刺和麻醉,且有造血功能重建快、患者生活质量较好和降低成本等优势,已成为auto-HSCT的主要干细胞来源^[3]。2012年全球移植数据显示,在36 220例auto-HSCT中,99%为PBSC移植^[4]。auto-HSCT成功的关键是PBSC的数量和质量,但是正常人PBSC含量很低^[5],动员骨髓中的干细胞迁移至外周血,提高PBSC浓度是进行auto-HSCT的关键。目前我国临床常用的动员方案包括大剂量化疗、单用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、G-CSF联合化疗,此外尚有许多临床研究仍在进行中。

一、干细胞动员的主要调控机制

造血干细胞动员是指造血干细胞从骨髓释放到外周血中的过程。干细胞通过细胞表面广泛表达的黏附分子与骨髓基质细胞表达的配体之间的相互作用而固定于骨髓微环境中,抑制干细胞与基质细胞中黏附分子-配体的相互作用,可提高PBSC动员效果^[6]。目前认为,CXC族趋化因子受体4(CXCR4)广泛表达于干细胞表面,在干细胞归巢机制中,基质细胞衍生因子-1(SDF-1)/CXCR4信号可上调延迟抗原4(VLA-4)等多种黏附分子,进而促进干细胞归巢并定植于造血微环境中。研究证实,血管细胞黏附分子1(VCAM-1)/VLA-4和SDF-1/CXCR4是维持干细胞存在于骨髓的核心环节,干扰这两条通路可有效引发PBSC动员^[7-8]。因此,以黏附分子和趋化因子为靶点动员PBSC的研究倍受关注。

二、干细胞动员与移植预后的相关性

CD34⁺细胞是造血干细胞的特征性标志之一,临床广泛用于筛选、计数造血干细胞,其数量是auto-HSCT后干细胞植入动力学的重要预测指标。采集足量CD34⁺细胞是

auto-HSCT的关键。临床研究证实,移植后造血重建时间与CD34⁺细胞输注数量明显相关。尽管尚未发现影响造血重建的CD34⁺细胞数的绝对阈值^[9],但国内外学者大多认为输注CD34⁺细胞数 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ 是进行单次auto-HSCT的达标界值,可保证大部分患者的干细胞植入^[10]。提高CD34⁺细胞输注数量不仅能缩短auto-HSCT后中性粒细胞、血小板的植入时间,获得血小板长期稳定的植入,还可能延长患者的总生存(OS)期^[11]。输注CD34⁺细胞数 $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ 的患者,中性粒细胞和血小板恢复更快,植入时间明显缩短,且很少存在患者间的差异。因此,美国血液和骨髓移植学会(ASBMT)推荐自体造血干细胞采集的最佳目标是CD34⁺细胞 $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ ^[9]。

三、动员不良及其危险因素

多数中心将PBSC动员“达标”定义为在4 d或更短时间内CD34⁺细胞采集量 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ ，“最佳”动员定义为4 d或更短时间内CD34⁺细胞采集量达 $5 \times 10^6/\text{kg}$ 。采用目前常用的PBSC动员方案,5%~46%的患者不能采集到足量的CD34⁺细胞^[12]。

(一)动员不良的定义

动员不良通常是指CD34⁺细胞数未能达到最低 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 的目标水平。开始进行采集时外周血CD34⁺细胞计数过低(多数研究中心定义为 $< 10 \times 10^6/\text{L}$)的患者,或需要进行3~5次采集才能收集到至少 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 的CD34⁺细胞的患者也称为动员不良患者^[13]。意大利干细胞移植组织(GITMO)提出了NHL和MM患者动员不良的标准:①经充分动员(单用G-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 动员6 d或化疗后使用G-CSF $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 动员20 d)外周血循环CD34⁺细胞峰值 $< 20 \times 10^6/\text{L}$;②在 ≤ 3 次采集,这两种方案动员的CD34⁺细胞数 $< 2 \times 10^6/\text{kg}$ 。可能动员不良定义为:患者至少具备以下一项主要标准或两项次要标准^[14]。主要标准:①之前采集失败,未另行说明;②之前接受过广泛的骨髓组织放疗;③之前接受过美法仑、氟达拉滨或

其他可能影响干细胞动员的足疗程化疗。次要标准:①晚期疾病(之前至少接受过二线化疗);②难治性疾病;③动员期间广泛的骨髓侵犯;④动员期间骨髓细胞构成率 $< 30\%$;⑤年龄 > 65 岁。

(二)动员不良的危害

动员采集的 CD34⁺ 细胞数不达标,会导致患者无法接受后续 auto-HSCT,影响治疗进程。临床研究已证实干细胞动员不良与患者生存不佳相关。Moreb 等^[15] 研究显示,动员不良与 MM 患者的无进展生存(PFS)期和 OS 期缩短显著相关,可引起疾病的进一步进展和预后不良。若首次动员未能实现最佳动员,可能会出现再次动员失败,无法成功进行移植。Gertz 等^[16] 在霍奇金淋巴瘤(HL)、NHL 和 MM 患者中开展的研究发现,首次动员不良的 MM 和 NHL 患者再次动员的失败率分别为 36%、15%,且 G-CSF 和抗生素使用增加,后续化疗动员、输血和采集次数增加,住院更频繁,治疗总成本也相应增加。

(三)动员不良的危险因素

1. 患者相关因素:有研究表明,年龄大于 60 岁患者的 PBSC 动员效果明显下降^[17]。这可能是由于老年患者的骨髓储备相对较差,化疗后骨髓造血恢复慢。但也有报道排除了干细胞动员失败与年龄相关^[18]。

性别对 PBSC 动员采集是否有影响也存在争议。Micallef 等^[19] 发现男性 NHL 患者的干细胞动员采集效果优于女性。但同时也有报道发现性别对 PBSC 动员采集并无显著影响^[20]。

此外,原发疾病也是可能的影响因素。Donmez 等^[21] 进行的回顾性分析中 16.4% 的患者确认为动员不良,淋巴瘤是可能影响干细胞动员的风险因素($OR = 6.02, P = 0.001$)。Ozkurt 等^[22] 研究也显示淋巴瘤患者中动员不良的发生率较高($P < 0.001$)。但是,Wuchter 等^[10] 研究报告了相反的结果,研究显示 NHL 和 MM 患者动员不良的发生率没有差异。

2. 治疗相关因素:预测 NHL 和 MM 患者动员不良,既往化疗周期和化疗药物(如烷化剂)相比年龄、性别更有影响力^[10]。研究表明,患者病程越长、接受的化疗次数越多,干细胞动员采集失败率越高^[19];而既往标准化疗时间 ≤ 12 个月($P < 0.0001$)则有利于 CD34⁺ 细胞动员数量增加^[23]。化疗药物(如沙利度胺、来那度胺和硼替佐米)不会影响 PBSC 质量,但可能对干细胞动员和采集数量有不同程度的影响^[24],有研究建议在初始治疗的前 4 个周期内采集干细胞,可将影响降至最低^[25-26]。Kurnaz 及 Kaynar^[27] 研究证实既往使用氟达拉滨可能损伤干细胞,使得干细胞动员采集失败率升高。

除外化疗因素,Pozotrigio 等^[28] 发现 MM 患者中,单用 G-CSF 的动员方案也是动员失败的相关因素之一($P < 0.0001$),动员失败率达 33%。

3. 骨髓相关因素:广泛的骨髓侵犯和外周血 CD34⁺ 细胞数量、基线血小板减少也可能影响干细胞动员。Kuittinen 等^[29] 在单因素分析中发现 NHL 患者动员失败相关因素包括诊断时或动员前出现骨髓侵犯、动员前血小板水平偏低

(P 值均为 0.001);但多因素分析时,动员前出现骨髓侵犯这一因素被排除。Akhtar 等^[30] 也发现 NHL 患者中,血小板计数较多提示 PBSC 采集较多,但骨髓侵犯不影响采集结果。Rossi 等^[18] 多变量分析显示,CD34⁺ 细胞较少、CD34⁺ 细胞数量/WBC 比值较低、非铂类化疗药物的使用是淋巴瘤患者动员失败独立预测因素。

四、动员不良的预防和治疗研究进展

借助适宜的动员方案提高动员效率,动员不良有机会转变为“动员良好”或“适合采集”。最佳动员策略,要求采集达标数量的干细胞,尽量减少采集次数和费用,并避免动员相关并发症^[2]。由于传统动员策略的失败率较高,预防动员失败应优先考虑。采集前可根据外周血循环 CD34⁺ 细胞数识别和预测动员不良者,在首次动员时采用新型动员剂预防动员失败,降低传统动员策略中可能出现的高失败率^[2]。

(一)传统动员方案

传统采用 G-CSF 单药或联合化疗进行 PBSC 动员。但是单用 G-CSF 动员失败率较高,据报道标准剂量的 G-CSF ($5 \sim 16 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 一线动员的失败率高达 38%^[2]。尽管有研究支持联合方案的动员结果较好,可能改变来那度胺对动员的不利影响^[28],治疗后 2 d 采集到的 CD34⁺ 细胞较多,采集到 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ 的 CD34⁺ 细胞的患者比例较高^[31]。Wood 等^[32] 观察到,NHL 患者采用依托泊苷联合 G-CSF 进行动员的成功率为 94%,2 d 内 CD34⁺ 细胞 $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ 的患者占 57%。但是,环磷酰胺等化疗药物可能损伤骨髓基质,造成移植后粒系及巨核系造血重建延迟^[33]。此外,化疗风险较大、化疗并发症高发、住院输血次数增加、治疗成本增加,且不会改善 PFS 和 OS,这些在研究中也探讨了。因而,研究和寻找新型干细胞动员剂和动员方案具有重要的临床意义。

(二)新型动员方案

2008 年开始,先后在美国、欧洲和中国获批的普乐沙福(plerixafor)作为新一代动员药物,是趋化因子受体(CXCR4)的拮抗剂,通过破坏基质 SDF-1/CXCR4 之间的相互作用,增强 G-CSF 动员干细胞的能力。Cooper 等^[34] 研究中 MM 和淋巴瘤(包括 NHL 和 HL)患者的干细胞动员成功率为 97.5%,其中 41.5% 的患者接受了普乐沙福动员。10% 的患者由于存在动员不良的高危因素,因此按计划对这些患者预防性给予 G-CSF 联合普乐沙福动员。应用单剂普乐沙福后,MM 和淋巴瘤两组患者中动员出最低 CD34⁺ 细胞数($2 \times 10^6/\text{kg}$)的患者比例分别为 85% 和 55%,CD34⁺ 细胞数 $> 5 \times 10^6/\text{kg}$ 的患者比例分别为 51%、15%。研究认为普乐沙福联合 G-CSF 在单用 G-CSF 动员欠佳或化疗联合 G-CSF 动员失败时有较好的预防和治疗价值。

一项多中心、双盲、随机对照 III 期临床试验比较了单用 G-CSF 与 G-CSF 联合普乐沙福动员 MM 患者的效果,主要终点是在 ≤ 2 次采集中 CD34⁺ 细胞 $\geq 6 \times 10^6/\text{kg}$ 的患者百分比。结果显示,普乐沙福组有 54% 的患者一次采集即达到目标值,而安慰剂组有 56% 的患者需 4 次采集才达到目标值。普乐沙福组获得的 CD34⁺ 细胞数及采集次数均优于 G-CSF 组。

普乐沙福相关的不良反应主要为腹泻、恶心和注射部位红斑,患者耐受性良好^[35]。

进一步联合化疗的研究中,Shaughnessy等^[36]在一项回顾性研究中对环磷酰胺联合G-CSF与普乐沙福联合G-CSF进行了比较,CD34⁺细胞数($\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$)和植入动力学无显著差异;但是,CD34⁺细胞 $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ 的患者中,普乐沙福联合G-CSF组明显较高(94%对76%, $P=0.04$)。Dugan等^[37]将普乐沙福加入NHL和MM患者的化疗动员方案中,发现普乐沙福可加速CD34⁺细胞的动员,CD34⁺细胞量增加了2倍。Attolico等^[38]在预测为动员不良的NHL和MM患者的化疗和G-CSF动员方案中加入普乐沙福后,外周血CD34⁺细胞中位数相对于基线水平增加了4倍,且未见严重不良事件。目前,普乐沙福联合化疗和G-CSF动员方案的数据有限,作为新的动员策略值得在前瞻性研究中进一步评估^[13]。

普乐沙福由于价格高昂,常被考虑作为挽救动员方案。但是,Kim等^[39]以CD34⁺细胞目标值($5 \sim 10$) $\times 10^6/\text{kg}$,比较了普乐沙福联合G-CSF与单用G-CSF的总成本。结果显示,普乐沙福的干细胞动员量高于对照组($16.1 \times 10^6/\text{kg}$ 对 $8.4 \times 10^6/\text{kg}$, $P=0.0007$),且采集次数更少($P=0.0001$)。作为前期动员方案,与单用G-CSF相比,虽然普乐沙福联合G-CSF的单纯药物成本较高,但综合考虑血制品及采集费用之后,两组患者的住院总费用相当,因此从药物经济学角度,普乐沙福作为前期动员方案并无实质性影响。Shaughnessy等^[36]研究得出有相似结果,环磷酰胺加G-CSF与普乐沙福联合G-CSF动员方案的总费用相近,而且因为更多普乐沙福联合G-CSF动员患者在早期即达到CD34⁺细胞目标值,患者住院时间、输血量 and G-CSF 剂量相应减少。

ASBMT对预防动员不良给出的建议是:动员目标应将总体动员失败率降至5%以下,以减少动员相关并发症的发生,优化资源利用;基于对CD34⁺细胞的监测,预防性使用普乐沙福进行动员虽然尚缺乏Ⅲ期临床研究数据,但可能预防动员失败;普乐沙福联合G-CSF进行前期稳态动员是防止再次动员的可靠策略^[2]。

对于首次动员失败或CD34⁺细胞动员数量不理想的情况下,再次动员是一个合理的选择。Pusic等^[40]在一项单中心回顾性研究中发现,对首次动员失败的NHL、HL和MM患者主要使用G-CSF进行再次动员(占90%),仅23%的患者CD34⁺细胞达到 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ 。单用G-CSF、化疗联合G-CSF再次动员的失败率分别为81.6%、73.5%,而G-CSF联合普乐沙福再次动员的失败率仅为27.8%($P<0.001$)。Demirer等^[41]将大剂量G-CSF($16 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)用作再次动员策略时,虽然增加了CD34⁺细胞量,但不良反应和成本也同时增加。因此,仅使用G-CSF的再次动员策略已不能有效增加动员不良患者的干细胞产量。对于单用G-CSF动员失败的患者,再采用化疗联合G-CSF,同样也存在失败率高、毒性和成本增加的问题。

有报道显示,约三分之二动员失败的患者接受普乐沙福联合G-CSF再次动员,可采集到足量干细胞。Tekgündüz

等^[42]在既往接受过G-CSF或G-CSF联合化疗动员失败的NHL和MM患者中评价了普乐沙福联合G-CSF再次动员的效果:70%的患者采集到的CD34⁺细胞 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$,80%的患者能进行auto-HSCT。普乐沙福对干细胞动员失败患者可以有效再次动员。

氟达拉滨和来那度胺分别为NHL和MM的一线治疗药物,但可能对干细胞动员产生不利影响,也有研究评估了普乐沙福对使用这类药物患者的再次动员作用。Malard等^[43]对接受氟达拉滨治疗的NHL患者和接受来那度胺治疗的MM患者在首次动员失败后,采用普乐沙福联合G-CSF方案进行再次动员。结果显示,58%的NHL患者和69%的MM患者CD34⁺细胞 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$,达到 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ 的中位时间均为2 d。

ASBMT对再次动员的建议:不应单用G-CSF进行再次动员;前期未采用普乐沙福的动员失败者,应将普乐沙福纳入再次动员方案中,再动员方案包括普乐沙福联合G-CSF或化疗联合普乐沙福和G-CSF,普乐沙福加入化疗的动员方案需进一步的前瞻性研究和探索。对于单用G-CSF动员失败的患者,化疗为可接受的再次动员策略^[2]。

五、展望

动员不良和动员失败是NHL和MM患者接受auto-HSCT治疗面临的重要问题。高失败率使患者延误最佳治疗时机,再次动员增加患者疾病进展风险和资源消耗,因此,预防动员不良以及干细胞动员方案的进一步完善至关重要。临床正积极探索新的动员方案,期望为患者提供更有利的干细胞动员策略。普乐沙福的应用标志着干细胞动员领域的重大进展,作为一种新型动员剂,已有大量研究数据证实其有效性、安全性和药物经济学价值。此外,由于传统治疗方法对干细胞和骨髓微环境的损害,少数患者即使在动员策略中增加普乐沙福这类新型动员剂仍然难以动员出足量干细胞,因此骨髓微环境和干细胞迁移机制也值得进一步研究。总之,临床仍需要不断地总结和探索可能影响干细胞动员采集的因素,调整前期治疗策略,尽量避免动员失败因素或识别动员采集可能失败的人群,并尽可能采用预防性治疗,从而增加动员采集成功率,为患者后续的auto-HSCT提供充足的干细胞数量。

参考文献

- [1] Mohty M, Hübel K, Kröger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49(7): 865-872. DOI: 10.1038/bmt.2014.39.
- [2] Giralt S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(3): 295-308. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013.
- [3] Vellenga E, van Agthoven M, Croockewit AJ, et al. Autologous

- peripheral blood stem cell transplantation in patients with relapsed lymphoma results in accelerated haematopoietic reconstitution, improved quality of life and cost reduction compared with bone marrow transplantation: the Hovon 22 study [J]. *Br J Haematol*, 2001, 114 (2): 319-326. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02926.x.
- [4] Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51 (6): 778-785. DOI: 10.1038/bmt.2016.18.
- [5] Pusic I, DiPersio JF. The use of growth factors in hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14 (20): 1950-1961.
- [6] Mahaseth H, Kaufman J. Optimizing stem cell collection through CXCR4 antagonists [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2012, 4: 611-619.
- [7] Kikuta T, Shimazaki C, Ashihara E, et al. Mobilization of hematopoietic primitive and committed progenitor cells into blood in mice by anti-vascular adhesion molecule-1 antibody alone or in combination with granulocyte colony-stimulating factor [J]. *Exp Hematol*, 2000, 28(3): 311-317.
- [8] Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4 [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3 (7): 687-694. DOI: 10.1038/ni813.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [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] Perseghin P, Terruzzi E, Dassi M, et al. Management of poor peripheral blood stem cell mobilization: incidence, predictive factors, alternative strategies and outcome. A retrospective analysis on 2177 patients from three major Italian institutions [J]. *Transfus Apher Sci*, 2009, 41 (1): 33-37. DOI: 10.1016/j.transci.2009.05.011.
- [13] Ataca Atilla P, Bakanay Ozturk SM, Demirel T. How to manage poor mobilizers for high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation? [J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(2): 190-198. DOI: 10.1016/j.transci.2016.11.005.
- [14] Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(3): 342-351. DOI: 10.1038/bmt.2011.82.
- [15] Moreb JS, Byrne M, Shugarman I, et al. Poor peripheral blood stem cell mobilization affects long-term outcomes in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation [J]. *J Clin Apher*, 2018, 33 (1): 29-37. DOI: 10.1002/jca.21556.
- [16] 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.
- [17] Fietz T, Rieger K, Dimeo F, et al. Stem cell mobilization in multiple myeloma patients: do we need an age-adjusted regimen for the elderly? [J]. *J Clin Apher*, 2004, 19(4): 202-207. DOI: 10.1002/jca.20030.
- [18] Rossi G, Skert C, Morello E, et al. PBSC mobilization in lymphoma patients: analysis of risk factors for collection failure and development of a predictive score based on the kinetics of circulating CD34+ cells and WBC after chemotherapy and G-CSF mobilization [J]. *Hematol Oncol*, 2015, 33 (3): 125-132. DOI: 10.1002/hon.2148.
- [19] Micallef IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, et al. Factors which predict unsuccessful mobilisation of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Hematol J*, 2000, 1 (6): 367-373. DOI: 10.1038/sj/thj/6200061.
- [20] 王国蓉, 陈文明, 李燕郴, 等. 149例多发性骨髓瘤患者自体外周血造血干细胞动员采集的回顾性分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(5): 367-371. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.05.003.
- [21] Donmez A, Yilmaz F, Gokmen N, et al. Risk factors for a poor hematopoietic stem cell mobilization [J]. *Transfus Apher Sci*, 2013, 49(3): 485-488. DOI: 10.1016/j.transci.2013.04.040.
- [22] Ozkurt ZN, Yegin ZA, Suyani E, et al. Factors affecting stem cell mobilization for autologous hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Clin Apher*, 2010, 25 (5): 280-286. DOI: 10.1002/jca.20246.
- [23] Morris CL, Siegel E, Barlogie B, et al. Mobilization of CD34+ cells in elderly patients (≥ 70 years) with multiple myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regimen [J]. *Br J Haematol*, 2003, 120 (3): 413-423. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04107.x.
- [24] Sahin U, Demirel T. Current strategies for the management of autologous peripheral blood stem cell mobilization failures in patients with multiple myeloma [J]. *J Clin Apher*, 2018, 33(3): 357-370. DOI: 10.1002/jca.21591.

- [25] Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens [J]. *Blood*, 2009, 114(9): 1729-1735. DOI: 10.1182/blood-2009-04-205013.
- [26] Cavallo F, Bringhen S, Milone G, et al. Stem cell mobilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma after lenalidomide induction therapy [J]. *Leukemia*, 2011, 25 (10): 1627-1931. DOI: 10.1038/leu.2011.131.
- [27] Kurnaz F, Kaynar L. Peripheral blood stem cell mobilization failure [J]. *Transfus Apher Sci*, 2015, 53(1): 3-7. DOI: 10.1016/j.transci.2015.05.006.
- [28] Pozotrigio M, Adel N, Landau H, et al. Factors impacting stem cell mobilization failure rate and efficiency in multiple myeloma in the era of novel therapies: experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48 (8): 1033-1039. DOI: 10.1038/bmt.2012.281.
- [29] Kuittinen T, Nousiainen T, Halonen P, et al. Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 33 (9): 907-912. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704466.
- [30] Akhtar S, Weshi AE, Rahal M, et al. Factors affecting autologous peripheral blood stem cell collection in patients with relapsed or refractory diffuse large cell lymphoma and Hodgkin lymphoma: a single institution result of 168 patients [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(4): 769-778. DOI: 10.1080/10428190701843213.
- [31] Mahindra A, Bolwell BJ, Rybicki L, et al. Etoposide plus G-CSF priming compared with G-CSF alone in patients with lymphoma improves mobilization without an increased risk of secondary myelodysplasia and leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(2): 231-235. DOI: 10.1038/bmt.2011.73.
- [32] Wood WA, Whitley J, Goyal R, et al. Effectiveness of etoposide chemomobilization in lymphoma patients undergoing auto-SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48 (6): 771-776. DOI: 10.1038/bmt.2012.216.
- [33] Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, et al. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 43 (8): 619-625. DOI: 10.1038/bmt.2008.369.
- [34] Cooper DL, Medoff E, Patel N, et al. Autologous stem cell mobilization in the age of plerixafor [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16 (7): 411-416. DOI: 10.1016/j.clml.2016.04.007.
- [35] 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.
- [36] Shaughnessy P, Islas-Ohlmayer M, Murphy J, et al. Cost and clinical analysis of autologous hematopoietic stem cell mobilization with G-CSF and plerixafor compared to G-CSF and cyclophosphamide [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(5): 729-736. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.08.018.
- [37] Dugan MJ, Maziarz RT, Bensinger WI, et al. Safety and preliminary efficacy of plerixafor (Mozobil) in combination with chemotherapy and G-CSF: an open-label, multicenter, exploratory trial in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma undergoing stem cell mobilization [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45 (1): 39-47. DOI: 10.1038/bmt.2009.119.
- [38] Attolico I, Pavone V, Ostuni A, et al. Plerixafor added to chemotherapy plus G-CSF is safe and allows adequate PBSC collection in predicted poor mobilizer patients with multiple myeloma or lymphoma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(2): 241-249. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.07.014.
- [39] Kim SS, Renteria AS, Steinberg A, et al. Pharmacoeconomic impact of up-front use of plerixafor for autologous stem cell mobilization in patients with multiple myeloma [J]. *Cytotherapy*, 2014, 16 (11): 1584-1589. DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.05.003.
- [40] Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14 (9): 1045-1056. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.07.004.
- [41] Demirel T, Ayli M, Ozcan M, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): a randomized evaluation of different doses of rhG-CSF [J]. *Br J Haematol*, 2002, 116(2): 468-474.
- [42] Tekgündüz E, Altuntaş F, Sivgin S, et al. Plerixafor use in patients with previous mobilization failure: a multicenter experience [J]. *Transfus Apher Sci*, 2012, 47 (1): 77-80. DOI: 10.1016/j.transci.2012.05.004.
- [43] Malard F, Kröger N, Gabriel IH, et al. Plerixafor for autologous peripheral blood stem cell mobilization in patients previously treated with fludarabine or lenalidomide [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18 (2): 314-317. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.10.003.

(收稿日期:2019-04-29)

(本文编辑:徐茂强)