

31例异基因造血干细胞移植患者疗效观察

赵 鹏, 孙志强*, 王季石

(贵阳医学院附院 血液移植病房, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 观察异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病的临床疗效。方法: 选取住院接受异基因移植患者31例, 采用改良马利兰/环磷酰胺(Bu/Cy)方案预处理, 对移植后造血重建、移植物抗宿主病(GVHD)及生存率进行分析。结果: 31例患者全部植活, 100%获造血重建, GVHD发生率为19.4%, 移植后100 d内移植相关死亡率为3.2%, 移植后100 d无病存活率为96.8%, 移植后100 d~1年内移植相关死亡率为10%。结论: 造血干细胞移植是目前治疗恶性血液病有效的治疗手段。

[关键词] 造血干细胞移植; 血液病; 移植物抗宿主病; 死亡率

[中图分类号] R552 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1000-2707(2011)06-0646-03

异基因造血干细胞移植是指对受者实施预处理后, 使受者丧失排斥异体组织的能力, 进而输注供者的造血干细胞, 使具有自我复制及更新分化功能的多能造血干细胞在受者体内存活并取代受者造血功能的技术。对于一些恶性血液病患者来说, 异基因造血干细胞移植是一种有效的治疗方法, 可以改善预后, 提高患者生存率, 现对2010年3月~2011年7月采用异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病31例患者进行疗效分析。

1 资料与方法

1.1 对象 31例异基因移植患者, 男性19例, 女性12例, 中位年龄38岁(8~62岁)。疾病类型: 急性髓系白血病15例(48.4%), 急性淋巴细胞白血病9例(29.0%), 慢性粒细胞白血病4例(12.9%), 多发性骨髓瘤1例(3.2%), 淋巴瘤2例(6.5%)。移植类型: 同胞全相合移植20例, 同胞半相合移植10例, 非亲缘脐血移植1例。

1.2 供者 除1例非亲缘脐血移植患者外, 所有供者均为同胞供者, 男15例, 女15例; 中位年龄29(17~54)岁。31例供者中, 移植的造血干细胞10例(32.3%)来自骨髓+外周血采集, 20例(64.5%)自外周血采集, 1例(3.2%)自脐血采集。25例(80.6%)造血干细胞供者为同胞兄弟姐妹, 4例(12.9%)供者为父母, 1例(3.2%)供者为儿子, 1例为非亲缘脐血供者。其中人类白细胞抗

原(HLA)全相合20例, 1个位点不合者3例, 2个位点不合者3例, 3个位点不合者5例。供受者血型相合17例, 主要血型不合8例, 次要血型不合6例。

1.3 干细胞的动员及采集 采用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员外周血造血干细胞, 5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下注射5~6 d。亲缘半相合供者采用骨髓+外周血采集方案, 骨髓采集于动员剂第4天进行, 在硬膜外麻醉下, 用细针从供者髂骨部位抽取骨髓600~800 ml, 并根据供受者血型差异去除红细胞或血浆处理后输注; 外周血采集安排在动员剂第5天, 采用深静脉插管或直接穿刺双侧肘静脉分离干细胞, 采用COM. TEC血细胞分离机(Fresenius Kabli AG), 每次循环量约10 000 ml, 共采集1~2次。亲缘全相合供者采用外周血干细胞方案, 外周血采集安排于动员剂第5、6天进行。采集单个核细胞中位数 $4.01 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞中位计数 $3.54 \times 10^6/\text{kg}$, 有核细胞中位数 $7.13 \times 10^8/\text{kg}$ 。

1.4 预处理方案 亲缘全相合移植采用改良马利兰/环磷酰胺方案(Bu/Cy)预处理(口服羟基脲40 $\text{mg}/\text{kg} \times 2$ 次, 移植前10 d; 阿糖胞苷2 g/m^2 , -9 d; 每6 h白舒菲0.8 mg/kg , 移植前8、7、6 d; 环磷酰胺1.8 g/m^2 , 移植前5、4 d; 司莫司汀250 mg/m^2 , 移植前3 d口服)。亲缘半相合移植采用改良Bu/Cy+ATG(马利兰/环磷酰胺+兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白)方案预处理(阿糖胞苷4 g/m^2 , 移植前10及9 d; 每6 h马利兰0.8 mg/kg , 移植前8、7、6 d;

* 通讯作者 E-mail: zhqsun69@163.com

环磷酰胺 1.8 g/m^2 , 移植前 5、4 d; ATG $2.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 移植前 5、4、3、2 d; 司莫司汀: 250 mg/m^2 , 移植前 3 d 口服。

1.5 移植物抗宿主病(GVHD)的预防 全部患者采用经典环孢素 + 吗替麦考酚酯 + 短程甲氨喋呤预防移植物抗宿主病, 环孢素 1.25 mg/kg , 12 h 静滴至移植后逐渐改为口服, 维持环孢素浓度在 $200 \sim 300 \mu\text{g/L}$; 甲氨喋呤 15 mg/m^2 移植后 1 d, 甲氨喋呤 10 mg/m^2 移植后 3、5、11 d。半相合移植加用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 $2.5 \text{ mg/kg} \times 4 \text{ d}$ 。

1.6 支持治疗 亲缘半相合移植患者, 移植后 6 d 加用重组人粒细胞集落刺激因子 $300 \mu\text{g/d}$ 至 $\text{WBC} > 5.0 \times 10^9/\text{L}$, 全相合移植患者不使用粒细胞集落刺激因子。若 $\text{Hb} < 60 \text{ g/L}$, 血小板 $< 20 \times 10^9/\text{L}$ 则予成分输血。

2 结果

2.1 移植后造血重建 31 例患者全部植活, 外周血中性粒细胞中位植活时间为移植后 13 (11 ~ 15) d, 血小板中位植活时间为移植后 15 (11 ~ 27) d, 其中骨髓 + 外周血移植与单纯外周血移植相比植活时间基本相同。移植后 30 d 复查骨髓象均完全缓解, 经司法鉴定中心鉴定患者血细胞 DNA 为完全供者型。

2.2 GVHD 20 例全相合移植患者中只有 1 例出现 IV 度急性 GVHD (aGVHD), 主要表现为剧烈腹泻; 10 例半相合移植中 4 例出现 I ~ III 度 aGVHD, 主要表现为皮肤皮疹、腹泻及肝功能异常; 非亲缘脐血移植 1 例也出现了 IV 度 aGVHD, 表现为严重皮疹; 以上病例均无 aGVHD 致死患者。全相合移植与半相合移植的 aGVHD 发生率分别为 5% 和 40%。26 例 (80.6%, 25/31) 患者于移植后出现慢性移植物抗宿主病 (cGVHD), 表现为皮肤皮疹、口腔溃疡、肝功能异常、腹痛腹泻等, 经免疫抑制治疗后 24 例症状均缓解, 3 例在环孢素效果不佳情况下换用他克莫司, 5 例至今未出现 GVHD。

2.3 存活情况 中位随访时间为 7 (2 ~ 17) 个月, 移植过程中均未发生移植相关死亡, 移植后 100 d 内移植相关死亡率为 3.2% (1/31), 无病存活率为 96.8% (30/31); 移植后 100 d ~ 1 年内移植相关死亡率为 10% (3/30), 死因为疾病复发 1 例, 重症肺炎 1 例, 溶血危象 1 例。

2.4 其他并发症 出血性膀胱炎: 发生于 6 例半

相合移植患者, 其中 5 例伴巨细胞病毒感染, 给予充分抗病毒、水化、碱化及利尿等支持治疗, 症状均得到缓解。巨细胞病毒 (CMD) 感染: 所有患者预处理期间给予更昔洛韦清扫 CMV, 移植后继续监测 CMV-DNA, 结果仍有 7 例患者感染 CMD, 再次给予更昔洛韦抗巨细胞病毒治疗, 有条件者联用免疫球蛋白, 复查两次转阴后停药; 其中 1 例患者应用更昔洛韦效果不佳, CMV-DNA 拷贝数下降不明显, 且并发中性粒细胞减少, 换用可耐 (Foscarnet) 后病毒 DNA 转阴。

3 讨论

恶性血液病的最基本的治疗方法是放、化疗治疗, 目的是减少肿瘤负荷, 延长生存。造血干细胞移植是建立在化疗药物治疗后患者完全缓解的基础上进行的, 但相比其总生存率、无病生存率及复发率来看, 均优于常规放、化疗治疗, 所以说, 造血干细胞移植是目前治疗恶性血液病最有效的治疗手段^[1]。

本研究针对接受全相合移植的患者采用经典改良 Bu/Cy 方案进行预处理, 并根据患者既往病史以及移植前骨髓状况进行相应的调整, 如针对既往曾经复发或移植前骨髓原始细胞超过 5% 的患者延长阿糖胞苷使用时间; 对于半相合移植的患者, 在移植前 5 ~ 2 d 加用 ATG 2.5 mg/kg 抑制免疫治疗 4 d, 如 1 例急性白血病髓外复发患者移植前三系均低, 采用 G-CSF prime + 改良 Bu/Cy + ATG 方案预处理, 均达到了较好的清空骨髓的效果, 且移植后供者干细胞顺利植活。此方案疗效确切, 副作用小, 在我国多家移植中心应用, 均取得良好效果^[2]。

造血重建要求单个核细胞 $\geq 3 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞计数 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$, 有核细胞数 $\geq 5 \times 10^8/\text{kg}$ 。本研究给予供者 $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的粒细胞因子剂量进行动员, 采集物中单个核细胞中位数 $4.01 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞中位计数 $3.54 \times 10^6/\text{kg}$, 有核细胞中位数 $7.13 \times 10^8/\text{kg}$, 外周血中性粒细胞和血小板的中位植活时间分别为 13 d 和 15 d。

GVHD 的严重程度存在个体差异^[3]。然而, GVHD 也并非只有坏处, 轻度的 GVHD 对于预防疾病的复发是非常有益的。31 例患者均采用环孢素 (CsA) + 吗替麦考酚酯 (MMF) + 甲氨喋呤 (MTX) 预防 GVHD^[4,5], 其中 MMF 1.0 g , 每天两

次,全相合患者服用至中性粒细胞及血小板植活后可停药,半相合患者服用至植活后减量至 0.5 g,每天两次维持 2~3 个月,全相合患者 CsA 服用 40~50 d 逐渐减量,而半相合患者需服用至 3 个月后再逐渐减量。另外,对于半相合移植患者,分别于移植后第 1、11、21、31 加用免疫球蛋白治疗。研究发现,全相合患者移植过程中 aGVHD 发生率^[6,7],且后期也较易控制;而半相合移植患者 aGVHD 发生率相对较高,治疗周期相对较长,特别是免疫球蛋白疗程不够的患者 aGVHD 发生率更高,本组 GVHD 的发生率为 19.4% (6/31),与冀冰心^[8]基本相同。

本组病例移植后 100 d 内移植相关死亡率为 3.2% (1/31),该例为 NK 细胞淋巴瘤患者,移植前发现异常细胞浸润,移植后 30 d 复查骨髓未见异常细胞,移植后第 54 天骨髓发现异常细胞浸润,后死于淋巴瘤复发并发噬血细胞综合征。移植后 100 d~1 年内移植相关死亡率为 10% (3/31),3 例均为急性髓系白血病,其中 1 例移植后 4 个月因疾病复发死亡,1 例因自行停用环孢素导致溶血危象死亡,1 例为肺部感染合并 cGVHD 肺损伤致呼吸衰竭而死亡。如何在控制 GVHD 的发生率同时增加 GVHD 的抗肿瘤效应是值得进一步探求的课题。

4 参考文献

[1] Wu T, Lu DP. Blood and marrow transplantation in the

People's Republic of China[J]. Bone Marrow Transplant. 2008 (Suppl 1): S73-S75.

- [2] 肖亮,王志国. 改良 BU/CY 预处理异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病[J]. 临床血液学杂志,2009 (11):619-620.
- [3] 陆瑶,陆道培,刘开彦,等. 异基因造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病 151 例危险因素分析[J]. 中华血液学杂志,2005 (2):74-77.
- [4] Vogelsang GB. How I treat chronic graft-versus-host disease[J]. Blood,2001 (5):1196-1201.
- [5] 孙海英,李振宁,徐开林,等. 造血干细胞移植治疗恶性血液病临床研究[J]. 白血病·淋巴瘤,2006 (2):121-123.
- [6] Russell JA,Turner AR,Larratt L, et al. Adult recipients of matched related donor blood cell transplants given myeloablative regimens including pretransplant antithymocyte globulin have lower mortality related to graft-versus-host disease: a matched pair analysis [J]. Biol Blood Marrow Transplant,2007 (3): 299-306.
- [7] Lu DP,Dong L,Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation [J]. Blood,2006 (8):3065-6073
- [8] 冀冰心,苏力. 异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病临床分析[J]. 临床内科杂志,2010 (10):713-714.
- (2011-08-31 收稿,2011-10-12 修回)

(上接第 645 页)

4 参考文献

- [1] 胡亚美,江载芳,诸福棠,等. 实用儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:807-809.
- [2] 中华人民共和国卫生部办公厅. 肠道病毒(EV71)感染诊疗指南的通知(2008 年版)[M]. 2008. 北京:人民卫生出版社,2008:245-247.

- [3] Chan LG,Parashar UD,Lye MS, et al. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Sarawak, Malaysia[J]. Clin Infect Dis,2000(31):678-683.
- [4] 母华国,陈平有,桑玲,等. 手足口病的临床及胸部 X 线分析[J]. 放射学实践,2009(7):781-783.
- [5] 桑玲,武谦,张海波,等. 手足口病肺部并发症的 X 线表现[J]. 医学影像学杂志,2009(11):1398-1401.
- (2011-08-13 收稿,2011-09-30 修回)