

外周血造血干细胞移植治疗血液病 125 例疗效分析

张培娇¹ 刘林¹

[摘要] 目的:评价外周血造血干细胞移植(PBSCT)治疗血液病的临床疗效及并发症。方法:回顾性分析接受 HSCT 的 125 例血液病患者的临床资料。结果:123 例患者成功获得造血重建,中性粒细胞计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 平均时间为 11.5 d,血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 平均时间为 14.8 d;allo-HSCT 组急性移植物抗宿主病(aGVHD)发生率为 12.8%(6/47),慢性移植物抗宿主病(cGVHD)发生率为 23.4%(11/47),移植相关病死率 4.2%(2/47)。中位随访时间 12(0~58)个月,复发率在自体移植和异基因移植患者中分别为 26.9%(21/78)和 10.6%(5/47),总复发率为 20.8%。auto-HSCT 组和 allo-HSCT 组总生存率(OS)、无病生存率(DFS)Meier 曲线差异无统计学意义。结论:HSCT 造血重建快,移植相关并发症较少,是一种安全而有效的治疗方法。

[关键词] 造血干细胞移植;血液病;总生存率;无病生存率

[中图分类号] R617 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2012)11-0709-04

Effectiveness of peripheral blood stem cells transplantation in 125 patients with hematological disorders

ZHANG Peijiao LIU Lin

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

Corresponding author: LIU Lin, E-mail: liul7776@yahoo.com

Abstract Objective: To evaluate clinical effectiveness and complications of hematopoietic stem cell transplantation(HSCT)in the treatment of hematological disorders. **Method:** The clinical data from 125 patients with hematologic diseases who received PBSCT were collected. **Result:** Hematopoietic reconstruction was successful in all patients. The average time was 11.5 d for neutrophil reconstruction($\geq 0.5 \times 10^9/L$)and 14.8 d for platelet reconstruction($\geq 20 \times 10^9/L$). The incidence of acute and chronic graft-versus-host-disease(aGVHD and cGVHD)in allo-HSCT was 12.8% and 23.4% respectively. Median follow up time was 11 months. The incidence of disease relapse was 26.9% in auto-HSCT group and 10.6% in Allo-PBSCT group. The total relapse rate was 20.8%. The Kaplan-Meier curve of the overall survival(OS), disease free survival(DFS)showed no significant difference between auto-HSCT and allo-HSCT. **Conclusion:** PBSCT can provide rapid hematopoietic reconstitution. It is a better choice for the cure of malignant hematologic diseases.

Key words peripheral blood stem cell transplantation;hematologic disease;overall survival;disease free survival

外周血造血干细胞移植(PBSCT)是当今治疗血液系统疾病主要和有效的手段之一,甚至是根治某些恶性血液病的惟一方法。我科对 125 例血液病和实体瘤患者进行了各种类型的 HSCT,并对其疗效及并发症情况进行了分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

125 例患者均为 2004-01—2011-10 住院患者,男 74 例,女 51 例;年龄 16~70 岁,中位年龄 43 岁。其中急性髓系白血病(AML)33 例(M_0 1 例、 M_1 4 例、 M_2 16 例、 M_3 1 例、 M_4 3 例、 M_5 8 例),急性淋巴细胞白血病(ALL)6 例,慢性髓系白血病(CML)18 例,重型再生障碍性贫血(SAA)5 例,骨髓增生异常综合征(MDS)2 例,多发性骨髓瘤(MM)17 例,恶性

淋巴瘤 44 例(其中霍奇金淋巴瘤 7 例)。依移植类型不同分为:自体造血干细胞移植(auto-HSCT)78 例;异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)47 例,其中包括 2 例同基因移植、28 例亲缘全相合移植、1 例亲缘配型不合的移植(1 个 HLA 位点不合)、单倍体移植 12 例、非亲缘相合移植 4 例(9/10 相合)。

1.2 预处理方案

1.2.1 Allo-HSCT 预处理 9 例单倍体移植患者采用北京医科大学的 GIAC 方案^[1],具体为甲基环己亚硝脲 $250 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 1 \text{ d}$,口服(-10 d);阿糖胞苷 $4 \text{ g}/\text{m}^2 \times 2 \text{ d}$,静脉滴注(-9, -8 d);白舒非 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$,静脉滴注(-7, -6, -5 d);环磷酰胺 $1.8 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$,静脉滴注(-4, -3 d)。重型再障均采用改良 FC 加 ATG 方案,具体为氟达拉滨 $30 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 5 \text{ d}$ (-10~-6 d);环磷酰胺 $60 \text{ mg}/\text{kg} \times 2 \text{ d}$,静脉滴注(-5, -4 d);ATG

¹ 重庆医科大学附属第一医院血液内科(重庆,400016)
通信作者:刘林, E-mail: liul7776@yahoo.com

7.5 mg/kg(-3~-1 d 分 3 d 用)。1 例亲缘配型不合的患者采用 Bu 加 Cy 加 ATG 加 F 方案。1 例移植前未缓解的 AML 患者采用 Bu 加 Cy 加 F 方案。其余病例采用 BU/CY 或改良 BU/CY 方案。

1.2.2 Auto-HSCT 预处理 44 例淋巴瘤患者采用 CEAC 方案:-6 d 予 CCNU 200 mg/m² 口服;移植前第 5 天起依托泊苷 100 mg/m² 静脉滴注×4 d,阿糖胞苷每日 100 mg/m² 静脉滴注 q 12 h×4 d,环磷酰胺 1.5 g/m² 静脉滴注×4 d。18 例急性白血病患者中 8 例采用 BU/CY 方案,7 例采用 MAC 方案,1 例用 TBI/CY 方案,2 例采用 IBU 方案。17 例 MM 患者采用大剂量马法兰方案:马法兰 200 mg/m²。

1.3 造血干细胞的动员和采集

异基因移植所有供者均采用重组人粒细胞集落刺激因子 8~10 μg·d⁻¹·kg⁻¹ 动员造血干细胞,皮下注射,连续 4~5 d,采用血液成分分离机采集外周血造血干细胞,循环血量 10 000~12 000 ml/次,1 次/d 共采集 2 次;其中 12 例单倍体及 1 例亲缘全相合供者第 1 天在持续硬膜外麻醉下从髂后采集骨髓,第 2 天再采用分离机采集外周血造血干细胞。自体移植患者均采用化疗联合 G-CSF 动员 APBSC,于联合化疗后白细胞降至最低时开始应用 G-CSF (5 μg·kg⁻¹·d⁻¹,皮下注射),持续 5~9 d,当 WBC >5.0×10⁹/L 时开始采集 APBSC。用 COM. TEC 血细胞分离机进行采集 2~3 d,每次采集循环血量 8 000~12 000 ml。

1.4 移植抗宿主病的预防

①环孢素 A 加吗替麦考酚酯加甲氨喋呤方案:亲缘间 HLA 配型全相合的患者采用本方案,具体为吗替麦考酚酯 0.5~1.0 g/d,口服+1~+45 d;移植前 1 d 起给予环孢素 A 2.5 mg/kg,静脉滴注每 12 h 1 次,移植后 30 d 左右改为口服 5 mg/kg,移植后 90 d 起每周减量 10%;静脉推注甲氨喋呤 15 mg/m² 用于+1 d,10 mg/m² 用于+3 d,+6 d,+11 d。②环孢素 A 加吗替麦考酚酯加甲氨喋呤加抗胸腺细胞球蛋白方案:无关供者及单倍体移植采用本方案,甲氨喋呤用法同前;环孢素 A 和吗替麦考酚酯提前至移植前 10 d 开始使用;抗胸腺细胞球蛋白 3.0 mg/kg,静脉滴注(-4,-3,-2 d)。慢性移植抗宿主病(GVHD)的治疗包括泼尼松、CsA、沙利度胺、他克莫司等。

1.5 其他并发症的预防及支持对症治疗

所有患者均药浴后进入百级无菌层流室,期间进行常规的营养支持、止吐、水化、碱化尿液等。以更昔洛韦用于巨细胞病毒感染的预防,复方新诺明用于卡氏肺孢子菌的预防,并以前列腺素 E 20 μg 每 12 h 1 次,及复方丹参注射液 20 ml/d 预防肝静脉闭塞病,出现感染积极控制。于+1 d 开始应用 G-CSF 5 μg·kg⁻¹·d⁻¹ 至 WBC>1.0×10⁹/L,Hb<70 g/

L 时输注红细胞悬液,PLT<20×10⁹/L 或出现出血症状时输注单采血小板。

1.6 植入证据检测

检测患者的血常规、骨髓像、ABO 血型、性染色体、短串联重复序列多态性检查观察植入状态。

1.7 统计学分析

采用 Kaplan-Meier 过程计算各组患者生存率、复发率、无病生存率,不同组率采用 log-rank 方法进行比较(P=0.05)。上述计算采用 SPSS 15.00 软件完成。

2 结果

2.1 回输细胞数

Auto-PBSCT 患者植入单个核细胞中位数为 8.37±4.60(3.26~22.2)×10⁸/kg;allo-PBSCT 患者植入单个核细胞中位数为 9.75±4.63(4.54~22.3)×10⁸/kg。

2.2 植入情况

除 1 例患者因感染,1 例因植入综合征未植入外,其余患者均有稳定植入。Auto-PBSCT 组中性粒细胞≥0.5×10⁹/L 所需中位时间为 11(4~20)d,血小板≥20×10⁹/L 所需时间为 11(5~44)d;allo-PBSCT 组中性粒细胞≥0.5×10⁹/L 所需中位时间为 12(8~24)d,血小板≥20×10⁹/L 所需中位时间为 14.5(8.0~34.0)d。在骨髓抑制期,auto-PBSCT 组平均输注红细胞悬液 270(0~1 600)ml,平均输注单采血小板 3.5(0~19.0)个治疗量;allo-PBSCT 组平均输注红细胞悬液 695(0~2 800)ml,平均输注单采血小板 5.5(0~8.0)个治疗量。

2.3 GVHD 发生情况

47 例 allo-PBSCT 患者中,6 例(12.8%)出现 aGVHD,其中 I 度者 2 例(4.2%),II~III 度者 4 例(8.5%),生存时间均大于 60 d,中位随访 7.5(0~18.0)个月;11 例(23.4%)患者出现 cGVHD,其中 1 例因肺部 cGVHD 而死于呼吸衰竭,1 例移植后 5 个月继发纯红再障死于感染,其余均存活。

2.4 移植相关并发症

14 例(11.2%)患者并发出血性膀胱炎(hemorrhagic cystitis,HC),12 例为异基因移植患者,2 例为自体移植患者,经水化治疗病情均得到控制;无患者发生间质性肺炎(interstitial pneumonia,IP);1 例移植后 8 个月发生卡氏肺孢子菌病经治疗后好转;2 例继发肺部真菌感染,其中 1 例死亡;1 例自体移植患者因植入综合征死亡;1 例异基因患者发生肝静脉闭塞症(hepatic veno-occlusive disease,VOD)并发 Evans 综合征。全部患者均出现了骨髓抑制,不同程度呕吐、腹泻、口腔黏膜炎,中性粒细胞减少性发热发生率为 17.6%(22/125),38.4%(48/125)的患者出现了 I~III 度肝功能损害,4.0%(5/125)患者出现肾功能受损,其中 1 例因肾功能衰竭死亡。

2.5 随访

随访自造血干细胞回输开始,末次随访日期为 2011 年 10 月,中位随访时间为 12(0~58)个月。26 例复发(18 例死亡),86 例存活(其中 78 例仍处于 CR)。auto-PBSCT 中死亡 28 例(38.9%,28/78),1 例 ALL、3 例 AML、11 例淋巴瘤及 2 例 MM 患者死于疾病复发,2 例 AML 造血未重建,1 例 AML 死于继发再障,1 例淋巴瘤死于乙肝所致肝功能衰竭,1 例淋巴瘤死于继发 Evans 综合征,余 6 例死于肺部或颅内感染;allo-PBSCT 组中死亡 11 例(23.4%,11/47),1 例 AML 死于疾病复发,1 例 AML 死于肺部 cGVHD,1 例 AML 死于继发纯红再障,余 8 例死于继发肺部感染。auto-PBSCT 组和 allo-PBSCT 组 OS 及 PFS 曲线见图 1、2。

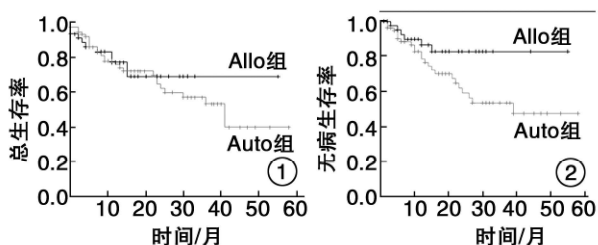


图 1 2 组患者 Kaplan-Meier 总生存率曲线;

图 2 2 组患者 Kaplan-Meier 无病生存率曲线

3 讨论

PBSCT 与骨髓移植(bone marrow transplantation, BMT)相比,具有造血功能恢复快、血液制品和抗生素使用较少、住院时间较短、移植费用较低以及供者可免受麻醉及骨髓采集手术的不适、易于扩大供者来源等优势,逐渐取代了骨髓移植而成为造血干细胞移植的主要方式^[2-3]。本组 125 例 PBSCT 患者中除 2 例患者未植入,其余患者均获得造血重建,中性粒细胞计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 平均时间为 11.5 d,血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 平均时间为 14.8 d,与文献报道相似^[4]。MNC 输入量均 $> 3.0 \times 10^8/kg$,输入足够数量的造血干细胞也是移植成功的关键。目前,干细胞动员的新方法和新的干细胞动员剂正在研究之中,已取得了令人可喜的成果^[5]。

Allo-PBSCT 中采集的 MNC 含有更多的 T 淋巴细胞,大约是骨髓 T 淋巴细胞的 10 倍。已有报道表明,外周血造血干细胞移植较骨髓移植有更高的 cGVHD 发生率,而 aGVHD 在两者之间无统计学差异。aGVHD 是 allo-PBSCT 治疗失败的主要原因之一,国外文献报道^[6],aGVHD 发生率为 65%~95%。本研究中 aGVHD 发生率相对文献报道较低,除例数较少外,可能与本研究采用 MMF 加 CsA 加 MTX 方案同时,加用 ATG 强化了免疫抑制治疗有关。此外,加强免疫抑制可能导致感染发生率和

相关病死率增高,研究资料表明,造血干细胞移植后感染发生率高,真菌感染是感染主要致死原因^[7]。本组 14 例感染相关死亡患者中,4 例确诊真菌感染,4 例疑诊真菌感染,表明真菌感染是移植后的主要致死原因之一。HC 是 HSCT 的重要并发症,表现为膀胱黏膜的急性或隐匿性出血,环磷酰胺或异环磷酰胺的应用是发生 HC 的重要因素,国外文献报道成人 HSCT 后 HC 发生率为 3%~35%,而在未采取预防措施前其发生率高达 68%,其中重度者病死率达 5%~16%^[8]。本研究中 HC 的发生率为 11.2%,与文献报道相符,经水化治疗病情均得到控制,并无相关病死率。

Auto-PBSCT 与 allo-PBSCT 相比较,后者虽移植后肿瘤复发率相对较低,但不足之处是移植相关并发症与致死率高,同时受供体来源和年龄等因素限制。本组 78 例 auto-PBSCT 及 47 例 allo-PBSCT 的结果表明,2 组 OS 及 DFS 差异无统计学意义。但 2 组治疗失败的主要原因不同,Allo-PBSCT 组移植相关病死率高,移植对主要脏器功能的不良反应,如免疫抑制剂对肝肾功能的损害、免疫功能恢复慢而导致的严重感染和严重的 GVHD 等并发症是引起死亡的主要原因;Auto-PBSCT 组虽然预处理方案与 allo-PBSCT 类似,但移植后复发风险高,本组共死亡 28 例,17 例死于疾病复发,自体移植植物内含有的白血病细胞以及体内残留的白血病细胞都会导致移植后疾病的复发,所以积极防治 auto-PBSCT 后疾病的复发是提高其疗效的关键。随着治疗手段的不断改善,治疗相关的并发症会得到越来越有效的控制,生存率逐渐提高,PBSCT 是治疗血液系统疾病恶性疾病的重要手段之一。

参考文献

- [1] 韩伟,陆道培,黄晓军,等. HLA 配型不合造血干细胞移植 GIAC 方案 100 例临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2004,25(8):7-11.
- [2] BENSINGER W I, MARTIN P J, STORER B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers[J]. N Engl J Med, 2001, 344:175-181.
- [3] COUBAN S, SIMPSON D R, BARNETT M J, et al. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants from myeloid malignancies[J]. Blood, 2002, 100:1525-1531.
- [4] SCOTT M A, GANDHI M K, JESTICE H K, et al. A trend towards an increased incidence of chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation: a case controlled study [J]. Bone Marrow Transplant, 1998, 22:273-276.
- [5] ROSENBECK L L, SRIVASTAVA S, KIEL P J. Pe-

红细胞嘧啶 5'-核苷酸酶缺乏症 9 例并文献复习

李大鹏¹ 姜波¹ 赵玉平¹ 许剑辉¹ 张凤奎¹ 郑以州¹ 竺晓凡¹ 薛艳萍¹

[摘要] 目的:探讨红细胞嘧啶 5'-核苷酸酶(P5'N)缺乏症患者的临床特征、实验室检查特点、治疗方法。方法:回顾性分析 9 例 P5'N 缺乏症患者的临床资料和实验室检查特点并复习相关文献。结果:9 例患者均有不同程度贫血,其他症状包括:脾大 7 例,黄疸 6 例,胆石症 2 例,肝大 1 例。2 例患者并发 β -地中海贫血,1 例并发丙酮酸激酶(PK)缺乏。4 例可分析病例中 2 例患者的母亲同时存在 P5'N 缺乏。4 例患者需要输血治疗。结论:遗传性 P5'N 缺乏症特点是红细胞 P5'N 活性下降,外周血可见嗜碱性点彩红细胞。获得性 P5'N 缺乏症可见于 β -地中海贫血等疾病。

[关键词] 贫血,溶血性;嘧啶 5'-核苷酸酶;红细胞

[中图分类号] R556 [文献标志码] A [文章编号] 1004-2806(2012)11-0712-03

Erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency:
9 cases report and literature reviewLI Dapeng JIANG Bo ZHAOYuping XU Jianhui ZHANG Fengkui
ZHENG Yizhou ZHU Xiaofan XUE Yanping

(Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Tianjin, 300020, China)

Corresponding author: XUE Yanping, E-mail: xueyanping@medmail.com.cn

Abstract Objective: To clarify the clinical and experimental characteristics of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase(P5'N)deficiency. **Method:** Nine patients with P5'N deficiency were retrospectively analyzed and related literatures were reviewed. **Result:** All of the patients had anemia. The concomitant symptoms including splenomegaly in 7 patients, jaundice in 6 patients, cholelithiasis in 2 patients and hepatomegaly in 1 patient. Two patients were complicated with β -thalassaemia trait. One patient was associated with pyruvate kinase(PK)deficiency. In 2 of 4 assessable patients, P5'N deficiency in first-degree relatives was detected. Four patients needed blood transfusions. One patient was splenectomised. **Conclusion:** The hereditary erythrocyte P5'N deficiency's major characteristic is the erythrocyte P5'N deficiency and marked red cell basophilic stippling. Acquired P5'N deficiency had been well described in associated with β -thalassaemia trait and other diseases.

Key words hemolytic anemia; pyrimidine 5'-nucleotidase; erythrocyte

红细胞嘧啶 5'-核苷酸酶(P5'N)缺乏分为先天性和获得性两种。先天性红细胞 P5'N 缺乏症是红细胞核苷酸代谢中最常见的酶学异常,是仅次于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏和 PK 缺乏的常见非球形红细胞溶血性贫血的原因^[1]。此类患者临床表现较轻,目前仍有大量未被发现的病例,

P5'N 缺乏症的流行病学不是很清楚。获得性 P5'N 缺乏见于重金属(如铅、汞、铜、镍等)中毒、 β -地中海贫血、血红蛋白病、白血病等^[2]。我们总结了该院诊断的 9 例 P5'N 缺乏症患者的资料,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2000-01—2010-01 于中国医学科学院血液病医院诊断的 P5'N 缺乏症患者 9 例,回顾性分析其临床表现、实验室检查、治疗效果,并加以分析。

¹ 中国医学科学院 中国协和医科大学血液学研究所 血液病医院急诊科(天津,300020)

通信作者:薛艳萍, E-mail: xueyanping@medmail.com.cn

ripheral blood stem cell mobilization tactics [J]. Ann Pharmacother, 2010, 44: 107-116.

- [6] GREWAL S S, BARKER J N, DAVIES S M, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood[J]? Blood, 2003, 101: 4233-4244.

- [7] ORTEGA M, ROVIRA M, ALM ELA M, et al. Bacterial and fungal blood stream isolates from 796 hem-

atopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000 [J]. Ann Hematol, 2005, 84: 40-47.

- [8] LEUNG A Y, YUEN K Y, KWONG Y L, et al. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm [J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 36: 929-937.

(收稿日期:2012-02-24)