

# 外周血造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血 23 例分析

洪嘉欣<sup>1</sup> 刘小云<sup>2</sup> 张然<sup>2</sup> 游泳<sup>2</sup> 仲照东<sup>2</sup> 夏凌辉<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:探讨外周血造血干细胞移植(HSCT)治疗重型再生障碍性贫血(SAA)的疗效。方法:回顾性分析 23 例接受外周血 HSCT 治疗的 SAA 患者的植活情况、移植抗宿主病(GVHD)和移植相关并发症发生情况及影响预后的因素等。结果:23 例患者中,22 例造血重建,白细胞和血小板中位植活时间分别为移植后 15 (7~21) d、19(7~32) d,其中 4 例患者出现急性 GVHD,发生率为 18.2%(4/22),3 例出现慢性 GVHD,发生率为 13.6%(3/22);1 例未植活死亡,总体生存率为 95.7%(22/23)。22 例造血重建患者中,移植后发生巨细胞病毒感染 4 例,有出血表现 8 例,出血性膀胱炎 1 例,肺部感染 7 例,口角疱疹 1 例,化脓性扁桃体炎 1 例。另外,移植前有无感染及诊断到移植的间隔时间是影响患者预后的危险因素。结论:HSCT 是治疗 SAA 的有效方法,加强移植前后的免疫抑制剂治疗,预防和控制感染,能有效地减少 GVHD 的发生,改善预后。

**[关键词]** 造血干细胞移植;重型再生障碍性贫血

**[中图分类号]** R556.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2013)07-0462-03

## Hematopoietic stem cell transplantation for 23 patients with severe aplastic anemia

HONG Jiaxin<sup>1</sup> LIU Xiaoyun<sup>2</sup> ZHANG Ran<sup>2</sup>  
YOU Yong<sup>2</sup> ZHONG Zhaodong<sup>2</sup> XIA Linghui<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>the First Clinical College, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; <sup>2</sup>Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: XIA Linghui, E-mail: xlh64@medmail. com. cn

**Abstract Objective:** To explore the efficacy of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in treating severe aplastic anemia (SAA). **Method:** We retrospectively analyzed the effectiveness, graft-versus-host diseases (GVHD), transplant-related complications and factors affecting the prognosis of 23 patients with SAA who received HSCT. **Result:** Twenty-two patients achieved hematopoiesis reconstitution. The median graft survival time of white blood cells and platelets were 15(7-21) days and 19(7-32) days, respectively. Four patients (18.2%) developed acute GVHD and 3 cases (13.6%) developed chronic GVHD. One patient died of un-engraftment, and the overall survival rate was 95.7%. As for the complications, CMV infection was found in 4 patients after HSCT, bleeding manifestations was in 8 cases, hemorrhagic cystitis was in 1 case, pulmonary infection was in 7 cases, mouth herpes in 1 case and suppurative tonsillitis was in 1 case. Moreover, infections before HSCT and the time interval from diagnosis to transplantation were risk factors influencing the prognosis. **Conclusion:** HSCT is an effective approach for patients with SAA. Enhancing immunosuppressive therapy before and after HSCT, and prevention and control of the infection can effectively reduce the incidence of GVHD and improve the prognosis.

**Key words** hematopoietic stem cell transplantation; severe aplastic anemia

重型再生障碍性贫血(SAA)是再生障碍性贫血的一种临床类型,具有发病急、病情重、病死率较高等特点,临床以贫血、出血、感染为主要表现。已有大量文献报道免疫抑制剂治疗有效,但复发率高,大多数患者无法痊愈,且长期使用不良反应(如肝肾毒性、过敏反应、加重感染和出血倾向等)增多<sup>[1]</sup>。近年来,随着造血干细胞移植(HSCT)的广泛开展和深入研究,SAA 的疗效得到很大改善。

Inamoto 等<sup>[2]</sup>报道,SAA 患者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后长期生存率可达 70%~90%。我们对 2008-03-2011-06 在我院接受 HSCT 治疗的 23 例 SAA 患者进行回顾性分析,现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料

受者:23 例 SAA 患者中,男 15 例,女 8 例,中位年龄 22(12~35)岁,按国内分型标准<sup>[3]</sup>:SAA-I 型 17 例,SAA-II 型 5 例,再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿 1 例。

<sup>1</sup>华中科技大学第一临床学院(武汉,430022)

<sup>2</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科

通信作者:夏凌辉,E-mail: xlh64@medmail. com. cn

供者:HLA配型2例不全相合,其余21例均全相合,其中2例为同卵双生供者。亲缘供者为20例,非亲缘供者为3例。供受者性别相合10例,性别不合13例,其中男供男6例,女供女4例,女供男9例,男供女4例。红细胞ABO血型13例相合,10例不相合。

## 1.2 方法

预处理方案:23例患者均采用环磷酰胺(CTX)+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)(兔抗)的标准方案,CTX  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , -d3至-d6;ATG  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , -d4至-d2,移植当天回输供者的外周血干细胞2~3次。

移植方式:均采用外周血HSCT,供者经人重组粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 干细胞动员后第5~6天采集外周血造血干细胞,并尽早输注给受者。回输中性粒细胞绝对值(ANC)的中位数为  $11.11 \times 10^8/\text{kg}$  ( $3.80 \times 10^8/\text{kg} \sim 14.64 \times 10^8/\text{kg}$ ),CD34<sup>+</sup>细胞中位数为  $4.63 \times 10^6/\text{kg}$  ( $1.25 \times 10^6/\text{kg} \sim 12.06 \times 10^6/\text{kg}$ )。

移植抗宿主病(GVHD)的预防:除2例同卵双生供者未进行GVHD预防外,其余21例均进行GVHD预防。其中18例患者采用甲氨蝶呤(MTX)+环孢素A(CsA)预防方案,2例采用CsA+MTX+麦考酚吗乙酯(MMF)+巴利昔单抗(抗CD25单抗)预防方案,1例采用MTX+CsA+MMF预防方案。CsA自移植前1d开始静脉滴注,胃肠道症状消失后改口服,使谷浓度保持在200~300 ng/ml;MTX静脉滴注(移植后第1天  $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ ,第3、6、11天各  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ )。

相关并发症的预防及支持治疗:患者移植期间住空气层流无菌病房,给予无菌饮食,并与移植后第1天开始给予rhG-CSF  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 皮下注射,促进造血功能恢复,当ANC  $> 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 时停用rhG-CSF。血红蛋白  $\leq 60 \text{ g}/\text{L}$ 及血小板  $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$ 时输注红细胞及血小板。一般不预防性应用抗生素,体温超过38℃者预防性应用广谱抗生素,每周监测GM试验及巨细胞病毒(CMV),阳性患者给予抗真菌药物(如伊曲康唑)或抗病毒药物(如更昔洛韦)治疗。定期监测肝脏及肾脏功能,给予护肝药物,碱化尿液,利尿,并用美司钠预防出血性膀胱炎;前列腺地尔(移植前7d~移植后21d给予)预防和治疗肝静脉闭塞病。

疗效评价:①植活标准及GVHD诊断标准,以中性粒细胞连续3d大于  $0.5 \times 10^9/\text{L}$ ,其第1天为中性粒细胞植活时间,血小板连续5d大于  $20 \times 10^9/\text{L}$ ,其第1天为血小板植活时间。GVHD的诊断按文献[4]标准。②遗传学植入证据的检测,采用DNA短串联重复序列多肽性分析(STR-PCR)、性染色体分析、ABO血型等。移植后3个月内每

周复查(全面检查)1次,3~6个月内每2周复查1次,6~12个月内每个月复查1次。随访时间至2013年3月。

## 1.3 统计学处理

应用SPSS19.0进行数据处理。计量资料采用成组t检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,当 $n < 40$ 或 $T < 1$ 时用四格表的Fisher确切概率法;生存率统计采用Kaplan-Meier生存曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 造血功能重建

23例患者中1例未植活,该患者为SAA-I型,移植前有肺部感染及大肠埃希菌败血症,预处理方案为CTX+ATG,预处理后回输ANC  $7.60 \times 10^8/\text{kg}$ ,于第27天因颅内出血死亡。其余22例均顺利植活,白细胞中位植活时间为移植后15(7~21)d,血小板中位植入时间为移植后19(7~32)d。

### 2.2 GVHD发生情况

22例植活的患者中,4例(18.2%)出现急性GVHD(aGVHD),其中I型1例,III型3例。存活超过100d的22例患者中,3例(13.6%)出现慢性GVHD(cGVHD),均为局限型。2例HLA配型不全相合的患者移植后给予CsA、MTX、MMF及抗CD25单抗预防GVHD,随访显示患者无aGVHD及cGVHD的发生。

### 2.3 移植相关并发症

22例患者中,发生CMV感染4例,出现的中位时间为移植后37(18~60)d;移植后有出血表现8例,包括月经过多、颅内出血、眼底、球结膜、鼻及痔疮出血;出血性膀胱炎1例,于移植后52d发生;肺部感染7例,其中1例血培养检出大肠埃希菌,真菌感染2例;口角疱疹1例;化脓性扁桃体炎1例。另外,2例供者为同卵双生双胞胎的患者,移植后没有明显的出血及感染。

### 2.4 预后及随访情况

本组患者100d内的移植相关病死率为4.3%(1/23)。4例患者移植前有肺部感染危险因素,1例患者既往有泌尿系感染数年病史。此5例患者经随访结果显示,移植后均有不同程度的出血表现。中位随访时间为28(1~108)个月,23例患者至随访截止日存活22例,总体生存率为95.7%。

### 2.5 影响预后的危险因素分析

将本组患者分别按年龄、性别、移植前有无感染、诊断到移植间隔时间、供受者性别及ABO血型是否相合分组,统计分析影响患者预后的危险因素发现,患者移植前有无感染是影响移植后aGVHD或cGVHD发生的危险因素( $P < 0.05$ )。此外,诊断到移植的间隔时间越长( $> 1$ 个月),患者的移植相关并发症[出血、感染(包括CMV感染)和口腔

黏膜炎]的发生率越高( $P < 0.01$ )。

### 3 讨论

SAA 病情凶险、进展快,患者常因严重的感染或全身出血而死亡<sup>[5]</sup>。免疫抑制治疗或 allo-HSCT 是治愈 SAA 的必要手段。对于年龄  $\leq 40$  岁的 SAA 患者,HLA 相合的同胞供者 allo-HSCT 后长期存活率高于免疫抑制治疗,故应首选 allo-HSCT,而没有同胞供者的则选择免疫抑制治疗。已有大量研究证明,HSCT 是治疗 SAA 的一种有效措施<sup>[6]</sup>。翟卫华等<sup>[7]</sup>报道了 16 例再生障碍性贫血患者行 HSCT,14 例(87.50%)获得造血重建,13 例(81.25%)存活。选择外周血造血干细胞作为来源的移植,对供、受者均有益处,中性粒细胞及血小板数恢复较快,但 cGVHD 发生率较高,影响患者的长期生存。本组资料中,23 例 SAA 患者均采用外周造血干细胞作为移植来源,除 1 例患者因移植前存在肺部感染及败血症危险因素而没有植活,其余 22 例均顺利植活,其中 3 例出现 cGVHD,发生率为 13.6%(3/22);存活 22 例,总体生存率为 95.7%。随着移植技术的进步,外周血造血干细胞移植的 cGVHD 发生率可控制在较低水平,移植后的生存率令人满意。

由于植入失败和 GVHD 是影响 HSCT 疗效和患者生存率的主要因素<sup>[7-8]</sup>。因此,在 SAA 患者移植前后给予较强的免疫抑制剂,包括预处理及预防 GVHD,可以促进植入,减少 GVHD 的发生。目前国内外常用的预处理方案为 CTX+ATG,比较公认的 GVHD 防治方案为 CsA+MTX<sup>[7]</sup>。本组中 23 例患者均采用 CTX+ATG 预处理方案,常规采用 CsA+MTX 预防 GVHD,从而使 aGVHD 和 cGVHD 发生率均处于较低水平,植入效果良好。

本研究结果显示,移植前存在感染危险因素的患者,其移植后 aGVHD 或 cGVHD 的发生率要高( $P < 0.05$ );而从 SAA 诊断到移植的间隔时间越长( $> 1$ 个月),患者的移植相关并发症发生率越高( $P < 0.01$ )。因此,移植前存在感染及诊断到移植的间隔时间是影响患者预后的危险因素。另外,本组中患者的年龄为 12~35 岁,经统计学分析差异无统计学意义,即年龄不是影响患者预后危险因素,与 Bacigalupo 等(2000)报道的结果基本一致。我们还观察到,移植前有感染危险因素的患者,其移植后均有不同程度的出血表现,提示移植前存在感染可能对移植后相关并发症的发生有影响;4 例移植后发生 CMV 感染,感染的中位时间为移植后 37(18~60)d,7 例发生肺部感染,提示移植后要注意防治感染尤其是 CMV 感染,同时应加强 CMV 监测<sup>[9]</sup>。

Stern 等(2006)回顾了 28 个国家的 154 个研

究中心的 1 481 例采用 HSCT 治疗的再生障碍性贫血患者,供受者性别相同的患者移植后 5 年生存率明显高于供受者性别不同的患者。范辉等<sup>[10]</sup>研究认为,纯红细胞再生障碍性贫血是 ABO 血型不合移植的主要并发症。本组研究中均未观察到显著性差异,需扩大病例数量及延长随访时间以得到更确实的结论。

总之,对于年龄  $\leq 40$  岁的 SAA 患者,建议将 HSCT 作为一线治疗方案,有条件的患者应尽早行 HSCT,预处理可采用 CTX+ATG 方案,同时加强 GVHD 及移植后感染的预防和治疗。我们仍需要更多的病例数来论证上述观点。另外,预防和控制移植前感染的发生以及诊断明确后尽早行 HSCT,均对改善患者的预后有重要意义。

### 参考文献

- [1] 刘苹,朱传江.再生障碍性贫血的研究进展[J].临床和实验医学杂志,2009,8(2):137-140.
- [2] INAMOTO Y,SUZUKI R,KUWATSUKA Y,et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for aplastic anemia using cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning regimen[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2008,14:43-49.
- [3] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组.再生障碍性贫血诊断治疗专家共识[J].中华血液学杂志,2010,31(11):790-792.
- [4] 美国西雅图 Fred Hutchinson 癌症研究中心医学联合体.造血干细胞移植标准实践手册[M].北京:人民卫生出版社,2007:238-241,301-303.
- [5] TICHELLI A,SCHREZENMEIER H,SOCIE G,et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving anti-thymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF[J]. Blood,2011,117:4434-4441.
- [6] ALJURF M,AL-ZAHRANI H,VAN LINT M T,et al. Standard treatment of acquired SAA in adult patients 18~40 years old with an HLA-identical sibling donor[J]. Bone Marrow Transplant,2013,48:178-179.
- [7] 翟卫华,王玫,周征,等.异基因造血干细胞移植治疗再生障碍性贫血 16 例临床观察[J].中华血液学杂志,2007,28(2):78-82.
- [8] ARMAND P,ANTIN J H. Allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2007,13:505-516.
- [9] 朱玲,薛梅,王志东,等.异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的疗效研究[J].中国全科医学,2011,14(17):1925-1927.
- [10] 范辉,靖彧,李红华,等.ABO 血型不合异基因造血干细胞移植后并发纯红系再生障碍[J].中国实验血液学杂志,2008,16(2):364-367.

(收稿日期:2013-04-22)