

免疫抑制治疗再生障碍性贫血的选择

The choice of immunosuppressive therapy in the treatment of aplastic anemia

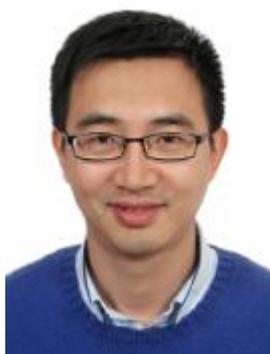
何广胜¹

[关键词] 贫血,再生障碍性;免疫抑制治疗;异基因骨髓/造血干细胞移植

Key words aplastic anemia; immunosuppressive therapy; hematopoietic stem cell transplantation

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.005

[中图分类号] R556.5 [文献标志码] C



专家简介:何广胜,主任医师,硕士生导师。1995年毕业于中南大学湘雅医学院,同年工作于中国医学科学院血液病医院。2003年中国协和医科大学毕业,获医学博士学位,人才引进至苏州大学附属第一医院工作。2012年赴英国 St James' 医院做访问学者,学习血液临床协作管理及T细胞与造血功能衰竭关系的研究。2013年作为造血功能衰竭症首席专家引进至江苏省人民医院南京医科大学第一附属医院工作,任科室行政副主任。任第七、八届中华血液学会贫血学组委员兼学术秘书。中国研究型医院协会生物治疗专业委员会常委,江苏省血液免疫专业委员会副主任委员。《中国实用内科杂志》常务编委。参与编写了《再生障碍性贫血专家共识》、《骨髓增生异常综合征专家共识》、《阵发性睡眠性血红蛋白尿症专家共识》、《戈谢氏病专家共识》、《自身免疫性溶血性贫血专家共识》。

免疫抑制治疗(immunosuppressive therapy, IST)和异基因骨髓/造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗再生障碍性贫血(再障),尤其是重型再障(severe aplastic anemia, SAA)的主要手段^[1],但到具体再障患者具体选择,却仍有困难。本文拟就再障的IST选择相关因素展开讨论,以期优化IST,提高疗效。

1 方案选择之前

首先明确:IST和HSCT的区别所在,IST在于及早截断或控制异常免疫,在保留足够残存造血功能时,使自身造血恢复;HSCT是去除自身造血和抑制自身免疫功能,以异体细胞重建造血和免疫系统^[2]。IST的关键之处在于异常免疫和残留造血功能;而HSCT在于植入和排斥反应。

其次明确:再障,尤其SAA,或者输血依赖、感染易发、病程迁延的非重型再障(non-SAA, NSAA)是应该选择强化IST或者HSCT治疗^[1,3]。至于具体选择何种方案,需要考虑诸多因素。实际上,选择IST或HSCT存在困难病例,基本也有着各方案不利因素,即患者并不是按照已有指南、共识或者预后相关参数去得病的。

第三:应该强调,所有使用IST的各型再障患者均应及早行HLA配型,以便治疗失败及时寻找

到合适供体^[1]。

2 再障诊断分型

再障诊断分型依据Cammita及Bacigluo标准均以形态学为基础,有助于治疗方案选择。分型依然是SAA、非重型和超重型^[1]。SAA满足标准:骨髓增生度 $<25\%$ (或增生度在 $25\% \sim 50\%$,但残留造血细胞 $<30\%$),并满足以下条件中2个:①中性粒细胞绝对值 $<0.5 \times 10^9/L$;②血小板 $<20 \times 10^9/L$;③网织红细胞 $<20 \times 10^9/L$ 。超重型再障(very severe AA, VSAA)者中性粒细胞绝对值 $<0.2 \times 10^9/L$,NSAA符合再障标准,但指数未达到重型和超重型。之前有黄疸肝炎史者要考虑肝炎相关性再障。

近些年来,提出了输血依赖型NSAA(transfusion dependent NSAA, TD-NSAA)和爆发型再障(fulminant AA, FAA),前者指符合SAA血常规指标中1项的NSAA,而FAA指IST治疗前后2周时间中性粒细胞绝对值为0的病例^[1,4]。TD-NSAA病情重于NSAA,但未达SAA,可以首选IST,不急于行HSCT。我们的资料显示TD-NSAA约70%进展为SAA,而单用CsA治疗TD-NSAA有效率为40%,而ATG联合CsA约70%。FAA对IST效果不如SAA和VSAA(40.0% : 63.6% : 63.7%, $P = 0.027$),应该先选择HSCT^[4]。

¹江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)血液科(南京,210029)
通信作者:何广胜, E-mail: heguangsheng@medmail.com.cn

50%的再障存有 PNH 克隆, 中小 PNH 克隆(克隆规模 $<50\%$)不影响 SAA 的 IST 疗效, 但是克隆比例超过 50%者由于溶血发作, IST 效果不会好, 且即使使用抗补体抗体治疗也只控制溶血, 不能改善造血功能衰竭, 因此伴 PNH 大克隆的 SAA 患者应该选择 HSCT^[1]。

再障端粒长度缩短者 IST 后易复发($HR=6.25, P=0.01$), 克隆演变率高($HR=3.45, P=0.01$), 生存率低($HR=2.86, P=0.005$)^[5]。可能应该单列出, 首选行 HSCT。

免疫相关性血细胞减少症是抗造血细胞自身抗体所致的造血功能衰竭症, 对 ATG 的疗效不佳, 而 rituximab 获得了缓解^[6]。

3 年龄

SAA 和 VSAA 如何选择 IST 和 HSCT, 年龄非常重要, 但是依然不明确。纵观英国所做的再障治疗指南^[1,7-8], 每一版的年龄都在变化: 年轻, 有同胞供体首选 HSCT; 年纪大, 无同胞供体, 首选 IST。前两版简单以 40 岁为界, 40 岁以下选择同胞供体 HSCT, 无同胞供体则在 IST 失败后行无关供体 HSCT。但 2016 版做出了改变。首先, 首选移植年龄 <35 岁, 似乎较前要严, 但是又放出了 35~50 岁范围的 IST 和 HSCT 皆可选, 放宽了 HSCT 和 IST 的年龄限制; 在 <16 岁的儿童若无同胞相合供体, 可以选 IST 或无关供体的 HSCT, 这是较前两版对年龄限制的放宽^[1]。这其实是近年来大量移植登记数据和临床试验能够逐渐明确出年轻的具体年龄对 HSCT 结果的影响, 所以能够写出数值。年龄 >50 岁, 移植相关并发症高, 故 IST 首选。新版英国再障指南划出 35~50 岁范围的 IST 和 HSCT 皆可选, 也显示出考虑到一些具体情况, 体现了灵活性和实际可操作性。

4 IST 应用中关注事项

选择 IST 治疗再障, 患者残留造血功能多少无法选, 但免疫抑制强度是否足够和恰当, 尤为重要。比如, 从 CsA 角度看, 足够浓度(谷浓度 150~250 ng/ μ l)是必要的^[9], 但一味增强免疫抑制, 可能引发感染并不能有较好结果。欧洲骨髓移植工作组(EBMT)的 SAA 工作组比较兔和马 ATG, 发现兔 ATG 免疫抑制深, 兔 ATG 组 1/3 患者发生了致命性感染, 显著高于马 ATG 组^[10]。国内兔 ATG 可用剂量范围 2.5~5.0 mg/(kg·d), 具体剂量选择需要斟酌。

在 ATG+CsA 基础上联合第三个免疫抑制剂, 如霉酚酸酯^[11]、西罗莫司^[12]亦未取得疗效的提高。Alemtuzumab 是 CD52 单抗, 免疫抑制作用也强于马 ATG, 在随机对照试验中, 初治 SAA 疗效仅有 19%, 被提前关闭^[13]。

口服 CsA 长期维持, 缓慢减量已是共识, 免疫

调节和免疫稳态的获得和重建是需要时间的。根据造血干细胞移植经验, 一般免疫功能重建需要 12 个月, 再障是免疫功能亢进的疾病, ATG 清除 T 细胞后, CsA 持续免疫抑制/调节, 达到免疫稳态, 应该不少于这样的时间。IST 最好在 12 个月以后考虑 CsA 逐渐减量^[2-3]。

那么减量中依据的指标是什么? 目前没有一致意见, 只有逐渐减量这样的经验, 故现有减量方法并不可靠。应该评价造血功能、免疫指标和相关基因表达等, 减停免疫抑制剂^[2]。

5 IST 与 HSCT 优势

还是以英国新版再障指南讨论, 在 35~50 岁之间可以选择同胞 HSCT 或 IST, 那么如何选? 以下情况可能对 IST 效果好: 淋巴细胞绝对值高, 小 PNH 克隆提示存在免疫异常; 网织红细胞、中性粒细胞绝对值高提示残留造血功能尚好, 感染风险小; 年纪轻, 造血系统储备功能较好; trisomy 8 或 del(13q)对 ATG 反应性较好^[1-2]。总体而言, IST 1 个疗程疗效在 70%左右, 5 年生存率: 年龄 <20 岁 100%, 20~40 岁 92%, 40~60 岁 71%, 60 岁以上 56%^[1]。

另外, 到实际临床工作, IST 较 HSCT 有以下优势: ①HSCT 需要寻找合适供体: HLA 配型(还涉及到供体的血型、性别、年龄选择)及 HLA 抗体(尤其半相合和脐血干细胞选择时^[1]), 时间要 1~2 周。若患者白细胞数太低, 可能抽骨髓都不足以满足 HLA 配型需要。供体相合后, 需体检, 签捐献协议。时间又是 1~2 周, 甚至更长。供体捐献干细胞需安排生活、工作/学习, 又需要时间, 对于 SAA、VSAA 甚至 FAA 的急重症情况, HSCT 启动的时间偏慢。②HSCT 后的急性移植物抗宿主病(aGVHD)和慢性移植物抗宿主病(cGVHD)。再障是良性血液病, 由免疫功能亢进所致。恶性血液病需要 GVHD, 引发 GVT 效应, 以拮抗残留肿瘤细胞。而对于再障, 只增加机体的免疫损伤。EBMT 比较 2005—2009 年 1 448 例 HSCT 治疗 SAA(同胞供体 940 例, 无关供体 508 例), 无关供体和同胞供体的 II~IV 度 aGVHD 分别为 25% vs. 13%, cGVHD 分别为 26% vs. 14%^[14]。而 IST 是没有 GVHD 的。③治疗选择的其他方面。再障治疗无论 IST 还是 HSCT, 均是长期过程, 还需要考虑治疗便捷和依从性。治疗中心空间距离远近, 学科经验是擅于 IST 还是 HSCT, 血液制品供应、经费保证, 患者及家属心理期望值等因素, 看似非专业内容, 但往往影响甚至决定了最终治疗结果。

参考文献

[1] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia

- mia[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172, 187–207.
- [2] 何广胜. 再生障碍性贫血: 免疫抑制治疗存在的问题及对策[J]. *临床血液学杂志*, 2014, 27(3): 195–198.
- [3] 中华医学会血液学分会红细胞疾病组. 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] Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, et al. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93: 747–752.
- [5] Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, et al. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia [J]. *JAMA*, 2010, 304: 1358–1364.
- [6] Takamatsu H, Yagasaki H, Takahashi Y, et al. Aplastic anemia successfully treated with rituximab; the possible role of aplastic anemia-associated antibody as a marker for response[J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86: 541–545.
- [7] Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2003, 123: 782–801.
- [8] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147: 43–70.
- [9] Dufour C, Svahn J, Bacigalupo A, et al. Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48: 174–177.
- [10] Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party [J]. *Blood*, 2012, 119: 5391–5396.
- [11] Scheinberg P, Nunez O, Wu C, et al. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression; anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil [J]. *Br J Haematol*, 2006, 133: 606–611.
- [12] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study [J]. *Haematologica*, 2009, 94: 348–354.
- [13] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia [J]. *Blood*, 2012, 119: 345–354.
- [14] Bacigalupo A, Socié G, Hamladji RM, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia; an EBMT analysis [J]. *Haematologica*, 2015, 100: 696–702.
- (收稿日期: 2016-10-09)

(上接第 873 页)

- aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47: 1507–1512.
- [11] Wang Z, Zheng X, Yan H, et al. Good outcome of haploidentical hematopoietic SCT as a salvage therapy in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49: 1481–1485.
- [12] Gao L, Li Y, Zhang Y, et al. Long-term outcome of HLA-haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion for adult severe aplastic anemia after modified conditioning and supportive therapy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49: 519–524.
- [13] 卢静, 吴德沛, 胡绍燕. 不同方式异基因造血干细胞移植治疗 63 例重型再生障碍性贫血患者的预后比较 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(8): 633–636.
- [14] Xu LP, Wang SQ, Wu DP, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study [J]. *Br J Haematol*, 2016 Jun 28. doi: 10.1111/bjh.14225. [Epub ahead of print].
- [15] Xu LP, Zhang XH, Wang FR, et al. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia [J]. *BMT* (accepted).
- [16] Xu LP, Jin S, Wang CQ, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant [J]. *BHO* (accepted).
- [17] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识 (I)——适应证、预处理方案及供者选择 (2014 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8): 775–780.
- (收稿日期: 2016-09-06)