

• 论著—研究报告 •

单倍体与同胞相合异基因造血干细胞移植治疗 恶性血液病疗效观察

任瑞瑞¹ 马梁明¹ 王涛¹ 谢云霞¹

[摘要] **目的:**探讨单倍体与同胞相合异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病疗效及影响预后的相关因素。**方法:**分析 2013 年 6 月—2019 年 12 月于山西白求恩医院行异基因造血干细胞移植的 82 例恶性血液病患者的临床资料,急性髓系白血病 51 例,骨髓增生异常综合征 11 例,急性淋巴细胞白血病 20 例。同胞全相合异基因造血干细胞移植(MSD-HSCT)30 例,单倍体异基因造血干细胞移植(Haplo-HSCT)52 例。**结果:**82 例患者中位随访时间为 15 个月,总植入率为 87.8%,移植前疾病未缓解者 MSD-HSCT 组占 26.7%(8/30),Haplo-HSCT 组占 15.4%(8/52),Haplo-HSCT 组和 MSD-HSCT 组移植后 2 年总生存率(OS)分别为 63.3%和 65.4%,差异无统计学意义($P=0.771$),其中 Haplo-HSCT 组患者 I~II 度急性移植物抗宿主病(aGVHD)发生率为 73.1%(38/52),明显高于 MSD-HSCT 组的 46.7%(14/30),差异有统计学意义($P=0.017$),其余移植相关并发症包括植入失败率、III~IV 度 aGVHD、外周血巨细胞病毒、EB 病毒、出血性膀胱炎,2 组比较均差异无统计学($P>0.05$)。多因素分析结果显示,III~IV 度 aGVHD 和移植前缓解状态是影响患者生存率的危险因素,相对风险分别为 5.944、4.995($P<0.05$)。**结论:**恶性血液病患者接受 Haplo-HSCT 与 MSD-HSCT 疗效相近,移植前缓解状态和移植后重度 aGVHD 对患者长期生存具有重要意义。

[关键词] 恶性血液病;单倍体;同胞相合;异基因造血干细胞移植;疗效

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.009

[中图分类号] R733 **[文献标志码]** A

Effect of haploidentical and matched sibling donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on hematologic malignancies

REN Ruirui MA Liangming WANG Tao XIE Yunxia

(Department of Hematology, Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan, 030032, China)

Corresponding author: XIE Yunxia, E-mail: w201401061008@163.com

Abstract Objective: To investigate the curative effect and prognostic factors of haploid and sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for malignant hematologic diseases. **Methods:** The clinical data of 82 patients with malignant hematologic diseases who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in our hospital from June 2013 to December 2019 were analyzed, including 51 cases of acute myeloid leukemia, 11 cases of myelodysplastic syndrome, and 20 cases of acute lymphoblastic leukemia. There were 30 cases of MSD-HSCT and 52 cases of Haplo-HSCT. **Results:** The median follow-up time of 82 patients was 15 months. The total implantation rate was 87.8%. Before transplantation, 26.7%(8/30) of patients in the MSD-HSCT group and 15.4%(8/52) of patients in the Haplo-HSCT group had non-remission. 2-year overall survival(OS) after transplantation was 63.3% in Haplo-HSCT group and 65.4% in MSD-HSCT group($P=0.771$). The incidence of grade I-II aGVHD in Haplo-HSCT group was 73.1%(38/52), which was significantly higher than 46.7%(14/30) in MSD-HSCT group($P=0.017$). There were no significant differences in other transplant-related complications, including implantation failure rate, grade III-IV aGVHD, EBV, CMV viremia and hemorrhagic cystitis between the two groups($P>0.05$). Multivariate analysis showed that grade III-IV aGVHD and remission status before transplantation were risk factors affecting the survival of patients. The relative risks were respectively 5.944, 4.995($P<0.05$). **Conclusion:** The efficacy of Haplo-HSCT was similar to that of MSD-HSCT in patients with hematologic malignancies. The grade III-IV aGVHD and pre-transplant remission status were risk factors affecting the survival of patients.

Key words malignant hematologic disease; haploidentical; sibling donor; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; curative effect

¹山西白求恩医院血液科(太原,030032)

通信作者:谢云霞,E-mail:w201401061008@163.com

异基因造血干细胞移植是治疗恶性血液病的重要方法,近年来,尤其在单倍体异基因造血干细胞移植方面取得了重大进展,但其仍然是一种高风险的手术,植入失败、急性移植物抗宿主病(aGVHD)及其他移植相关并发症等与术后长期生存密切相关,如何更好地降低移植相关并发症、提高疗效是大家一直探讨的问题。本文对 82 例恶性血液病患者进行回顾性分析,拟探讨单倍体与全相合异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病疗效及影响预后的相关因素,从而有利于进一步改善治疗方案,提高疗效。

1 资料与方法

1.1 资料

选择 2013 年 6 月—2019 年 12 月在我院接受异基因造血干细胞移植治疗的 82 例恶性血液病患者,均符合 WHO 诊断分型标准^[1],年龄 10~59 岁,平均(35.1±12.4)岁;急性髓系白血病(AML) 51 例,骨髓增生异常综合征(MDS) 11 例,急性淋巴细胞白血病(ALL) 20 例;同胞全相合异基因造血干细胞移植(MSD-HSCT) 30 例,单倍体异基因造血干细胞移植(Haplo-HSCT) 52 例。MSD-HSCT 组移植前疾病完全缓解(CR)者占 73.3%(22/30),Haplo-HSCT 组占 84.6%(44/52),所有患者均签署知情同意书。见表 1。

1.2 供者选择

移植前供受者进行高分辨配型,供者选择顺序为 MSD、≥9/10 无关供者、单倍体供者。根据专家共识^[2]优先考虑年轻、男性的供者。

1.3 预处理方案

① AML 全相合患者采用标准 BU/CY: 第-6~-3 天,白消安 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 第-3~-2 天,环磷酰胺 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。半相合患者采用 FA/IA+改良 BU/CY: 第-8~-6 天,氟达拉滨 $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$; 第-8~-6 天,注射用伊达比星 $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$; 第-8~-6

天,阿糖胞苷 $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$; 第-5~-3 天,白消安 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$; 环磷酰胺 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。② MDS 患者采用地西他滨桥接+改良 BU/CY,未缓解/半相合患者加用 FA: 第-11~-9 天,地西他滨 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$; 第-8~-6 天,注射用氟达拉滨 $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$; 第-8~-6 天,阿糖胞苷 $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$; 第-5~-3 天,白消安 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 第-3~-2 天,环磷酰胺 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。③ ALL 患者均采用全身放疗(TBI)+减低剂量 BU/CY: 第-7~-6 天,TBI 5~6 Gy; 第-5~-3 天,白消安 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 第-3~-2 天,环磷酰胺 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

1.4 干细胞的动员、采集

移植前 3 d 开始给予重组人粒细胞刺激因子 $5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续动员供者干细胞,单倍体移植采用骨髓联合外周血干细胞(PBSC)移植,全相合移植单用 PBSC,第 4 天开始采集骨髓,第 5 天采集 PBSC(全相合移植第 4 天开始采集),输注单个核细胞(MNC)中位数 $7 \times 10^8/\text{kg}$ ($3.2 \times 10^8/\text{kg} \sim 11.6 \times 10^8/\text{kg}$),CD34⁺ 细胞中位数 $5.2 \times 10^6/\text{kg}$ ($2.5 \times 10^6/\text{kg} \sim 10.5 \times 10^6/\text{kg}$)。

1.5 aGVHD 的预防

同胞全相合移植采用环孢素、吗替麦考酚酯、短程甲氨蝶呤,单倍体移植均加用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$ 。aGVHD 诊治参照《中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ)——急性移植物抗宿主病(2020 年版)》^[2]进行。

1.6 成功植入评判标准

移植术后每天监测血常规,连续 >3 d 中性粒细胞计数 $>0.5 \times 10^9/\text{L}$,连续 7 d 不依赖输注血小板情况下血小板计数 $>20 \times 10^9/\text{L}$;短串联重复聚合酶链反应(STR-PCR)供体细胞嵌合率 $>95\%$;供受者性别不同时,同时采用 FISH 方法检测 X/Y 染色体比例。植入失败评估参见文献^[3]。

表 1 2 组患者基本情况比较

类别	MSD-HSCT 组($n=30$)	Haplo-HSCT 组($n=52$)	χ^2/t	P
男:女/例	17:13	29:23	0.006	0.937
年龄/岁	36.9±13.0	34.2±12.0	-0.981	0.330
供受者性别相同/例(%)	14(46.7)	35(67.3)	3.730	0.066
疾病类型/例			2.227	0.328
AML	16	35		
ALL	8	12		
MDS	6	5		
移植前疾病状态/例			2.220	0.136
CR	22	44		
未缓解	8	8		

1.7 随访

对所有患者进行追踪随访,临床随访时间为移植后至复发、死亡或失访患者的最后临床接触时间,截至 2019 年 12 月,中位随访时间为 15.0 (1.5~58.0)个月,总生存期(OS)定义为从患者接受异基因造血干细胞移植起至任何原因引起的死亡或随访截止时间。

1.8 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;生存分析用 Kaplan-Meier 检验,生存时间影响因素采用 Cox 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 植入情况

82 例患者总植入率为 87.8%,白细胞植入中位时间为 13(9~26) d,血小板植入中位时间为 18 (10~88) d,有 10 例患者植入不良,发生率为 12.2%;其中 MSD-HSCT 组有 3 例植入不良(2 例原发植入不良,1 例继发植入不良),发生率为 10.0%(3/30);Haplo-HSCT 组有 7 例植入不良(5 例原发植入不良,2 例继发植入不良),发生率为 13.5%(7/52),差异无统计学意义,见表 2。

2.2 aGVHD 发生情况

Haplo-HSCT 组 I~II 度 aGVHD 发生率为 73.1%(38/52),MSD-HSCT 组发生率为 46.7%(14/30),差异有统计学意义($P = 0.017$),Haplo-HSCT 组 III~IV 度 aGVHD 发生率为 19.2%

(10/52),MSD-HSCT 组发生率为 13.3%(4/30),差异无统计学意义。见表 2。

2.3 移植相关并发症

实时定量 PCR 监测外周血巨细胞病毒(CMV)、EB 病毒(EBV),连续 2 次测定的 CMV/EBV-DNA > 500 copies/mL 认定 CMV/EBV 感染。Haplo-HSCT 组 CMV 感染率为 25.0%(13/52),EBV 感染率为 46.2%(24/52),MSD-HSCT 组 CMV 感染率为 16.7%(5/30),EBV 感染率为 26.7%(8/30),2 组差异无统计学意义。出血性膀胱炎(HC)的诊断标准参照文献[4]。MSD-HSCT 组 HC 发生率为 20.0%(6/30),Haplo-HSCT 组 HC 发生率为 40.4%(21/52),2 组差异无统计学意义,见表 2。

2.4 生存预后因素比较

随访至 2019 年 12 月,82 例患者,Haplo-HSCT 组和 MSD-HSCT 组移植后 2 年 OS 率分别为 63.3% 和 65.4%,差异无统计学意义($P = 0.771$);应用 Kaplan-Meier 检验对可能影响患者生存时间的因素进行比较,结果显示移植前缓解状态、合并 III~IV 度 aGVHD、植入失败是影响患者生存时间的因素,将 Kaplan-Meier 检验分析有统计学意义的因素进一步应用 Cox 回归分析显示:III~IV 度 aGVHD 和移植前缓解状态是患者生存期的影响因素,发生 III~IV 度 aGVHD 的患者死亡危险为未发生 III~IV 度 aGVHD 患者的 5.944 倍,移植前未缓解患者的死亡危险是缓解患者的 4.995 倍。见图 1、表 3。

表 2 2 组患者并发症比较

组别	植入失败	I~II 度 aGVHD	III~IV 度 aGVHD	EBV	CMV	HC	总生存
MSD-HSCT 组($n=30$)	3(10.0)	14(46.7)	4(13.3)	8(26.7)	5(16.7)	6(20.0)	20(66.7)
Haplo-HSCT 组($n=52$)	7(13.5)	38(73.1)	10(19.2)	24(46.2)	13(25.0)	21(40.4)	36(69.2)
χ^2	0.012	5.720	0.467	3.036	0.771	3.579	0.058
P	0.912	0.017	0.494	0.081	0.380	0.058	0.810

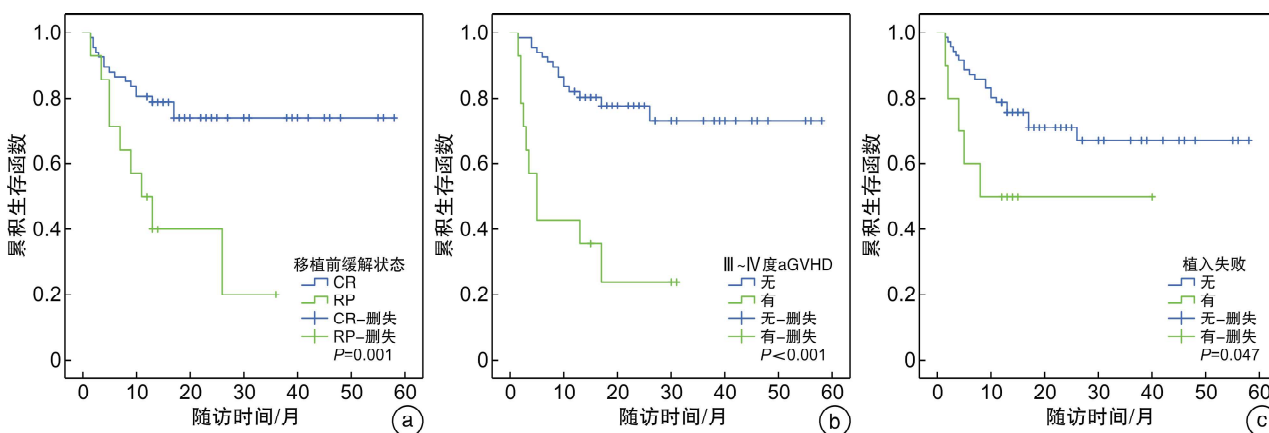


图 1 生存曲线

表 3 影响恶性血液病患者预后单因素、多因素分析

项目	分类	单因素分析		多因素分析	
		χ^2	<i>P</i>	RR(95%CI)	<i>P</i>
性别	男	0.210	0.647		
	女				
诊断	AML	0.469	0.791		
	ALL				
移植前缓解状态	CR	11.759	0.001	4.995(2.145~11.63)	<0.001
	未缓解				
移植类型	MSD-HSCT	0.085	0.771		
	Haplo-HSCT				
I~II度 aGVHD	无	2.681	0.102		
	有				
III~IV度 aGVHD	无	19.764	<0.001	5.944(2.545~13.881)	<0.001
	有				
HC	无	2.623	0.105		
	有				
CMV	无	0.315	0.574		
	有				
EBV	无	1.353	0.245		
	有				
供受者性别是否相同	相同	0.007	0.931		
	不同				
植入失败	无	3.938	0.047	1.850(0.67~5.107)	0.235
	有				

3 讨论

异基因造血干细胞移植是根治恶性血液病的有效手段。尤其近年来随着移植技术的发展,移植的有效性和安全性已获得很大改善,其中根据移植来源不同,可分为同胞全相合、单倍体、匹配无关供者异基因造血干细胞移植,但由于同胞全相合供者难寻,而匹配无关供者存在较高的费用和漫长的等待时间等障碍,近年来单倍体异基因造血干细胞移植备受关注。

本文对比了单倍体、全相合异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病的疗效及相关并发症等,Haplo-HSCT组和MSD-HSCT组移植后2年OS率分别为63.3%和65.4%($P=0.771$),单因素分析显示移植方式对患者生存时间无影响,提示单倍体移植与同胞相合移植疗效相当,与文献报道一致^[5-6],其中Wang等^[7]纳入450例AML CR1患者,231例接受单倍体异基因造血干细胞移植,219例接受同胞全相合异基因造血干细胞移植,得出3年OS率分别为79.0%和82.0%($P>0.05$),证实单倍体异基因造血干细胞移植是缺乏匹配供体的有效选择;来自欧洲血液和骨髓移植学会急性白血病工作组的一项研究表明,在中度或高风险细胞遗传学首次完全缓解的AML患者中,Haplo-HSCT

和MSD-HSCT 2年OS率分别为68.0%、76.0%^[8];而张海燕等^[9]报道单倍体与全相合移植治疗恶性血液病2年OS率分别为63.2%、78.4%($P>0.05$),本研究OS率偏低,考虑与包含病种及移植前部分患者未达缓解状态有关。研究显示移植前CR1期患者的移植预后较好,且获得缓解后早期行异基因造血干细胞移植可以改善患者长期生存^[10-11],该研究亦证实移植前缓解状态是患者生存期的影响因素,故对于适合移植患者应在CR1期尽早行异基因造血干细胞移植,提高疗效^[12]。

严重aGVHD仍然是影响干细胞移植成功率的重要因素,该研究显示Haplo-HSCT组I~II度aGVHD发生率明显高于MSD-HSCT组,差异有统计学意义,但III~IV度aGVHD 2组差异无统计学意义,分析与Haplo-HSCT组所有患者加用ATG有关,周茜等^[13]研究表明低剂量ATG(6 mg/kg)可增加Haplo-HSCT后II~IV度aGVHD发生率,而高剂量ATG(9 mg/kg)使CMV、EBV感染的风险增加,该研究也证实高剂量ATG一方面降低了重度aGVHD发生率,另一方面也增加了病毒感染等相关并发症发生率,研究对比显示Haplo-HSCT组CMV、EBV感染率、HC发生率均高于MSD-HSCT组;但单因素分析提示

I ~ II 度 aGVHD、病毒感染及 HC 发生率并未影响患者生存时间,而 III ~ IV 度 aGVHD 是影响生存时间的因素,因此 ATG 用量需加大病例资料进一步探讨。

另外 82 例患者中植入不良发生率为 12.2%,与文献报道 5% ~ 20% 一致^[14],而 Haplo-HSCT 组与 MSD-HSCT 组植入失败率比较差异无统计学意义,近年来国内外研究显示植入不良与疾病状态、干细胞输注数量、患者体内存在抗供者不相合 HLA 位点抗体、高龄供者、骨髓微环境受损等有关^[15],后期需逐步优化,尽可能降低植入不良发生率。

总之,本研究结果初步表明对恶性血液病患者接受 Haplo-HSCT 与 MSD-HSCT 疗效相近,因此可以作为重要的替代治疗;移植前缓解状态和移植后重度 aGVHD 对患者长期生存具有重要意义。但本研究病例数尚少,后期仍然需扩大病例、延长随访时间进一步证实这个结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405.
- [2] 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(III)——急性移植物抗宿主病(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(7):529-536.
- [3] Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(4):537-543.
- [4] Brugieres L, Hartmann O, Travagli JP, et al. Hemorrhagic cystitis following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation in children with malignancies: incidence, clinical course, and outcome[J]. *J Clin Oncol*, 1989, 7(2):194-199.
- [5] Yu S, Fan Q, Sun J, et al. Haploidentical Transplantation Without In Vitro T-Cell Depletion Results in Outcomes Equivalent to Those of Contemporaneous Matched Sibling and Unrelated Donor Transplantation for Acute Leukemia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(11):e2973.
- [6] Kunacheewa C, Ungprasert P, Phikulsod P, et al. Comparative Efficacy and Clinical Outcomes of Haploidentical Stem Cell Transplantation to Other Stem Sources for Treatment in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29:963689720904965.
- [7] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study[J]. *Blood*, 2015, 125(25):3956-3962.
- [8] Salvatore D, Labopin M, Ruggeri A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical versus matched sibling donor in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission with intermediate or high-risk cytogenetics: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Haematologica*, 2018, 103(8):1317-1328.
- [9] 张海燕, 龙冰, 刘小云, 等. 单倍体与亲缘全相合移植治疗恶性血液病的疗效分析[J]. *中华器官移植杂志*, 2018, 39(10):610-614.
- [10] Walter RB, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Comparison of minimal residual disease as outcome predictor for AML patients in first complete remission undergoing myeloablative or nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Leukemia*, 2015, 29(1):137-144.
- [11] Oran B, Jorgensen JL, Marin D, et al. Pre-transplantation minimal residual disease with cytogenetic and molecular diagnostic features improves risk stratification in acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2017, 102(1):110-117.
- [12] 刘秀娟, 黄晓军, 许兰平, 等. 移植前病程对急性髓系白血病患者异基因造血干细胞移植预后的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(3):182-186.
- [13] 周茜, 陆铨, 唐亮, 等. 恶性血液病单倍型造血干细胞移植预处理中兔抗人胸腺细胞球蛋白剂量优化探讨[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(7):557-563.
- [14] Lee KH, Lee JH, Choi SJ, et al. Failure of trilineage blood cell reconstitution after initial neutrophil engraftment in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation—frequency and outcomes[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 33(7):729-734.
- [15] Cluzeau T, Lambert J, Raus N, et al. Risk factors and outcome of graft failure after HLA matched and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a study on behalf of SFGM-TC and SFHI[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(5):687-691.

(收稿日期:2021-11-06)