

异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的疗效分析

卢瑞南*, 缪扣荣, 洪 鸣, 张 闰, 陆 超, 仇红霞, 钱思轩, 李建勇, 吴汉新*

(南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: 回顾性分析观察异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血(SAA)的安全性及临床疗效。方法: 回顾分析本科自 2007 年 8 月~2012 年 6 月接受异基因造血干细胞移植的 9 例 SAA 患者的临床资料, 其中同胞人类白细胞抗原(HLA)全相合 4 例, 亲缘半相合 4 例, 无关供者全相合 1 例。均采用含环磷酰胺的预处理方案, 移植物抗宿主病(GVHD)的预防: 接受同胞全相合移植患者采用短程甲氨蝶呤(MTX)联合环孢素(CSA)方案, 其他患者采用短程 MTX、CSA、骁悉及舒莱联合方案。回输外周血干细胞中位单个核细胞数和 CD34 阳性细胞数分别为 6.86×10^8 个/kg 和 2.41×10^6 个/kg。结果: 9 例患者全部获得造血重建, 中性粒细胞和血小板的中位植活时间分别为 17 d 和 19 d。除 1 例为自身造血恢复外, 8 例均为供者造血。1 例接受亲缘半相合移植患者在移植后 + 186 d 死于肺部感染。8 例存活患者中位随访时间 1 142(405~1 836)d, 均达无病生存。结论: 异基因造血干细胞移植治疗 SAA 安全有效, 对于无全相合干细胞来源的 SAA 患者也可以考虑接受亲缘半相合移植。

[关键词] 重型再生障碍性贫血; 异基因造血干细胞移植

[中图分类号] R556.5

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)12-1713-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20131215

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 是一种骨髓造血功能衰竭综合征, 以外周血全血细胞减少为特征, 并且骨髓增生低下, 没有异常细胞浸润, 没有网状纤维和胶原纤维的增多。临床上表现为感染、出血和贫血。可见于所有年龄组, 男女均可发病。重型再生障碍性贫血 (severe aplastic anemia, SAA) 是指 AA 患者按照国际上普遍沿用的 Camitta 分型标准^[1], 达到网织红细胞计数 (Ret) $< 20 \times 10^9$ 个/L、中性粒细胞绝对计数 (ANC) $< 0.5 \times 10^9$ 个/L、血小板计数 (PLT) $< 20 \times 10^9$ 个/L 3 条中的 2 条即可诊断。SAA 的治疗包括异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 和联合抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) 与环孢素 (CSA) 的强化免疫治疗 (IST)。本文回顾分析了本院 allo-HSCT 治疗的 9 例 SAA 患者的临床资料, 初步显示了同胞人类白细胞抗原 (HLA) 全相合供者 (MSD)、亲缘半相合 (haplo-) 与 HLA 全相合无关供者 (MUD) HSCT 治疗 SAA 的疗效。

1 对象和方法

1.1 对象

本院 2007 年 8 月~2012 年 6 月收治的确诊为 SAA 的 9 例患者, 均按照 2010 年《再生障碍性贫血诊断治疗专家共识》的诊断标准^[2], 以及 Camitta 分型标准^[1]进行诊断和分型。其中男性 8 例, 女性 1 例。年龄 13~55 岁, 中位年龄 26 岁。参照 1988 年增加的 Bacigalupo 严重度分型诊断标准^[3], 即 $ANC < 0.2 \times 10^9$ 个/L 时诊断为极重型再生障碍性贫血 (VSAA), 9 例中有 5 例为 VSAA, 占 55.6%。

1.2 方法

1.2.1 供者来源

9 例患者均于诊断后 30~745 d 接受 allo-HSCT 治疗, 移植前未接受过 ATG 治疗。有 3 种不同的供者来源, 其中同胞 HLA 全相合供者 4 例, 亲缘半相合 4 例, 无关全相合供者 1 例。

1.2.2 供者干细胞动员

皮下注射粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 每 12 h 1 次 共 4 d, 第 5、6 天经血细胞分离机 (COBE Spectra LRS, CaridianBCT, Inc, Lakewood, CO) 采集外周血干细胞。

1.2.3 预处理方案

4 例接受 MSD HSCT 患者中 2 例采用单药环磷酰胺 [CTX $50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, -5~-2 d]; 1 例在 CTX 方案

[基金项目] 卫生公益性行业科研专项经费 (201202017); 江苏高校优势学科建设工程 (JX10231801); 南京医科大学第一附属医院创新团队资助 (IRT-001)

* 通信作者 (Corresponding author), E-mail: lrmpj@163.com; wu_zzh@126.com

基础上加用 ATG[费森尤斯, 5 mg/(kg·d), -5~-2 d]; 1 例在 CTX、ATG 基础上再加氟达拉滨[Flu 30 mg/(m²·d), -5~-2 d]。4 例接受 haplo-HSCT 患者中 2 例在 CTX、ATG 基础上加用全身放疗 TBI (2 Gy, -1 d), 1 例采用 CTX、ATG、Flu 联合方案 (同上), 1 例采用 CTX、ATG 联合方案 (同上)。1 例接受 MUD HSCT 患者采用 CTX[50 mg/(kg·d), -6~-3 d]、ATG [即复宁, 2.5 mg/(kg·d), -5~-2 d]联合依托泊苷(250 mg/m², -6 d)方案。

1.2.4 移植物抗宿主病(GVHD)的预防

接受 MSD HSCT 患者采用短程甲氨蝶呤 (MTX) 联合 CSA 方案, CsA 3 mg/(kg·d) -1 d 起, 短程 MTX 15 mg/m² +1 d, MTX 10 mg/m² +3, +6, +11 d。接受 haplo-HSCT 及 MUD HSCT 患者采用短程 MTX、CSA、骁悉(MMF)及舒莱(抗 CD25)联合方案, MMF 40 mg/(kg·d) -3~+100 d, 舒莱 20 mg 0 d (回输前 2 h), +4 d。

1.2.5 临床观察指标

临床造血重建标准如下, 移植后连续 3 d 外周血 ANC > 0.5 × 10⁹ 个/L, 移植后连续 5 d 在无输注情况下维持外周血 PLT > 20 × 10⁹ 个/L, 定为血小板植入^[4]。移植后 28 d 检查骨髓, 对供受者性别相同者采用短小片段重复序列 (short tandem repeats, STR) 检测法, 以确定受者造血干细胞植入状况; 对供受者性别不同者采用荧光原位杂交法 (FISH) 检测性染色体, 以确定受者造血干细胞植入状况。对供受者血型不同者, 同时监测受者血型变化情况。从移植后第 1 天开始观察患者急性移植物抗宿主病 (acute graft versus host disease, aGVHD) 和慢性 GVHD (cGVHD) 的发生情况, 诊断标准及分级标准见参考文献^[5]。

2 结果

回输外周血干细胞中位单个核细胞数和 CD34 阳性细胞数分别为 6.86(4.07~35.37) × 10⁸ 个/kg 和 2.41(1.52~6.48) × 10⁶ 个/kg。9 例患者全部获得造血重建, 中性粒细胞和血小板的中位植活时间分别为 17(13~32)d 和 19(13~42)d。除 1 例为自身造血恢复外, 8 例均于移植后 28 d 通过 STR 或 FISH 检测、血型鉴定确定为供者造血。无 aGVHD 发生, 1 例发生局限性 cGVHD。100 d 内并发巨细胞病毒感染 1 例, 带状疱疹 2 例。1 例接受 haplo-HSCT 患者在移植后 +186 d 死于肺部感染。8 例存活患者中位随访时间 1 142(405~1 836)d, 到随访

终点均为无病生存, 总有效率 89%。接受 MSD HSCT 或 MUD HSCT 有效率 100%, 接受 haplo-HSCT 有效率 75%。

3 讨论

SAA 患者由于血细胞极度减低, 发生致命性出血与感染的几率更大, 严重威胁着患者的生命。而目前国际上治疗 SAA 的原则中, 英国血液病学标准委员会(BCSH)指南推荐^[6], 年龄 ≤ 40 岁, 有全相合同胞供者的患者首选 allo-HSCT, 年龄 > 40 岁或没有同胞供者的年轻患者仍然首选强化免疫治疗。而 allo-HSCT 技术的快速发展使 SAA 患者的生存率明显提高, 使患者治愈已成为可能。文献报道, 强化免疫治疗的有效率为 60%, 起效慢, 40% 以上患者有复发^[7]。40 岁以下患者 allo-HSCT 治疗效果明显优于免疫抑制剂治疗。而 MUD HSCT 和 haplo-HSCT 技术在急性白血病等恶性血液病中已经广泛开展^[8-9]。近年来也不断有 SAA 患者接受 MUD HSCT^[10] 或 haplo-HSCT 治疗取得满意结果的报道^[11-13]。由于中国人常常缺乏同胞供者, 对于缺乏同胞供者的年轻 SAA 患者, 采用亲缘半相合或无关供者 HSCT 如能成功, 将获得比强化免疫治疗更高的生存质量。

本研究中 9 例患者中 4 例为 haplo-HSCT, 1 例为 MUD HSCT。9 例中 1 例死亡的患者为 41 岁男性, 移植前再障病史达 20 个月, 同时合并糖尿病。移植前因多次输血, 存在铁负荷过重, 给予去铁治疗后, 接受了亲缘半相合移植, 但在移植后 +186 d 死于肺部感染。9 例患者中另 1 例移植前病史长达 2 年的患者为 18 岁女性, 无其他合并症, 在接受去铁治疗后, 进行了 MUD HSCT 并获得造血重建, 随访至移植后 +502 d, 为无病生存。9 例患者中其他 7 例自确诊至移植时间均在 2 个月之内进行, 至随访终点均为无病生存。其中 1 例患者移植后恢复自身造血的现象, 也说明移植前的预处理类似于 IST, 外来的供者干细胞可能起到了一定的支持作用, 让患者度过了 IST 后的感染关, 尽管供者细胞没有植活, 但最终患者还是因移植受益, 在近期的脐血移植治疗 SAA 的研究中也有类似现象^[14]。

本研究说明, allo-HSCT 治疗 SAA 安全有效, 患者年龄较大、存在合并症、诊断至移植时间过长可能会影响移植结果。对于无全相合同胞来源的 SAA 患者, 在来不及查找无关全相合同胞供者时, 也可以考虑接受亲缘半相合移植。由于样本数量有限, 还需要进一步积累病例进行观察与分析。

[参考文献]

- [1] Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, et al. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia[J]. *Blood*, 1975, 45(3): 355-363
- [2] 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
- [3] Bacigalupo A, Hows JM, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA Working Party [J]. *Br J Haematol*, 1988, 70(2): 177-182
- [4] McCarthy NJ, Bishop MR. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation: early promise and limitations [J]. *Oncologist*, 2000, 5(6): 487-496
- [5] Greinix HT, Lodenkemper C, Pavletic SZ, et al. Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(2): 165-175
- [6] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(1): 43-70
- [7] Dezern AE, Brodsky RA. Clinical management of aplastic anemia[J]. *Expert Rev Hematol*, 2011, 4(2): 221-230
- [8] Wang HX, Yan HM, Wang ZD, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in hematologic malignancies with G-CSF mobilized bone marrow plus peripheral blood stem cells grafts without T cell depletion: a single center report of 29 cases [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(4): 654-659
- [9] Huang W, Li H, Gao C, et al. Unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical peripheral blood stem cell transplantation for high-risk hematologic malignancies [J]. *Transfusion*, 2012, 52(6): 1354-1362
- [10] Szepecht D, Gorczyńska E, Kałwak K, et al. Matched sibling versus matched unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with severe acquired aplastic anemia: experience of the polish pediatric group for hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2012, 60(3): 225-233
- [11] Kanda Y, Oshima K, Kako S, et al. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(4): 294-300
- [12] Im HJ, Koh KN, Choi ES, et al. Excellent outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(5): 754-759
- [13] Ciceri F, Lupo-Stanghellini MT, Korthof ET. Haploidentical transplantation in patients with acquired aplastic anemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(2): 183-185
- [14] Liu HL, Sun ZM, Geng LQ, et al. Unrelated cord blood transplantation for newly diagnosed patients with severe acquired aplastic anemia using a reduced-intensity conditioning: high graft rejection, but good survival [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(9): 1186-1190

[收稿日期] 2013-05-17