

## 急性淋巴细胞白血病患者移植早期急性心衰事件的危险因素及临床分析

王 帅<sup>1</sup>, 王敬瀚<sup>2</sup>, 缪扣荣<sup>1</sup>, 沈文怡<sup>1</sup>, 朱华渊<sup>1</sup>, 吴汉新<sup>1</sup>, 葛 铮<sup>1</sup>, 李建勇<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>浙江大学附属第一医院血液内科, 浙江 杭州 311800)

**[摘要]** 目的:分析急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者移植早期急性心衰事件危险因素以及心衰患者的临床特点。方法:搜集 ALL allo-HSCT 患者 67 例,依据移植早期(移植后 100 d 内)患者有无发生急性心衰事件而分为心衰组(19 例)和对照组(48 例)。运用单因素分析、Pearson  $\chi^2$  检验和  $t$  检验等统计学方法分析急性心衰事件的危险因素及心衰组的临床特点。结果:ALL allo-HSCT 患者移植早期急性心衰事件发生中位时间为移植后 4 d(移植前 1 d~移植后 78 d)。单因素分析显示,Ph<sup>+</sup>ALL 移植前酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗史为急性心衰事件的危险因素;心衰组细菌感染及死亡等不良预后事件发生率都较对照组高( $P < 0.05$ )。结论:ALL allo-HSCT 患者急性心衰事件多发生在移植早期,Ph<sup>+</sup>ALL 移植前 TKI 治疗史是 ALL 患者移植早期急性心衰事件的危险因素,心衰组患者常伴随较高的细菌感染及不良预后事件发生率。

**[关键词]** 急性淋巴细胞白血病;异基因造血干细胞移植;急性心衰;酪氨酸激酶抑制剂

**[中图分类号]** R733.7

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2015)12-1767-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20151223

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic cell transplantation, allo-HSCT)是成人高危急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)获得缓解后的巩固治疗手段之一,同时也是难治、复发 ALL 的重要治疗方案<sup>[1]</sup>。近年来,前瞻性多中心的临床研究结果显示 allo-HSCT 也可有效提高成人 ALL 的无病生存率(disease free survival, DFS),但移植相关并发症的发生严重影响患者的生存及生活质量。急性心衰事件是移植早期相关并发症的一种,指移植患者在预处理阶段、造血重建期间及免疫重建早期(移植后 100 d 内)发生的急性心力衰竭<sup>[2]</sup>。allo-HSCT 患者移植早期发生急性心衰常常影响造血和免疫重建,产生诸多移植相关早期并发症。本研究搜集 2006 年 3 月—2015 年 3 月血液科 ALL allo-HSCT 患者 67 例,对移植早期急性心衰事件危险因素行单因素分析,并比较心衰组与对照组移植早期在造血重建时间和移植后抗宿主病(GVHD)、肝静脉闭塞病(HVOD)、细菌感染事件、真菌感染事件、病毒感染事件、出血性膀胱炎及死亡等不良预后事件发生率方面是否存在显著性差异。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

共纳入研究的患者 67 例,排除移植前存在心血管系统疾病或严重肺部疾病患者,其中男 39 例,女 28 例,中位年龄 25(16~48)岁。依据欧洲骨髓及外周血干细胞移植协作组 EBMT 评分衍生的 mEBMT(modified EBMT)评分系统<sup>[1]</sup>,评估每例患者移植风险。

急性心衰事件的诊断依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》<sup>[2]</sup>。根据移植早期(移植后 100 d 内)有无发生急性心衰事件分为心衰组(19 例)和对照组(48 例)。比较两组造血重建时间时需排除移植后 30 d 内死亡或放弃治疗出院的病例。细菌感染事件定义为患者有明确的临床症状,使用抗菌药物后症状明显好转且血液、尿液或痰液等标本培养出阳性细菌;真菌感染事件定义为患者肺部有明确的影像学表现且抗真菌治疗后好转,或者血液、痰液、皮肤组织等部位培养出真菌;病毒感染事件定义为常规血液或尿液病毒核酸检测阳性(>1 000 拷贝/mL);不良预后事件是指严重影响患者生存时间或质量的事件,如死亡、复发及放弃治疗出院。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 预处理方案

移植前预处理方案包括:BU/CY/VP-16 方案,

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81200362, 81470305)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: lijianyonglm@med-mail.com.cn

具体为:马利兰(BU)3.2 mg/(kg·d) × 4 d, -8d ~ -5d; 依托泊甙 (VP-16)30 mg/kg, -4 d; 环磷酰胺(CY)60 mg/kg × 2 d, -3 d ~ -2 d。Cy/TBI 方案,具体为:CTX 120 mg/kg × 2 d, -6 d ~ -5 d; 全身照射(TBI)12~14 Gy × 3 d, -3 d ~ -1 d。BU/Cladribine 方案,具体为:BU 3.2 mg/(kg·d) × 4 d, -6 d ~ -3 d; 克拉屈宾(Cladribine)5 mg/m<sup>2</sup> × 5 d, -6 d ~ -2 d。FC/Decitabine 方案,具体为:氟达拉滨 (Flu)30 mg/(m<sup>2</sup>·d) × 4 d, -6 d ~ -3 d; CY 600 mg/(m<sup>2</sup>·d) × 4 d, -6 d ~ -3 d; 地西他滨 (Decitabine)15 mg/(m<sup>2</sup>·d) × 5 d, -6 d ~ -2 d。改良 BUCY 方案,具体为:甲基环己亚硝脒(MeCCNU)250 mg/m<sup>2</sup>, -9 d; 羟基脲(Hu)40 mg/kg, BID -9 d; 阿糖胞苷(AraC)2 g/m<sup>2</sup>, q12 h, -8 d; BU 3.2 mg/(kg·d) × 3 d, -7 d ~ -5 d; CY 1.8 g/m<sup>2</sup> × 2 d, -4 d ~ -3 d。

### 1.2.2 GVHD 的防治

同胞全相合采用环孢素 A(CsA)+甲氨蝶呤(MTX)或 CsA+MTX+霉酚酸酯(MMF);同胞 HLA 不全相合移植患者采用 CsA + MTX + 抗胸腺细胞球蛋白(anti-thymocyte globulin, ATG)或 MMF;单倍体移植采用 CsA + MTX + ATG + MMF + CD25 单抗;非亲缘供者 HLA 全相合移植患者采用 CsA + MTX 或 CsA + MTX + ATG,非亲缘供者 HLA 不全相合移植患者采用 CsA + MTX + ATG + MMF。

### 1.2.3 移植期间对症支持措施及造血重建标准

入住层流无菌病房前,患者需完善相关检查并请相关科室会诊,排除移植禁忌证及隐匿部位感染。患者入住层流无菌病房后,行全环境保护,联合采用多种措施防治细菌、真菌、病毒及卡氏肺孢子虫菌感染;小剂量低分子肝素联合前列腺素 E<sub>1</sub> 预防 HVOD;环磷酰胺使用前后静滴美司钠预防出血性膀胱炎,并充分水化和碱化尿液。造血重建标准即外周血中性粒细胞绝对计数 >0.5 × 10<sup>9</sup> 个/L,持续 3 d 以上;血小板绝对计数 >20 × 10<sup>9</sup> 个/L,且连续 1 周不需输血小板维持该水平。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件包,运用单因素分析 ALL allo-HSCT 患者移植早期急性心衰事件危险因素;采用 Pearson  $\chi^2$  检验、*t* 检验比较心衰组与对照组的临床病例特点。*P* ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ALL allo-HSCT 患者移植早期急性心衰事件发生情况及危险因素分析

共 67 例患者纳入研究,其中有 19 例发生移植早

期急性心衰事件,发生率约为 28.4%。其中男 8 例,女 11 例,中位年龄 27(20~41)岁,发生急性心衰中位时间为移植后 4 d(移植前 1 d~移植后 78 d),17 例患者治愈出院,1 例患者合并出现其他并发症而死亡,2 例患者放弃治疗出院。

单因素分析显示 Ph<sup>+</sup>ALL 患者移植前酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗史(*P* = 0.003)为急性心衰事件的危险因素。

### 2.2 ALL allo-HSCT 患者心衰组与对照组的临床特点分析

心衰组移植后 30 d 内死亡 1 例(移植后 2 d),该患者资料不参与造血重建时间比较,普通治疗组移植后 30 d 内无 1 例死亡或出院。心衰组与对照组相比,两组病例粒系和巨核系重建时间、GVHD 发生率(45.7% vs. 52.8%, *P* = 0.34)、不同程度 GVHD 构成情况,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。两组间真菌感染事件(*P* = 0.22)、病毒感染事件(*P* = 0.63)及出血性膀胱炎事件(*P* = 0.14)发生率差异均无统计学意义;而两组间 HVOD(*P* = 0.035)和细菌感染事件(*P* = 0.026)发生率差异均无统计学意义;比较两组预后,发现心衰组不良预后事件(死亡/复发/放弃治疗出院)发生率明显偏高(*P* = 0.03)。

## 3 讨论

allo-HSCT 相关早期并发症是移植早期非复发死亡(NRM)的主要原因,其表现形式多种多样,常见的有病原体感染、GVHD、HVOD、出血性膀胱炎、移植相关血栓性微血管病(TMA)等<sup>[3]</sup>。急性心衰事件也是 allo-HSCT 过程中移植相关早期并发症之一<sup>[4]</sup>,移植中使用的化疗药物、免疫抑制剂等多种药物均有潜在的心脏毒性,心脏损害表现隐匿且多合并其他严重并发症。分析移植早期急性心衰事件的危险因素,可以有助于心衰的早期发现和及时处理。

本研究分析总结 2006 年 7 月—2015 年 3 月收治的 67 例行 allo-HSCT 治疗的 ALL 患者,19 例发生移植早期急性心衰事件,发生率约为 28.4%。急性心衰发生中位时间为移植后 4 d,68.7% 患者发生在移植后 10 d 内,这时患者刚刚度过大剂量放疗或化疗的打击,尚未完成造血重建和免疫重建,全身一般状况差。分析 19 例发生急性心衰事件患者的死亡/复发/放弃治疗出院发生情况,1 例患者合并其他并发症而死亡,2 例患者放弃治疗出院,发生率高于对照组(15.78% vs. 2.10%, *P* = 0.03)。

比较心衰组与对照组的临床病例特点,发现两

组粒系和巨核系造血重建时间均无统计学差异,故急性心衰事件本身对造血重建可能无太大影响。比较心衰组与对照组 GVHD 发生率、组间不同程度 GVHD 构成情况,发现二者差异无统计学意义。此外,比较心衰组与对照组其他移植相关早期并发症发生情况,两组间真菌感染事件、病毒感染事件、出血性膀胱炎发生率差异均无统计学意义,但两组间 HVOD 和细菌感染事件发生率差异具有统计学意义。此外,Ph<sup>+</sup>ALL 移植前有 TKI 治疗史的患者移植早期的急性心衰事件发生率明显高于对照组。单因素分析显示 Ph<sup>+</sup>ALL 患者移植前 TKI 治疗史为急性心衰事件的危险因素。

目前,TKI 已经成为治疗 Ph<sup>+</sup>ALL 的一线用药,TKI 的应用使成人 Ph<sup>+</sup>ALL 的疗效已接近费城染色体阴性(Ph<sup>-</sup>ALL)的疗效<sup>[5-6]</sup>。多个研究表明,TKI 联合化疗显著提高了疾病完全缓解率,大大减轻肿瘤负荷,为患者长期生存及随后的造血干细胞移植创造了条件<sup>[7-8]</sup>。

TKI 作用靶点广泛、药理作用多样,常见的不良反应有胃肠道反应、水钠潴留、骨髓抑制作用及肝脏毒性等<sup>[9-10]</sup>。TKI 的心脏毒性也可见诸文献报道<sup>[11-12]</sup>,HSCT 通常采用超大剂量化疗或放疗预处理,移植后长期服用免疫抑制剂等,在此应激条件下,即使服用 TKI 治疗时间较短,其相关早期及远期不良反应也可能提早显现。分析有 TKI 治疗史 Ph<sup>+</sup>ALL 患者急性心衰事件发生率较对照组升高的原因,可能与为保证顺利植入和降低疾病复发,采取强预处理方式及回输较高数目有核细胞有关,也可能与 TKI 本身的心脏毒性有关,具体原因有待扩大样本量进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Terwey TH, Hemmati PG, Martus P, et al. A modified EBMT risk score and the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index for pre-transplant risk assessment in adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2010, 95(5): 810-818
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122
- [3] Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16): 2230-2239
- [4] 莫晓冬, 黄晓军. 造血干细胞移植后的心力衰竭[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(1): 68-70
- [5] Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125(24): 3711-3719
- [6] Daver N, Thomas D, Ravandi F, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2015, 100(5): 653-661
- [7] Zhang FH, Ling YW, Zhai X, et al. The effect of imatinib therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Hematology*, 2013, 18(3): 151-157
- [8] Couban S, Savoie L, Mourad YA, et al. Evidence-based guidelines for the use of tyrosine kinase inhibitors in adults with Philadelphia chromosome-positive or BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia; a Canadian consensus [J]. *Curr Oncol*, 2014, 21(2): e265-309
- [9] Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. [J] *Leukemia*, 2011, 25(2): 201-210
- [10] Mughal TI, Schrieber A. Principal long-term adverse effects of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase [J]. *Biologics*, 2010, 4: 315-323
- [11] Rosti G, Martinelli G, Baccarani M. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate' [J]. *Nat Med*, 2007, 13(1): 15-16
- [12] Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate [J]. *Nat Med*, 2006, 12(8): 908-916

[收稿日期] 2015-06-13