

异基因造血干细胞移植治疗重症再生障碍性贫血的评价

蓝 梅, 高清平

作者单位: 430060 湖北, 武汉大学人民医院血液内科

作者简介: 蓝 梅(1974-), 女, 武汉大学人民医院在职硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 造血干细胞移植。E-mail: meilanmo@sina.com

通讯作者: 高清平(1958-), 男, 医学硕士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 免疫性血液病的发病机制和造血干细胞移植。E-mail: gao581013@sina.com

[摘要] 目的 评价以环磷酰胺(CTX)为预处理方案行异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)治疗重症再生障碍性贫血(SAA)的疗效。方法 对1例SAA患者行同胞供者Allo-HSCT治疗。预处理方案为CTX $50 \text{ mg/kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$; 干细胞来源采用外周血+骨髓; 输注单个核细胞数(MNC)为 $10.41 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞计数为 $6.86 \times 10^6/\text{kg}$ 。预防移植物抗宿主病(GVHD)采用环孢素A(CsA)加短程甲氨蝶呤(MTX)加霉酚酸酯(MMF)。结果 患者获得造血重建, 第14天中性粒细胞数(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板计数(PLT) $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$, 第96天血型转变为供者型(B→O)。患者出现Ⅳ度急性GVHD(aGVHD), 经积极治疗后控制。150 d内患者出现急性化脓性扁桃体炎、口腔溃疡、急性支气管炎、带状疱疹病毒感染、巨细胞病毒血症、肺炎, 经积极治疗后均好转。随访24个月, 患者无病存活。结论 以CTX为预处理方案allo-HSCT是治愈SAA的一种有效方法。

[关键词] 重症再生障碍性贫血; 异基因; 造血干细胞移植; 预处理

[中图分类号] R 556.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)08-0721-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.08.09

Allogeneic hemapoietic stem cell transplantation for severe aplastic anaemia LAN Mei, GAO Qing-ping. Department of Hematology, the People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical effect of allogeneic hemapoietic stem cell transplantation(Allo-HSCT) with cyclophosphamide (Cy) as conditioning regimen for severe aplastic anaemia(SAA). **Methods** One patient with SAA received HLA matched allo-HSCT. Conditioning regimen was Cy $50 \text{ mg/kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$. The peripheral blood stem cells (PBSC) + bone marrow stem cells (BMSC) were used as the source of grafts. The infused number of mononuclear cells were $10.41 \times 10^8/\text{kg}$ and the number of $\text{CD}34^+$ cells were $6.86 \times 10^6/\text{kg}$. Cyclosporine A (CsA) and short-course methotrexate(MTX) and mycophenolate mofetil(MMF) were administered to prevent the graft versus host disease(GVHD). **Results** The patient was engrafted. The time for granulocyte count $0.5 \times 10^9/\text{L}$ and platelet count $20 \times 10^9/\text{L}$ were 14 days. The blood type was changed into the type donor(B→O) in +96 days. Grade IV aGVHD developed and was controlled in the patient. Acute suppurative tonsillitis, dental ulcer, acute bronchitis, herpes zoster virus infection, cytomegalovirus viremia and pneumonia occurred in 150 days after allo-HSCT, and these complications were properly disposed. With follow-up of 24 months, the patient survived with disease free. **Conclusion** Allo-HSCT with cyclophosphamide as conditioning regimens is a method for curing the patient with SAA.

[Key words] Severe aplastic anaemia; Allogene; Stem cell transplantation; Conditioning regimen

异基因造血干细胞移植(allogeneic-hemapoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)是治疗重症再生障碍性贫血(severe aplastic anaemia, SAA)的一种手段。Allo-HSCT治疗SAA国内外常用的预处理方案

有环磷酰胺(CTX)+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、CTX+ATG+氟达拉滨、CTX+全身照射(TBI)等联合方案。我院2009-02对1例SAA患者进行了同胞供者Allo-HSCT治疗, 干细胞来源采用外周血+骨

髓,预处理方案单用 CTX,移植后也能取得满意疗效,已经随访 24 个月,患者无病存活,现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 患者临床资料 患者男性,19 岁,于 2008-04 出现全身乏力、面色苍白、活动后气促,伴牙龈出血。2008-05 在外院诊断再生障碍性贫血(AA)住院,经用环孢素 A(CsA)、十一酸睾酮等药物及输血治疗,效果欠佳。2009-01-07 转我院住院。检查提示:血红蛋白计数 $1.8 \times 10^9/L$,粒细胞计数 $0.41 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $1.3 \times 10^9/L$,血红蛋白 42 g/L,血小板计数 $8 \times 10^9/L$,血型 B 型。骨髓细胞学见骨髓增生低下,粒系占 33.5%,红系占 13%,淋巴细胞占 47%,各系形态正常;骨髓小粒呈空虚状态,以非造血细胞为主,未见巨核细胞,血小板量少。骨髓活检见少量造血组织,淋巴细胞可见,浆细胞及组织嗜碱细胞可见。诊断为 SAA。移植前共输注压积红细胞 14 U,机采血小板 50 U。移植前患者心、肺、肝、肾功能正常。既往史:2008-05 检查发现有乙型肝炎病毒感染,未治疗。2009-01 我院检查提示乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性、e 抗原(HBeAg)阳性、核心抗体(抗-HBc)阳性,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)正常,乙型肝炎病毒 DNA 测定(HBV-DNA)定量为 5.2×10^7 copies/ml,移植前 2 周开始用恩替卡韦片抗病毒治疗。有皮肤马拉色菌毛囊炎,移植前予氟康唑片 150 mg/d 口服治疗 2 周。有龋齿及牙石,移植前予相应处理。

1.2 供者资料 供者为患者同胞兄弟,男,23 岁,人类白细胞抗原(HLA)配型 A、B、DRB1 位点与患者全相合。血型为 O 型。供者与受者血型不合。移植前检查血尿便常规、肝功能、肾功能、胸片、肝脾 B 超均正常。供者有乙型肝炎病史,HBsAg、HBeAg、抗-HBc 阳性,HBV-DNA 定量为 6.4×10^7 copies/ml。

1.3 干细胞来源 采集外周造血干细胞 + 骨髓造血干细胞。

1.4 治疗方案

1.4.1 造血干细胞动员 供者采用重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF,惠尔血) $6 \mu g/kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 动员。用药 5 d,采集干细胞结束停用。

1.4.2 造血干细胞采集 供者用 G-CSF 后第 4 天采集外周造血干细胞,用 Baxter CS-3000 PLUS 血细胞分离机采集,循环血量 12 L,血流速 50 ~ 80 ml/

min,采集外周血干细胞 50 ml。第 5 天到手术室在硬膜外麻醉下行骨髓造血干细胞采集,共采集骨髓血 1 050 ml(包括肝素抗凝的 0.9% 氯化钠溶液)。因供者与受者血型不合,骨髓血去除血浆 660 ml 后回输给受者为 390 ml。采集后的造血干细胞当天直接从锁骨下静脉回输给受者。

1.4.3 预处理方案 用 CTX $50 mg/kg^{-1} \cdot d^{-1}$, -6 ~ -3 d。

1.4.4 移植物抗宿主病(GVHD)的防治 采用 CsA + 短程甲氨蝶呤(MTX) + 霉酚酸酯(MMF)方案。移植前 1 d 开始用 CsA $2.5 mg/kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 静脉滴注,移植后 +30 d 改口服 CsA $5 mg/kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 。MTX $15 mg/m^2$, +1 d; $10 mg/m^2$, +3、+6、+11 d。MMF 1.0 g/d, +1 d 至 +30 d 口服。GVHD 的诊断标准及分级见文献^[1]。发生 II 度 GVHD 后,加用甲基强的松龙(MP)治疗;口服 CsA 改静脉点滴 CsA。GVHD 控制欠佳加用 MMF、MTX。GVHD 控制后 MP、CsA、MMF 逐渐减量至停用。

1.4.5 感染的防治 患者住无菌层流病房并予无菌护理,常规使用药物预防细菌、真菌、卡氏肺囊虫、病毒等致病微生物的感染;如出现感染,先给予经验性抗感染治疗,之后根据病原学结果调整治疗。移植前 4 周加用恩替卡韦片治疗乙型肝炎;移植前 2 周予氟康唑片治疗皮肤马拉色菌毛囊炎;龋齿及牙石在移植前予补牙、洁牙处理。

1.4.6 肝静脉闭塞病(HVOD)的防治 采用静脉注射前列腺素 E_1 (凯时) + 低分子肝素 + 丹参注射液预防。

1.4.7 出血性膀胱炎(HC)的防治 用 CTX 时予静脉点滴美司钠、大量输液、碱化尿液、强迫利尿等措施预防。

1.4.8 促进造血重建及输血治疗 移植后第 6 天开始用 G-CSF $7 \mu g/kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 皮下注射至白细胞植活。输血维持血红蛋白 > 70 g/L,血小板计数 > $20 \times 10^9/L$,所有血制品经白细胞除滤输血器去除白细胞后输注给患者。

1.4.9 植活标准及植入检测 血象植活标准为连续 3d 外周血中性粒细胞计数为 $0.5 \times 10^9/L$,血小板计数为 $20 \times 10^9/L$ 。每周监测血型抗体滴度,根据红细胞血型转变确定异体植入。定期检查骨髓细胞学和骨髓活检。

1.4.10 CD34⁺ 细胞检测 用流式细胞仪检测 CD34⁺ 细胞的百分率。

2 结果

2.1 动员和采集 采集到 MNC 为 $10.41 \times 10^8/\text{kg}$ (受者体重); $\text{CD}34^+$ 细胞计数为 $6.86 \times 10^6/\text{kg}$ (受者体重)。

2.2 造血功能重建 移植后 +14 d 患者血细胞达到植活标准。移植后 +96 d 转为供者型,提示干细胞植入成功。移植后 +30 d, +60 d, +90 d, 6 个月, 12 个月, 24 个月检查骨髓象均提示造血正常。

2.3 移植相关并发症 (1) 消化道反应: 患者出现 I 级胃肠道反应, 经止吐处理后好转。(2) 感染: ①预处理后 -4 d 出现急性化脓性扁桃体炎, 经泰能 + 万古霉素 + 氟康唑治疗 3 d 后体温正常。② +11 d 出现口腔溃疡, 经积极治疗后好转。③ +35 d 出现急性支气管炎, 经头孢地嗪 + 左氧氟沙星 + 氟康唑治疗后体温正常, +39 d 咳嗽咳痰明显增多, 改用美罗培南 + 去甲万古霉素治疗后症状好转。④ +93 d 出现左胸背部、右下肢带状疱疹病毒感染, 予阿昔洛韦注射液治疗 15 d 后好转。⑤ +95 ~ +109 d 多次聚合酶链反应 (PCR) 查巨细胞病毒 (CMV) IgM 抗体阳性, 考虑巨细胞病毒血症, 予更昔洛韦注射液及人免疫球蛋白治疗 20 多天后 CMV IgM 抗体转阴。⑥ +125 d 出现咳嗽、咳白痰, 伴气紧, 肺部 CT 检查提示肺炎, 经抗细菌、抗真菌治疗 2 周后好转。(3) GVHD: +35 d 患者出现恶心、呕吐, +37 d 出现腹胀、腹部隐痛, 考虑为 aGVHD, 予甲基强的松龙 (MP) 注射液 20 mg/d 治疗效果欠佳。+38 d 解稀水样大便 800 ml, 环孢素 A 改为静脉用药。+40 d 腹泻量达 1 500 ml, 将 MP 加量至 40 mg/d, 腹泻量逐渐减少。+42 d 患者双手掌、足掌、面部、胸前、背部红色皮疹, 考虑 aGVHD 控制欠佳, 将 MP 加量至 100 mg/d $\times$ 3 d 治疗, 加用 MMF 1 g/d, 患者腹胀腹泻逐渐好转。MP 每 3 天减 20 mg, +47 d 患者大便恢复正常, +48 d MP 减量至 60 mg/d。+51 d 患者新鲜红色皮疹增加达体表面积 20%, MP 加量至 80 mg/d, 皮疹仍增加, +57 d 皮疹面积达体表面积 45%, 将 MP 加量至 120 mg/d $\times$ 5 d, 并加用 MTX 10 mg, 每周一次, 共用 2 次治疗。+59 d 患者皮疹面积达体表面积 55%, 诊断为 IV 度 aGVHD, 加用人免疫球蛋白 5 g/d 治疗, 患者皮疹控制并逐渐消退。+62 d 皮疹占体表面积 45%, 将 MP 减量为 100 mg/d $\times$ 3 d。+64 d CSA 注射液改为口服 CSA 胶囊。皮疹逐渐消退, MP 逐渐减量, +73 d 改口服, 此后根据病情逐渐减量至 +240 d 停用。+100 d MMF 减量为 0.5 g/d, +140 d 停用。CSA +180 d

万方数据

逐渐减量至 +380 d 停用。(4) HVOD: 患者无 HVOD。(5) HC: 患者无 HC。

2.4 疗效及转归 随访至 2011-02 (移植后 24 个月), 患者经检查血象、骨髓象、肝肾功能均正常。患者目前无病存活, 可以正常生活及工作。

2.5 移植前后乙型肝炎的变化 患者移植前合并乙型肝炎, 经抗病毒治疗, 移植后无明显肝功能损害或病毒活动加重表现。

3 讨论

3.1 再生障碍性贫血 (aplastic anaemia, AA) 是一种获得性骨髓造血功能衰竭症。Allo-HSCT 和免疫抑制治疗 (IST) 是当前用于治疗 AA 患者的主要手段^[2]。相对于 IST, Allo-HSCT 具有造血重建快、长期存活率高、完全缓解后一般不需要维持治疗、减少发生克隆性疾病、复发率少等优点。George 等^[3]报道 100 例儿童患儿接受 Allo-HSCT 和 IST 治疗, 中位随访 36 个月, 总生存率 (OS) 和无病生存率 (DFS) HSCT 组为 70%, IST 组为 37.1%, 其研究提示 Allo-HSCT 疗效优于 IST。Chen 等^[4]报道 Allo-HSCT 治疗 20 例 SAA 患者中位随访 18 个月 OS 为 82.5%; Inamoto 等^[5]报道 Allo-SCT 治疗 AA 患者 7 年 OS 为 81%。因为 SAA 患者通过 HLA 相合同胞供者移植治疗后大约有 75% ~ 90% 得到长期生存, 所以 2009 年英国再生障碍性贫血的诊断与治疗指南^[6]指出: 对于年龄小于 40 岁又有 HLA 相合同胞供者的初发重型和极重型 AA 患者, 首选异基因骨髓移植治疗。本例患者根据血象、骨髓象诊断为 SAA 明确, 年龄为 19 岁, 有 Allo-HSCT 的适应证。该患者造血干细胞来源采用外周血 + 骨髓, 因为外周造血干细胞采集方便、造血重建快, 可以减少感染、出血等并发症; 骨髓血含有造血干细胞, 还有基质细胞和其他造血恢复所需要的细胞、因子, 有助于造血微环境的恢复。该患者经 Allo-HSCT 治疗后第 14 天血象提示干细胞达到植活, 此后不再需要输红细胞和血小板治疗, Allo-HSCT 治疗达到了满意疗效。至 2011-02 该患者已经随访 2 年, 血象、骨髓象均正常, SAA 已经达到治愈。

3.2 Allo-HSCT 治疗 SAA 患者 国内外常用的预处理方案是 CTX + ATG, 还有 CTX + ATG + 氟达拉滨, 因为 ATG、氟达拉滨具有较强的免疫抑制作用, 可以提高干细胞植入而减少排斥。Champlin 等^[7]研究表明加 ATG 不能明显提高疗效: 他们对 134 例患者预处理方案随机分入 CTX 组或 CTX + ATG 组, 中位随访 6 年, 5 年生存率 CTX 组 74%, CTX + ATG

组 80% ; 植入失败和 GVHD 两组相似。我们国内单用 CTX 为预处理方案报道少。本例患者单独用 CTX 方案预处理, 当初是因为 ATG 和氟达拉滨药品价格昂贵, 患者经济能力无法承受。研究表明, 该患者单用 CTX 方案预处理行 Allo-HSCT 能达到满意疗效, 未出现排斥, 而且因为不用 ATG 和氟达拉滨, 明显减少了患者的住院总费用。

3.3 GVHD 是 Allo-HSCT 的主要并发症。HLA 相合的亲属间的骨髓移植 (以甲氨蝶呤作为预防 GVHD 药物) 中急性 GVHD 的发生率约为 40%^[8]。本例患者为同胞 HLA 相合供者, 移植后 +35 d 开始出现 aGVHD, 考虑与患者 +30 d CSA 改口服后血 CSA 浓度下降、+30 d 停用 MMF、采用外周造血干细胞等因素有关。aGVHD 经中等剂量甲基强的松龙, 改静脉用 CsA, 加用 MMF、MTX 等积极治疗后得到控制, 没有出现慢性 GVHD。

3.4 感染是 Allo-HSCT 中最常见的并发症。感染可分为细菌、真菌、病毒及其他病原菌的感染。本例患者出现感染并发症较多, 在移植初期即免疫空虚期患者出现急性化脓性扁桃体炎、口腔溃疡、急性支气管炎, 主要为细菌感染; 移植后 3 个月后出现带状疱疹病毒感染、巨细胞病毒血症、肺炎, 为病毒、细菌、真菌感染。患者各种感染经积极治疗均治愈。另外, 患者移植前有乙型肝炎 HBV-DNA 拷贝数高而且供者也有高 HBV-DNA 拷贝数, 患者移植前 4 周开始抗病毒治疗, 在移植过程中及移植后无肝功能损害或病毒活动加重表现。

综上所述, 以 CTX 为预处理方案 Allo-HSCT 是治愈 SAA 的一种方法。与用 CTX + ATG 或 CTX + ATG + 氟达拉滨预处理方案比较, 单用 CTX 预处理移植还能减少患者住院总费用。

参考文献

- 1 吴德沛, 孙爱宁, 主编. 临床造血干细胞移植 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2010; 241 - 244.
- 2 Gaftan-Gvili A, Ram R, Raanani P, et al. Management of aplastic anemia: the role of systematic reviews and meta-analyses [J]. Acta Haematol, 2011, 125 (1 - 2): 47 - 54.
- 3 George B, Mathews V, Viswabandya A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is superior to immunosuppressive therapy in Indian children with aplastic anemia—a single-center analysis of 100 patients [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2010, 27 (2): 122 - 131.
- 4 Chen YH, Xu LP, Chen H, et al. A clinical analysis of HLA-identical hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2009, 48 (12): 1031 - 1034.
- 5 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 (1): 43 - 49.
- 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 Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens [J]. Blood, 2007, 109 (10): 4582 - 4585.
- 8 曹履先, 陈虎, 主编. 骨髓移植学 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2008: 131.

[收稿日期 2011-05-24][本文编辑 韦挥德 黄晓红]

博硕论坛 · 论著

国产交锁髓内钉治疗新鲜股骨干骨折的临床研究

韦廷强

作者单位: 535400 广西, 灵山县红十字会医院

作者简介: 韦廷强 (1962 -), 男, 研究生学历, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 创伤、手外科疾病诊治。E-mail: lw - lshxj@163.com

[摘要] **目的** 探讨应用国产交锁髓内钉治疗新鲜股骨干骨折的临床效果。**方法** 股骨干骨折 38 例, 34 例采用小切口复位, 4 例采用闭合复位的方法, 顺行插入交锁髓内钉固定。**结果** 38 例患者术后 5 ~ 12 个月 (平均 8.6 个月) 随访, 骨折愈合时间为 10 ~ 15 周 (平均 12.6 周)。35 例患者髋关节活动恢复正常, 3 例患者出现髋关节外展功能稍受限 (<80%), 1 例股骨短缩约 1 cm。根据疼痛程度、活动范围、步行能力、日常生活

万方数据