

# 强化免疫抑制联合脐血输注治疗重型再生障碍性贫血的临床观察

黎宇苗, 王顺清, 张玉平, 莫文健, 王彩霞, 许世林, 周铭, 毛平

作者单位: 510180 广东,广州市第一人民医院血液内科

作者简介: 黎宇苗(1981-),女,医学硕士,主治医师,研究方向:血液系统疾病诊疗、造血干细胞移植。E-mail:lym4208@163.com

通讯作者: 毛平(1949-),男,医学博士,主任医师,研究方向:血液系统疾病诊疗、造血干细胞移植。E-mail:maoping0620@hotmail.com

**[摘要]** **目的** 探讨强化免疫抑制联合脐血输注治疗重型再生障碍性贫血的近远期疗效及并发症。**方法** 选取该院1998-06~2015-09诊断为重型再生障碍性贫血患者54例,按有无加用CTX及输注脐血分为治疗组和对照组。治疗组30例患者均采用兔抗人胸腺免疫球蛋白(ATG)+环孢素A(CsA)+环磷酰胺(CTX)+脐血输注的方案:ATG 3.5 mg/(kg·d) D1~D5, CsA 3~5 mg/(kg·d)。CTX总量75 mg/kg, D2~D3, 脐血在ATG使用后第3~5天(其中1d)输注。对照组24例患者采用ATG+CsA的方案,ATG 3.5 mg/(kg·d) D1~D5, CsA 3~5 mg/(kg·d)。**结果** 治疗组中性粒细胞绝对值 $>0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为16(7~28)d, 血小板计数 $>20 \times 10^9/L$ 的中位时间为46(12~132)d, 感染发生率60%, 感染病死率13%。经过中位28(1.2~176)个月的随访, 总生存率为77.0%, 无病存活率为66.7%。对照组中性粒细胞绝对值 $>0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为21(3~42)d, 血小板计数 $>20 \times 10^9/L$ 的中位时间为56(12~102)d, 感染发生率67%, 感染病死率17%。经过中位20(0.9~118)个月的随访, 总生存率为70.8%, 无病存活率为62.5%。治疗组与对照组中性粒细胞恢复时间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 血小板恢复时间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组临床疗效、感染发生率、病死率、总有效率及生存率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 强化免疫抑制治疗联合脐血输注, 与标准ATG+CsA方案相比, 骨髓空虚期短, 中性粒细胞恢复时间缩短, 治疗相关副作用、感染发生率及病死率未增加。

**[关键词]** 重型再生障碍性贫血; 强化免疫抑制治疗; 脐血输注

**[中图分类号]** R 552 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)12-1105-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.12.15

**A clinical analysis of intensive immunosuppressive therapy with umbilical cord blood cell infusion for severe aplastic anemia** LI Yu-miao, WANG Shun-qing, ZHANG Yu-ping, et al. Department of Hematology, the First People's Hospital of Guangzhou, Guangdong 510180, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the short and long term effects and complications of intensive immunosuppressive therapy in combination with cord blood infusion treatment of severe aplastic anemia(SAA). **Methods** Fifty-four patients with SAA in our hospital from June 1998 from September 2015 were divided into the treatment group and the control group, according to whether the use of CTX and the infusion of umbilical cord blood. Thirty cases of the treatment group were treated with ATG + CsA + CTX + cord blood infusion solutions: ATG 3.5 mg/(kg·d) D1~D5, CsA 3~5 mg/(kg·d), CTX total 75 mg/kg, D2~D3, infusion of umbilical cord blood for one day 3~5 days after using ATG. 24 cases of the control group were treated with ATG + CsA: ATG 3.5 mg/(kg·d) D1~D5, CsA 3~5 mg/(kg·d). **Results** For the treatment group: the median time of neutrophil count  $>0.5 \times 10^9/L$  was 16(7~28)days, and the median time of platelet count  $>20 \times 10^9/L$  was 46(12~132)days; The infection rate was 60%, and the infection mortality rate was 13%. The overall survival rate was 77.0%, after a median follow-up of 28 months(1.2~176), and the disease-free survival rate was 66.7%. For the control group: the median time of neutrophil count  $>0.5 \times 10^9/L$  was 21(3~42)days, and the median time of platelet count  $>20 \times 10^9/L$  was 56(12~102)days, the infection rate was 67%, and infection mortality rate was 17%. After a median follow-up of 20(0.9~118)months, the overall survival rate was 70.8%, the disease-free survival rate was 62.5%. There was significantly

different in neutrophil recovery time but not different in platelet recovery time between the two groups. There were no significant differences in the clinical effect, the incidences of infection, mortality, total efficiency and survival rates between the two groups. **Conclusion** Compared with the standard ATG + CsA program, intensive immunosuppressive therapy combined with umbilical cord blood infusion has shorter bone marrow emptiness, and shorter neutrophil recovery time. It is clinically feasible, and dose not increase the treatment-related side effects and the incidence of infection and mortality.

[**Key words**] Severe aplastic anemia(SAA); Intensive immunosuppressive therapy; Umbilical cord blood infusion

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA),是指由多种病因引起,以造血干细胞数量减少和质量缺陷为主所致的骨髓衰竭,导致全血细胞减少的一组疾病。重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)若不积极治疗,病死率极高,自然病程仅3~6个月<sup>[1]</sup>。当患者年龄 $\geq 40$ 岁或者年龄 $< 40$ 岁且无人类白细胞抗原(HLA)相合同胞供者时,建议采用强化免疫抑制(intensive immunosuppressive therapy, IST)治疗<sup>[2]</sup>。为了探讨IST联合脐血输注是否能达到更好效果,现对1998-06~2015-09期间在我院血液内科住院采用IST联合脐血输注的30例SAA患者进行疗效及并发症的观察,与同期采用ATG + CsA的24例患者作为对照组进行比较,旨在进一步探讨IST治疗联合脐血输注的可行性及优点。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取广州市第一人民医院1998-06~2015-09诊断为SAA的患者54例,经血象、骨髓穿刺及活检等确诊,均符合SAA诊断标准<sup>[1]</sup>。54例患者均为不明原因的获得性AA。54例患者根据有无加用环磷酰胺(CTX)及输注脐血,分为治疗组和对照组。治疗组30例中,男18例,女12例;中位年龄25(11~48)岁;SAA-I型22例,SAA-II型8例;中位病程3(0.67~60)个月。对照组24例中,男15例,女9例,中位年龄28(14~64)岁;SAA-I型19例,SAA-II型5例;中位病程为2(0.33~46)个月。两组患者基线资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 治疗方法** (1)治疗组30例患者均采用ATG + CsA + CTX + 脐血输注的方案:兔抗人胸腺免疫球蛋白(ATG,商品名即复宁,赛诺菲制药公司生产,每瓶25 mg)3.5 mg/(kg·d) D1~D5。环孢素A(CsA,商品名新赛斯平,杭州中美华东制药有限公司生产,每粒25 mg)自D6开始用,CsA血清谷浓度维持在150~250  $\mu\text{g/L}$ ,儿童为100~150  $\mu\text{g/L}$ ,疗效达平台期后持续服药至少12个月。环磷酰胺(CTX,江苏恒瑞医药股份有限公司生产,每瓶0.1 g)总量75 mg/kg,

D2~D3。脐血造血干细胞输注:脐血在ATG使用后第3~5天(其中1 d)输注。输注的脐血,单个核细胞数及CD34<sup>+</sup>细胞数分别为5.69(1.90~10.70)  $\times 10^7/\text{kg}$ 、4.10(1.70~17.20)  $\times 10^5/\text{kg}$ (输注两份脐血者将两份脐血的细胞数相加)。(2)对照组采用ATG + CsA方案:ATG 3.5 mg/(kg·d) D1~D5,CsA自D6开始用,CsA血清谷浓度维持在150~250  $\mu\text{g/L}$ ,儿童为100~150  $\mu\text{g/L}$ ,疗效达平台期后持续服药至少12个月。两组所用药物的生产厂家和生产批号一致。

**1.3 疗效判断** 按照张之南<sup>[3]</sup>的《血液病诊断及疗效标准》为判断标准。(1)基本治愈:贫血和出血症状消失;血红蛋白(Hb)男性达120 g/L、女性达100 g/L以上;白细胞(WBC)达 $4.0 \times 10^9/\text{L}$ ,血小板(PLT)达 $80 \times 10^9/\text{L}$ ,随访1年以上未复发。(2)缓解:贫血和出血症状消失;Hb男性达120 g/L、女性达100 g/L,WBC达 $3.5 \times 10^9/\text{L}$ 左右,PLT也有一定程度恢复,随访3个月病情稳定或继续进步者。(3)明显进步:贫血和出血症状明显好转,不输血,Hb较治疗前1个月内常见值增长30 g/L以上,并能维持3个月不降。判断以上三项疗效标准者,均应3个月不输血。(4)无效:经充分治疗后,症状、血象未达明显进步者。

**1.4 随访指标** 每3个月进行评估,包括临床有效率如再生障碍性贫血症状、全血细胞计数和网织红细胞计数、骨髓穿刺和骨髓活检、肝肾功能、毒副反应发生率等,综合判断疗效。

**1.5 统计学方法** 应用SPSS17.0统计软件处理数据,研究资料频数呈偏态分布,用中位数表示,两组比较用秩和检验,计数资料用 $\chi^2$ 检验,等级资料用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组造血功能恢复情况比较** 治疗组中3例患者未脱离中性粒细胞缺乏(粒缺),其余27例患者中性粒细胞计数回升 $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 的中位时间为16(7~28)d。8例患者未脱离血小板输注,其余

22例血小板回升 $>20 \times 10^9/L$ 的中位时间为46(12~132)d。对照组中5例患者未脱离粒缺,其余19例患者中性粒细胞计数回升 $>0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为21(3~42)d。9例患者未脱离血小板输注,其余15例患者血小板回升 $>20 \times 10^9/L$ 的中位时间为56(12~102)d。治疗组与对照组中性粒细胞计数回升 $>0.5 \times 10^9/L$ 的天数差异有统计学意义( $P=0.028$ ),血小板计数回升 $>20 \times 10^9/L$ 天数差异无统计学意义( $P=0.911$ )。

**2.2 两组疗效比较** 治疗组基本治愈12例,缓解7例,明显进步3例,无效8例。对照组基本治愈7例,缓解4例,明显进步4例,无效9例。两组临床疗效差异无统计学意义( $Z=0.278, P>0.05$ )。

### 2.3 两组并发症比较

**2.3.1 感染** 治疗组发生肺部感染6例,败血症4例,真菌感染3例,CMV血症5例,其中1例真菌感染及3例肺部重症感染合并败血症死亡。感染发生率为60%,感染病死率为13%。对照组发生肺部感染7例,败血症4例,真菌感染2例,CMV血症3例,其中1例败血症死亡,3例肺部感染死亡,感染发生率为67%,感染病死率为17%。两组感染发生率和感染病死率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.193, P>0.05$ )。

**2.3.2 其他并发症** 治疗组发生口腔溃疡18例,发生率为60.0%。对照组发生口腔溃疡14例,发生率为58.3%。治疗组在使用ATG/ALG过程中出现发热或皮疹等反应9例。治疗后发生血清病6例。在输注脐血时出现头痛、胸闷症状7例,考虑为其中的二甲亚砷保存液所致。1例肝功能轻度受损,无肾功能受损。对照组在使用ATG/ALG过程中出现发热或皮疹等反应8例,治疗后发生血清病4例。治疗组及对照组均无肝肾功能受损。

**2.4 随访结果** 截至2015-09-30,治疗组经过中位28(1.2~176)个月的随访,共23例患者生存,其中3例未脱离输注,总生存率为77.0%,无病存活率为66.7%。随访期间未发现复发或晚期克隆性疾病。死亡6例,其中4例死于感染,2例死于脑出血。对照组经过中位20(0.9~118)个月的随访,共有17例患者生存,其中2例未脱离输注,总生存率为70.8%,无病存活率为62.5%。随访期间,1例复发。所有患者未发现晚期克隆性疾病。死亡7例,其中1例败血症死亡,3例肺部感染死亡,2例死于脑出血;1例治疗有效,14月复发,16月死亡。

## 3 讨论

**3.1** SAA是造血系统的危重症之一,进展迅速,自然病程6个月左右,1年生存率仅为9.6%<sup>[4]</sup>,强化免疫抑制治疗仍是SAA的一线推荐治疗方案,特别是当患者年龄 $\geq 40$ 岁或者年龄 $< 40$ 岁且无HLA相合同胞供者时<sup>[2]</sup>。ATG是目前对SAA最有效的药物,为选择性T淋巴细胞免疫抑制剂,诱导淋巴细胞凋亡,同时可激发其他免疫抑制活性的淋巴细胞功能。CsA是强效免疫抑制剂,主要机制是抑制T辅助细胞中的Th1亚群,减少IL-2的产生,阻断T抑制细胞的激活。有效患者治疗需服用CsA 24~36个月,如6个月判断无效,建议停药调整治疗方案。ATG和CsA在临床上常联用,加上雄激素、造血刺激因子合用,大多数文献报道其有效率60%~70%,5年生存率达60%~80%<sup>[5]</sup>。在我们的研究中,治疗组及对照组均使用了ATG+CsA为基础的治疗方案,治疗的有效率分别为73%、63%,与大多数文献所报道的一致。大剂量环磷酰胺(HD-CTX)治疗SAA仍处于摸索阶段。1996年Brodsky<sup>[6]</sup>证实HD-CTX[45 mg/(kg·d)×4 d]对再障有一定的治疗作用。蓝梅等<sup>[7]</sup>以CTX[50 mg/(kg·d)×4 d]为预处理方案行异基因造血干细胞移植治疗SAA,达到满意疗效。张莉等<sup>[8]</sup>将CTX减量至30 mg/(kg·d)×4 d,联合CsA作为后续维持免疫抑制治疗,治疗后12个月总反应率为73%。我们的方案是将CTX的量进一步减低,联合ATG及CsA达到强化免疫抑制,再辅以脐血输注,达到有效率(73%)比单用ATG+CsA(63%)高,但两者差异无统计学意义,需扩大病例进一步观察。

**3.2** 脐血中含有造血干细胞和造血调控因子,具有重建造血和刺激造血的作用。国内毛平等<sup>[9]</sup>首先报道了采用非清髓性脐血移植治疗成人SAA患者获得造血重建。但脐血造血干细胞移植存在不少困难,如脐血造血干细胞数量较少,导致植活延迟、相关并发症增多,失败率高等<sup>[10]</sup>。葛林阜等<sup>[11]</sup>应用脐血移植治疗32例患者,仅有1例完全植入,植入率低但发现临床疗效与PBSCT相当,疗效明显好于单纯应用ATG。我们亦在SAA的治疗过程中不断探索。基于脐血植入率低,我们提出强化免疫抑制联合脐血输注(ATG+CsA+CTX+脐血输注)方案,并应用于无合适HLA配型的SAA患者中,取得一定疗效。使用本方案治疗SAA中性粒细胞恢复快(治疗后7~28 d),骨髓空虚期短,较ATG+CsA方案具有起效时间短等特点。本研究中,治疗组与对

对照组的中性粒细胞恢复时间两组间有统计学差异,而血小板恢复时间两组间无统计学差异。可以看出,治疗组比对照组中性粒细胞中位恢复时间提前了5 d,这对患者来说意味着感染的机会可能减少,从而减少住院时间及住院费用。近年来国内也有类似报道,在免疫抑制治疗的基础上加脐血输注,治疗效果有所增强。周芳等<sup>[12]</sup>应用强烈免疫抑制治疗[ATG 2.5 mg/(kg·d)×5 d,CTX 50 mg/(kg·d)×2 d,CsA 6 mg/(kg·d)]联合脐血输注治疗25例SAA,亦取得较为满意的效果,中性粒细胞计数(ANC) > 0.5×10<sup>9</sup>/L的中位时间为18 d。其仍能获得良好疗效的原因可能有:免疫抑制剂CTX、ALG/ATG联合脐血的免疫作用起到了良好的调节作用,而SAA为非恶性血液病,在骨髓衰竭的情况下,脐血及细胞因子起到了支持作用。

**3.3** SAA患者治疗前后常处于粒细胞减少甚至缺乏状态,再叠加免疫抑制剂治疗,感染是常见的并发症,死亡风险极高。在我们的研究中,治疗组感染发生率60%,感染所致病死率13%,对照组感染发生率67%,感染病死率17%。经统计学分析,使用强化免疫抑制联合脐血输注后感染的发生率及病死率并未增加,反而因缩短了患者粒缺持续时间,这意味着可能降低感染的发生率,可能减少严重感染的发生,缩短感染发热天数和住院天数。而患者是否发生感染除了白细胞及中性粒细胞的恢复外,还涉及免疫功能的重建等各方面。

**3.4** 我们为单中心非随机研究,样本量较小,可在扩大样本量后进行随机对照研究,以进一步探讨强化免疫抑制联合脐血输注方案与传统ATG+CsA方案的优势及并发症,为临床治疗无合适供者的SAA患者提供一个新的治疗方案,以期达到更好的治疗目的。

## 参考文献

- 1 张之南,郝玉书,赵永强,等. 血液病学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2011:459-472.
- 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,2011,31(11):790-792.
- 3 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京:科学出版社,2007:19-23.
- 4 Gupta V, Gordon-Smith EC, Cook G, et al. A third course of anti-thymocyte globulin in aplastic anemia is only beneficial in previous responders[J]. Br J Haematol,2005,129(1):110-117.
- 5 Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G. et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin(ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. Blood, 2011,117(17):4434-4441.
- 6 Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Jones RJ. Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation[J]. Blood, 1996, 87(2):491-494.
- 7 蓝梅,高清平. 转基因造血干细胞移植治疗重症再生障碍性贫血的评价[J]. 中国临床新医学,2011,4(8):721-724.
- 8 张莉,张凤奎. 大剂量环磷酰胺治疗重型再生障碍性贫血[J]. 内科急危重症杂志,2011,17(5):269-272.
- 9 毛平,廖灿,朱志刚,等. 无关供者脐血造血干细胞移植治疗一例成人重型再生障碍性贫血[J]. 中华血液学杂志,2000,21(10):533-536.
- 10 Peinemann F, Grouven U, Kröger N, et al. Unrelated donor stem cell transplantation in acquired severe aplastic anemia: a systematic review[J]. Haematological, 2009,94(12):1732-1742.
- 11 葛林阜,周芳,余喆,等. 重型再生障碍性贫血60例应用脐血与外周血造血干细胞移植的对比性研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2011,5(22):6622-6626.
- 12 周芳,葛林阜,刘希民,等. 强烈免疫抑制联合脐血输注治疗重型再生障碍性贫血25例临床观察[J]. 中华血液学杂志,2010,31(11):769-770.

[收稿日期 2016-03-02][本文编辑 黄晓红]

## 作者书写统计学符号须知

本刊执行国家标准 GB3358-82《统计学名词及符号》的有关规定,请作者书写统计学符号时注意以下规格:1. 样本的算术平均数用英文小写  $\bar{x}$  表示,不用大写  $\bar{X}$  表示,也不用 *Mean* 或 *M*(中位数仍用 *M*);2. 标准差用英文小写 *s*,不用 *SD*;3. 标准误用英文小写  $\bar{sx}$ ,不用 *SE*,也不用 *SEM*;4. *t* 检验用英文小写 *t*;5. *F* 检验用英文大写 *F*;6. 卡方检验用希腊文小写  $\chi^2$ ;7. 相关系数用英文小写 *r*;8. 自由度用希腊文小写  $\nu$ (钮);9. 样本数用英文小写 *n*;10. 概率用英文大写 *P*;11. 以上符号  $\bar{x}$ 、*s*、 $\bar{sx}$ 、*t*、*F*、 $\chi^2$ 、*r*、 $\nu$ 、*n*、*P* 均用斜体。望作者注意。