

- [5] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5):579-586.
- [6] National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 [Z]. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2010-6-14.
- [7] Reece DE, Barnett MJ, Connors JM, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease[J]. J Clin Oncol, 1991, 9(10):1871-1879.
- [8] Patti C, Majolino I, Scimè R, et al. High-dose cyclophosphamide, etoposide and BCNU (CVB) with autologous stem cell rescue in malignant lymphomas[J]. Eur J Haematol, 1993, 51(1):18-24.
- [9] Alessandrino EP, Bernasconi P, Colombo A, et al. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies[J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25(3):309-313.
- [10] Puig N, de la Rubia J, Remigia MJ, et al. Morbidity and transplant-related mortality of CBV and BEAM preparative regimens for patients with lymphoid malignancies undergoing autologous stem-cell transplantation [J]. Leuk Lymphoma, 2006, 47(8):1488-1494.
- [11] Kim JW, Lee HJ, Yi HG, et al. Mitoxantrone, etoposide, cytarabine, and melphalan (NEAM) followed by autologous stem cell transplantation for patients with chemosensitive aggressive non-Hodgkin lymphoma [J]. Am J Hematol, 2012, 87(5):479-483. DOI: 10.1002/ajh.23150.
- [12] Visani G, Malerba L, Stefani PM, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients [J]. Blood, 2011, 118(12):3419-3425. DOI: 10.1182/blood-2011-04-351924.
- [13] Visani G, Stefani PM, Capria S, et al. Bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan, and autologous stem cell rescue produce a 72% 3-year PFS in resistant lymphoma [J]. Blood, 2014, 124(19):3029-3031. DOI: 10.1182/blood-2014-08-596668.
- [14] Musso M, Scalone R, Marcacci G, et al. Fotemustine plus etoposide, cytarabine and melphalan (FEAM) as a new conditioning regimen for lymphoma patients undergoing auto-SCT: a multicenter feasibility study [J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45(7):1147-1153. DOI: 10.1038/bmt.2009.318.

(收稿日期:2016-07-12)

(本文编辑:刘爽)

脐血造血干细胞移植治疗 36 例血液病患者的临床分析

余正平 丁家华 陈宝安 葛峥 吴芬 何文多

Clinical analysis of 36 patients with blood diseases treated with cord blood hematopoietic stem cell transplantation
Yu Zhengping, Ding Jiahua, Chen Baoan, Ge Zheng, Wu Fen, He Wenduo

Corresponding author: Ding Jiahua, Department of Hematology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, China. Email: zll313628@sina.com

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是一种治疗血液系统恶性疾病的有效方法,行HLA匹配的无关供者allo-HSCT患者的5年总体生存(OS)率为63.5%^[1-3]。脐血干细胞由于来源广泛,寻找相合脐血花费时间短,故近年来脐血造血干细胞移植(UCBT)已逐渐成为治疗血液病的一种有效手段^[4-5]。随着双份UCBT及非清髓UCBT技术的开展,UCBT

越来越多地应用于成人恶性血液病患者的治疗^[6-7],但在国内相关报道仍较少。现将我科自2012年以来开展的相关工作进行总结,报告如下。

病例与方法

1. 病例:以2012年4月至2016年7月在我院接受UCBT的36例血液病患者为研究对象,其诊断依据文献[7]标准进行。36例患者中男19例,女17例,中位年龄15(0.8~48)岁,中位体重40(12~66)kg。接受单份UCBT者28例,双份UCBT者8例。急性髓系白血病(AML)10例[M₂7例,M₁、M₅、M₆各1例,除1例为多次复发未能缓解外,其余均处于第1次或第2次完全缓解期(CR₁或CR₂)],急性淋巴细胞白血病(ALL)12例(7例处于CR₁期,2例处于CR₂期,3例未能缓解),再生障碍性贫血10例,Wiskott-Aldrich 2例,重型β地中海贫血和戈谢病各1例。

2. 脐血选择:根据冻存前总有核细胞数(TNC)、CD34⁺细胞数及HLA相合程度选择脐血。脐血选择按照中国脐血移植协作组的标准进行:①供、受者间HLA相合4/6位点,TNC≥3.5×10⁷/kg受者体重,且CD34⁺细胞数≥2.5×10⁵/kg受

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.014

作者单位:210009 南京,东南大学附属中大医院血液科

通信作者:丁家华,Email:zll313628@sina.com

表1 36例接受脐血造血干细胞移植治疗患者的临床疗效及相关并发症分析

| 疾病分组 | 例数 | 预处理方案 | 造血重建 (例) | aGVHD (例) | 植入前综合征 (例) | 植入综合征 (例) | 完全缓解 (例) | 复发 (例) | 存活 (例) |
|-----------------|----|-------|-------------|--------------|---------------|--------------|-------------|-----------|-----------|
| 急性淋巴细胞白血病 | 12 | FBC | 11 | 8 | 6 | 3 | 10 | 2 | 8 |
| 急性髓系白血病 | 10 | FBC | 10 | 6 | 7 | 3 | 9 | 0 | 9 |
| 再生障碍性贫血 | 10 | FC | 8 | 5 | 5 | 2 | 8 | 0 | 8 |
| Wiskott-Aldrich | 2 | FC | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 重型β地中海贫血 | 1 | FC | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 戈谢病 | 1 | FC | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |

注:aGVHD:急性移植物抗宿主病;FBC:氟达拉滨+白消安+环磷酰胺;FC:氟达拉滨+环磷酰胺

者体重;②供、受者间HLA相合5/6位点, $TNC \geq 3.0 \times 10^7/kg$ 受者体重,且 $CD34^+$ 细胞数 $\geq 1.7 \times 10^5/kg$ 受者体重;③供、受者间HLA相合6/6位点, $TNC \geq 2.5 \times 10^7/kg$ 受者体重,且 $CD34^+$ 细胞数 $\geq 1.2 \times 10^5/kg$ 受者体重。低于以上细胞数,可选择双份脐血。25例患者均接受非亲缘供者脐血,11例患者接受亲缘供者脐血。

3. 预处理方案:预处理方案见表1。22例恶性血液病患者采用加强FBC[氟达拉滨 $30 mg/m^2$, $-7 \sim -3 d$;白消安 $0.8 mg/kg$,每6 h 1次, $-7 \sim -5 d$ (共12次);环磷酰胺 $60 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, $-4 \sim -2 d$ (共3次)]方案。对于高危复发及未缓解恶性血液病患者加用阿糖胞苷[$2 g/m^2$, $-8 \sim -7 d$ (共4次)]以及司莫司汀($250 mg/m^2$,顿服);14例非恶性血液病患者采用FC(氟达拉滨 $30 mg/m^2$, $-7 \sim -2 d$;环磷酰胺 $60 mg/kg$, $-4 \sim -2 d$)方案。

4. 移植物抗宿主病(GVHD)防治:环孢素A $3 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,静脉滴注, $-1 d$ 开始,24 h持续静脉滴注, $+28 d$ 后改为口服,维持血药浓度在 $200 \sim 400 ng/ml$,移植后2~3个月逐渐减量至停用。霉酚酸酯 $20 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, $-1 d$ 开始至 $+30 d$ 减量至停用。急性(a)GVHD时加用甲泼尼龙 $1 \sim 2 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 。

5. 支持治疗:所有患者均入住无菌层流病房, $+6 d$ 给予G-CSF $5 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,至 $WBC \geq 4.0 \times 10^9/L$ 时停药。患者 $HGB < 70 g/L$ 或 $PLT \leq 20 \times 10^9/L$ 时,静脉输注血液制品。于 $-7 \sim -2 d$ 给予更昔洛韦 $5 mg/kg$,每12 h 1次预防CMV感染;复方新诺明预防卡氏肺囊虫病,伊曲康唑预防真菌感染。复方丹参和前列腺素E1预防肝静脉闭塞症,水化、碱化尿液以及美司那预防出血性膀胱炎,并监测CMV-DNA。所有输入的血液制品均经 $25 Gy$ X射线照射。

6. 植活标准:以连续3 d中性粒细胞绝对计数(ANC) $> 0.5 \times 10^9/L$ 、连续1周不输注血小板的情况下 $PLT > 20 \times 10^9/L$ 为植入标准。供受者有性别差异者可测定骨髓造血细胞中含X、Y染色体的细胞比例。供受者性别相同检测外周血或骨髓标本短小片段重复序列(STR)的DNA嵌合状态,以证实造血是否重建。

7. 随访:随访截止时间为2016年11月26日。通过电话或来院复诊方式进行随访。OS时间定义为从发病到死亡时间或随访截止时间。

8. 统计学处理:应用SPSS11.5软件,采用Kaplan-Meier

曲线分析法进行aGVHD的累积发生率和OS率分析。

结 果

1. 造血重建:36例患者中33例(91.7%)获得造血重建(表1),粒细胞植活中位时间为20(10~52)d,血小板植活中位时间为35(21~152)d。

2. aGVHD的发生情况:造血重建的33例患者中有21例(63.6%)患者发生I~IV度aGVHD,其中I度6例(18.2%)、II度5例(15.1%)、III度4例(12.1%)、IV度6例(18.2%)。发生的中位时间为25(11~91)d。aGVHD累及胃肠道10例、皮肤8例、肝脏3例。大多数患者应用激素和环孢素A治疗后获得缓解,仅1例患者死于IV度aGVHD。

3. 植入后免疫反应:33例植入的受者中,发生植入前综合征21例(63.6%),植入综合征10例(30.3%)(表1)。给予甲泼尼龙 $0.5 \sim 2.0 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 。治疗5~7 d待患者症状控制后逐渐减停。

4. 感染:至随访结束,共有16例患者发生感染,其中细菌性肺炎10例,真菌性肺炎3例,导管相关性感染2例,另有1例中枢神经系统感染患者放弃治疗后回家死亡。有2例患者肺部侵袭性曲霉菌感染合并呼吸衰竭而死亡, $+173 d$ 死于多脏器功能衰竭。发生CMV感染12例,其中CMV相关间质性肺炎1例,给予更昔洛韦及丙种球蛋白治疗后,所有患者病情稳定。

5. 复发和转归:中位随访时间为24(2~51)个月,36例患者中共计死亡9例,其中3例患者分别死于肺部和中枢神经系统感染;2例未植入患者改用单倍体移植后1例死于脑出血,另1例仍未植入后放弃治疗;1例死于严重aGVHD;1例死于移植后复发;2例死于早期移植相关并发症。8例接受双份UCBT的患者均获得植入。患者的2年OS率为75%(图1)。

讨 论

脐血由于所含细胞数有限及免疫原性弱,因此较难植入^[8],造血重建及免疫重建延迟,多中心研究结果显示,34%成人患者UCBT植入失败^[9-10]。本研究结果显示,36例患者中有3例(8.3%)植入失败,均为非恶性血液病患者。本组病例植入率较高的原因可能与选择的患者中位年龄偏小、大部

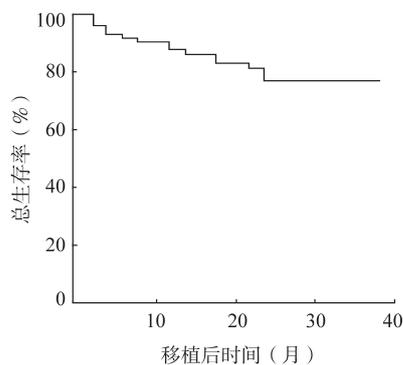


图1 36例脐血造血干细胞移植患者的总生存曲线

分患者采用了加强的预处理方案有关(将环磷酰胺剂量增加为180 mg/kg,患者的肾脏毒性和移植相关的死亡率并未增加,同时有利于脐血干细胞的植入);另一个原因可能与高体重患者采用双份UCBT有关。

由研究结果显示,移植后植入综合征的发生率要明显高于其同胞供者或无关供者allo-HSCT,表现为发热、皮疹、腹泻等,但经过激素治疗后症状均能得到控制,未出现其致死性并发症^[11]。我们发现,UCBT的aGVHD的发生率并不明显减低,但大多数患者对免疫抑制剂治疗有效,对于重度GVHD患者我们给予甲泼尼龙加雷帕霉素治疗后症状能够控制,仅1例死于严重aGVHD合并感染。本组患者移植后CMV感染的发生率较高,给予更昔洛韦和膦甲酸钠治疗后CMV均转阴性,无1例患者因CMV感染死亡。

移植后复发是allo-HSCT患者常见的死亡原因之一^[12],在我们的研究中恶性血液病患者移植前未缓解者4例,2例ALL患者中1例于+64 d出现骨髓复发,给予撤停所有免疫抑制剂,于2周后再次行骨髓穿刺检查复查示完全缓解。另有1例患儿移植前外周血原始细胞98%,移植后复查骨髓象示完全缓解,但于+56 d再次出现复发,给予停用所有免疫抑制剂,并给予干扰素- α 治疗,复查血片患者原始细胞降至10%,目前患者仍带病生存。同时,我们的研究结果还提示UCBT后有强大的GVL效应,移植后复发率低,该2例复发患者均为移植前未缓解的ALL患者。因此,移植前的疾病状态是影响患者移植后疾病复发的主要因素之一。对于有移植适应证的恶性血液病患者,如果能找到合适的供者,应尽早进行移植,尤其对伴有高危因素的患者,早期移植有望降低移植后疾病的复发率。当然,如何预防和治疗UCBT后复发,仍然是我们今后需要解决的课题。

总之,我们的研究结果显示,对于非恶性血液病以及骨髓衰竭性疾病,脐血植入率相对较低,一方面在预处理过程中采用加强的预处理方案,另一方面尽量选择HLA全相合来源的CD34⁺细胞数较多的脐血,有利于促进植入且移植相关的并发症少。双份UCBT可以增加细胞数,使缺乏HLA相合的同胞供者或非血缘关系供者的大体重儿童及成年亦能获得移植的机会,但GVHD的发生率要高于单份UCBT。然而UCBT的优缺点仍需要更多的大样本量研究来进一步

阐明,以便提供更好更有效的方法。

参考文献

- [1] Huang XJ, Jiang Q, Chen H, et al. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 36(4):343-348. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705034.
- [2] Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, et al. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe [J]. Blood, 2002, 100(7): 2374-2386. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0675.
- [3] Luo Y, Xiao H, Lai X, et al. T-cell-replete haploidentical HSCT with low-dose anti-T lymphocyte globulin compared with matched sibling HSCT and unrelated HSCT [J]. Blood, 2014, 124(17): 2735-2743. DOI: 10.1182/blood-2014-04-571570.
- [4] Mogul MJ. Unrelated cord blood transplantation vs matched unrelated donor bone marrow transplantation: the risks and benefits of each choice [J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25 Suppl 2: S58-60.
- [5] Gutman JA, Ross K, Smith C, et al. Chronic graft versus host disease burden and late transplant complications are lower following adult double cord blood versus matched unrelated donor peripheral blood transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51 (12): 1588-1593. DOI: 10.1038/bmt.2016.186.
- [6] Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy [J]. Blood, 2005, 105(3): 1343-1347. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2717.
- [7] Lekakis L, Giralt S, Couriel D, et al. Phase II study of unrelated cord blood transplantation for adults with high-risk hematologic malignancies [J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 38 (6): 421-426. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705467.
- [8] 边红放. 脐带血造血干细胞移植的现状与进展 [J]. 中国误诊学杂志, 2004, 4(4): 524-526. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6647.2004.04.017.
- [9] Cornetta K, Laughlin M, Carter S, et al. Umbilical cord blood transplantation in adults: results of the prospective Cord Blood Transplantation (COBLT) [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(2): 149-160. DOI: 10.1016/j.bbmt.2004.11.020.
- [10] 刘会兰, 孙自敏, 耿良权, 等. 非血缘脐血移植治疗成人恶性血液病患者的临床研究 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(8): 519-522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.08.005.
- [11] 孙自敏, 方欣臣, 刘会兰, 等. 非血缘脐血造血干细胞移植治疗恶性血液病50例临床观察 [J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(2): 84-88. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2010.02.007.
- [12] Ringdén O, Le BK. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: state of the art and new perspectives [J]. APMIS, 2005, 113 (11-12): 813-830. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2005.apm_336.x.

(收稿日期:2016-11-14)

(本文编辑:刘志红)