

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.06.015 [http://www.crter.org]

庄小银, 李庆山, 王顺清, 周铭. 非清髓性异基因造血干细胞移植预处理方案的毒性比较[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(6):1037-1043.

非清髓性异基因造血干细胞移植预处理方案的毒性比较**★

庄小银, 李庆山, 王顺清, 周 铭

广州医学院附属广州市第一人民医院血液科, 广东省广州市 510180

文章亮点:

本组结果表明, 以抗胸腺细胞球蛋白为基础的预处理方案中非清髓性造血干细胞移植后, 发热、胆红素升高发生率以及红细胞和血小板输注量明显高于以氟达拉滨为基础的预处理方案, 但两组的预处理方案均为安全的, 没有致死性的毒性发生。

关键词:

干细胞; 干细胞移植; 氟达拉滨; 抗胸腺细胞球蛋白; 非清髓性造血干细胞移植; 细胞移植; 血液毒性; 预处理; 免疫抑制剂; 成分血输注; 脏器毒性; 省级基金

摘要

背景: 选择高效低毒的预处理方案是提高造血干细胞移植成功率的关键。氟达拉滨和抗胸腺细胞球蛋白, 均属于强效免疫抑制剂, 常用于非清髓性造血干细胞移植预处理中。

目的: 对采用氟达拉滨或抗胸腺细胞球蛋白为基础的非清髓性异基因造血干细胞移植预处理方案患者, 在预处理中及移植后早期毒性进行比较。

方法: 32例血液系统恶性肿瘤患者中, 按照非清髓性预处理方案中的免疫抑制剂分成两组即氟达拉滨组和抗胸腺细胞球蛋白组, 预处理方案均为氟达拉滨或抗胸腺细胞球蛋白联合减低化疗强度的白消安/环磷酰胺, 或者马法兰。抗胸腺细胞球蛋白组在形成混合性嵌合体后进行供者淋巴细胞输注。对两组患者预处理中出现的器官毒性进行统计学分析, 毒性分级参照 Bearman 等制订的预处理相关毒性(RRT)分级标准。

结果与结论: 两组无因预处理相关毒性而死亡。氟达拉滨组转氨酶发生率、腹泻发生率与抗胸腺细胞球蛋白组比较差异均无显著性意义($P > 0.05$); 氟达拉滨组肝脏毒性发生率、黏膜炎发生率均显著低于抗胸腺细胞球蛋白组($P < 0.05$); 血液学毒性方面, 氟达拉滨组白细胞达最低值、血小板 $\geq 50 \times 10^9 L^{-1}$ 的时间、输注红细胞量、输注血小板的量均低于抗胸腺细胞球蛋白组($P < 0.05$)。

庄小银★, 女, 1984年生, 江苏省邳州市人, 汉族, 2012年广州医学院毕业, 硕士, 医师, 主要从事造血干细胞移植治疗血液系统疾病的研究。

zhuangxiaoyin2008@yahoo.com.cn

通讯作者: 李庆山, 硕士, 主任医师, 广州医学院附属广州市第一人民医院血液科, 广东省广州市

510180

drliqingshang@126.com

中图分类号:R394.2

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2013)06-01037-07

收稿日期: 2012-07-06

修回日期: 2012-08-03

(20120406010W·C)

Toxicity of fludarabine versus antithymocyteglobulin in conditioning regimen of non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Zhuang Xiao-yin, Li Qing-shan, Wang Shun-qing, Zhou Ming

Department of Haematology, the First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Abstract

BACKGROUND: The highly-effective conditioning regimens of proper dose and low-toxicity are the key to the successful hematopoietic stem cell transplantation. Fludarabine and antithymocyteglobulin are intensive immunosuppressants, and are usually used in conditioning regimen of non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation.

OBJECTIVE: To compare the toxicity of fludarabine versus antithymocyteglobulin in the conditioning regimen of non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

METHODS: Thirty-two patients with malignant hematologic diseases were divided into fludarabine group and antithymocyteglobulin group according to the difference of immunosuppressants in conditioning regimen.

Zhuang Xiao-yin★, Master, Physician, Department of Haematology, the First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China
zhuangxiaoyin2008@yahoo.com.cn

Corresponding author: Li Qing-shan, Master, Chief physician, Department of Haematology, the First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China
drlqingshang@126.com

Supported by: Key Science and Technology Program of Guangzhou, No. 2011Y1-00038-3*; Key Science and Technology Program of Guangdong Province, No. 2011B031800053*

Received: 2012-07-06
Accepted: 2012-08-03

Conditioning regimen consisted of fludarabine or antithymocyteglobulin combined with the reduced-dose busulfan and cyclophosphamide or L-Sarcosine. The donor lymphocyte infusion was performed after the formation of mixed chimerism in antithymocyteglobulin group. The toxicity in the two groups was statistically analyzed, and the regimen-related toxicity was scored using the criteria of Bearman.

RESULTS AND CONCLUSION: No one died of regimen-related toxicity in two groups. There were no significant differences in the incidence of transaminase and diarrhea between fludarabine and antithymocyteglobulin groups ($P > 0.05$); while the incidence of liver toxicity and mucositis in fludarabine group was lower than that in the antithymocyteglobulin group ($P < 0.05$). About hemologic toxicity, the time for white blood cell count reaching the lowest value and platelets $\geq 50 \times 10^9/L$, the volume of infused red cells and the volume of infused platelets in the fludarabine group were lower than those in the antithymocyteglobulin group ($P < 0.05$).

Key Words: stem cell; stem cell transplantation; fludarabine; antithymocyte globulin; nonmyeloablative hematopoietic stem cells transplantation; stem cells; cells transplantation; hematologic toxicity; conditioning; immunosuppressants; transfusion of blood components; organ toxicity; provincial grants-supported paper

Zhuang XY, Li QS, Wang SQ, Zhou M. Toxicity of fludarabine versus antithymocyteglobulin in conditioning regimen of non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013;17(6):1037-1043.

0 引言

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)是治疗血液系统疾病的主要手段之一,而移植前的预处理是造血干细胞移植过程中的重要环节,预处理方案是影响疗效、不良反应及移植相关并发症的重要因素之一。经典的清髓性预处理虽然能最大程度杀灭肿瘤细胞、复发率低,但其并发症较多,且不适合用于年龄较大、身体状况差的患者。非清髓性造血干细胞移植的特点主要应用于那些不适合行清髓性移植及年龄较大、身体状况较差的患者^[1],但可通过非清髓性造血干细胞移植后的移植物抗宿主病而诱导出移植物抗白血病效应而起作用^[2]。通常用于预处理方案中的免疫抑制剂有氟达拉滨和抗胸腺细胞球蛋白等。氟达拉滨作为嘌呤类似物可以抑制淋巴细胞增殖,抑制免疫反应,有利于供者造血干细胞的植入^[3],在移植的早期即可形成完全供者嵌合体^[4],减少了移植物抗宿主病的发生,日益在恶性血液病的预处理中得到广泛应用。抗胸腺细胞球蛋白是一种多克隆免疫球蛋白,是预处理阶段中重要的免疫抑制剂之一,它利于供者造血干细胞的植入,有助于混合性嵌合体的形成,使得完全供者嵌合体的形成延迟。现已证实预处理中加入抗胸腺细胞球蛋白可减少急性、慢性移植物抗宿主病的发生^[5]。预处理过程中往往会出现诸多毒性反应,其毒性的发生与预处理药物的种类、用药的强度有着密切的关系。而以抗胸腺细胞球蛋白或氟达拉滨两种不同的免疫抑制剂为基础的非清髓性预处理毒性反应,目前尚无系统的报道,文章对此进行了观察。

1 对象和方法

设计: 分组对照观察。

时间及地点: 病例来自于1998年9月至2011年9月广州市第一人民医院。

对象: 1998年9月至2011年9月在本院行非清髓性同胞供者HLA配型全相合(6/6)或5/6相合的异基因造血干细胞移植,采用骨髓联合外周血或者单纯外周血造血干细胞移植治疗肿瘤性血液病的患者共32例,年龄中位数为34(12-55)岁。按2005年国务院《医院管理条例》第33条规定对患者的治疗及风险进行如实告知,患者对治疗均签署知情同意书,治疗方案经医院医学伦理委员会批准。

诊断标准: 全部病例均经细胞形态学、免疫学、细胞遗传学等确诊, 疾病的诊断和分型按《血液病诊断和疗效标准》^[6]。

纳入标准: ①原发病包括急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、原发性骨髓纤维化、慢性髓系白血病-慢性期和淋巴肉瘤细胞白血病。②采用骨髓联合外周血或者单纯外周血造血干细胞移植治疗。

排除标准: 非清髓性预处理方案未使用氟达拉滨组或抗胸腺细胞球蛋白者。

根据预处理方案中免疫抑制剂的不同分为两组: 氟达拉滨组(18例)和抗胸腺细胞球蛋白组(14例)。所有的慢性髓系白血病和原发性骨髓纤维化患者在移植前未经过治疗, 多发性骨髓瘤患者在移植前经过化疗获得部分缓解, 急性白血病患者均处于首次完全缓解期(CR1)。移植前供、受者巨细胞病毒抗原均为阴性; 12例ABO血型不合, 其中主要血型不合5例, 次要血型不合4例, 主要和次要血型均不合3例。

非清髓性异基因造血干细胞移植预处理实验应用的药品:

Main drugs used in the conditioning regimen of non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cells transplantation:

药品	来源
白消安、粒细胞集落刺激因子	麒麟鲲鹏<中国>生物药业有限公司 葛兰素威康中国有限公司
抗胸腺细胞球蛋白	Genzyme Polyclonals S.A.S
环磷酰胺	江苏恒瑞医药股份有限公司
氟达拉滨	拜耳医药保健有限公司广州分公司
马法兰	葛兰素史克公司
环孢素 A	丽珠集团丽珠制药厂

方法:

造血干细胞的采集及输注: 采用骨髓联合外周血或单纯外周血, 采集前供者皮下注射粒细胞集落刺激因子 2.5-3.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 连用5 d, 第4, 5天采集外周血造血干细胞, 第6天采集骨髓, 外周血造血干细胞鉴定参考文献^[7]方法进行。预处理结束后休息1 d(-1 d), 0 d输注造血干细胞。氟达拉滨组及抗胸腺细胞球蛋白组单个核细胞数($\times 10^8 \text{ kg}^{-1}$)及CD34⁺细胞数($\times 10^6 \text{ kg}^{-1}$) 分别为: 7.35 \pm 3.15, 4.75 \pm 2.25和6.98 \pm 2.65, 3.91 \pm 1.85。

预处理方案: 抗胸腺细胞球蛋白组: 抗胸腺细胞球蛋白8 mg/(kg·d)×3 d静脉滴注(-4 d- -2 d); 白消安针剂1.6 mg/(kg·d)×4 d静脉滴注(-10 d- -7 d), 或片剂2 mg/(kg·d)×4 d口服(-10 d- -7 d); 环磷酰胺

60 mg/(kg·d)×2 d静脉滴注(-6 d- -5 d)。

氟达拉滨组: 氟达拉滨30 mg/(m²·d)×5 d静脉滴注(-9 d- -5 d); 白消安针剂1.6 mg/(kg·d)×4 d静脉滴注(-4 d- -1 d), 或片剂2 mg/(kg·d)×4 d口服(-4 d- -1 d); 环磷酰胺60 mg/(kg·d)×2 d 静脉滴注(-2 d- -1 d)。

多发性骨髓瘤采用氟达拉滨30 mg/(m²·d)×5 d静脉滴注(-7 d- -3 d)或抗胸腺细胞球蛋白8 mg/(kg·d)×3 d静脉滴注(-5 d- -3 d)联合马法兰: 120 mg/m²×1 d静脉滴注(-2 d)。

并发症的预防: 移植过程中通常予苯妥英钠预防白消安引起的惊厥、前列腺素E1静滴预防肝静脉阻塞病、更昔洛韦预防巨细胞病毒感染, 水化、碱化尿液和应用美斯钠预防环磷酰胺所致出血性膀胱炎, 抗胸腺细胞球蛋白组血清病防治见参考文献^[8]; 予环孢素A预防移植物抗宿主病。两组的环孢素A用法不同: 抗胸腺细胞球蛋白组为3 mg(kg·d), 持续静脉滴注16 h, 可以口服时改口服3-5 mg/kg, 根据血药浓度调整剂量, 维持环孢素A谷浓度在1.496-2.328 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ =1 201.9 $\mu\text{g}/\text{L}$)。氟达拉滨组给予低剂量环孢素A, 用法见参考文献^[9]。

预处理毒性分级标准: 按Bearman等^[10]1988年提出的预处理相关毒性(RRT)分级标准, 按脏器的损害程度分为0、1、2、3级, 4级; 1级、可逆的不需要治疗; 2级、没有生命危险, 但需要治疗; 3级、需要生命支持治疗; 4级、致死性的毒性反应。

观察以下毒性反应: 口腔黏膜毒性、胃肠道损害、肝脏毒性、心脏毒性、膀胱毒性、肾脏毒性、肺部毒性、中枢神经系统毒性。

预处理毒性观察时间: 发热的观察时间为-9 d- +4 d, 其余毒性的观察时间为预处理开始至移植后30 d, 需排除移植物抗宿主病相关不良反应。

主要观察指标: 比较两组各脏器预处理相关毒性发生情况。

统计学分析: 计量资料先进行正态分布检验, 符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间均数比较采用独立样本t 检验; 计数资料以构成比、率表示, 进行Person卡方($f\chi^2$)检验, 以上数据由SPSS 17.0完成统计。P<0.05为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 参与者数量分析 纳入患者32例, 分为2组, 按意向性处理分析, 全部进入结果分析。

2.2 氟达拉滨组和抗胸腺细胞球蛋白组患者一般资料比较 见表1。

表 1 氟达拉滨组和抗胸腺细胞球蛋白组患者一般资料

Table 1 General information of patients in the fludarabine and antithymocyteglobulin groups

项目	氟达拉滨组	抗胸腺细胞球蛋白组
n	18	14
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	43.5 \pm 13.6	38.5 \pm 12.5
男(n)	10	9
女(n)	8	5
急性髓系白血病(n)	12	4
急性淋巴细胞白血病(n)	3	5
慢性髓系白血病(n)	0	3
多发性骨髓瘤(n)	2	1
原发性骨髓纤维化(n)	0	1
淋巴瘤肉瘤细胞白血病(n)	1	0
输注细胞数($\bar{x}\pm s$)		
单个核细胞($\times 10^6$ /kg)	7.35 \pm 3.15	6.98 \pm 2.65
CD34 ⁺ ($\times 10^6$ /kg)	4.75 \pm 2.25	3.91 \pm 1.85

注: 氟达拉滨组应用以氟达拉滨为基础的非清髓性异基因造血干细胞移植预处理方案, 抗胸腺细胞球蛋白组应用以抗胸腺细胞球蛋白为基础的非清髓性异基因造血干细胞移植预处理方案。

2.3 两组预处理血液学毒性和成分血输注情况 见表2。

表 2 氟达拉滨/抗胸腺细胞球蛋白组预处理血液学毒性和成分血输注情况

Table 2 Pretreatment hematological toxicity and blood components infusion in the fludarabine and antithymocyteglobulin groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	氟达拉滨组	抗胸腺细胞球蛋白组
n	18	14
白细胞达最低值的时间(d)	8.0 \pm 5.5	8.5 \pm 6.4
白细胞最低值($\times 10^9 L^{-1}$)	0.09 \pm 0.08	0.15 \pm 0.15 ^a
有核细胞 $\geq 0.5 \times 10^9 L^{-1}$ 的时间(d)	12.5 \pm 6.5	13.5 \pm 6.5
血小板 $\geq 20 \times 10^9 L^{-1}$ 的时间(d)	10.5 \pm 3.5	11.5 \pm 2.5
血小板 $\geq 50 \times 10^9 L^{-1}$ 的时间(d)	12.0 \pm 2.0	19.5 \pm 1.5 ^b
红细胞输注量(U)	4.0 \pm 1.0	5.5 \pm 1.5 ^b
血小板输注量(U)	6.4 \pm 1.0	8.5 \pm 1.4 ^b

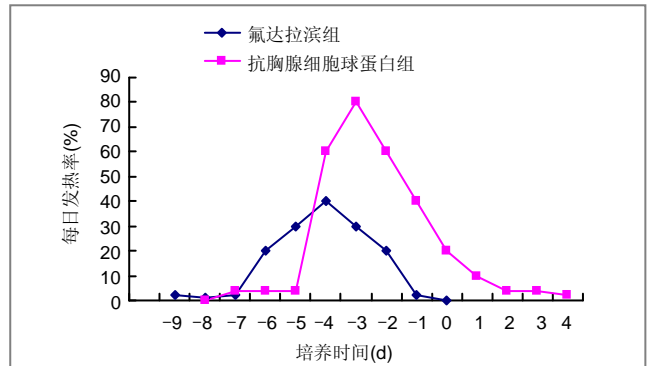
与氟达拉滨组比较, ^aP < 0.01, ^bP < 0.05。

注: 氟达拉滨组应用以氟达拉滨为基础的非清髓性异基因造血干细胞移植预处理方案, 抗胸腺细胞球蛋白组应用以抗胸腺细胞球蛋白为基础的非清髓性异基因造血干细胞移植预处理方案; 氟达拉滨组的白细胞最低值显著低于抗胸腺细胞球蛋白组, 可能与氟达拉滨的免疫抑制能力强于抗胸腺细胞球蛋白有关。氟达拉滨组血小板 $> 50 \times 10^9 L^{-1}$ 的时间显著快于抗胸腺细胞球蛋白组, 可能与氟达拉滨在移植早期即可获得完全供者嵌合体有关。

2.4 两组每日发热率的比较 见图1。

抗胸腺细胞球蛋白组14例中有12例发热(85%), 起

始时间均为-5 d, 于+2 d体温恢复正常。氟达拉滨组18例中有8例发热(44%), 起始时间-7 d, 于-1 d恢复正常。两组发热期间血培养均阴性, 两组差异有显著性意义(P < 0.05)。



注: 氟达拉滨组应用以氟达拉滨为基础的非清髓性异基因造血干细胞移植预处理方案, 抗胸腺细胞球蛋白组应用以抗胸腺细胞球蛋白为基础的非清髓性异基因造血干细胞移植预处理方案; 抗胸腺细胞球蛋白组患者发热率达 85%, 起始时间均为-5 d, 于+2 d体温恢复正常。氟达拉滨组发热率为 44%, 起始时间-7 d, 于-1 d恢复正常。

图 1 氟达拉滨/抗胸腺细胞球蛋白组不同预处理方案每日发热率

Figure 1 Daily fever rate with different conditioning regimens in the fludarabine and antithymocyteglobulin groups

2.5 两组各脏器预处理相关毒性(RRT) 见表3。

表 3 氟达拉滨/抗胸腺细胞球蛋白(n1/n2)组各脏器预处理相关毒性的发生情况

Table 3 Incidence of regimen-related toxicity in the fludarabine and antithymocyteglobulin groups

脏器	毒性分级(n1/n2)				
	0	I	II	III	IV
心脏	18/10	0/4	0/0	0/0	0/0
膀胱	15/11	0/0	2/2	1/1	0/0
肾	18/11	0/3	0/0	0/0	0/0
肝	11/4	4/3	3/7	0/0	0/0
肺	18/14	0/0	0/0	0/0	0/0
中枢神经系统	18/14	0/0	0/0	0/0	0/0
口腔	7/11	9/1	1/2	1/0	0/0
胃肠道	15/12	3/2	0/0	0/0	0/0

注: 氟达拉滨组应用以氟达拉滨为基础的非清髓性异基因造血干细胞移植预处理方案, 抗胸腺细胞球蛋白组应用以抗胸腺细胞球蛋白为基础的非清髓性异基因造血干细胞移植预处理方案; n1: 氟达拉滨组各脏器预处理相关毒性的发生例数; n2: 抗胸腺细胞球蛋白组各脏器预处理相关毒性的发生例数。

肝脏毒性: 氟达拉滨组出现肝脏毒性共7例(38.8%), 其中5例(27.7%)出现转氨酶升高, I级3例, II级2例; 共有2例(11.1%)出现胆红素升高, I级和2级各有1例; 抗胸腺细胞球蛋白组出现肝脏毒性共10

例(70.9%), 其中3例(21.4%)出现转氨酶升高, 其中 I 级1例, II 级2例, 共有7例(50%)出现胆红素升高, I 级2例, II 级5例。两组各出现1例轻度肝静脉阻塞病, 所有的肝脏毒性均为可逆性, 经护肝治疗后均可恢复正常。两组转氨酶升高发生率差异无显著性意义($P > 0.05$), 两组胆红素升高发生率差异有显著性意义($P < 0.05$)。

胃肠道毒性: 氟达拉滨组共有3例(16.6%)发生腹泻, 均为 I 级毒性(腹泻量500–2 000 mL/d), 持续2 d左右, 未见血便或肠梗阻。抗胸腺细胞球蛋白组共有2例(14.2%)发生腹泻, 均为 I 级毒性, 予止泻药物处理后可恢复正常。根据临床观察, 几乎100%的患者预处理时有不同程度的恶心、呕吐、腹泻, 严重的影响进食。两组差异无显著性意义($P > 0.05$)。

黏膜炎: 氟达拉滨组有11例(61.1%)发生口腔黏膜炎, I 级8例, II 级1例, III 级1例, I、II 级口腔溃疡和疼痛可以忍受, 不需要静脉滴注止痛剂, 予加强口腔护理及黏膜保护剂等处理后患者可于1周左右好转, III 级毒性患者, 口腔溃疡及疼痛尚不能忍受, 影响进食, 需要持续静脉营养支持及外用止痛剂, 但尚不需要留置胃管或行机械通气; 抗胸腺细胞球蛋白组有3例(21.4%), I 级2例, II 级2例。两组差异有显著性意义($P < 0.05$)。

肾毒性: 氟达拉滨组未见血肌酐升高。抗胸腺细胞球蛋白组有3例血肌酐升高, 但未达基础水平的2倍以上, 为 I 级肾毒性。

心脏毒性: 氟达拉滨组无1例心脏毒性发生。抗胸腺细胞球蛋白组有4例患者发生了轻度的心律失常, 2例表现为窦性心动过速, 2例表现为房性早搏, 予减慢输液速度及辅助药物治疗后, 患者心率可恢复正常; 抗胸腺细胞球蛋白组6例(42.8%)出现低血压。

其他毒性: 两组无神经系统毒性发生; 两组无因预处理相关毒性而死亡。两组均未出现 I 级毒性。两组 II、III 级毒性各有2例、1例, 予水化、碱化尿液、利尿、膀胱冲洗后可好转, III 级毒性不需外科处理。

血清病: 抗胸腺细胞球蛋白组有3例血清病反应表现为皮疹、关节酸痛, 予激素等对症治疗后症状可明显缓解。

3 讨论

目前氟达拉滨或抗胸腺细胞球蛋白在非清髓性造血干细胞移植中作用主要集中在移植后的造血重建、免疫重建、感染、急性和慢性移植物抗宿主病以及患者的生存等方面进行研究, 但对二者在非清髓性造血干细胞移植预处理中的早期毒性反应目前报道尚少。本组通过临床观察氟达拉滨组和抗胸腺细胞球蛋白组预处理早期毒性反应如血液学毒性、发热、黏膜炎、转氨酶、胆红素、心律变化等进行分析比较。

本组结果显示, 两组白细胞达最低值的时间的差异无显著性意义, 但是氟达拉滨组的白细胞最低值显著低于抗胸腺细胞球蛋白组, 可能与氟达拉滨的免疫抑制能力强于抗胸腺细胞球蛋白有关。虽然两组间中性粒细胞绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9 L^{-1}$ 和血小板 $\geq 20 \times 10^9 L^{-1}$ 的时间差异无显著性意义, 但是血小板 $\geq 50 \times 10^9 L^{-1}$ 的时间, 氟达拉滨组显著快于抗胸腺细胞球蛋白组, 可能与氟达拉滨在移植早期即可获得完全供者嵌合体有关^[4]。抗胸腺细胞球蛋白组虽然在移植早期形成混合性嵌合体状态, 但供、受者能够共同造血, 因而早期达到中性粒细胞绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9 L^{-1}$ 和血小板 $\geq 20 \times 10^9 L^{-1}$ 的时间与氟达拉滨组的差异无显著性意义, 但其血小板降低较氟达拉滨组明显, 其血小板输注量也显著多于氟达拉滨组。

Pihusch 等^[11]曾研究抗胸腺细胞球蛋白-F(兔源, Fresenius)10–30 mg/kg \times 3 d 在 HSCT 预处理期间早期毒性反应, A 组应用抗胸腺细胞球蛋白前予甲泼尼龙 100 mg(1.0–1.5 mg/kg), 抗胸腺细胞球蛋白静脉持续滴注 4 h, B 组应用抗胸腺细胞球蛋白前予甲泼尼龙 250 mg(3.0–4.0 mg/kg), 抗胸腺细胞球蛋白静脉持续滴注 12 h, 6 h 后再予甲泼尼龙 250 mg, 结果发现 A 组毒性反应明显高于 B 组, 发热和寒战(96% vs. 36.4%)、胆红素升高(90% vs. 22.7%)、低血压(52% vs. 22.7%)、肾功能损伤(75% vs. 36.4%), 亚临床弥散性血管内凝血(87.5% vs. 12.5%)。上述毒性数天之内多可恢复, 但此研究仅观察了应用抗胸腺细胞球蛋白的 3 d 内的情况, 时间较短。Cupta 等^[12]曾研究了抗胸腺细胞球蛋白治疗 18 例再生障碍性贫血患者的早期毒性(共 3 个疗程, 兔源抗胸腺细胞球蛋白 3.75 mg/(kg \cdot d) 或马源抗胸腺细胞球蛋白 15 mg/(kg \cdot d) \times 5 d 为 1 个疗程)。第 1 个疗程 56% 患者出现了血清病反应, 第 3 个疗程时 17% 患者出现了重度

转氨酶升高, 2例患者因严重的系统性不良反应停药。本组数据显示, 抗胸腺细胞球蛋白组发热85%, 肝脏毒性70.9%, 14例中有3例出现血肌酐升高, 42.8%患者出现低血压, 患者能够耐受, 无一例因不良反应而停止治疗, 考虑抗胸腺细胞球蛋白是异种动物血清提炼出来的免疫抑制剂, 在应用过程中常表现为III型变态反应及血清病所致, 予降温、护肝、护肾、减慢输液速度及辅助用药后患者均能好转。本组结果相比上述文献的报道发生率要低, 可能与抗胸腺细胞球蛋白用量、静脉持续滴注时间及激素用量、是否重复用药、预处理药物组成不同有关, 但和氟达拉滨组发热、肝脏毒性、肾脏毒性比较其毒性反应发生率明显升高, 虽然部分毒性反应两组差异无显著性意义, 且患者对早期毒性能够耐受, 但对其早期毒性还是应该多多关注。

有文献报道, 预处理方案中以氟达拉滨为基础的非清髓性造血干细胞移植, 预处理相关毒性中肝脏毒性和黏膜炎的发生率高而且程度重, 甚至导致死亡。Besien等^[13]研究以氟达拉滨为基础加用马法兰的预处理方案对31例患者行非清髓性造血干细胞移植, 25例同胞供者氟达拉滨 $25\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})\times 5\text{ d}$ 、马法兰 $70\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})\times 2\text{ d}$ 、6例无关供者氟达拉滨剂量加至 $30\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 、加用抗胸腺细胞球蛋白(AM) $30\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})\times 4\text{ d}$, 结果发现, 31例患者中有7例因预处理相关毒性而死亡, 肝脏毒性2例、肺毒性2例、肾毒性1例、心脏毒性1例、黏膜炎1例。此研究和本研究最大不同在于预处理方案不同, 此预处理方案中主要加用了大剂量马法兰, 大剂量马法兰的应用会引起黏膜炎、肺毒性、肝脏毒性及肾毒性, 在预防移植抗宿主病时加用甲氨蝶呤和他克莫司, 甲氨蝶呤主要导致黏膜炎及肝脏毒性的发生, 而他克莫司可以导致肝、肾毒性, 2例肺毒性患者在移植前肺功能即受损, 大剂量马法兰很少导致心脏毒性, 1例患者死于心脏毒性具体机制不清楚, 不排除氟达拉滨所致或移植前使用蒽环类药物化疗有关。本组氟达拉滨组未见心脏毒性发生, 抗胸腺细胞球蛋白组虽然有4例患者发生了轻度的心律失常, 但予减慢输液速度及辅助对症药物治疗后, 患者心率可恢复正常。然而当蒽环类化疗药联合其他的化疗药如环磷酰胺时对心脏的蓄积毒性是不可逆的。

Kröger等^[14]曾报道以氟达拉滨($30\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})\times 6\text{ d}$)为基础, 加用抗胸腺细胞球蛋白($10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 4\text{ d}$, 兔源)和白消安($4\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 2\text{ d}$)的预处理方案, 进行12例同胞和无关供者的非清髓性造血干细胞移植, 结果也

发现2例死于肝脏毒性, II级黏膜炎7例(58%), III级1例, 需要插管行机械通气, 考虑原因与患者移植前化疗所致肝脏受损及甲氨蝶呤应用有关。本组中氟达拉滨组虽然黏膜炎发生率高(61.1%), 最高毒性III级, 不需要插管机械通气, 无1例因黏膜炎而死亡, 与抗胸腺细胞球蛋白组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。肝脏毒性中抗胸腺细胞球蛋白组中胆红素升高(50%), 两组差异有显著性意义($P < 0.05$), 两组中的移植抗宿主病预防均加用甲氨蝶呤, 考虑氟达拉滨具有细胞毒和免疫抑制作用, 免疫抑制效果强, 导致骨髓抑制明显, 粒细胞缺乏的状态下易致感染发生, 加之甲氨蝶呤主要致黏膜损伤、肝脏毒性, 黏膜炎、胆红素升高发生率高, 在预处理过程中通常加用一些护肝药物、黏膜保护剂、加强口腔护理等, 且氟达拉滨在移植早期即能形成完全供者嵌合体, 使患者造血功能恢复快, 粒缺时间短, 故黏膜炎患者一般1周左右即可好转, 且不会向致死性毒性发展。两组中各有1例轻度肝静脉阻塞病发生, 肝静脉阻塞病的发生一般与移植前肝功能异常、患者有肝炎病史、万古霉素应用、巨细胞病毒感染及大剂量环磷酰胺的使用有关系, 在无关供者和人类白细胞抗原不匹配患者中发生率高, 而本组中所有患者均为同胞供者人类白细胞抗原全相合, 只有1例5/6相合, 在预处理过程中予前列腺素E1预防肝静脉阻塞病, Gluckman等^[15]报道, 应用前列腺素E1组轻度肝静脉阻塞病发生率为12.2%; 而同期未用前列腺素E1肝静脉阻塞病的发生率为25.5%, 差异有显著性意义, 提示前列腺素E1能够预防肝静脉阻塞病的发生, 故本研究中两组肝静脉阻塞病发生率均较低。

综上所述, 首先, 两组的预处理方案是安全的, 没有致死性的毒性发生。其次, 虽然两组在预处理早期均会出现一些毒性反应, 且均为可逆性, 患者能够耐受, 但作为预处理方案用药, 对造血干细胞移植的远期疗效, 如移植抗宿主病的发生、患者的生存质量、存活率等仍需慎重考虑。临床上患者个体差异较大, 应针对不同患者采用相应预处理方案, 使患者获得更大的益处。

基金资助: 广州市科技攻关项目(2011Y1-00038-3); 广东省科技攻关项目(2011B031800053)。

作者贡献: 设计、实施为通讯作者和第一作者, 评估为通讯作者, 未采用盲法评估。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组

织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 参与实验的患病个体对治疗过程完全知情同意, 在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”; 干预及治疗方案获医院伦理委员会批准。本单位为进行异基因造血干细胞移植资质单位, 并且 2007 年通过广东省卫生厅的复审。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

4 参考文献

- [1] Baron F,Storb R.Current roles for allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative or reduced-intensity conditioning. Clin Adv Hematol Oncol. 2005;3(10):799-819.
- [2] Weiden PL,Sullivan KM,Flournoy N,et al.Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease:contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation.N Engl J Med.1981;304(25):1529-1533.
- [3] Li JM,Giver CR,Waller EK.Graft engineering using ex vivo methods to limit GVHD:fludarabine treatment generates superior GVL effects in allogeneic BMT.Exp Hematol.2006; 34(7):895-904.
- [4] Li QS,Mao P,Wang SQ,et al.Zhonghua Qiguang Yizhi Zazhi. 2004;25(5):308-311.
李庆山,毛平,王顺清,等.供者淋巴细胞输注在恶性血液病非清髓性骨髓移植中的应用[J].中华器官移植杂志,2004,25(5): 308-311.
- [5] Miehallet M,Le QH,Mohty M,et al. Predictive factors for outcomes after reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies: a 10-year retrospective analysis from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire.Exp Hematol.2008; 36(5):535-544.
- [6] Zhang ZN,Shen T Beijing:Science Press.2007.
张之南,沈悌.血液病诊断及治疗标准[M].3版.北京:科学出版社, 2007.
- [7] Deng TF,Li QS,Zhou M.Hainan Yixue. 2011,22(12):26-29.
邓婷芬,李庆山,周铭.单个核细胞绝对计数对恶性血液病患者自体外周血干细胞采集结果及时机选择的意义[J].海南医学,2011, 22(12):26-29.
- [8] Li QS,Mao P,Wang SQ,et al.Linchuang Huicui. 2008; 21(21): 1563-1565.
李庆山,毛平,王顺清,等.非清髓性造血干细胞移植在血液病治疗中应用抗胸腺细胞球蛋白或抗淋巴细胞球蛋白安全性观察[J].临床荟萃,2008,21(21):1563-1565.
- [9] Li QS,Mao P,Wang SQ,et al.Zhonghua Qiguang Yizhi Zazhi. 2008;29(11):689-692.
李庆山,毛平,王顺清,等.减低强度预处理造血干细胞移植联合低剂量环孢素A治疗恶性血液病[J].中华器官移植杂志,2008, 29(11): 689-692.
- [10] Bearman SI,Appelbaum FR,Buckner CD,et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation.J Clin Oncol.1988;6(10):1562-1568.
- [11] Pihuseh R,Holler E,Mühlbayer D,et al.The impact of antithymocyte globulin on short-term toxicity after allogeneic stem cell transplantation.Bone Marrow Transplant.2002; 30(6): 347-354.
- [12] Gupta V,Gordon-Smith EC,Cook G,et al.A third course of antithymocyte globulin in aplastic anaemia is only beneficial in previous responders.Br J Haematol.2005;129(1):110-117.
- [13] Besien K, Devine S, Wickrema A,et al.Regimen-related toxicity after fludarabine-melphalan conditioning:a prospective study of 31 patients with hematologic malignancies.Bone Marrow Transplantation.2003; 32(5):471-476.
- [14] Kröger N,Schetelig J,Zabelina T,et al.A fludarabine-based dose-reduced conditioning regimen followed by allogeneic stem cell transplantation from related or unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. Bone Marrow Transplantation.2001;28(7): 643-647.
- [15] Gluckman E,Jolivet I,Scrobhaci ML,et al.Use of prostaglandinE1 for prevention of liver veno-occlusive disease in leukaemic patients treated by allogeneic bone marrow transplantation.Br J Haematol.1990;74(3):277-281.