

第二次单倍体造血干细胞移植治疗首次移植失败再生障碍性贫血并发淋巴瘤1例

闫洪敏, 王志东, 郑晓丽, 朱玲, 韩冬梅, 丁丽, 董磊, 刘静, 薛梅, 王恒湘(全军半相合骨髓移植中心, 解放军空军总医院血液科, 北京市 100142)

文章亮点:

急性重型再生障碍性贫血第一次异基因造血干细胞移植失败对患儿是严重致命的, 若同时合并有继发性淋巴瘤等多种并发症, 治疗就更为棘手, 目前无成功方法可借鉴。课题组精心设计了第二次移植的预处理方案和移植抗宿主病预防方案, 同时加用间充质干细胞, 联合使用美罗华, 加强继发淋巴瘤的局部放疗治疗取得了理想的疗效, 对诊治首次移植失败的急性重症再生障碍性贫血提供了治疗思路, 有一定的临床意义。

关键词:

干细胞; 移植; 造血干细胞; 脐带间充质干细胞; 再生障碍性贫血; 单倍体相合移植; 非血缘

主题词:

造血干细胞移植; 脐带; 间质干细胞移植; 贫血, 再生障碍性

摘要

背景: 急性重型再生障碍性贫血第一次异基因造血干细胞移植失败对患儿是严重致命的, 若同时合并有继发性淋巴瘤等多种并发症, 治疗就更为棘手, 目前无成功方法可借鉴。

目的: 探讨第二次 HLA 单倍体造血干细胞移植治疗首次移植失败且并发淋巴瘤的急性重型再生障碍性贫血患儿的有效性和安全性。

方法: 回顾性分析 1 例急性重型再障患儿的二次造血干细胞移植的临床资料: 患儿男, 3 岁, 2011 年 11 月 25 日行第一次非血缘异基因外周血干细胞移植(供受者 HLA 为 8/10 相合, 血型主要不合), 移植后粒细胞和血小板造血分别在 11 d 和 14 d 恢复, 移植后 30 d DNA 移植植入鉴定和染色体检测均示移植成功植入, 术后 35 d 出现皮肤 I 度移植抗宿主病, 激素治疗后消失, 术后 54 d 因出现自身免疫性溶血性贫血及纯红细胞再生障碍性贫血, 给予大剂量丙种球蛋白冲击、激素及促红素等治疗好转, 激素逐渐减量, EBV 拷贝数逐渐升高, 术后 3 个月患者出现发热、双侧颈部可触及数个肿大淋巴结, 行 B 超引导下右侧颈部淋巴结穿刺活检, 考虑移植后淋巴增殖性疾病, 病理示: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 治疗上减停免疫抑制剂, 应用美罗华及 CHOP 方案化疗, 淋巴结缩小, 且 EBV 拷贝数下降, 体温正常。移植术后 5 个月复查血象和骨髓象提示继发性植入失败, 进而于 2012 年 5 月 15 日行第二次单倍体相合造血干细胞移植。供者为患儿的父亲, 预处理方案为清髓性预处理方案: 氟达拉滨+环磷酰胺+马利兰+米托蒽醌+抗 CD52 单克隆抗体。回输骨髓造血干细胞的同时输注脐带间充质干细胞。移植抗宿主病预防: 环孢素 A+短程的甲氨蝶呤+CD25 单克隆抗体联合霉酚酸酯。回输的有核细胞分别为 $13.52 \times 10^8/\text{kg}$, CD34⁺细胞数为 $2.45 \times 10^6/\text{kg}$, 无关供者脐带来源间充质干细胞的量为 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 。随访时间为移植后 24 个月。

结果与结论: 移植后中性粒细胞达到 $0.5 \times 10^9/\text{L}$, 血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 分别为 14 d 和 30 d; 二次移植后 1 个月 DNA 指纹检测说明造血干细胞移植成功植入。预处理后肿大淋巴结逐渐缩小, 但术后 2 个月因淋巴结有增大趋势, 停用免疫抑制剂并局部放疗后淋巴结缩小且稳定至今, PET 无明显代谢异常区, 移植后每半年定期随访, 目前正常生活及上学。结果说明: 单倍体造血干细胞联合脐带间充质干细胞共移植是安全、高效的治疗第一次移植失败重型再生障碍性贫血的方法, 患儿可以耐受预处理毒性, 造血恢复较快, 移植抗宿主病可控, 值得进一步临床研究。

闫洪敏, 王志东, 郑晓丽, 朱玲, 韩冬梅, 丁丽, 董磊, 刘静, 薛梅, 王恒湘. 第二次单倍体造血干细胞移植治疗首次移植失败再生障碍性贫血并发淋巴瘤 1 例[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(32):5244-5248.

Second haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia complicated by lymphoma in one case undergoing a failed first transplantation

Yan Hong-min, Wang Zhi-dong, Zheng Xiao-li, Zhu Ling, Han Dong-mei, Ding Li, Dong Lei, Liu Jing, Xue Mei, Wang Heng-xiang (Haploidentical Bone Marrow Transplant Center of PLA, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China)

Abstract

BACKGROUND: It is fatal for children with acute severe aplastic anemia undergoing failed first allogeneic. If there are secondary lymphoma and other complications, treatment is more difficult. Up to now, there is yet no feasible treatment.

闫洪敏, 女, 1965 年生, 吉林省长春市人, 1999 年中国医学科学院协和医科大学毕业, 硕士, 主任医师, 主要从事造血干细胞移植及相关并发症的诊治研究。

通讯作者: 王恒湘, 硕士, 主任医师, 全军半相合骨髓移植中心, 解放军空军总医院血液科, 北京市 100142

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.32.027
[http://www.crter.org]

中图分类号:R394.2
文献标识码:B
文章编号:2095-4344
(2014)32-05244-05
稿件接受:2014-07-03

Yan Hong-min, Master, Chief physician, Haploidentical Bone Marrow Transplant Center of PLA, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China

Corresponding author: Wang Heng-xiang, Master, Chief physician, Haploidentical Bone Marrow Transplant Center of PLA, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China

Accepted: 2014-07-03

OBJECTIVE: To investigate the possibility and safety of second haploidentical hematopoietic stem cell transplantation because of the failure in the first unrelated blood transplantation and secondary lymphoma.

METHODS: A 3-year-old boy with severe aplastic anemia underwent HLA 8/10 matched unrelated peripheral blood stem cell transplantation on November 25, 2011. There was a major ABO mismatch. The time of neutrophil exceeding $0.5 \times 10^9/L$ and platelets recovery exceeding $20 \times 10^9/L$ were 11 and 14 days, respectively after transplantation. Bone marrow aspiration showed normal while full donor engraftment was found by chromosomal analyses on day 30. Grade I graft-versus-host disease occurred after 35 days. Autoimmune hemolytic anemia and pure red cell aplasia were also diagnosed on day +54. He was given high-dose gamma globulin, erythropoietin and glucocorticoids, and autoimmune hemolytic anemia and pure red cell aplasia were controlled. Unfortunately, on day +90, the boy suffered from fever and superficial lymph nodes of the bilateral neck. B ultrasound-guided needle biopsy was done on the right cervical lymph nodes, and post transplant lymphoproliferative disorder was considered. Pathological examination showed diffuse large B-cell lymphoma. Managements for patients consisted of withdrawal of immunosuppressive treatment and application of rituximab plus chemotherapy. After treatment, the lymph node shrank, Epstein-Barr virus copy number was decreased, and the body temperature recovered. However, on day +150, blood routine examination and bone marrow aspiration showed transplant failure. Then, the boy received the second haploidentical stem cell transplantation on May 15, 2012. The donor was his father. A myeloablative condition regimen was selected: high-dose fludarabine+cyclophosphamide+busulfan+mitoxantrone+anti-CD52 monoclonal antibody. Hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells were re-infused simultaneously. Prophylaxis strategy for graft-versus-host disease consisted of cyclosporine A +short-term methotrexate+CD25 monoclonal antibody combined with mycophenolate mofetil. Nucleated cells and CD34⁺ cells were re-infused at a dose of $13.52 \times 10^8/kg$ and $2.45 \times 10^6/kg$, respectively. The follow-up time was 24 months after transplantation.

RESULTS AND CONCLUSION: After second implantation, the time of neutrophil exceeding $0.5 \times 10^9/L$ and platelets recovery exceeding $20 \times 10^9/L$ was 14 and 30 days, respectively. DNA test showed full donor engraftment was found. The swollen lymph nodes shrank after pretreatment, but tended to be enlarged at 2 months after surgery. After withdrawal of immunosuppressor and local radiotherapy, the lymph node shrank stably. PET showed no obvious area with presence of metabolic abnormalities. Regular follow-up every 6 months after transplantation has showed that the body has normal life and goes to school. Results suggest that the co-transplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells is safe and effective for treatment of severe aplastic anemia following the failure of first transplantation. Pretreatments can faster hematopoietic recovery and control graft-versus-host disease, which is worth further clinical research.

Subject headings: hematopoietic stem cell transplantation; umbilical cord; mesenchymal stem cell transplantation; anemia, aplastic

Yan HM, Wang ZD, Zheng XL, Zhu L, Han DM, Ding L, Dong L, Liu J, Xue M, Wang HX. Second haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia complicated by lymphoma in one case undergoing a failed first transplantation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(32):5244-5248.

0 引言 Introduction

重症再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)是骨髓造血功能衰竭所致全血细胞减少综合征,其特点是疾病凶险、病死率极高,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)被认为是治愈重症再生障碍性贫血最有效的治疗手段,但异基因造血干细胞移植失败对患者是严重致命的,若移植失败还合并有淋巴增殖性疾病EBV相关的淋巴瘤,治疗就更为棘手,对这样一个体弱的幼儿如何进行补救治疗是一个很值得探讨的问题。Kedmi等^[1]报道144例患者二次移植的结果,1年生存率仅20%,治疗相关死亡率为45.5%。作者采用优化了预处理方案的单倍体相合的造血干细胞移植成功救治了这样的1例患儿,目前随访至术后24个月,血象正常,淋巴瘤治愈,已经正常生活上学,现报道如下。

1 病历介绍 Case data

患者,男,3岁,因面色苍白1年,加重4个月入院。1年前因乏力和面色苍白在当地医院全面检查确诊急性重症再生障碍性贫血,给予重组人粒细胞集落刺激因子、康立龙、环孢素A及输血治疗后,患者血象上升,接近正常,

停用环孢素,此后反复出现上呼吸道感染,血象三系逐渐下降,入院前4个月输血次数频繁,约10 d一次,再次加用环孢素A治疗,效果欠佳,患者在骨髓库找到全相合供者,预处理方案:氟达拉滨(Flu)/环磷酰胺(CY)+兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(法国ATG)。移植抗宿主病预防方案:环孢素A(CSA)+甲氨蝶呤(MTX)+吗替麦考酚酯(MMF)。

2011年11月25日行非血缘全相合外周血造血干细胞输注,共输注有核细胞数 $17.1 \times 10^8/kg$,CD34⁺细胞数为 $14.7 \times 10^6/kg$,输注无关脐带来源间充质干细胞 1×10^6 。移植后11 d粒系植入,14 d血小板植入。术后1个月复查骨髓象示:骨髓增生活跃,粒系增生占77%,红系增生占20%,淋巴细胞比例减低,占1%,巨核细胞17个/片。DNA植入鉴定提示为供者型,提示移植成功。

术后35 d患者出现Ⅰ度皮肤急性移植抗宿主病,给予激素治疗后好转,体温正常。

2012年2月13日EBV⁺,考虑EBV血症,因无特效药物,给予观察。

2012年2月18日始患者血红蛋白逐渐下降,复查骨髓象示:粒系、巨核系明显增生,红系减低,因其与供者为

主要不合, Coombs阳性, 网织红细胞降低, 考虑存在自身免疫性溶血性贫血及纯红细胞再生障碍性贫血, 给予大剂量丙种球蛋白冲击、促红细胞素等应用, 患者网织红细胞略升高, 激素逐渐减量应用。

2012年3月31日患者出现发热、鼻塞、双侧颈部及颌下可触及数个肿大淋巴结, 查EBV拷贝数逐渐升高, 行B超引导下右侧颈部淋巴结穿刺活检, 考虑移植后淋巴增殖性疾病, 病理示: 弥漫大B细胞淋巴瘤, 给予减停免疫抑制剂, 美罗华+CHOP方案化疗, 化疗后淋巴结缩小, 鼻塞症状缓解。化疗后定期复查血象三系减少且逐渐加重。

2012年4月25日复查骨髓象示各系均未见, 考虑继发性植入失败, 当时患者持续高热, 颈部淋巴结增大、变硬, 应用多种抗生素体温均控制欠佳, 考虑患儿合并多种问题继发性植入失败及淋巴瘤均危及生命, 惟一根治方法: 二次造血干细胞移植, 惟一立即可得供者: 其父亲。

于2012年5月7日入净化室行第二次单倍体相合造血干细胞移植。

预处理: 氟达拉滨30 mg/(m²·d), ×4 d(-10至-7 d); 环磷酰胺50 mg/(kg·d), ×4 d(-6至-3 d); 马利兰 4 mg/(kg·d), ×2 d(-10至-9 d); 米托蒽醌(Mito)6.8 mg/(kg·d)。抗CD52单克隆抗体6 mg/(kg·d), ×5 d(-5至-1 d)。预处理过程中患儿颈部淋巴结曾有缩小, 2012年5月15日、16日输注其父HLA单倍体相合骨髓及外周血造血干细胞, 有核细胞数为13.52×10⁸/kg, CD34⁺细胞数为2.45×10⁶/kg, 为促进植入、减轻移植物抗宿主病, 5月15日输注无关脐带来源间充质干细胞1.05×10⁶, 输注过程顺利。粒系于移植后14 d(5月29日)植入, 患儿颈部淋巴结仍肿大明显。6月12日骨髓象示增生明显活跃, 粒系增生减低, 占27%, 红系明显增生, 占65%, 淋巴细胞占6%, 巨核细胞19个/片。HLA分型与患者原有自身HLA分型不同, 考虑为供者型, 提示第二次单倍体移植成功, 但PET检查示双侧颈部仍有异常代谢区, 7月17日患者颈部淋巴结有增大趋势, 停用抗排斥药物吗替麦考酚酯, 7月23日放疗科开始给予局部放疗。放疗过程中颈部淋巴结逐渐缩小, 8月21日复查骨髓象示: 骨髓增生活跃, 粒系增生, 占50%, 红系增生明显, 占38%, 淋巴细胞占12%, 全片见巨核细胞80个, 各系细胞形态大致正常。此后每半年定期体检, 淋巴结再未增大, 患者目前移植后2年, 精神尚可, 体力正常, 食欲正常, 睡眠正常, 体质量无明显变化, 大便正常, 排尿正常。

移植物抗宿主病预防: 采用化疗联合使用多种免疫抑制剂的方法, 具体方法是联合使用环孢素A(CSA)、短程氨甲蝶呤(MTX)、霉酚酸酯(MMF); 抗CD25抗体0, +4 d用。移植术后第5天给予美罗华1次。

植入证据的检测: 移植后每天计数血细胞, 中性粒细胞>0.5×10⁹ L⁻¹, 为粒细胞植入, 当不需要血小板输注, 血小板>20×10⁹ L⁻¹, 为血小板植入。移植后不同时期进行植入直接证据检测, ABO血型不合者, 检测血型转变为植活

证据; 同时行DNA指纹植入鉴定检查。

主要观察指标: 每天观察感染、出血及移植排异相关的体征; 每天进行血常规检查至粒细胞恢复后改为每周两三次; 每周血生化包括肝肾功能等检测, 每一两周查尿常规、CMV-PCR检测, CMV-PCR>10³拷贝, 接受系统抗病毒治疗。

2 结果 Results

2.1 造血重建和植活证据 移植后患儿中性粒细胞达到0.5×10⁹ L⁻¹, 血小板计数≥20×10⁹ L⁻¹分别为14 d和30 d。移植术后DNA指纹检测说明造血干细胞移植成功植入。

2.2 随访 现患儿为第2次移植后24个月。一般情况好, 不发热, 表浅淋巴结无明显肿大。化验: 血象正常、巨细胞病毒DNA、EB病毒DNA阴性、生化检查无明显异常。免疫球蛋白: 免疫球蛋白IgM略低于正常。肺部CT: 双肺陈旧性病变。超声提示: 双侧腹股沟区未见明显异常, 双侧颈部未见明显异常, 双侧颌下区异常淋巴结增大, 右侧多发, 双侧腋窝未见明显异常, 腹腔及腹膜后区扫查未见明显异常; 患者原发病获得治愈, 无慢性移植物抗宿主病等并发症发生, 血象正常, 淋巴瘤治愈, 现已正常生活和学习。

3 讨论 Discussion

本例患儿初诊重症再生障碍性贫血, 由于找到合适非血缘供者, 在普通免疫抑制剂治疗无效时成功进行了非血缘造血干细胞移植。遗憾的是移植后出现多种并发症: I度移植物抗宿主病、溶血性贫血及纯红细胞再生障碍性贫血, EBV相关的淋巴瘤, 而最严重的是迟发性移植失败。

Lawler等^[2]报道当撤免疫抑制剂时易发生移植排斥, 生存率差, 推测该患儿出现移植排斥的原因可能与其合并EBV感染导致合并淋巴瘤, 故停用免疫抑制剂有关。移植失败可能与患儿继发病病毒感染, 淋巴增殖性病变后淋巴瘤, 停用免疫抑制剂等有关。

Lacerda等^[3]报道非血缘供者的重症再生障碍性贫血患者移植长期存活率仅为30%-40%^[4], 植入失败和移植物抗宿主病是重症再生障碍性贫血移植主要问题, 移植排斥的主要原因是移植前大量血制品的输注, 感染和多种免疫抑制剂的使用。

再次治疗惟一立即可选的是单倍体造血干细胞移植。但不容乐观的是EBMT工作组报道^[4]20例重症再生障碍性贫血患儿未去T细胞单倍体骨髓移植100 d内移植失败25%, 5年生存率仅30%。非血缘和HLA不合供者移植相关死亡率及移植物抗宿主病的发生率是全合的2倍^[5]。有报道<20岁患者二次移植疗效好^[6], 欧洲登记资料表明^[7]1998至2005年较1999至1997年相比移植疗效明显提高, 非血缘供者移植的有效率由32%提高至57%, 治疗进步与减少了早期输血、诊断到移植间歇缩短、支持治疗更有效等因

素有关。

该患儿另一个致命的问题是合并淋巴瘤。移植后淋巴细胞增生性疾病(PTLD)是异基因造血干细胞移植或器官移植后免疫功能抑制状态下发生的淋巴组织增生或淋巴瘤, 尽管发病率低, 但预后不良。Curtis等^[8]回顾18 014例异基因造血干细胞移植的资料, 其10年累计淋巴细胞增生性疾病的发生率为1%。免疫抑制剂减量或停药是治疗淋巴细胞增生性疾病的首选手段, 但可能增加移植物抗宿主病的风险; 抗病毒治疗的疗效并不肯定; 病变局限者可以局部手术或放疗, 也可以采用类似淋巴瘤的化疗方案。利妥昔单抗是抗CD20阳性淋巴细胞的单克隆抗体, 与化疗联合应用是治疗CD20阳性B细胞淋巴瘤的标准方案。一项前瞻性、多中心II期临床研究评估了38例利妥昔单抗治疗器官移植后淋巴细胞增生性疾病的疗效, 34.2%达到完全缓解; 44.7%达部分缓解。8例无效者接受单克隆抗体联合化疗治疗, 6例缓解^[9]。

该例患儿二次移植前仍处于骨髓衰竭期, 淋巴瘤经积极的美罗华+CHOP化疗, 疗效不佳, 第一次移植前后接受过大量输血, 二次移植供受者血型主要不合, 未去T细胞单倍体相合移植, 问题多多, 不积极治疗必死无疑, 亲缘单倍体造血干细胞移植因立即可得, 近10年发展较快, 但单倍体更容易出现移植排斥和移植物抗宿主病, 且没有成熟的预处理方案, 所以 Ciceri等^[10]建议在有经验的专家开展此工作, 该例患儿惟一可选治疗方法是行第二次单倍体相合移植, 移植的难度大, 如何选择正确的移植方案是需要关注的问题。

第二次移植的预处理方案作者采用氟达拉滨+环磷酰胺+马利兰+米托蒽醌(Mito)+抗CD52单克隆抗体。重症再生障碍性贫血经典的HLA全相合造血干细胞的预处理方案是环磷酰胺或环磷酰胺+抗人胸腺细胞免疫球蛋白。EBMT工作组从1998年开始预处理加用氟达拉滨, 38例亲缘HLA不相合或非血缘移植取得了2年实际生存率73%, II-III度急性移植物抗宿主病为11%, 移植物抗宿主病为27%的较好疗效^[11]。Bartholomew等^[12]的结果表明HLA相合的移植使用环磷酰胺/抗人胸腺细胞免疫球蛋白/氟达拉滨后移植失败率由30.7%下降到2.9%。22个月的无病存活率由38.4%提升至82.8%。Maury表明以氟达拉滨为基础的预处理方案与经典的预处理方案相比可以使全相合的急性重症再生障碍性贫血移植的失败率由11%下降至0%^[13]。而氟达拉滨可以增加免疫抑制和降低预处理的毒性, 减少移植排斥。Marsh等^[14]报道了他们的结果表明150例免抗人胸腺细胞免疫球蛋白预处理方案为氟达拉滨+环磷酰胺+抗CD52单克隆抗体或抗人胸腺细胞免疫球蛋白, 100例使用抗人胸腺细胞免疫球蛋白和55例使用CD52单抗的结果, CD52单抗组移植失败、5年生存率、慢性移植物抗宿主病发生率均好于抗人胸腺细胞免疫球蛋白组。Scheinberg等^[15]研究报道CD52是抗淋巴细胞球蛋白, 对难治性急性重症再生障

碍性贫血, 抗人胸腺细胞免疫球蛋白+环磷酰胺与抗CD52单克隆抗+环磷酰胺治疗有效率分别为33%和37%, 3年总生存率分别为60%和83%。Kanda等^[16]前瞻性研究表明采用CD52单抗体内去T取得了较好的疗效, 同时为了进一步清髓加用总量8 mg/kg马利兰, 加用柔红霉素治疗淋巴瘤, 减少了大剂量FLU和CTX对基质细胞的破坏, 以利于造血功能重建。为了解决单倍体移植后移植物抗宿主病高发的问题, 作者借鉴了单倍体相合造血干细胞移植治疗急性白血病的经验, 即在多种免疫抑制剂环孢素+氨甲喋呤+吗替麦考酚酯+抗CD52单克隆抗体序贯应用的同时, 加用CD25单克隆抗体组合方案, II-IV度的急性移植物抗宿主病由33%下降至11%^[17]。为了增强输注的干细胞数量, 不仅输注骨髓, 同时输注了动员后的外周血干细胞使造血功能快速重建。动物实验的研究结果证明骨髓间充质干细胞有促进异基因移植物植入的作用, 可明显加快移植后造血的恢复, 降低异基因造血干细胞植入引起的移植物抗宿主病, 有关的临床I、II期试验研究也显示骨髓间充质干细胞与造血干细胞共移植组造血恢复更快, 急性移植物抗宿主病发生率较低^[18], 所以在该例患者移植方案中加用了间充质干细胞, 该患者结果取得了更好的疗效, 移植后14 d及30 d粒细胞及血小板成功植入, 移植后定期检测染色体检查为供者型。移植过程中未出现急性和慢性移植物抗宿主病, 无明显的感染和肝肾功能障碍, 现该患者生长发育、学习、生活正常。

综上所述, 该例急性重症再生障碍性贫血患儿治疗具有代表性, 首次治疗采用非血缘移植, 早期移植顺利, 造血很快恢复, 移植植入鉴定检查证实是成功植入, 但移植后5个月复查血象和骨髓象提示继发性植入失败, 出现感染和继发淋巴瘤, 作者权衡患者的多种问题, 优化单倍体相合的方案, 在二次移植中, 预处理阶段仍采用骨髓的预处理方案“马利兰+米托蒽醌+氟达拉滨”, 精心设计了移植物抗宿主病预防方案: 环孢菌素+氨甲喋呤+抗CD52单克隆抗体+霉酚酸酯。不同国内外二次移植的预理方案: 一是多用减低强度预处理, 二次移植时患儿无明确感染, 但有继发淋巴瘤, 为恶性疾患, 为长期存活需要骨髓治疗; 二是加强免疫骨髓治疗, 患者骨髓造血功能抑制较强, 二次移植单倍体相合, 未去除T细胞的移植, 更易发生严重的移植排斥, 加之患者输血多, 供受者血型不合。三是加用间充质干细胞, 四是继续使用美罗华; 五是加强继发淋巴瘤的局部放疗治疗取得了理想的疗效, 对诊治首次移植失败的急性重症再生障碍性贫血提供了治疗思路, 有一定的临床意义。

作者贡献: 实验设计为王恒湘、闫洪敏, 实验实施为闫洪敏、王志东、郑晓丽、朱玲, 实验评估为闫洪敏, 资料收集为闫洪敏。闫洪敏成文, 闫洪敏审核, 闫洪敏对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: ①患者签署了造血干细胞移植手术同意书、输血同意书、外周血干细胞采集知情同意书、间充质干细胞治疗同意书。②研究方案通过本院伦理委员会的审核。③间充质干细胞来源于空军总医院和军事医学科学院联合成立的干细胞治疗中心, 有相关的研究资质。

学术术语: 预处理方案-造血干细胞移植是治疗血液系统恶性疾病的有效方法, 而移植的预处理是移植中重要的环节。通过预处理一方面可清除体内的恶性肿瘤细胞, 为正常的造血干细胞植入提供生长的空间; 另一方面可抑制受者的免疫系统使之无力排斥移植植物而使移植成功。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Kedmi M, Resnick IB, Dray L, et al. A retrospective review of the outcome after second or subsequent allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(4): 483-489.
- [2] Lawler M, McCann SR, Marsh JC, et al. Serial chimerism analyses indicate that mixed haemopoietic chimerism influences the probability of graft rejection and disease recurrence following allogeneic stem cell transplantation (SCT) for severe aplastic anaemia (SAA): indication for routine assessment of chimerism post SCT for SAA. *Br J Haematol.* 2009;144(6):933-945.
- [3] Lacerda JF, Martins C, Carmo JA, et al. Haploidentical stem cell transplantation with purified CD34+ cells after a chemotherapy-alone conditioning regimen in heavily transfused severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(5):399-400.
- [4] Passweg JR, Pérez WS, Eapen M, et al. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(7): 641-649.
- [5] Bacigalupo A1, Oneto R, Bruno B, et al. Current results of bone marrow transplantation in patients with acquired severe aplastic anemia. Report of the European Group for Blood and Marrow transplantation. On behalf of the Working Party on Severe Aplastic Anemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Acta Haematol.* 2000;103(1):19-25.
- [6] Chewning JH, Castro-Malaspin H, Jakubowski A, et al. Fludarabine-based conditioning secures engraftment of second hematopoietic stem cell allografts (HSCT) in the treatment of initial graft failure. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(11):1313-1323.
- [7] Korthof ET, Békássy AN, Hussein AA. Management of acquired aplastic anemia in children. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(2):191-195.
- [8] Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood.* 1999;94(7): 2208-2216.
- [9] González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica.* 2007;92(11): 1489-1494.
- [10] Ciceri F, Lupo-Stanghellini MT, Korthof ET. Haploidentical transplantation in patients with acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(2):183-185.
- [11] Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(11):947-950.
- [12] Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol.* 2002;30(1): 42-48.
- [13] Maury S, Bacigalupo A, Anderlini P, et al. Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica.* 2009;94(9):1312-1315.
- [14] Marsh JC, Pearce RM, Koh MB, et al. Retrospective study of alemtuzumab vs ATG-based conditioning without irradiation for unrelated and matched sibling donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a study from the British Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(1):42-48.
- [15] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia. *Blood.* 2012; 119(2): 345-354.
- [16] Kanda Y, Oshima K, Kako S, et al. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *Am J Hematol.* 2013;88(4):294-300.
- [17] Korthof ET, Békássy AN, Hussein AA. Management of acquired aplastic anemia in children. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(2):191-195.
- [18] Tisato V, Naresh K, Girdlestone J, et al. Mesenchymal stem cells of cord blood origin are effective at preventing but not treating graft-versus-host disease. *Leukemia.* 2007;21(9): 1992-1999.