

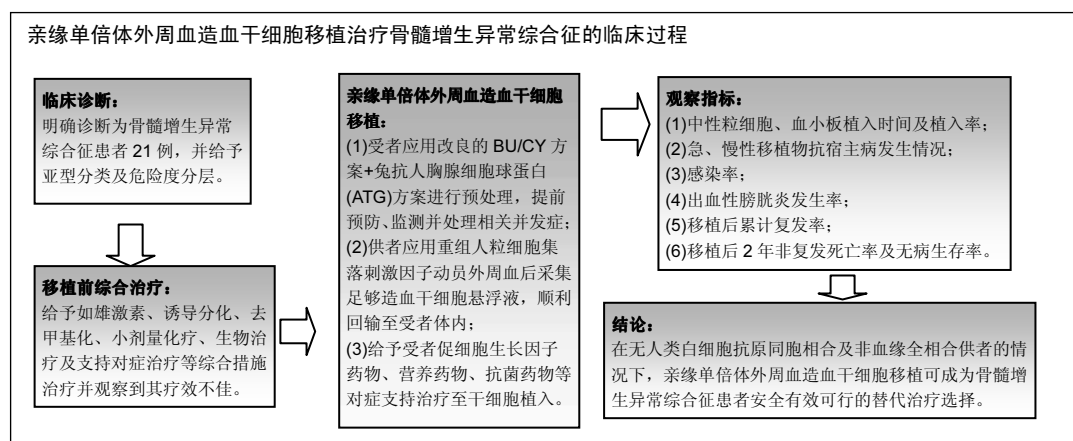
亲缘单倍体外周血造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征：2年21例随访

万鼎铭, 刘郁叶, 曹伟杰, 邢海洲, 谢新生, 王 叨, 张素平, 李 丽, 陈晓娜, 孙琳琳(郑州大学第一附属医院血液科造血干细胞移植中心, 河南省郑州市 450052)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0432

ORCID: 0000-0003-4931-3596(万鼎铭); 0000-0002-5615-7088(刘郁叶)

文章快速阅读:



万鼎铭, 男, 1963 年生, 河南省南阳市人, 蒙古族, 1998 年山东医科大学毕业, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事血液病和造血干细胞移植的基础和临床研究。

并列第一作者: 刘郁叶, 女, 1993 年生, 重庆市人, 汉族, 郑州大学在读硕士, 主要从事血液病和造血干细胞移植的基础和临床研究。

通讯作者: 万鼎铭, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 郑州大学第一附属医院血液科造血干细胞移植中心, 河南省郑州市 450052

中图分类号: R394.2

文献标识码: B

稿件接受: 2017-12-19

文题释义:

骨髓增生异常综合征: 是一组起源于造血干细胞的克隆性疾病, 表现为血细胞的减少, 一系或多系的病态造血及无效造血, 最终向白血病转化或表现为骨髓衰竭。

亲缘单倍体外周血造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征: 与同胞相合及非血缘全相合移植疗效相似, 且来源广泛, 不会因等待时间过长而延误移植时机, 移植后便于再次获取供者干细胞输注和供者淋巴细胞输注, 是一种安全有效可行的替代治疗选择。

摘要

背景: 近年来, 亲缘单倍体造血干细胞移植技术已逐渐完善成熟, 单倍体相异基因造血干细胞移植也可成为恶性血液病的重要治疗选择手段。

目的: 观察亲缘单倍体外周血造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效。

方法: 对 21 例骨髓增生异常综合征患者行亲缘单倍体外周血造血干细胞移植的临床资料进行回顾性分析。单倍体外周血移植预处理方案均采用改良的 BU/CY+ATG 方案, 应用环孢素+吗替麦考酚酯+短程甲氨蝶呤±巴利昔单抗预防移植物抗宿主病。

结果与结论: ① 21 例骨髓增生异常综合征患者行亲缘单倍体外周血造血干细胞移植中位随访时间 333 d (22~1 222 d); 其中粒细胞缺乏期感染率 76%(16/21); 粒细胞植入率 100%(21/21), 中位植入时间 12 d(7~17 d), 血小板植入率 81%(17/21), 中位植入时间 14 d(7~68 d); ② 移植物抗宿主病累计发生率 52%(11/21), 其中急性移植物抗宿主病发生率 29%(6/21), 慢性移植物抗宿主病发生率 24%(5/21); 出血性膀胱炎发生率 38%(8/21); 移植后复发率 5%(1/21); ③ 21 例患者 2 年内非复发死亡率 48%(10/21), 2 年无病生存率 46.8%; ④ 结果显示, 在无人白细胞抗原同相合及非血缘全相合供者的情况下, 亲缘单倍体外周血造血干细胞移植可成为骨髓增生异常综合征患者安全有效可行的替代治疗选择。

关键词:

造血干细胞; 亲缘单倍体; 外周血; 骨髓增生异常综合征; 干细胞; 移植; 非复发死亡; 无病生存; 移植物抗宿主病

主题词:

造血干细胞移植; 骨髓增生异常综合征; 移植物抗宿主病; 组织工程

基金资助:

河南省高等学校重点科研项目(18A320040)

缩略语:

骨髓增生异常综合征: myelodysplastic syndrome, MDS; 人类白细胞抗原: human leukocyte antigen, HLA; 异基因造血干细胞移植: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT

Wan Ding-ming, M.D., Professor, Chief physician, Master's supervisor, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Liu Yu-ye, Studying for master's degree, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Wan Ding-ming and Liu Yu-ye contributed equally to this work.

Corresponding author: Wan Ding-ming, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Genetic haploidentical peripheral blood stem cell transplantation for treatment of myelodysplastic syndrome: a 2-year follow-up visit of 21 cases

Wan Ding-ming, Liu Yu-ye, Cao Wei-jie, Xing Hai-zhou, Xie Xin-sheng, Wang Dao, Zhang Su-ping, Li Li, Chen Xiao-na, Sun Lin-lin
(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China)

Abstract

BACKGROUND: In recent years, genetic haploidentical peripheral blood stem cell transplantation has been gradually improved, and haploid allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has become an important treatment choice for malignant hematopoietic disease.

OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of genetic haploidentical peripheral blood stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome.

METHODS: The clinical data of 21 myelodysplastic syndrome cases undergoing genetic haploidentical peripheral blood stem cell transplantation were retrospectively analyzed. Modified BU/CY+ATG administration was performed as a pretreatment strategy for haploidentical peripheral blood stem cell transplantation, and the combined use of cyclosporine A+mycophenolate mofetil+short-range methotrexate+basiliximab was adopted to prevent graft-versus-host disease (GVHD).

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The 21 cases were followed for an median of 333 days (22–1 222 days), with 76% (16/21) infection of granulocyte lack period, 100% (21/21) neutrophil reconstruction, the median implantation time of 12 days (7–17 days), 81% (17/21) platelet engraftment, and the median implantation time of 14 days (7–68 days). (2) The accumulative incidence of GVHD was 52.4% (11/21), including 29% (6/21) of acute GVHD and 24% (5/21) of chronic GVHD. The incidence of hemorrhagic cystitis was 38.1% (8/21). The recurrence rate after transplantation was 4.8% (1/21). (3) The 2-year non-relapse mortality was 48% (10/21), and the 2-year disease-free survival rate was 46.8%. These results show that in the absence of HLA-identical related donors and unrelated donor, genetic haploidentical peripheral blood stem cell transplantation is a safe, effective, feasible and alternative treatment option for myelodysplastic syndrome.

Subject headings: Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Myelodysplastic Syndromes; Graft vs Host Disease; Tissue Engineering

Funding: the Major Scientific Research Project of Henan Provincial Universities, No. 18A320040

0 引言 Introduction

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性恶性克隆性疾病,其特点是一系或多系的发育异常及无效造血,表现为骨髓衰竭,最终向白血病转化。临床表现为慢性进行性血细胞减少,药物治疗疗效差且不能根治,多数患者最终因贫血、感染、出血或进展为急性髓系白血病而死亡。对于低危组患者的治疗目标是改善造血功能及提高生活质量,而中高危组患者的治疗目标则是阻滞疾病进展、延长总体生存期和治愈。目前已经公认对于国际预后积分系统(IPSS)属于中危-II 及以上的患者,应尽早行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT);而对于低危或中危-I 的患者,如伴有预后差的细胞遗传学改变、严重的血细胞减少、输血依赖者或病情出现进展也应考虑异基因造血干细胞移植^[1-4]。异基因造血干细胞移植是目前惟一可以治愈MDS的手段^[5]。

目前世界上约80%的移植为外周血造血干细胞移植,其具有采集方便、操作简单、供者痛苦小、移植后造血及免疫重建快等优势,越来越容易被接受同时广泛应用于临床治疗^[6-7]。对于MDS行allo-HSCT的患者,人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)相合供者是其最佳选择。如有同胞HLA全相合供者,国内外推荐allo-HSCT作为中高危MDS患者治疗首选^[8]。国内报道HLA全相合总体移植率为19.9%–29.9%^[9-10],国外报道为25.9%^[11],由于过去的计划生育政策原因,目前在国内寻找HLA全相合同胞暂时非常困难,而在中华骨髓库能找到非血缘相合供者的概率也很低,因此,HLA全相合移植相对减少。近年来,亲缘单倍体造血干细胞移植技术

已逐渐完善成熟,单倍体相合allo-HSCT也就成为恶性血液病的重要治疗选择。亲缘单倍体造血干细胞移植具有供者来源广泛,不会因等待时间过长而延误移植时机,移植后便于再次获取供者干细胞输注和供者淋巴细胞输注等优势,亲缘单倍体相合allo-HSCT在临床上广泛应用,占allo-HSCT总数的50%左右。为此,作者对2011年1月至2017年8月在郑州大学第一附属医院血液科造血干细胞移植中心接受亲缘单倍体外周血造血干细胞移植的MDS患者进行回顾性临床分析。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 回顾性临床病例资料分析。

1.2 时间及地点 2011年1月至2017年8月在郑州大学第一附属医院血液科造血干细胞移植中心完成。

1.3 对象 接受单倍体外周血造血干细胞移植的MDS患者21例,其诊断参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》,依据WHO 2016版MDS分类标准给予亚型分类^[12],并按照修订国际预后积分系统(IPSS-R)进行危险度分层评估^[13]。

21例MDS患者中,男9例,女12例,中位年龄38岁(3–50岁)。按疾病类型分为MDS伴多系病态造血(MDS-MLD)3例,MDS伴原始细胞增多1型(MDS-EB1)8例,MDS伴原始细胞增多2型(MDS-EB2)10例。按IPSS-R分组:中危组1例,高危组12例,极高危组8例。移植前患者多存在长期输血依赖,白细胞低下,易感染,采用雄激素、诱导分化、地西他滨等去甲基化药物、小剂量化疗、生物治疗等综合治疗效果欠佳。

所有供者与受者均为亲缘关系,其中父供子女2例,母供子女3例,同胞单倍体型供者14例,子女供父母者2例。

纳入标准: ①符合MDS诊断标准; ②年龄 ≤ 55 岁; ③缺乏HLA相合同胞供者且未找到非血缘相合供者, 采用如雄激素、诱导分化、去甲基化、小剂量化疗、生物治疗及支持对症治疗等综合措施治疗效果欠佳; ④同意于郑州大学第一附属医院血液科造血干细胞移植中心行父母供者、子女供者、同胞单倍体供者allo-HSCT。

排除标准: ①患者或其亲属拒绝行单倍体造血干细胞移植, 要求其他方法治疗者; ②患者及供者合并重要脏器功能损害者(例如心脏、肝脏、肾脏等); ③存在精神心理障碍性疾病者。

1.4 方法

1.4.1 治疗药物 阿糖胞苷(赛德萨)(阿特维斯(佛山)制药有限公司); 环磷酰胺制剂(江苏恒瑞医药股份有限公司); 白消安制剂(白舒非)(Ben Venue Laboratories Inc.); 尼莫司汀(上海市医药有限公司); 兔抗胸腺细胞球蛋白(即复宁)(Genzyme Polyclonais S.A.S); 环孢素A(山地明)(Novartis Pharma Schweiz AG); 环孢素软胶囊(田可)(华北制药股份有限公司); 他克莫司胶囊(普乐可复)(stellas Ireland Co., Ltd.); 巴利昔单抗(舒莱)(Switzerland); 甲泼尼龙制剂(法玛西亚普强(中国)有限公司); 甲氨蝶呤(山西普德药业有限公司); 前列地尔注射液(凯时)(北京泰德制药有限公司); 吗替麦考酚酯(骁悉)(上海罗氏制药有限公司); 伊曲康唑胶囊(西安杨森制药有限公司); 盐酸小檗碱片(亚宝药业四川制药有限公司); 复方磺胺甲噁唑片(河南凤凰制药股份有限公司); 美司钠针(美安)(江苏恒瑞医药股份有限公司); 重组人血小板生成素注射液(特比奥)(沈阳三生制药有限责任公司); 重组人粒细胞集落刺激因子注射液(吉赛欣)(华北制药金坦股份有限公司); 人免疫球蛋白针剂(华兰生物工程股份有限公司); 更昔洛韦针剂(林可宏)(南京海辰药业有限公司); 门冬氨酸鸟氨酸(瑞甘)(武汉启瑞科技发展有限公司); 复方二氯醋酸二异丙胺(克瑞特)(大连金港制药有限公司); 还原型谷胱甘肽(阿拓莫兰)(重庆药友制药有限责任公司)。

1.4.2 移植前预处理方案 均采用改良的BU/CY方案+兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG): ①阿糖胞苷 $4\text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, -10 d , -9 d ; ②白舒非 $0.8\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 每 6 h 一次, -8 d , -7 d , -6 d ; ③环磷酰胺 $1.8\text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, -5 d , -4 d ; ④尼莫司汀 $2.5\text{ mg}/\text{kg}$, -3 d ; ⑤兔抗人胸腺细胞球蛋白(即复宁) $2.5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, -5 d , -4 d , -3 d , -2 d 。给药方式均为静脉滴注。

1.4.3 外周血造血干细胞的动员和采集 亲缘单倍体供者住院动员干细胞, 于预处理方案 -5 d 晚 $19:30$ 开始皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子动员造血干细胞, 重组人粒细胞集落刺激因子 $5.0\text{--}7.5\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 每 12 h 一次, 连续动员 $4\text{--}6\text{ d}$, 于第0天应用COBE Spectra血细胞分离机采集外周血造血干细胞, 使平均回输单个核细胞数量不低于 $4\times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞量不低于 $4\times 10^6/\text{kg}$, 若第0天采集数量不能达标, 则继续应用重组人粒细胞集落刺激因子动员,

第2天再次采集, 以确保回输足够的干细胞数量。所有患者外周血单个核细胞输入量: 有核细胞中位数为 $5.5(4.7\text{--}11.2)\times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞为 $5.3(4.0\text{--}14.4)\times 10^6/\text{kg}$ 。

1.4.4 移植物抗宿主病的诊断、预防及治疗 急性移植物抗宿主病诊断及分级标准按照西雅图标准^[14], 慢性移植物抗宿主病诊断及分型采用美国国立卫生研究院共识标准^[15]。

应用环孢素A+吗替麦考酚酯+短程甲氨蝶呤+巴利昔单抗预防移植物抗宿主病, 具体用法: ①环孢素A(CsA), 移植 -10 d 开始, $2.5\text{ mg}/\text{kg}$, 成人为持续 24 h 泵入, 儿童 $2\text{--}4\text{ h}$ 持续静滴, 每 12 h 一次, 可在肠道功能恢复后改为口服 $3\text{--}5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。每周2次定期监测血清环孢素浓度并根据其浓度调整剂量, 使环孢素谷浓度维持在 $150\text{--}250\text{ }\mu\text{g}/\text{L}$, 儿童环孢素浓度不低于 $100\text{ }\mu\text{g}/\text{L}$ 。根据疾病状态及有无急性、慢性移植物抗宿主病进行减量和停用。如果未出现移植物抗宿主病, 则在造血干细胞移植3个月后开始逐步减停环孢素; ②甲氨蝶呤(MTX), $15\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $+1\text{ d}$; $10\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $+3\text{ d}$, $+6\text{ d}$, 小剂量静脉滴注; ③吗替麦考酚酯(MMF), 移植 -9 d 开始, $15\text{ mg}/\text{kg}$, 每 12 h 一次, 口服至 $+50\text{ d}$ 停药; ④对于部分病例(供者为年龄较大的女性或者供受者血型不合)于移植第0天、第4天预防性应用巴利昔单抗 25 mg 。

发生急性或重度移植物抗宿主病时加用甲强龙, $1.0\text{--}2.0\text{ mg}/\text{kg}$ 静脉滴注, 有效后按照国际标准方案减量。若 3 d 内继续进展和 7 d 内未完全控制考虑为激素耐药, 可加用其他免疫抑制剂。慢性移植物抗宿主病多采用环孢素A或他克莫司联合糖皮质激素治疗, 部分患者可应用间充质干细胞治疗。

1.4.5 出血性膀胱炎的预防 在静脉滴注应用环磷酰胺同时及应用环磷酰胺后 $4, 8\text{ h}$ 等量分3次静脉滴注美司钠, 美司钠总剂量为环磷酰胺剂量的 $1.6\text{--}2.0$ 倍, 并给予水化、碱化尿液及适当利尿^[16]。

1.4.6 铁过载的治疗 由于MDS反复输血所致铁过载, 当血清铁蛋白超过 $1\text{ }500\text{ }\mu\text{g}/\text{L}$ 时, 为改善心功能状态、减轻心脏铁负荷、提高移植植入率, 在进行移植前 $1\text{--}3$ 个月应用去铁胺或者地拉罗司去铁治疗。

1.4.7 感染的预防与监测 ①移植前患者均口服肠道消毒药物 $10\text{--}14\text{ d}$, 成人: 复方磺胺甲噁唑 0.8 g , 2次/d, 盐酸小檗碱片 0.3 g , 3次/d, 伊曲康唑胶囊 0.1 g , 2次/d; 儿童: 复方磺胺甲噁唑 0.4 g , 2次/d, 盐酸小檗碱片 0.2 g , 2次/d, 伊曲康唑胶囊 0.1 g , 1次/d。经药浴后进入移植无菌仓, 患者每日接受皮肤及黏膜常规消毒、肛周护理及导管护理; ②细菌感染预防: 当中性粒细胞绝对计数(ANC) $\leq 0.5\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 给予头孢类或喹诺酮类抗生素预防, 直至粒细胞缺乏结束或者出现感染性发热更换碳青霉烯类药物; ③真菌感染预防: 若有真菌感染史, 移植预处理开始应用伏立康唑或卡泊芬净预防, 若无真菌感染史, 定期检测G试验及GM试验, 采用诊断驱动治疗的方法应用抗真菌药物; ④病毒感染预防: 自预处理开始至预处理 -2 d 静脉注射更

昔洛韦5 mg/(kg·d), 移植后定期应用PCR法监测EBV、CMV的DNA水平。并于移植后+2 d, +9 d, +16 d应用丙种球蛋白0.4 g/(kg·d)预防感染。若CMV-DNA或者EBV-DNA $\geq 10^6$ L⁻¹, 给予更昔洛韦、阿糖腺苷或膦甲酸钠, 直至DNA拷贝数降至检测阈值以下^[17]。

1.4.8 支持治疗 ①干细胞回输后至中性粒细胞大于 1.5×10^9 L⁻¹移植期间给予促造血因子应用, 重组人粒细胞集落刺激因子5.0–7.5 μg/(kg·d), 间断给予输注辐照成分血, 使血红蛋白维持在80 g/L左右, 血小板在 20×10^9 L⁻¹左右, 为促进血小板生成可给予重组人血小板生成素; ②肝静脉闭塞征: 从预处理-9 d至干细胞回输后第28天, 应用前列地尔注射液10–20 μg, 1次/d, 静脉注射, 同时联合应用三联保肝药物, 每周监测肝功能1次, 及时调整保肝药物; ③在移植过程中, 根据患者情况, 给予静脉输注氨基酸、脂肪乳营养支持治疗, 保心治疗, 注意胃肠道菌群失调的防治^[18]。

1.5 主要观察指标及评估标准

1.5.1 感染 发热时腋窝温度超过38.5 ℃, 且排除其他原因如植入前综合征、植入综合征、急性移植物抗宿主病、输血热及药物热等所致的发热, 或血、尿、痰等体液培养阳性或有明确的感染灶, 即诊断为感染性发热。

1.5.2 出血性膀胱炎 出血性膀胱炎分级: 1级: 镜下血尿(尿沉渣镜检红细胞 ≥ 17 个/μL或 ≥ 3 个/高倍视野), 伴或不伴尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状; 2级: 肉眼血尿; 3级: 肉眼血尿并有小血块; 4级: 伴有大血块, 需要仪器清除血块, 或导致尿路梗阻的肉眼血尿^[19]。

1.5.3 造血重建和嵌合体检测 ①粒细胞植入标准: 连续3 d血常规, 中性粒细胞计数 $\geq 0.5 \times 10^9$ L⁻¹的第1天的时间; ②血小板植入标准: 连续7 d不依赖输注血小板, 血小板计数 $\geq 20 \times 10^9$ L⁻¹的第1天的时间; ③移植前留取供者、患者外周血及移植后不同时期的患者外周血或骨髓进行DNA短串联重复序列PCR检测(STR-PCR), 用于判定供者造血细胞在患者体内的比例, 达到95%以上为完全嵌合; ④供、受者性别不同时, 应用荧光原位杂交(FISH)技术监测性染色体, 受者性染色体转为供者性染色体提示植入成功; ⑤如果供受者ABO血型不合, 受者血型转为供者血型提示植入成功。

1.5.4 复发 血细胞明显减少或骨髓细胞学提示原始细胞>5%或外周血出现原始细胞或者出现髓外白血病病变。

1.5.5 死亡 移植过程中或移植后并发症引起的死亡。

1.6 随访时间 采用门诊复诊、电话联系方式或微信联系进行随访, 随访时间从行单倍体造血干细胞移植预处理开始, 至2017年8月31日, 其中最长随访1 222 d, 最短随访22 d。无病生存时间为移植第0天至复发或者随访截止日期的时间; 非复发死亡定义为移植后+28 d内任何原因引起的死亡或者移植后+28 d后非复发原因造成的死亡。对于失访患者, 生存期以末次随访时间为准。

1.7 统计学分析 采用SPSS 22.0软件对样本资料进行统计分析, 生存分析采用Kaplan-Meier生存曲线。

2 结果 Results

2.1 研究对象入组流程图 见图1。

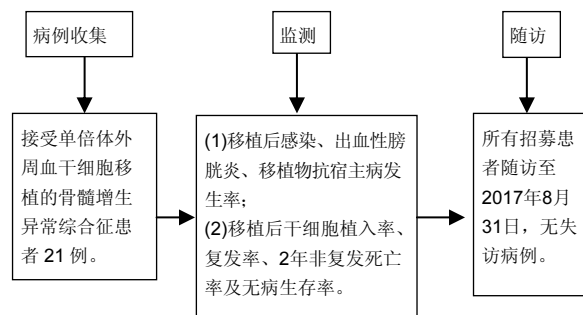


图1 研究对象入组流程图

Figure 1 Flow chart of the enrollment

2.2 感染的临床特点 21例患者中性粒细胞缺乏期间发生细菌、真菌感染者16例, 感染率76%, 首次出现感染的中位时间为移植-3 d(移植-10 d至移植+7 d), 感染最多见于移植-7 d至+6 d。

2.3 移植后植入情况 21例患者中, 粒细胞100%植入(21/21), 粒细胞植活时间为移植后7–17 d, 中位时间为+12 d; 血小板植入率81%(17/21), 血小板植活时间为移植后7–68 d, 中位时间为+14 d, 其中4例血小板未植入。

2.4 移植后移植物抗宿主病的发生率 21例粒系植活患者中, 确诊发生移植物抗宿主病共11例, 发生率52%, I, II级急性移植物抗宿主病4例, III, IV级急性移植物抗宿主病2例, 局限型慢性移植物抗宿主病3例, 广泛型慢性移植物抗宿主病2例; 其中发生皮肤移植物抗宿主病8例, 肠道移植物抗宿主病2例, 肝脏移植物抗宿主病1例(后因肝衰竭引起多器官衰竭死亡)。

2.5 出血性膀胱炎的累计发生率 21例患者中出现出血性膀胱炎共8例, 发生率为38%, 出现的中位时间为移植后34.5 d(移植+24 d至移植+82 d); 7例给予碱化水化尿液、抗病毒治疗、移植物抗宿主病治疗、膀胱冲洗后均好转, 另1例经选择性膀胱动脉栓塞后好转。

2.6 移植后复发率 21例患者2年内共复发1例, 其复发时间为10个月, 复发率5%。

2.7 无病生存率 21例患者中10例存活, 无病生存曲线见图2。21例患者2年内非复发死亡率48%(10/21); 2年无病生存率46.8%。

2.8 死亡率 21例患者2年内共死亡11例, 死亡率52%, 6例因重症感染引发呼吸衰竭死亡, 1例因复发进展至急性髓系白血病后死亡, 1例死于心跳骤停, 1例因肝脏移植物抗宿主病引发肝衰竭死亡, 1例突发昏迷死亡, 1例因意外跌倒脑出血死亡。余经性别染色体或嵌合状态检查均完全供者植入。

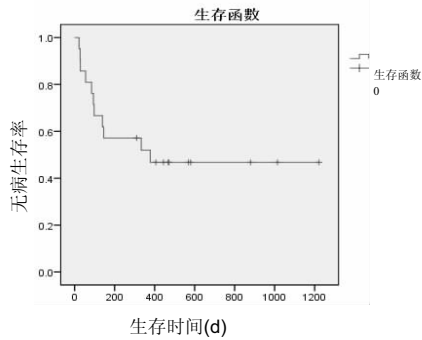


图2 骨髓增生异常综合征患者 21 例行亲缘单倍体外周血造血干细胞移植治疗后生存曲线

Figure 2 Survival curve of 21 patients with myelodysplastic syndrome undergoing genetic haploidentical peripheral blood stem cell transplantation

3 讨论 Discussion

MDS是起源于造血干细胞的异质性克隆性恶性疾病。在临床上,对于MDS的治疗多采用如雄激素、诱导分化、去甲基化、小剂量化疗、生物治疗及支持对症治疗等综合措施治疗,但这些治疗无法彻底根治MDS。异基因造血干细胞移植是目前MDS患者可治愈的惟一有效治疗方法^[6]。根据CIBMTR和EBMT的最新统计,MDS占allo-HSCT总数的15%,仅次于急性白血病^[20]。Della等^[21]比较了232例同胞相合供者异基因造血干细胞移植与142例非血缘相合供者移植的疗效差异,发现同胞相合供者异基因造血干细胞移植后5年总体生存率较高($HR=1.68$, $P=0.001$),非复发死亡率较低($HR=2.21$, $P<0.001$)。国内外文献及目前国际上共识,对于MDS患者行allo-HSCT首选为同胞相合供者。依据国内资料显示,在中华骨髓库能找到HLA 10/10相合的无关供者概率很低,由于大多数患者无法寻找到HLA全相合同胞或无关供者,亲缘单倍体供者正在成为需要行allo-HSCT患者的主要供者来源。从北京人民医院造血干细胞移植登记的全国资料显示,2015年全国共有332例MDS患者行allo-HSCT,占allo-HSCT总数的8%,其中MDS行单倍体造血干细胞移植者152例,占MDS行allo-HSCT总数的46%^[22];2016年全国共有450例MDS患者行allo-HSCT,占allo-HSCT总数的9%,其中MDS行单倍体造血干细胞移植者215例,占MDS行allo-HSCT总数的48%;2017年上半年全国共有251例MDS患者行allo-HSCT,占allo-HSCT总数的9%,其中MDS行单倍体造血干细胞移植者131例,占MDS行allo-HSCT总数的52%。随着单倍体相合移植技术不断改进及提高,单倍体造血干细胞移植治疗MDS的疗效与同胞相合移植相似^[23-25]。

造血干细胞来源不同会产生不同程度的移植物抗肿瘤效应。Guardiola等^[26]利用EBMT资料显示,应用外周血干细胞移植后,患者造血恢复较快,患者粒细胞缺乏期及血小板减少时间分别较骨髓移植组缩短4 d和12 d,外周血干细胞移植组和骨髓移植组3年的无病生存率分别为50%和

39%。一项早期大规模研究也比较了1 111例同胞相合外周血干细胞移植与同胞相合骨髓移植疗效差异,发现外周血造血干细胞移植后5年总体生存率达55%,骨髓移植仅为46%^[27]。因此,对于MDS患者首选异基因同胞相合外周血干细胞移植。同时,Neveill等^[28]对156例MDS/sAML患者allo-HSCT的研究结果显示,对高危染色体组患者进行骨髓移植和外周血干细胞移植后的7年无病生存率分别为6%和39%($P<0.001$),外周血干细胞移植比骨髓移植在无病生存率延长方面存在统计学差异($P=0.07$)。由此可以看出,对于高危易复发的MDS患者,更倾向选用外周血干细胞移植。21例MDS患者,除1例中危患者外,全为高危组和极高危组(高危组8例、极高危组12例),均采用外周血干细胞移植。所有的病例中只有1例复发,为骨髓复发,复发率为4.8%,其复发时间为移植后301 d,后经供者淋巴回输无效死亡。文献显示,异基因造血干细胞移植治疗167例中高危MDS疗效比较中,20例患者直接死于复发,5年累积复发死亡率为14.8%(95%CI 2.8%–35.4%),中位复发时间为移植后12(1–60)个月^[25]。本研究复发率低于文献报道,可能与患者均采用外周血干细胞移植及应用间充质干细胞辅助治疗,同时加强移植患者疾病复发监测有关,也可能因为本研究例数偏少,出现复发率偏低的误差。21例患者,粒细胞植入率100%,粒细胞植活中位时间为+12 d;血小板植入率81.0%,血小板植活中位时间为+14 d,与文献显示的中性粒细胞中位植活时间14 d(9–25 d),血小板中位植活时间15 d(8–35 d)相似^[25]。

移植物抗宿主病的发生可导致移植相关死亡率的增加,使移植后患者的总体生存率下降。Guardiola等^[26]研究发现异基因外周血造血干细胞移植与异基因骨髓移植患者的急性移植物抗宿主病发生率相似,而异基因外周血造血干细胞移植发生慢性移植物抗宿主病高。同时相关文献也支持骨髓移植后慢性移植物抗宿主病的发生率更低^[23, 27]。卢岳等^[25]研究中,Ⅰ,Ⅱ级和Ⅲ,Ⅳ级急性移植物抗宿主病的累积发生率分别为31.5%(95%CI 13.9%–49.1%)和12.9%(95%CI 4.7%–30.5%),不同移植方式Ⅰ,Ⅱ级和Ⅲ,Ⅳ级急性移植物抗宿主病的累积发生率差异无显著性意义(P 值分别为0.714, 0.264)。Wang等^[23]研究表明3/6相合单倍体型组、4/6–5/6相合单倍体型组在Ⅰ,Ⅱ级急性移植物抗宿主病的累积发生率明显高于同胞全相合组,分别为30%, 29%, 14%($P=0.001$),但3组Ⅲ,Ⅳ级急性移植物抗宿主病的累积发生率比较无明显差异,分别为5%, 11%, 7%($P=0.51$)。与Guardiola等研究相反的是,Wang等^[23]研究发现慢性移植物抗宿主病的4年累积发生率在3/6相合单倍体型组显著低于其他两组,分别为35%, 48%, 51%($P=0.04$)。本研究中确诊发生移植物抗宿主病共11例,发生率52%(11/21),急性移植物抗宿主病发生率29%(6/21),慢性移植物抗宿主病发生率为24%(5/21)。其中Ⅰ,Ⅱ级急性移植物抗宿主病发生率为19%(4/21),Ⅲ,

IV级急性移植物抗宿主病发生率为10%(2/21),局限型及广泛型慢性移植物抗宿主病发生率分别为14%及10%(3/21, 2/21),发生皮肤移植物抗宿主病8例,肠道移植物抗宿主病2例,肝脏移植物抗宿主病1例。移植物抗宿主病的影响因素众多,移植物抗宿主病的降低可能与预处理中应用兔抗人胸腺细胞球蛋白明显相关^[29]。

21例患者中非复发死亡率为48%,高于文献中的28.6%,10例非复发死亡病例中4例为血小板未植入前早期死亡。移植后非复发死亡中多常见于肺部感染,这可能与患者病史较长及铁过载、反复化疗导致脏器毒性引起脏器功能低下、基础体质较差、移植前合并各种感染、移植后长期应用免疫抑制剂等因素有关,同时相关的支持治疗、患者的经济条件等客观因素也是一个重要的不容忽视影响因素。21例患者中2年无病生存率47%,低于文献中的64%^[25],也低于Wang等^[23]研究中的3/6相合单倍体型组和4/6-5/6相合单倍体型组的58%和63%,这可能与患者的疾病状态相对高危而复发率和移植相关死亡率相对增高,导致最终的无病生存率明显降低有关;也不能排除患者长期输血依赖、感染相对较多,与文献中不同的预处理方案及干细胞来源方式不同有关。21例患者中出血性膀胱炎的发生率为38%,与文献报道的33.3%相似^[25],多为1-3级,给予抗病毒、抗移植物抗宿主病治疗、水化碱化尿液、膀胱冲洗、选择性膀胱动脉栓塞后均好转。

对于需要行造血干细胞移植的MDS患者,应该根据个体情况、疾病危险度分层等综合因素去考虑并选择合适的移植方式及移植供者来源。单倍体型造血干细胞移植在全世界范围内广泛被开展应用,现在全球半数以上单倍体相合移植患者接受的是北大的单倍体移植体系^[30],称为“北京方案”。也正因此,Platzbecker^[31]在美国血液年会上提出:有供者将不再是MDS患者是否考虑移植的判断标准,从而有可能改变MDS患者的治疗选择。同胞全相合供者仍是目前MDS的首选供者,对于高危MDS患者建议首选异基因同胞相合外周血干细胞移植,在没有同胞全相合供者或非血缘相合供者的情况下,单倍体造血干细胞移植可以作为重要的替代治疗选择。现在国内外众多文献显示单倍体相合造血干细胞移植治疗MDS疗效不劣于同胞相合造血干细胞移植与非血缘相合造血干细胞移植^[23-25]。但目前单倍体外周血造血干细胞移植仍需要进一步的前瞻性、个体化、多中心的研究,进一步完善单倍体移植技术包括移植时机的选择、移植前是否需要化疗、预处理方案个体化、感染的预防及处理原则、移植物抗宿主病的预防及治疗、移植后有效监测疾病复发因素以及移植后复发处理等,才能进一步提高患者的总体生存率及无病生存率。在无HLA同胞相合及非血缘全相合供者的情况下,亲缘单倍体外周血造血干细胞移植可成为MDS患者安全有效可行的替代治疗选择。由于研究病例较少,随访时间较短,仍值得需要更大宗的病例以及更长的随访时间去进一步研究证实。

致谢:衷心感谢郑州大学第一附属医院血液科闫苒、郭文逸、秦洋、曲祥文的帮助!

作者贡献:试验设计及评估为第一作者,试施为所有作者,试验评估为万鼎铭、刘郁叶,资料搜集为刘郁叶。万鼎铭及刘郁叶成文,万鼎铭审核,万鼎铭及刘郁叶对文章负责。

经费支持:该文章接受了“河南省高等学校重点科研项目(18A320040)”的基金资助。但是所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突:文章的第一作者及通讯作者万鼎铭为郑州大学第一附属医院血液内科主任医师、教授、研究生导师,共同第一作者刘郁叶为万鼎铭教授的硕士研究生,其余作者均在郑州大学第一附属医院工作。该作者声明在课题研究和文章撰写过程,没有因其岗位角色影响文章观点和对数据结果的报道,不存在利益冲突。同时声明在稿件准备过程中所受的资助研究设计和实施,数据收集、分析和阐释,药物或仪器、软件等使用,语言润色、写作等均不影响作者观点和对数据结果的报道。

伦理问题:①知情同意:临床试验研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和医院对人体研究的相关伦理要求;治疗方案获郑州大学第一附属医院伦理委员会批准。此研究项目为回顾性临床分析,每一病例都已在充分了解治疗方案的前提下签署“知情同意书”。研究方案为中国造血干细胞移植专家共识;②医生资质:参与研究的医护人员均为卫生主管部门注册核准的血液科执业医师及护士,已获得中国医师协会造血干细胞治疗技术培训证书;③单位资质:郑州大学第一附属医院血液科造血干细胞移植中心采集室应用COBE Spectra血细胞分离机采集外周血造血干细胞,造血干细胞移植中心为省级认证的重点科室,中华骨髓库签约合作单位。

文章查重:文章出版前已经过CNKI反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审:文章经国内小同行外审专家双盲外审,符合本刊发稿宗旨。

作者声明:第一作者对于研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

文章版权:文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明:这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008;22(3):538-543.
- [2] Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943-2964.
- [3] Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(1):30-56.
- [4] de Witte T, Hagemeijer A, Suci S, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica*. 2010;95(10):1754-1761.

- [5] Lim Z, Brand R, Martino R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):405-411.
- [6] Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2000;95(12):3702-3709.
- [7] Lazarus HM, Advani AS. When, how, and what cell source for hematopoietic cell transplantation in first complete remission adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:382-388.
- [8] Gyurkocza B, Deeg HJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for MDS: for whom, when and how. *Blood Rev*. 2012;26(6):247-254.
- [9] 王莹,樊星,王苓,等. 异基因造血干细胞移植后死亡原因分析[J]. 内科理论与实践, 2014,9(4): 270-273.
- [10] 宋阿霞,杨栋林,魏嘉璘,等. 异基因造血干细胞移植治疗75例完全缓解期急性髓系白血病的疗效及预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2010,18(1): 161-166.
- [11] Gratwohl A, Brand R, Frasson F, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(9):757-769.
- [12] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20): 2391-2405.
- [13] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-2465.
- [14] Sung AD, Chao NJ. Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment. *Stem Cells Transl Med*. 2013;2(1):25-32.
- [15] Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(7):1167-1187.
- [16] 桑丽娜,孙玲,李英梅,等. 造血干细胞移植术后出血性膀胱炎的临床观察[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(8): 747-749.
- [17] 何海燕. 父母供者外周血单倍体干细胞移植治疗儿童复发难治急性白血病[D]. 郑州:郑州大学,2015.
- [18] 万鼎铭,周雪芳,谢新生,等. 异基因造血干细胞移植后肠球菌相关性腹泻的临床分析[J]. 郑州大学学报:医学版, 2014,49(2): 284-287.
- [19] Bedi A, Miller CB, Hanson JL, et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1995; 13(5):1103-1109.
- [20] Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(6): 786-792.
- [21] Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. *Blood*. 2014;123(15):2333-2342.
- [22] 王昱,黄晓军. 单倍型造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征的进展[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(4): 348-351.
- [23] Wang Y, Wang HX, Lai YR, et al. Haploidentical transplant for myelodysplastic syndrome: registry-based comparison with identical sibling transplant. *Leukemia*. 2016;30(10): 2055-2063.
- [24] Di Stasi A, Milton DR, Poon LM, et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):1975-1981.
- [25] 卢岳,吴彤,赵艳丽. 不同异基因造血干细胞移植方式治疗167例中高危骨髓增生异常综合征疗效比较[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(4): 301-306.
- [26] Guardiola P, Runde V, Bacigalupo A, et al. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2002;99(12):4370-4378.
- [27] Pidala J, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, et al. Decision analysis of peripheral blood versus bone marrow hematopoietic stem cells for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(11): 1415-1421.
- [28] Nevill TJ, Shepherd JD, Sutherland HJ, et al. IPSS poor-risk karyotype as a predictor of outcome for patients with myelodysplastic syndrome following myeloablative stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(2): 205-213.
- [29] 沈耀耀,刘跃均,吴德沛,等. 异基因造血干细胞移植后免疫重建的临床研究及急性移植物抗宿主病的危险因素分析[J]. 白血病·淋巴瘤, 2015, 24(6): 346-351.
- [30] Handgretinger R. Haploidentical transplantation: the search for the best donor. *Blood*. 2014;124(6):827-828.
- [31] Platzbecker U. Who benefits from allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes?: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:522-528.