

# 异基因造血干细胞移植后出血性膀胱炎的临床特征及高危因素分析

武倩 周芳 宋宁霞 刘希民 余喆 宋晓晨 李欣 张红

解放军第九六〇医院血液科, 济南 250031

通信作者: 周芳, Email: zhoufang1@medmail.com.cn

**【摘要】** **目的** 探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者出血性膀胱炎(HC)发生的相关因素、治疗措施和预后。**方法** 对2010年1月1日至2017年5月31日期间425例接受allo-HSCT的患者进行回顾性分析。**结果** ①全部425例患者中,男262例,女163例,中位年龄26(2~56)岁;急性髓系白血病(AML)138例,急性淋巴细胞白血病(ALL)96例,骨髓增生异常综合征(MDS)29例,重型再生障碍性贫血(SAA)98例,慢性髓性白血病(CML)64例;同胞全相合移植221例,无关供者移植89例,单倍型移植115例。②108例(25.41%)患者发生HC,中位发生时间为移植后32(3~243)d,中位持续时间20(3~93)d; I级33例(30.56%), II级49例(45.36%), III级21例(19.44%), IV级5例(4.63%)。③108例发生HC的患者中,103例治愈,5例无效,12例患者死于移植相关并发症(感染、复发、重度急性GVHD、继发植入失败)。④单因素分析显示:年龄<30岁、移植类型、CMV血症、急性GVHD与HC发生有相关性。多因素分析显示,急性GVHD是allo-HSCT患者发生HC的独立危险因素。**结论** allo-HSCT后合并HC患者的总体预后较好。

**【关键词】** 出血性膀胱炎; 造血干细胞移植; 移植抗宿主病

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.004

## Clinical features and risk factors of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Wu Qian, Zhou Fang, Song Ningxia, Liu Ximin, Yu Zhe, Song Xiaochen, Li Xin, Zhang Hong

Department of Hematology, PLA 960 Hospital, Jinan 250031, China

Corresponding author: Zhou Fang, Email: zhoufang1@medmail.com.cn

**【Abstract】** **Objective** To explore the relative risk factors, clinical intervention and prognosis of hemorrhagic cystitis (HC) in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** From January 1 2010 to May 31 2017, 425 patients with allo-HSCT received a retrospective analysis. **Results** ①Among the 425 patients, 262 were male and 163 were female. The median age was 26 (2-56) years old. There were 138 cases of acute myeloid leukemia (AML), 96 cases of acute lymphoblastic leukemia (ALL), 29 cases of myelodysplastic syndrome (MDS), 98 cases of severe aplastic anemia (SAA) and 64 cases of chronic myeloid leukemia (CML). 221 cases of sibling match transplantation, 89 cases of unrelated donor transplantation and 115 cases of haplotype transplantation. ②108 patients (25.41%) developed HC, with the median time of onset of 32 (3-243) days and the median duration of 20 (3-93) days; 33 cases (30.56%) were grade I, 49 cases of grade II (45.36%), 21 cases (19.44%) of grade III, and 5 cases (4.63%) of grade IV. ③103 cases of HC were cured, 5 patients were ineffective, 12 patients died and died of transplantation related complications (infection, recurrence, severe acute GVHD, secondary implant failure). ④Univariate analysis showed that age < 30, type of transplantation, CMV and acute GVHD were associated with the occurrence of HC after allo-HSCT. Multivariate analysis showed that acute GVHD was an independent risk factor for HC after allo-HSCT. **Conclusion** Prognosis of HC after allo-HSCT was better after timely treatment.

**【Key words】** Hemorrhagic cystitis; hematopoietic stem cell transplantation; Graft versus host disease

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.004

出血性膀胱炎(HC)是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的常见并发症,发生率为7%~68%<sup>[1]</sup>,单倍型造血干细胞移植HC发生率高于其他移植方式<sup>[2]</sup>。以往研究表明,环磷酰胺(Cy)、白消安(Bu)、全身照射(TBI)等与移植后早期HC相关,而迟发性HC与allo-HSCT后BK病毒(BKV)、巨细胞病毒(CMV)、腺病毒感染以及急性GVHD的发生密切相关<sup>[3-4]</sup>。本文对425例接受allo-HSCT的血液病患者进行回顾性分析,旨在探讨血液病患者allo-HSCT后HC发生的高危因素和防治措施。

### 病例与方法

1. 病例:本回顾性研究纳入2010年1月1日至2017年5月31日在解放军第九六〇医院血液科接受allo-HSCT的425例患者,男262例,女163例,中位年龄26(2~56)岁。疾病类型:急性髓系白血病(AML)138例,急性淋巴细胞白血病(ALL)96例,骨髓增生异常综合征(MDS)29例,重型再生障碍性贫血(SAA)98例,慢性髓性白血病(CML)64例。

2. 供者选择及干细胞采集:同胞相合供者221例,无关供者89例,单倍型供者115例,均为高分辨配型。单倍型供者行骨髓+外周血造血干细胞采集,其他患者行外周血造血干细胞移植。回输单个核细胞(MNC)中位数为 $7.8(3.2\sim 16.5)\times 10^8/\text{kg}$ , $\text{CD}34^+$ 细胞中位数为 $4.0(1.2\sim 13.3)\times 10^6/\text{kg}$ 。

3. 预处理方案:单倍型移植:①Bu  $3.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$ +Cy  $1.8\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ +抗胸腺细胞球蛋白(ATG)  $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$ +阿糖胞苷(Ara-C)  $4\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ ;②TBI  $300\text{ cGy}/\text{d}\times 3\text{ d}$ +Cy  $1.8\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ +ATG  $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$ +Ara-C  $4\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ 。

同胞全相合移植:①Bu  $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ +Cy  $60\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ ;②TBI  $300\text{ cGy}/\text{d}\times 3\text{ d}$ +Cy  $1.8\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ ;③ATG  $3.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$ +Cy  $60\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ 。

无关供者移植:①Bu  $3.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$ +Cy  $1.8\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ +ATG  $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$ ;②TBI  $300\text{ cGy}/\text{d}\times 3\text{ d}$ +Cy  $1.8\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ +ATG  $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$ ;③ATG  $3.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$ +Cy  $60\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ +氟达拉滨(Flu)  $30\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$ +TBI  $200\text{ cGy}$ 。

4. GVHD预防:采用环孢素A(CsA)+霉酚酸酯(MMF)+短疗程甲氨蝶呤(MTX)方案预防GVHD。CsA  $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , -1 d开始,正常进食后

改为口服给药并加量至  $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,维持血药浓度  $200\sim 400\text{ }\mu\text{g}/\text{L}$ ,待血常规恢复正常并保持稳定3个月后逐渐减量至停药;MMF  $1.0\text{ g}/\text{d}$ , +1 d开始,同胞全相合移植患者+28 d停药;MTX: +1 d  $15\text{ mg}$ , +3、+6、+11 d各  $10\text{ mg}$ (同胞全相合移植患者仅+1、+3、+6 d给药)。

5. HC的诊断及疗效判定:HC的诊断标准参照文献[5]。按发生时间分为早发型HC(发生于预处理期间及预处理结束72 h内)和迟发型HC(发生于预处理结束72 h后)。根据血尿严重程度将HC分为I级(镜下血尿)、II级(肉眼血尿)、III级(肉眼血尿伴小凝血块)、IV级(肉眼学尿伴大凝血块或尿道梗阻),I、II级定义为轻度,III、IV级定义为重度。HC疗效判断标准:①完全缓解(CR):肉眼血尿消失且长期随访无复发;②部分缓解(PR):肉眼血尿明显减少且无需输血治疗或无症状持续性镜下血尿;③复发:肉眼血尿消失1周后再次出现;④无效(NR):肉眼血尿无减轻或进行性加重。

6. HC的预防及治疗:预处理期间给予充分水化、碱化、利尿、短疗程更昔洛韦静脉滴注等处理,使用Cy后0、3、6、9 h使用美司钠。所有患者干细胞回输至移植后100 d每周1次检测血CMV-DNA(QT-PCR法)。CMV激活时,每周2次检测CMV-DNA。发生HC时,同时送检尿细菌及真菌培养。

发生HC的患者均立即接受水化、碱化尿液、利尿及一般支持治疗;合并CMV感染的患者,予免疫抑制剂减量并给予更昔洛韦(或膦甲酸钠)抗病毒治疗;对于重度HC患者,给予膀胱冲洗、留置导尿、血小板输注、间充质干细胞(MSC)输注等治疗;合并急性GVHD的患者同时接受相应治疗;对于经验性抗病毒治疗无效且血CMV-DNA阴性不能排除免疫因素时,给予糖皮质激素治疗。

7. 随访:采用病例检索、门诊随访的方法进行随访,除了死亡病例,所有患者均随访至移植后1年。

8. 统计学处理:应用SPSS 19.0软件进行数据分析。各组间患者一般特征的比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Logistic回顾分析进行单因素分析。把单因素分析中 $P<0.1$ 的因素纳入多因素分析,多因素分析采用Logistic回归分析模型Enter法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 发生HC患者的临床特征:425例患者中108

例(25.41%)发生HC,其中ALL 22例、AML 38例、MDS 8例、SAA 21例、CML 19例;早发型HC 6例,迟发型HC 102例;中位发生时间为+32(+3~+243)d,中位持续时间20(3~93)d; I级33例(30.56%), II级49例(45.36%), III级21例(19.44%), IV级5例(4.63%)。

2. HC的治疗结果及转归:6例为早发患者,经水化、碱化尿液、利尿等治疗获得CR;102例迟发型HC患者中97例获得CR,5例NR。12例患者死亡,均死于移植相关并发症(感染、复发、IV度急性GVHD、继发植入失败)。108例患者中25例输注MSC,中位输注次数为2(1~6)次,中位细胞数为 $1.10(0.68\sim 1.98)\times 10^6/\text{kg}$ ,其中2例患者NR,1例患者反复发作但最终治愈。

3. HC发生的危险因素分析:对患者年龄、性别、移植类型、疾病诊断、ATG应用、有无急性GVHD及CMV血症进行单因素分析,年龄<30岁、移植类型、发生急性GVHD、发生CMV血症与HC发生具有相关性( $P<0.05$ )(表1)。多因素分析结果显示仅发生急性GVHD是HC发生的独立危险因素( $P=0.006$ )。

4. SAA与非SAA患者HC的发生情况:本组98例SAA患者21例(21.43%)发生HC,327例非SAA患者中87例(26.61%)发生HC,两组HC发生率差异无统计学意义( $\chi^2=1.066, P=0.302$ )。

## 讨 论

郑凤美等<sup>[2]</sup>的研究纳入406例单倍型移植和203例同胞全相合移植患者,HC累积发生率分别为(45.6±2.5)%、(8.5±2.0)%( $P<0.001$ ),年龄<30岁、ATG应用、白细胞及血小板植入时间≤13d、急性GVHD发生及CMV血症与HC发生相关( $P$ 值均<0.001)。本研究中,年龄<30岁是影响allo-HSCT患者HC发生的相关因素,但多因素分析中该因素并不是影响allo-HSCT后HC发生的高危因素。

多项研究显示,应用ATG是影响allo-HSCT患者HC发生的相关因素<sup>[2,6-7]</sup>。本研究单因素分析结果显示,ATG的应用与否不影响allo-HSCT术后HC的发生( $P=0.206$ ),SAA患者和非SAA患者HC发生率差异无统计学意义(21.43%对26.61%, $\chi^2=1.066, P=0.302$ )。考虑本研究中SAA患者预处理强度未达到清髓有关。

迟发型HC与造血干细胞移植后BKV、CMV、

表1 影响血液病患者异基因造血干细胞移植后出血性膀胱炎(HC)发生的单因素分析结果

因素	发生HC[例(%)]	$\chi^2$ 值	$P$ 值
性别		0.106	0.728
男	68(26.0)		
女	40(24.5)		
年龄		4.398	0.034
<30岁	75(29.0)		
≥30岁	33(19.9)		
疾病类型		2.154	0.247
AML	38(27.5)		
ALL	22(22.9)		
MDS	8(27.6)		
SAA	21(21.4)		
CML	19(29.7)		
移植类型		9.799	0.002
无关供者	25(28.1)		
同胞全相合	43(19.5)		
单倍型	40(34.8)		
预处理含ATG		1.681	0.206
是	65(27.9)		
否	43(22.4)		
发生急性GVHD		10.622	0.001
是	75(31.5)		
否	33(17.6)		
发生CMV血症		5.084	0.025
是	44(32.4)		
否	64(22.1)		

注:AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;SAA:重型再生障碍性贫血;CML:慢性髓性白血病;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;GVHD:移植物抗宿主病;CMV:巨细胞病毒

腺病毒等感染以及GVHD的发生密切相关,本研究中单因素分析中提示CMV血症、急性GVHD的发生与allo-HSCT术后HC的发生相关,多因素分析中急性GVHD更是影响HC发生的独立危险因素。因本研究是回顾性研究,并未常规检测BKV感染状况,无法分析BKV感染对allo-HSCT后HC发生的影响。BKV相关HC是allo-HSCT的常见并发症,发生率高达70%<sup>[8-9]</sup>,西多福韦是一种安全有效的治疗药物,亦有高压氧疗法成功治疗allo-HSCT患者BKV相关HC的小样本报道<sup>[10]</sup>。

本研究单因素分析显示CMV血症、发生急性GVHD与allo-HSCT患者发生HC具有相关性,多因素分析显示急性GVHD是影响HC发生的独立危险

因素。因此,如何有效治疗急性GVHD、病毒感染、HC并存的患者是临床实践中的难点和研究热点。目前allo-HSCT后HC的治疗无统一方案,一般认为以综合治疗为主<sup>[11]</sup>,主要包括:水化、碱化尿液、利尿、短疗程抗生素、免疫抑制剂减量、抗病毒治疗,对于重度或难治性HC患者,可采用膀胱冲洗、高压氧、凝血因子、动脉栓塞、膀胱造瘘等二线治疗;对于经验性抗病毒治疗后血CMV-DNA阴性但仍有HC症状的患者,可予以糖皮质激素治疗;合并GVHD的患者同时接受抗GVHD治疗。虽然膀胱上皮细胞不是GVHD的经典靶器官,但糖皮质激素对部分HC治疗有效,提示免疫反应亦是HC发生的机制之一<sup>[11-12]</sup>。

对于常规水化、碱化、膀胱冲洗治疗无效的患者可考虑行MSC输注。MSC是一群具有自我更新和分化功能的干细胞。MSC除了调节急性GVHD的重要致病因子外,还通过两种功能发挥促组织再生作用:在局部微环境作用下,直接参与组织损伤修复过程;分泌多种生物活性物质,包括细胞因子和细胞生长因子等,以改善组织损伤部位微环境,促进宿主组织中残存的干/祖细胞增殖分化,间接参与组织修复过程<sup>[13]</sup>。本研究中,25例HC患者使用脐带血MSC,获得较好的临床效果,考虑与早期输注MSC有关,但仍需要大样本研究加以验证。

综上所述,本组allo-HSCT血液病患者HC累积发生率与以往报道一致,年龄<30岁、移植类型、发生急性GVHD及CMV血症是影响allo-HSCT后HC发生的相关因素,发生急性GVHD是allo-HSCT患者HC发生的独立危险因素。在给予积极、合理治疗的前提下,allo-HSCT后合并HC患者的总体预后较好。

### 参考文献

- [1] Miodosky M, Abdul-Hai A, Tsigotis P, et al. Treatment of post-hematopoietic stem cell transplantation hemorrhagic cystitis with intravesicular sodium hyaluronate[J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 38(7):507-511. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705474.
- [2] 郑凤美, 付海霞, 韩婷婷, 等. 亲属单倍型与同胞全合异基因造血干细胞移植后患者出血性膀胱炎的临床特征比较[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(8): 656-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.002.
- [3] 江千里, 刘启发, 孙竞, 等. 美司钠持续静脉泵入防治造血干细胞移植后急性出血性膀胱炎的临床观察[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(2): 171-173. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.02.021.
- [4] 王苓, 唐晔, 王莹, 等. 异基因造血干细胞移植后迟发性出血性膀胱炎与移植供受体性别差异、抗胸腺细胞球蛋白应用及急性移植物抗宿主病有关[J]. 白血病·淋巴瘤, 2013, 22(7): 410-414. DOI:10.3760/cma.J.Issn.1009-9921.2013.07.009.
- [5] Brugieres L, Hartmann O, Travagli JP, et al. Hemorrhagic cystitis following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation in children with malignancies: incidence, clinical course, and outcome[J]. J Clin Oncol, 1989, 7(2):194-199. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.2.194.
- [6] Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(11):1432-1437. DOI: 10.1038/bmt.2015.162.
- [7] Arai Y, Maeda T, Sugiura H, et al. Risk factors for and prognosis of hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation: retrospective analysis in a single institution[J]. Hematology, 2012, 17(4): 207-214. DOI: 10.1179/1607845412Y.0000000010.
- [8] Coomes EA, Wolfe Jacques A, Michelis FV, et al. Efficacy of cidofovir in treatment of BK virus-induced hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(9):1901-1905. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.04.009.
- [9] Philippe M, Ranchon F, Gilis L, et al. Cidofovir in the treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(4): 723-730. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.12.009.
- [10] Urbaniak-Kujda D, Kapelko-Słowik K, Biernat M, et al. The use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation from an unrelated donor[J]. Int J Hematol, 2015, 102(3):364-367. DOI: 10.1007/s12185-015-1832-y.
- [11] Mo XD, Zhang XH, Xu LP, et al. Treatment of late-onset hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the role of corticosteroids[J]. Ann Hematol, 2018, 97(7): 1209-1217. DOI: 10.1007/s00277-018-3290-0.
- [12] Huang XJ, Liu DH, Xu LP, et al. Immune-related late-onset hemorrhagic cystitis post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121(18):1766-1769.
- [13] 贾锐, 杨晓凤, 陆岩, 等. 脐带间充质干细胞治疗儿童造血干细胞移植后出血性膀胱炎8例观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(7):554-557.

(收稿日期:2018-07-03)

(本文编辑:徐茂强)