

# 利妥昔单抗治疗特发性血栓性血小板减少性紫癜的临床研究

王静 吴天勤 沈红石 任传路 陈海飞 余自强 王兆钺

**【摘要】** 目的 观察利妥昔单抗(RTX)在特发性血栓性血小板减少性紫癜(ITTP)治疗中的价值。方法 17例ITTP患者中9例采用RTX+血浆置换+糖皮质激素治疗(RTX组),8例采用血浆置换+糖皮质激素±免疫抑制剂(对照组)。RTX用法为375 mg/m<sup>2</sup>每周1次连续4次。监测患者血常规、LDH、ADAMTS13活性及抑制物、外周血B淋巴细胞百分比。观察两组患者的血浆置换次数/总量、缓解时间、复发率及不良反应发生情况。结果 RTX组、对照组血浆置换次数中位数分别为5(2~8)、6(4~9)次,血浆置换总量中位数分别为9.6(4.0~15.4)、11.2(7.5~14.6)L。RTX组、对照组达到血液学缓解中位时间分别为15(5~20)d、22(7~36)d,达到免疫学缓解中位时间分别为2(2~8)、2(2~4)周。两组患者ADAMTS13活性均在2周后显著回升。RTX组随访期内无复发,对照组4例患者复发。RTX给药前及治疗后1周患者外周血B淋巴细胞百分比差异有统计学意义[(18.39±7.15)%对(2.19±5.11)% $P<0.001$ ],9个月后逐渐回升,治疗中未观察到RTX相关严重不良反应,但该组1例患者持续免疫学缓解7个月后死于肺部感染。结论 RTX联合血浆置换和糖皮质激素治疗ITTP,能快速获得血液学甚至免疫学缓解,降低复发率,不良反应少,但需注意防治感染。

**【关键词】** 紫癜,血栓性血小板减少性; 利妥昔单抗; 血浆置换; 治疗结果

## Clinical study on Rituximab in the treatment of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura

Wang Jing, Wu Tianqin, Shen Hongshi, Ren Chuanlu, Chen Haifei, Yu Ziqiang, Wang Zhaoyue. Department of Hematology, 100th Hospital of PLA, Suzhou 215007, China

Corresponding author: Chen Haifei, Email: chhf1224@163.com

**【Abstract】 Objective** To study the efficacy and safety of rituximab (RTX) in the treatment of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura (ITTP). **Methods** Among 17 ITTP patients, nine cases of the RTX group were administrated with RTX plus plasma exchange (PEX) and steroids. Eight cases of the control group received PEX plus steroids±other immune inhibitors. Patients received RTX 375 mg/m<sup>2</sup>, 1 per week for 4 weeks. The laboratory parameters, including hemogram, LDH, ADAMTS13 activities and its inhibitors, and the ratio of B lymphocytes in peripheral blood were monitored. The number of PEX, total plasma volumes, remission time, relapse ratio and adverse effects in both groups were compared. **Results** The median number of PEX/median total plasma volumes in the RTX and control group were 5(2~8)/9.6(4.0~15.4) L and 6(4~9)/11.2(7.5~14.6) L, respectively. Patients in the RTX and control group achieved hematologic remission at the median time of 15(5~20) days and 22(7~36) days, respectively. And the median time of immunological remission in the two groups was 2(2~8) and 2(2~4) weeks, respectively. ADAMTS13 activities increased significantly after 2 weeks in both two groups. There was no relapse in the RTX group, while 4 patients relapsed in the control group. The percentage of B lymphocytes in peripheral blood obviously deduced one week after first dose of RTX infusion compared with the level before treatment [(2.19±5.11)% vs (18.39±7.15)% $P<0.001$ ], and began to gradually increase 9 months later. Severe adverse events were not observed in RTX group during the therapeutic procedure and follow-up, but one patient, who had sustained immunologic remission, died of severe pneumonia 7 months later. **Conclusion** In the treatment of ITTP, RTX in conjunction with PEX and steroids appeared to be a safe and effective therapy, with fast and sustained remission in hematology and even in immunology, with lower

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.012

作者单位:215007 苏州,解放军第100医院血液科、南京军区血液肿瘤治疗中心(王静、吴天勤、沈红石、陈海飞),检验科(任传路);苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所(余自强、王兆钺)

通信作者:陈海飞,Email:chhf1224@163.com

relapse rate and less adverse effects. But patients needed to be paid attention to prevent and treat infectious events in time.

**【Key words】** Purpura, thrombotic thrombocytopenic; Rituximab; Plasma exchange; Treatment outcome

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)为一组微血管血栓出血综合征,是威胁生命的血液科急症<sup>[1]</sup>。特发性TTP(ITTP)患者体内多可检测到抗血管性血友病因子裂解蛋白酶(ADAMTS13)抗体,导致ADAMTS13活性降低<sup>[2]</sup>。血浆置换(PEX)联合糖皮质激素是ITTP的标准疗法,但多数患者缓解后复发<sup>[3]</sup>。利妥昔单抗(RTX)可有效治疗复发难治性TTP,减少复发<sup>[1]</sup>。我们从2009年4月至2013年12月采用RTX+PEX+糖皮质激素方案治疗9例ITTP患者,与同期采用PEX+糖皮质激素±其他免疫抑制治疗的8例患者进行对比观察,报告如下。

### 病例和方法

1. 病例:2009年4月至2013年12月就诊于我院的17例ITTP患者纳入研究。其中女性11例,男性6例,中位年龄35(13~70)岁。按照治疗方案分为RTX组和对照组。

2. 诊断及疗效标准:按照文献[4]标准进行诊断并排除遗传性TTP。参考英国血液学标准委员会标准评定疗效:①血液学缓解:停用PEX后患者临床症状及体征消失,血液学参数、生化指标均恢复正常;②免疫学缓解:在血液学缓解基础上,患者的ADAMTS13活性 $\geq 20\%$ 且抗体转阴;③复发:达到血液学缓解以上的患者再次出现TTP相关的实验室异常和(或)临床表现。持续缓解定义为维持血液学或免疫学缓解至少18个月<sup>[1]</sup>;

3. 治疗方案:①对照组:急性发作期:PEX 20~40 ml/kg 每日1次,严重神经系统损害的患者每日2次;泼尼松 1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>或等效剂量甲泼尼龙、地塞米松。当血浆无法足量供应时,给予血浆输注或血浆联合白蛋白(以生理盐水稀释)代替血浆进行PEX;患者临床症状改善、PLT  $> 50 \times 10^9/L$ 时停止PEX。患者出院后给予泼尼松减量维持治疗。7例患者同时接受其他免疫抑制剂(环磷酰胺、长春碱类药物以及环孢素)治疗。②RTX组:在对照组治疗方案的基础上,无明显感染的患者加用RTX 375 mg/m<sup>2</sup>每周1次,连用4次。RTX用药与PEX至少间隔4 h以上,用药前给予糖皮质激素及抗组胺药物。

4. ADAMTS13活性及抑制物检测:患者行PEX

前采集外周静脉血标本(枸橼酸钠抗凝),离心( $\times 1\ 600\ g$ )5 min,将上层血浆分装冻存在-30℃冰箱中备用。同法采集和制备健康志愿者外周静脉血标本。将患者血浆与健康志愿者血浆1:9混合,37℃孵育2 h,应用残余胶原结合试验测定血浆ADAMTS13活性,小于10%判定为抑制物阳性。治疗开始的1个月内每周检测1次,ADAMTS13活性恢复后每2~3个月复查1次。

5. 流式细胞术检测外周血B淋巴细胞:采集受试者外周血标本(EDTA抗凝),6 h内调整细胞数至 $(0.5\sim 1.0)\times 10^6/ml$ ,取100  $\mu l$ 经直接免疫荧光标记法标记,避光保存15 min后加溶血剂溶解红细胞。流式细胞术分析时均采用FSvsSS一次设门取淋巴细胞群,单克隆抗体包括CD3、CD19、CD20、CD45,所有单克隆抗体及相应的阴性对照均为法国Immunotech公司产品。流式细胞仪为美国Beckman-Coulter公司的EpicsXL型,采用Expo32-ADC分析软件。

6. 随访:患者出院后每月复查1次血常规,每2~3个月门诊复查1次ADAMTS13活性、外周血B淋巴细胞比例至少1年以上。电话随访患者的生存状况及不良事件。随访期自确诊之日截止到2014年5月或患者死亡。RTX组和对照组患者中位随访时间分别为14(5~61)个月和45(7~63)个月。

7. 统计学处理:采用SPSS 17.0统计软件处理数据,正态分布的计量结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态分布的计量资料以中位数表示,两组间计量资料的比较采用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 临床特征:RTX组9例患者,男4例,女5例;初发患者8例,复发1例;中位发病年龄为45(20~70)岁。对照组8例患者,男2例,女6例;初发患者6例,复发2例;中位发病年龄为26.5(13~70)岁。17例ITTP患者中2例(11.76%)表现为五联征,15例(88.24%)表现为三联征。除微血管病性溶血性贫血(100%)及血小板减少(100%)外,16例(94.12%)伴神经精神症状,7例(41.18%)伴发热,4例(23.53%)伴肾脏损害(表1)。患者起病时HGB、

PLT均低于正常,LDH、外周血破碎红细胞比例、网织红细胞显著升高,患者ADAMTS13活性均<5%,抑制物均为阳性。详见表2。

**表1** 17例特发性血栓性血小板减少性紫癜患者临床及实验室特征(例)

临床特征	RTX组(9例)	对照组(8例)
微血管病性溶血性贫血	9	8
血小板减少	9	8
神经精神症状	9	7
意识障碍	7	4
抽搐	3	2
头痛	1	2
肢体活动障碍	1	1
失语	1	1
烦躁	1	0
发热	4	3
肾脏损害	2	2
蛋白尿	2	1
血尿	1	0
肌酐升高	0	1

注:RTX:利妥昔单抗

**表2** 17例特发性血栓性血小板减少性紫癜患者基线实验室检查结果[M(范围)]

项目	RTX组(9例)	对照组(8例)
ADAMTS13活性(%)	0(0~2)	0(0~3)
PLT( $\times 10^9/L$ )	16(8~31)	17(6~27)
HGB(g/L)	71.0(57.0~90.0)	72.5(56.0~91.0)
LDH(U/L)	1 035(522~2 963)	883(607~2 953)
破碎红细胞(%)	8.0(6.0~10.0)	7.5(4.0~10.0)
网织红细胞	0.075(0.012~0.162)	0.074(0.017~0.176)
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	60.3(37.8~87.5)	54.5(41.6~334.0)
外周血B淋巴细胞(%)	18.2(8.4~30.4)	16.0(7.6~28.9)

注:RTX:利妥昔单抗

2. 疗效:RTX组中,RTX给药2次后,全部患者PLT均升至 $50 \times 10^9/L$ 以上,LDH均降至450 U/L以下;给药3次后,9例患者均达到血液学缓解,达缓解中位时间为15(5~20)d;4例随访超过18个月的患者均为持续血液学缓解。对照组1例患者住院第5天因颅内出血死亡,其余7例患者达血液学缓解时

间为22(7~36)d;5例随访超过18个月的患者中,1例为持续血液学缓解,其余4例在血液学缓解后3~14个月复发。详见表3。

**表3** 16例特发性血栓性血小板减少性紫癜患者的疗效比较

指标	RTX组(9例)	对照组(7例)
血浆置换		
次数[M(范围)]	5(2~8)	6(4~9)
总量[L,M(范围)]	9.6(4.0~15.4)	11.2(7.5~14.6)
PLT $> 50 \times 10^9/L$ 时间[d,M(范围)]	11(3~18)	13(5~22)
血液学缓解时间[d,M(范围)]	15(5~20)	22(7~36)
免疫学缓解时间[周,M(范围)]	2(2~8)	2(2~4)
复发(例)	0	4
复发时间[月,M(范围)]	未达到	9.5(3~14)
随访时间[月,M(范围)]	14(5~61)	45(7~63)

两组患者在入院治疗2周后ADAMTS13活性均显著上升(表4)。至治疗12周,RTX组中位ADAMTS13活性为100%(87%~100%),抑制物均转阴,均维持免疫学缓解。对照组ADAMTS13活性100%(13%~100%),1例患者抑制物持续阳性,其余转阴;1例维持免疫学缓解;4例复发患者ADAMTS13活性再次下降(0~16%),抑制物转为阳性。

3. 不良反应:RTX在给药过程中无皮疹、发热、心悸等不良反应发生,1例患者持续免疫学缓解7个月后死于肺部感染。对照组1例患者口服环孢素后出现齿龈增生。

4. RTX组患者治疗前后外周血B淋巴细胞比例变化:RTX组患者治疗前外周血B淋巴细胞比例为 $(18.39 \pm 7.15)\%$ ,RTX给药1次后为 $(2.19 \pm 5.11)\%$ ,给药2次后为 $(0.53 \pm 1.16)\%$ ,给药4次后为 $(0.14 \pm 0.40)\%$ ,与治疗前比较,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。

### 讨 论

TTP典型的“五联征”包括微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经精神症状、发热和肾脏损害,

**表4** 16例特发性血栓性血小板减少性紫癜患者治疗后ADAMTS13活性变化[%,M(范围)]

组别	例数	治疗时间(周)					
		0	2	4	6	8	12
RTX组	9	0(0~2)	100(0~100)	100(0~100)	100(19~100)	100(27~100)	100(87~100)
对照组	7	0(0~2)	100(0~100)	100(0~100)	100(0~100)	100(0~100)	100(13~100)

注:RTX:利妥昔单抗

大部分患者并未表现出以上全部症状<sup>[5-6]</sup>,尤其是发病早期的患者更是如此。本研究中仅有2例患者表现为五联征。94%~97%的重度ADAMTS13活性缺乏的ITTP患者体内可以检测到循环的抗ADAMTS13抗体,其复发风险较高<sup>[7]</sup>。抗体主要是IgG型,IgG4与复发风险相关,IgA和IgG1与少数患者的不良预后有关<sup>[8-9]</sup>。需要指出的是,尽管ADAMTS13活性降低或抑制物产生是诊断TTP的重要指标,但ADAMTS13活性正常并不能排除TTP的诊断。

PEX联合糖皮质激素等免疫抑制剂是ITTP的标准疗法<sup>[10]</sup>。PEX将病死率由90%降至10%~20%,通常每日PEX的血浆总量相当于患者1.5倍血容量<sup>[11-12]</sup>。糖皮质激素作为一线治疗,能够抑制自身抗体的产生。标准疗法无效或复发患者,可给予强化的PEX方案、糖皮质激素加量或联合二线的细胞毒药物(长春新碱或环磷酰胺)。但不论糖皮质激素和(或)免疫抑制剂治疗,患者均易复发<sup>[3,13]</sup>。RTX、重组ADAMTS13、VWF抑制剂、血小板抑制剂等治疗药物均在积极研究和探索之中<sup>[14-16]</sup>。

RTX是CD20单克隆嵌合型抗体,通过补体依赖的细胞毒作用、抗体依赖的细胞毒作用和直接效应快速清除循环的B淋巴细胞而减少抗体的产生,达到治疗TTP的目的<sup>[17-18]</sup>。研究表明,RTX(375 mg/m<sup>2</sup>每周1次,连用2~8次)联合治疗获得性TTP安全有效,通常需给药4次<sup>[2,19]</sup>。在一项前瞻性、多中心Ⅱ期临床试验中,入组40例急性获得性TTP患者(34例初发、6例复发),RTX 375 mg/m<sup>2</sup>每周1次×4次,与对照组相比,患者达到缓解时所需PEX次数减少、住院时间缩短、复发率由57%降至10%、无严重不良反应发生<sup>[1]</sup>。RTX给药4次后,ADAMTS13活性持续低于正常或其抗体持续阳性的患者,RTX给药次数可增至8次;由于PEX过程中能够清除RTX,对每日行PEX治疗1次以上的患者应增加RTX给药次数(如第1、3、7、14天给药)<sup>[11, 20-21]</sup>。Scully等<sup>[1]</sup>报道RTX治疗组PEX为16.5(4~34)次,较历史对照的18(6~92)次有所减少。本研究中患者PEX次数明显少于国外报道,可能与下列因素有关:①国外文献报道中PEX持续至PLT>150×10<sup>9</sup>/L,而我们所在地区血浆制品资源紧缺,无法全程足量供应,在患者临床表现改善、实验室参数达到一定程度的恢复时即停止PEX;②RTX能在2~4周内清除患者B淋巴细胞并维持在极低水平,ADAMTS13活性得到持久恢复,使患者早期获得并

持续维持免疫学缓解,能够减少PEX次数。

综上所述,本组病例结果初步证实RTX+PEX+糖皮质激素方案能够快速清除ITTP患者体内ADAMTS13抗体,缩短病程,减少复发,疗效优于标准疗法,值得临床推广使用。但患者应用RTX后体液免疫功能低下,需特别注意防治感染。

## 参考文献

- [1] Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2011, 118(7):1746-1753.
- [2] Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2008, 112(1):11-18.
- [3] Shumak KH, Rock GA, Nair RC. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group[J]. *Ann Intern Med*, 1995, 122(8):569-572.
- [4] 张之南,沈悝,主编.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:176-180.
- [5] Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(5):819-826.
- [6] 孙玲,余自强,步云文,等.51例获得性血栓性血小板减少性紫癜患者的临床研究[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(2):147-151.
- [7] Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission [J]. *Haematologica*, 2008, 93(2):232-239.
- [8] Kremer Hovinga JA, Lämmle B. Role of ADAMTS13 in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, 2012:610-616.
- [9] Ferrarri S, Mudde GC, Rieger M, et al. IgG subclass distribution of anti-ADAMTS13 antibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(10):1703-1710.
- [10] Allford SL, Hunt BJ, Rose P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias[J]. *Br J Haematol*, 2003, 120(4):556-573.
- [11] Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives [J]. *J Blood Med*, 2014, 5:15-23.
- [12] Crawley JT, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013:292-299.
- [13] Abdel Karim N, Haider S, Siegrist C, et al. Approach to management of thrombotic thrombocytopenic purpura at university of

cincinnati[J]. *Adv Hematol*, 2013;19:5746.

[14] Callewaert F, Roodt J, Ulrichts H, et al. Evaluation of efficacy and safety of the anti- VWF Nanobody ALX- 0681 in a preclinical baboon model of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2012, 120 (17): 3603-3610.

[15] Firlbas C, Siller-Matula JM, Jilma B. Targeting von Willebrand factor and platelet glycoprotein Ib receptor [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8(12):1689-1701.

[16] Holz JB. The TITAN trial--assessing the efficacy and safety of an anti- von Willebrand factor Nanobody in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Transfus Apher Sci*, 2012, 46(3):343-346.

[17] 隋涛, 杨仁池. 利妥昔单抗在治疗血栓性血小板减少性紫癜中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(7): 487- 488.

[18] Kytтарыс VC. Targeting B cells in severe thrombotic thrombocytopenic purpura--a road to cure? [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(1): 317-318.

[19] Yomtovian R, Niklinski W, Silver B, et al. Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature [J]. *Br J Haematol*, 2004, 124(6): 787-795.

[20] McDonald V, Manns K, Mackie IJ, et al. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(6): 1201-1208.

[21] Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(1):104-111.

(收稿日期:2014-09-27)

(本文编辑:徐茂强)

· 病例报告 ·

造血干细胞微移植致第二供者完全嵌合一例

金北平 全清清 张国英 张海燕

**A case report of micro hematopoietic stem cell transplantation resulting complete chimerism of the second donor** Jin Beiping, Quan Qingqing, Zhang Guoying, Zhang Haiyan

Corresponding author: Jin Beiping, Department of Hematology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, China. Email:brade-333@163.com

患者,男,26岁,于2012年7月因发热入院。查血常规:WBC  $157 \times 10^9/L$ , HGB 125 g/L, PLT  $38 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞形态学检查:骨髓增生活跃,原始粒细胞占0.850;流式细胞学检查:CD7、CD13、CD33、CD117、cyMPO、CD15、CD34、CD38、CD11b、HLA-DR 阳性;染色体、基因筛查未见异常,确诊为急性髓系白血病(AML)  $M_2$  型。于7月26日给予HAD方案(高三尖杉酯碱、阿糖胞苷、柔红霉素)化疗,骨髓抑制期出现发热,经积极抗感染、输血、输注血小板治疗,病情好转,骨髓象示完全缓解(CR),此后于8、9月分别给予HAD、MA(马法兰、阿糖胞苷)方案巩固化疗,骨髓象一直处于CR状态。2012年10月于北京某医院行微移植术,与其姐

姐HLA半相合,患者A\*0203/3001, B\*4403/3802, Cw\*0401/0801, DRB1\*1201/0803, DQB1\*0501/0202; 患者姐姐A\*0203/1101, B\*4403/3501, Cw\*0401/0304, DRB1\*1201/0901, DQB1\*0501/0602。患者及其姐姐血型均为AB型。经阿糖胞苷26g化疗后行G-CSF动员的单个核细胞(MNC)输注,过程顺利,此后于2013年2月、5月分别再行其姐姐供干细胞输注2次。2013年10月再次去该医院行造血干细胞输注,以母系表哥为干细胞供者,HLA 6/10相合(其表哥HLA A\*0203/0207, B\*4403/3802, Cw\*0401/0602, DRB1\*1201/0405, DQB1\*0501/0401),患者表哥血型为A型,再次经阿糖胞苷26g化疗后行G-CSF动员的MNC输注,输注MNC  $3.5 \times 10^8/kg$ , CD34<sup>+</sup>细胞  $2.4 \times 10^6/kg$ , CD3<sup>+</sup>细胞  $1.5 \times 10^8/kg$ 。骨髓抑制恢复后出现发热、全身皮损、脱屑、肝功能异常、腹泻腹痛便血,血型(AB型)转变为第二供者型(A型)。2013年12月23日行骨髓短串联重复序列(STR)基因型分析第二供者完全嵌合,考虑IV度移植物抗宿主病(GVHD)(皮肤4级,肝脏2级,肠道3级),予糖皮质激素、环孢素及抗感染治疗,移植近6个月后转我院治疗。转入我科后诊断为混合型GVHD、微移植后第二供者完全嵌合、AML  $M_2$  型、肺内感染、CMV血症、EB病毒血症,给予抗感染、调整免疫抑制剂,但患者病情无明显好转,血型持续为A型,住院3个月死亡。

(收稿日期:2014-08-12)

(本文编辑:董文革)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.013

作者单位:276000 山东省临沂市人民医院血液科(金北平、全清清、张海燕),放疗科(张国英)

通信作者:金北平, Email:brade-333@163.com