

## 非血缘脐血移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症 一例报告附文献复习

朱小玉 郑昌成 汤宝林 张磊 强萍 皖湘 张旭晗 刘会兰 孙自敏

**Unrelated cord blood transplantation in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report and literature review** Zhu Xiaoyu, Zheng Changcheng, Tang Baolin, Zhang Lei, Qiang Ping, Wan Xiang, Zhang Xuhan, Liu Huilan, Sun Zimin

Corresponding author: Sun Zimin, Department of Hematology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China. Email: zmsun\_vip@163.com

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前唯一可以治愈阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的方法<sup>[1]</sup>。由于PNH患者往往病程较长,长期反复输血及接受激素、免疫抑制剂等治疗,移植难度较大,寻找HLA全相合的非血缘供者也存在很多困难。非血缘脐血因其来源丰富、获取方便、HLA配型要求低、污染率低等优点而成为另一干细胞理想来源。我们应用非血缘脐血移植(UCBT)治疗难治性PNH 1例,取得了理想的疗效,现报告如下。

### 病例资料

患者,男,31岁。2000年开始出现头晕、乏力,晨起尿色深黄,自诉几乎每日均有“酱油样小便”,当地医院行相关检查明确诊断为PNH,予糖皮质激素、雄激素及血制品输注等治疗,近2年输血频繁,每月需要输红细胞2~4单位。因无HLA全相合的非血缘供者,为行UCBT于2014年5月第1次入住我院。入院后查体:体温36.7℃,脉率87次/min,血压114/61 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。面色苍白,巩膜轻度黄染,浅表淋巴结未及肿大,胸骨无压痛,双肺呼吸音清,未闻及明显干湿性啰音。心率87次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软,肝肋缘下未及,脾肋缘下2 cm,质地韧,无压痛,双下肢无水肿。血常规:WBC  $5.7 \times 10^9/L$ , HGB 66 g/L, PLT  $111 \times 10^9/L$ ,网织红细胞占0.178。生化检查:总胆红素54.3  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素9.8  $\mu\text{mol/L}$ ,间接胆红素44.5  $\mu\text{mol/L}$ ,ALT 20 U/L,AST 178 U/L,LDH 4 007 U/L。流式细胞术检测外周血红细胞CD55<sup>+</sup>细胞率90.2%、CD59<sup>+</sup>细胞率68.9%;粒细胞CD55<sup>+</sup>细胞率96.7%,CD59<sup>+</sup>细胞率

42.4%。尿Rous试验(+);直接和间接Coombs试验均阴性。超声心动图:①左心增大;②二尖瓣返流(轻中度);③肺动脉高压(中度)伴三尖瓣返流(少量)。骨髓细胞形态学为溶血性贫血骨髓象。明确诊断为PNH(经典型),血红蛋白尿分级为频发。

移植预处理方案<sup>[2]</sup>:全身照射(TBI)3 Gy,每日2次,-7~-6 d;阿糖胞苷(Ara-C)2.0 g/m<sup>2</sup>,12 h 1次,-5~-4 d;环磷酰胺(CY)60 mg/kg,每日1次,-3~-2 d。

移植物抗宿主病(GVHD)预防:环孢素(CsA)和短程霉酚酸酯(MMF)联合方案,自-1 d开始予以CsA 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>持续静脉给药,根据CsA血药浓度(250~300  $\mu\text{g/L}$ )调整CsA用量,+30 d左右改为口服给药,+60~+180 d逐渐减量至停用。MMF 25 mg/kg口服,+1 d开始,2个月内逐渐减停。

移植物情况:HLA低分辨6/6个位点全相合脐血1份,脐血供者为男性,与受者ABO血型主要不合(供者B<sup>+</sup>型,受者O<sup>-</sup>型)。2014年5月21日(移植日)输注脐血复苏后总有核细胞数(TNC)为 $2.3 \times 10^7/\text{kg}$ ,CD34<sup>+</sup>细胞 $1.84 \times 10^5/\text{kg}$ 。+6 d开始给予G-CSF 5  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,移植期间均输注辐照的血制品。

造血重建情况:+21 d中性粒细胞(ANC) $> 0.5 \times 10^9/L$ ,+80 d PLT  $> 20 \times 10^9/L$ 。+30 d骨髓细胞学检查未见明显异常。植入证据:+21 d,+28 d、移植后3个月和6个月供受者嵌合体检测(STR-PCR方法)结果显示100%供者型;+54 d ABO血型测定为B<sup>+</sup>型(供者型)。移植期间共输注洗涤红细胞16单位,血小板13单位。至今移植后8个月余,患者一般情况良好,无溶血发作,红细胞、粒细胞CD55、CD59正常,肝、肾功能均正常。2015年1月26日血常规:WBC  $6.58 \times 10^9/L$ ,ANC  $2.34 \times 10^9/L$ ,HGB 101.3 g/L,PLT  $83 \times 10^9/L$ 。

移植相关并发症:+3 d出现发热,最高体温38.2℃,发热前伴畏寒、寒战,C-反应蛋白升高,虽血培养阴性,因患者处于粒细胞缺乏期,予以亚胺培南西司他汀联合阿米卡星治疗后体温逐渐恢复正常。+9 d患者再次出现发热,体温38.4℃,伴面红、皮疹,诊断植入前综合征(pre-engraftment syndrome, PES),予以甲泼尼龙(MP)0.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>应用后症状控制,MP逐渐减量至停用。+30 d患者出现尿频、尿急和尿痛,尿常规提示镜下血尿,尿检多瘤病毒(BK)-DNA阳性,诊断出血性膀胱炎(I度),对症处理后症状消失。移植后65 d四肢散在红色皮疹,考虑急性GVHD皮肤I度,加用MP 8 mg/d,皮疹消退,无慢性GVHD发生。无CMV血症和肝静脉阻塞病发生。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.06.019

基金项目:国家自然科学基金(81470350);安徽省自然科学基金青年基金(1508085QH157)

作者单位:230001 合肥,安徽医科大学附属省立医院血液内科

通信作者:孙自敏,Email:zmsun\_vip@163.com

## 讨论及文献复习

allo-HSCT 治疗 PNH 的机制是清除 PNH 克隆, 提供正常造血干细胞, 以重建造血系统<sup>[3]</sup>。然而对于 allo-HSCT 治疗 PNH 仍需要解决以下三个问题: ①PNH 患者移植时机的选择; ②造血干细胞来源的选择; ③移植预处理方案的选择。

首先, PNH 患者选择 allo-HSCT 最合适的时机。PNH 诊断和治疗中国专家共识<sup>[1]</sup>中提出: allo-HSCT 治疗一般限于那些难治性、耐肾上腺皮质激素或有激素禁忌证的 PNH 患者, 有 HLA 相合同胞供者, 且满足以下条件: ①合并骨髓衰竭; ②难治性 PNH, 输血依赖性溶血性贫血; ③反复出现危及生命的血栓栓塞事件。目前, 上述情况均可通过补体蛋白 C5 单抗得以全部或部分控制, 故最合适的移植适应证目前仍无定论。Peffault de Latour 等<sup>[4]</sup>对 1978 至 2007 年来自 83 个移植中心的 211 例进行移植的 PNH 患者和 1950 至 2005 年来自法国 92 个中心 402 例未行移植的 PNH 患者比较研究发现, 移植患者 5 年的总生存(OS)率为 68%, 进一步分层分析发现, 反复溶血的 PNH 患者 5 年的 OS 率为 86%, PNH-AA 患者为 69%, 合并血栓栓塞(TE)的 PNH 患者 5 年的 OS 率最低, 为 54%, 三组之间差异有统计学意义( $P=0.03$ )。同时, 该研究比较了合并 TE 的 PNH 患者移植与非移植组的疗效, 非移植患者的 OS 率明显高于应用移植治疗的患者( $P=0.007$ )。因此, 该研究提出, 在 Eculizumab(重组人源型抗补体蛋白 C5 单克隆抗体)可应用的情况下, allo-HSCT 不再作为合并 TE 的 PNH 患者标准的治疗方案。对于反复发作溶血的 PNH 患者而言, allo-HSCT 疗效确切, 故在无 Eculizumab 的国家, 仍可作为有价值的治疗选择。对于本例患者而言, 病程较长, 反复发作溶血, 无 TE 的发生, 应用常规治疗效果不佳, 具有 allo-HSCT 的适应证。

其次, 关于造血干细胞来源的选择。与治疗其他疾病选择原则相同, allo-HSCT 的造血干细胞来源首选 HLA 全相合同胞供者。有学者认为, PNH 患者非亲缘供者移植后死亡率明显高于亲缘供者移植。但是, Peffault de Latour 等<sup>[4]</sup>的大宗病例研究报道中指出, 亲缘供者与非亲缘供者移植的总 OS 率差异无统计学意义。因此, 反复发作溶血的 PNH 患者可以在不考虑供者的情况下选择 allo-HSCT。目前国内外关于 UCBT 治疗 PNH 报道极少。对于无条件进行 HLA 全相合移植的患者而言, UCBT 因诸多优点可成为理想的选择。本例患者系独生子女, 未查找到 HLA 全相合的非血缘供者, 经患者及家属同意, 本中心为其寻找到了 HLA 低分辨 6/6 个位点全相合且脐血 TNC 和 CD34<sup>+</sup>细胞数均较合适的脐血 1 份进行移植, 中性粒细胞及血小板均获得植入。

正确选择移植预处理方案是移植成功的关键。其预处理方案分为清髓性、减低强度及非清髓性三种方式。PNH 为良性克隆性疾病, 与恶性疾病不同, 因此既可选择清髓性预处理, 亦可选择减低强度或非清髓性预处理。目前对于 PNH 应该选择何种预处理方案尚无定论。一般而言, 清髓性预处理强度大, 移植相关风险较大, 移植并发症亦较多, 但

复发率低, 可适用于无严重并发症的年轻患者; 如患者先前有严重的危及生命的并发症, 则应考虑非清髓性或减低强度预处理<sup>[5]</sup>。意大利学者 Santarone 等<sup>[6]</sup>回顾性分析了 1988 至 2006 年 26 例接受 allo-HSCT 的 PNH 患者, 其中 HLA 全相合供者 23 例, HLA 不全相合供者 3 例。在这 23 例接受 HLA 全相合供者的患者中, 接受清髓性预处理 15 例, 减低强度预处理 8 例。接受清髓性预处理患者 1 年移植相关死亡(TRM)率为 26%, 10 年 OS 率为 65%, 而减低强度预处理患者 1 年 TRM 率为 50%, 10 年 OS 率为 46.9%。差异无统计学意义( $P=0.310$ ), 说明清髓性预处理 TRM 率并不高于减低强度预处理。Saso 等<sup>[7]</sup>回顾性分析了 1978 至 1995 年国际骨髓移植登记处(IBMTR)登记的 31 个移植中心 57 例接受骨髓移植的 PNH 患者, 其中 HLA 全相合同胞供者 48 例, 该 48 例患者 2 年总生存率为 56%。研究表明, 导致治疗失败的最常见原因为植入失败(graft failure, GF)和感染。该组患者 GF 率高达 17%。因此, 如何提高植入率及防控感染至关重要。本例患者系年轻患者, 无重要脏器合并症, 为了更好地获得植入, 我们选择了强化清髓的预处理方案(TBI/Ara-C/CY), 结果显示, 非血缘脐血获得了很好的植入。同时, 该患者的移植相关并发症少, 程度轻, 这与并发症的正确诊断及处理及时息息相关。

因此, 对于反复发作溶血的 PNH 患者, 如无 HLA 全相合同胞及非血缘供者, 无重要脏器合并症, 可以选择采用强化清髓预处理的 UCBT。

## 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(3):276-279.
- [2] 孙自敏, 刘会兰, 耿良权, 等. TBI 为主的不含 ATG 的清髓性预处理方案在非血缘脐血移植治疗成人恶性血液病中的应用[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(24):1660-1664.
- [3] 王娴静, 陈蕾, 赛亚, 等. 异基因造血干细胞移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿合并再生障碍性贫血[J]. 器官移植, 2013, 4(1):41-44.
- [4] Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Haematologica, 2012, 97(11):1666-1673.
- [5] Matos-Fernandez NA, Abou Mourad YR, Caceres W, et al. Current status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15: 656-661.
- [6] Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO)[J]. Hematologica, 2010, 95(6):983-988.
- [7] Saso R, Marsh J, Cevreska L, et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. Br J Haematol, 1999, 104(2):392-396.

(收稿日期: 2015-01-30)

(本文编辑: 王叶青)