

- immune function?[J]. Euro J Cancer, 2003, 39(2):223-229.
- [4] Smith SM, Le Beau MM, Huo D, et al. Clinical- cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series [J]. Blood, 2003, 102(1):43-52.
- [5] Leonard DG, Travis LB, Addya K, et al. p53 mutations in leukemia and myelodysplastic syndrome after ovarian cancer [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(5):973-985.
- [6] Osato M. Point mutations in the RUNX1/AML1 gene: another actor in RUNX leukemia [J]. Oncogene, 2004, 23 (24):4284-4296.
- [7] Harada Y, Harada H. Molecular mechanisms that produce secondary MDS/AML by RUNX1/AML1 point mutations[J]. J Cell Biochem, 2011, 112(2):425-432. doi:10.1002/jcb.22974.
- [8] Jhavar S, Sarin R, Mulherkar R, et al. Glutathione S-transferase M1 or T1 null genotype as a risk factor for developing multiple primary neoplasms in the upper aero-digestive tract, in Indian males using tobacco[J]. Oral Oncol, 2004, 40(1):84-91.
- [9] Tsukasaki K, Koba T, Iwanaga M, et al. Possible association between adult T- cell leukemia/lymphoma and acute myeloid leukemia[J]. Cancer, 1998, 82(3):488-494.
- [10] 于虹, 付蓉, 阮二宝. 急性非淋巴细胞白血病合并非霍奇金淋巴瘤 3 例报道[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(12): 1131-1132.
- [11] Stass S, Mirro J, Melvin S, et al. Lineage switch in acute leukemia[J]. Blood, 1984, 64(3):701-706.
- [12] Wetzler M, Kurzrock R, Goodacre AM, et al. Transformation of chronic lymphocytic leukemia to lymphoma of true histiocytic type[J]. Cancer, 1995, 76(4):609-617.
- [13] Fraser CR, Wang W, Gomez M, et al. Transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma to interdigitating dendritic cell sarcoma: evidence for transdifferentiation of the lymphoma clone[J]. Am J Clin Pathol, 2009, 132(6):928-939. doi: 10.1309/AJCPWQ0I0DGXBMHO.
- [14] Slamova L, Starkova J, Fronkova E, et al. CD2-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with an early switch to the monocytic lineage [J]. Leukemia, 2014, 28 (3): 609- 620. doi: 10.1038/leu.2013.354.
- [15] 李勇华, 肖扬, 蒋祖军. 儿童淋巴瘤母细胞淋巴瘤合并急性髓系白血病一例报告附文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(2):127-128. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.02.016.

(收稿日期:2015-08-06)

(本文编辑:刘爽)

异基因造血干细胞移植治疗 重型再生障碍性贫血 71 例临床分析

宋媛 宋宁霞 刘希民 孔凡盛 方圆 解琳娜 余喆 宋晓晨 周芳

Clinical analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of 71 cases of severe aplastic anemia Song Yuan, Song Ningxia, Liu Ximin, Kong Fansheng, Fang Yuan, Xie Linna, Yu Zhe, Song Xiaochen, Zhou Fang

Corresponding author: Zhou Fang, Department of Hematology, The General Hospital of Jinan Military Command, Ji'nan 250031, China. Email:zhoufang1@medmail.com.cn

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前治疗重型再生障碍性贫血(SAA)的重要手段。为了探讨allo-HSCT治疗SAA的临床疗效及预后影响因素,我们回顾性分析了71例接受allo-HSCT的SAA患者,现报告如下。

病例与方法

1. 病例:以2005年3月至2014年9月于我院接受allo-HSCT的71例SAA患者为研究对象,其中男40例,女31例,中位年龄23(2~55)岁。供者来源:同胞全相合供者(MSD)45例;替代供者(AD)26例,其中无关供者全相合9例,无关供者9/10位点相合8例,无关供者8/10位点相合2例,亲缘单倍体供者7例。

2. 干细胞动员及采集:于-4 d给予G-CSF 5~10 μg/kg皮下注射动员造血干细胞。单倍体allo-HSCT移植物类型为骨髓+外周血,其他allo-HSCT仅采集外周血造血干细胞。回输单个核细胞(MNC)中位数为7.2(3.2~13.5)×10⁸/kg,回输CD34⁺细胞中位数为3.53(1.10~13.08)×10⁶/kg。

3. 预处理方案及移植抗宿主病(GVHD)防治:同胞供者及无关供者allo-HSCT采用兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG,法国赛诺菲公司产品)+环磷酰胺±氟达拉滨±全身照射预处理方案。单倍体allo-HSCT采用白消安+ATG+环磷酰胺+氟

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.014

作者单位:250031 济南军区总医院血液科

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

达拉滨预处理方案。GVHD预防采用环孢素+霉酚酸酯+短疗程甲氨蝶呤方案。

4. 造血重建及植入:连续3 d中性粒细胞计数(ANC)≥0.5×10⁹/L 定义为中性粒细胞植入;脱离血小板输注,持续1周PLT≥20×10⁹/L为血小板植入。通过DNA可变短串联重复序列多态性分析(STR-PCR)行植入检测。

5. 随访:所有患者均纳入随访,采用门诊复查、电话等方式进行随访。随访终点为2014年12月31日或患者死亡时间,中位随访时间为21(1~120)个月。总生存(OS)时间定义为移植当天至随访终点。

6. 统计学处理:应用SPSS 17.0软件进行数据分析,生存率统计采用Kaplan-Meier生存曲线,率的比较采用Log-rank检验。多因素分析采用Cox回归分析模型Enter法,进入方程α=0.05,出方程α=0.10。P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 造血重建情况:70例患者获得造血重建,其中3例患者在造血重建后发生移植排斥,但后期达到自身造血恢复。移植后1个月行嵌合体检测均为完全嵌合。中性粒细胞中位植入时间为移植后13(8~22)d,血小板中位植入时间为移植后15(8~40)d。1例患者因重度感染于+12 d死亡,未达到重建。

2. GVHD的发生情况:共有18例患者发生急性GVHD(aGVHD),累积发生率为25.23%,中位发生时间为23(15~90)d,其中I~II度患者13例,累积发生率为18.31%;III~IV度患者5例,累积发生率为7.04%。共有15例患者发生慢性GVHD(cGVHD),累积发生率为21.13%,中位发生时间为210(90~1 200)d,其中局限型6例,累积发生率为8.45%;广泛型9例,累积发生率为12.68%。

3. 移植后感染:经≤3 d的抗感染治疗后病情得到明显好转,对患者疾病状态无明显影响的归类为非重度感染;将出现败血症、肺部、肠道、泌尿系、肛周等部位感染,抗感染治疗3 d无效的归类为重度感染。allo-HSCT后共有31例患者发生重度感染,累积发生率为43.66%;肺部感染15例(21.12%)、败血症6例(8.45%)、皮肤软组织感染3例(4.23%)、鼻窦感染2例(2.82%)、肠道感染2例(2.82%)、颅内感染2例(2.82%)、泌尿生殖系统感染1例(1.41%)。

4. 不良反应及并发症:全部71例患者在预处理后均发生不同程度的口腔溃疡及恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应,对症处理后均好转;共有11例患者出现出血性膀胱炎,累积发生率为15.49%,对症处理后好转;消化道出血1例,对症处理后好转;1例患者出现毛细血管渗漏综合征,治疗无效后死亡。无一例患者发生肝静脉闭塞症。

5. 生存情况:71例患者5年OS率为(71.51±5.40)%。共20例患者死亡,其中GVHD合并重度感染死亡15例,预处理相关死亡(包括肺出血、脑出血、脑梗死、毛细血管渗漏综合征及心力衰竭)5例。

6. 影响OS相关因素:单因素分析见表1,患者年龄>20

岁、移植前IST、AD、重度感染是影响移植患者OS的因素。多因素分析:重度感染(P=0.008)是影响患者OS的独立危险因素。

表1 影响重型再生障碍性贫血(SAA)患者异基因造血干细胞移植后总生存的单因素分析(̄x±s)

变量	例数	总生存率(%)	P值
年龄			0.019
≤20岁	26	88.5±6.3	
>20岁	45	61.9±7.3	
性别			0.446
男	40	74.8±6.9	
女	31	67.0±8.6	
疾病类型			0.667
SAA-I	31	69.6±9.6	
SAA-II	40	72.6±6.5	
免疫抑制治疗			0.036
是	43	60.2±6.7	
否	28	84.5±4.3	
长期输血史			0.651
是	30	69.0±9.0	
否	41	73.0±6.7	
供者类型			0.039
同胞全相合	45	87.4±4.8	
替代供者	26	62.9±6.9	
供/受者血型			0.452
相合	32	74.0±5.7	
不合	39	67.8±9.2	
供/受者性别			0.662
相同	36	73.9±7.5	
不同	35	69.4±7.7	
诊断到移植间隔时间			0.958
≤1年	33	72.1±7.5	
>1年	38	70.9±7.8	
移植物抗宿主病			0.671
有	26	70.9±6.6	
无	45	72.7±9.6	
重度感染			0.001
有	31	48.2±9.0	
无	40	90.0±4.7	

注:a:输注红细胞>30 U和(或)输注血小板>100 U

讨 论

SAA是一种重型骨髓衰竭性疾病,严重影响患者的长期生存及生活质量,大量报道已证实allo-HSCT治疗SAA取得较好疗效。Fouillard等^[1]统计了欧洲骨髓移植登记处(EBMT)的allo-HSCT患者的生存资料,AA患者的3年OS率为(78.0±5.0)%。本组71例行allo-HSCT的SAA患者5年OS率为(71.51±5.40)%,与上述研究一致。

有报道显示,接受allo-HSCT治疗的儿童及青少年SAA患者预后良好,长期生存率在80%以上^[2-3]。Passweg及Marsh^[4]报道了EBMT行同胞全合allo-HSCT的2 316例SAA

患者,按年龄分成5组(<20、21~30、31~40、41~50和>50岁),5年OS率分别为(85±2)%、(77±4)%、(71±7)%、(68±8)%和(48±10)%,提示年龄较小的患者预后相对较好。本组患者中,年龄≤20岁和>20岁患者5年OS率分别为(88.5±6.3)%、(61.9±7.3)%,差异有统计学意义($P=0.019$)。

Kobayashi等^[5]研究分析显示,移植前接受IST组与未接受IST组相比,发生早期或晚期移植排斥的风险显著提高,严重影响AA患者的长期生存,认为对于有同胞相合供者的患者可直接进行移植而不使用IST。Ades等^[6]分析133例行MSD allo-HSCT的SAA患者生存率,发现移植前治疗,包括IST及雄激素治疗都使患者10年OS率降低。本研究中allo-HSCT前行IST与未行IST患者5年OS率分别为(60.2±6.7)%、(84.5±4.3)%($P=0.036$)。

Chen等^[7]分析127例行allo-HSCT SAA患者,结果显示53例患者MSD allo-HSCT后5年OS率为90.6%,74例AD allo-HSCT患者5年OS率为83.7%。陈欣等^[8-9]分析60例行allo-HSCT SAA患者,41例行MSD移植患者预期5年OS率为(81.1±9.0)%,19例行AD移植患者预期5年OS率为(67.5±11.0)%。本研究单因素分析显示MSD与AD移植患者的5年OS率分别为(87.4±4.8)%、(62.9±6.9)%,差异有统计学意义($P=0.039$)。

GVHD和移植后感染是allo-HSCT的主要并发症。Storb等^[10]报道了94例行allo-HSCT的SAA患者,29%的患者发生了Ⅱ~Ⅳ度aGVHD,其中Ⅱ、Ⅲ及Ⅳ度GVHD分别占21%、7%及1%,并且有32%患者发生了cGVHD。EBMT研究了71例接受MSD allo-HSCT的SAA患者资料,发生aGVHD的患者占30%,发生cGVHD的患者占30%,其中大部分患者属于局限型GVHD,只有9%的患者属于广泛型GVHD^[11]。本组患者GVHD发生情况与国外报道基本一致。allo-HSCT后共有35例患者发生重度感染,累积发生率为43.66%。我们的研究显示重度感染者5年OS率为(48.2±9.0)%,较无重度感染者[(90.0±4.7)%]显著降低($P=0.001$),并且多因素分析重度感染是移植后长期生存的危险因素($P=0.008$)。因此,有效防治移植过程中的重度感染至关重要。

参考文献

[1] Fouillard L, Labopin M, Gratwohl A, et al. Outcome of 5651 hematopoietic stem cell transplants for hematological malignancies carried out in Europe in 1993: a reliability study of the registry [J]. Bone Marrow Transplant, 2002, 30 (10):637-643.

[2] Passweg JR, Pérez WS, Eapen M, et al. Bone marrow trans-

plants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 37(7):641-649.

- [3] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine [J]. J Pediatr, 2008, 153 (6):814-819. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.06.004.
- [4] Passweg JR, Marsh JC. Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010, 2010:36-42. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.36.
- [5] Kobayashi R, Yabe H, Hara J, et al. Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anaemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings [J]. Br J Haematol, 2006, 135(5): 693-696.
- [6] Ades L, Mary JY, Robin M, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia [J]. Blood, 2004, 103(7):2490-2497.
- [7] Chen J, Lee V, Luo CJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for children with acquired severe aplastic anaemia: a retrospective study by the Viva-Asia Blood and Marrow Transplantation Group [J]. Br J Haematol, 2013, 162 (3):383-391. doi: 10.1111/bjh.12405.
- [8] 陈欣,冯四洲,韩明哲,等. HLA匹配同胞供者异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血41例疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33 (8):610-614. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.08.005.
- [9] 陈欣,魏嘉璘,黄勇,等. 替代供者异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血19例疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35 (1): 9-12. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.01.003.
- [10] Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2001, 7(1): 39-44.
- [11] Locatelli F, Bruno B, Zecca M, et al. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial [J]. Blood, 2000, 96(5):1690-1697.

(收稿日期:2015-08-08)

(本文编辑:刘爽)