

亲缘HLA单倍体相合与同胞HLA全相合 外周血造血干细胞移植术后患者 间质性肺炎的发生及疗效比较

王新有 江明 曲建华 段显琳 袁海龙 王蕾 徐建丽 丁凌陆
娜迪娅·阿不都克里木 李玲 哈力达·亚森 郭新红 温丙昭

【摘要】 目的 比较恶性血液病患者行亲缘HLA单倍体相合非体外去T细胞外周血造血干细胞移植(RHNT-PBSCT)与同胞HLA全相合非体外去T细胞(MSNT)-PBSCT术后间质性肺炎的发生率及其疗效。方法 以2006年1月至2014年12月行RHNT-PBSCT术的109例恶性血液病患者为研究对象,以同期行MSNT-PBSCT术的125例患者为对照,对两组患者间质性肺炎的发生情况和采用更昔洛韦为主联合肾上腺糖皮质激素治疗后的疗效进行比较研究。结果 RHNT-PBSCT和MSNT-PBSCT患者组间质性肺炎发生率分别为15.60%(17/109)、13.60%(17/125)($P=0.150$),治疗有效率均为76.47%(13/17)($P=0.536$),差异均无统计学意义。单因素分析结果显示急性移植物抗宿主病是影响RHNT-PBSCT术后发生间质性肺炎的危险因素($P=0.001$)。结论 行RHNT-PBSCT术后的恶性血液病患者,与行MSNT-PBSCT术后的患者比较,间质性肺炎的发生率并不增高,采用更昔洛韦为主联合肾上腺糖皮质激素治疗后两组疗效相当。

【关键词】 HLA抗原; 单倍体; 造血干细胞移植; 肺疾病,间质性
基金项目:国家自然科学基金(81060050)

Comparisons of occurrence and curative effect of interstitial pneumonia after the related HLA-haploidentical and HLA-matched sibling peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation

Wang Xinyou, Jiang Ming, Qu Jianhua, Duan Xianlin, Yuan Hailong, Wang Lei, Xu Jianli, Ding Linglu, Nadia·abdul Crimea, Li Ling, Eed·arsene, Guo Xinhong, Wen Binzhao. Hematologic Disease Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Uygur Autonomous Region Research Institute of Hematology, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Jiang Ming, Email: jiangmingyy@126.com

【Abstract】 Objective To compare occurrence and curative effect of interstitial pneumonia (IP) of patients with malignant hematologic disease after related HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation without T-cell depletion (RHNT-PBSCT) and non T cell-depleted HLA-matched sibling peripheral blood stem cell transplantation (MSNT-PBSCT). **Methods** 109 patients with malignant hematologic disease as the research cases received RHNT-PBSCT from January 2006 to December 2014, which were compared with 125 patients treated with MSNT-PBSCT during the same period to determine the occurrence of IP and curative effect produced by ganciclovir and joint adrenal glucocorticoids. **Results** The incidences of IP in RHNT-PBSCT and MSNT-PBSCT groups were 15.60% (17/109) and 13.60% (17/125) ($P=0.150$), respectively; both the effective rates were 76.47% (13/17) ($P=0.536$), the difference was not statistically significant. Single factor analysis showed that acute graft versus host disease was a risk factor for the occurrence of IP after RHNT-PBSCT ($P=0.001$). **Conclusion** The incidence of IP in patients with malignant hematologic disease after RHNT-PBSCT didn't increase when compared with patients after MSNT-PBSCT. The curative effects of the two groups were equivalent after priority to ganciclovir and joint adrenal glucocorticoids.

【Key words】 HLA antigen; Haploid; Hematopoietic stem cell transplantation; Pulmonary

disease, interstitial

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81060050)

随着亲缘单倍体造血干细胞移植(RH-HSCT)的开展,明显扩大了异基因(allo)-HSCT的应用范围,由于RH-HSCT的免疫抑制剂强度大、免疫功能恢复慢,间质性肺炎(IP)仍然是RH-HSCT术后严重的并发症之一,与全相合allo-HSCT术后比较,非复发病死率高,目前已引起了人们的高度重视^[1-6]。在本研究中我们对行亲缘HLA单倍体相合非体外去T细胞外周血造血干细胞移植(RHNT-PBSCT)术后的109例恶性血液病患者IP的发生情况进行回顾性分析,并与同期行同胞HLA全相合非体外去T细胞外周血造血干细胞移植(MSNT-PBSCT)的125例患者进行对比分析,旨在观察我们设计的RHNT-PBSCT模式术后患者IP的发生率及其疗效。

病例与方法

1. 病例:以2006年1月至2014年12月行RHNT-PBSCT术的109例恶性血液病患者为研究对象,其中HLA位点5/6相合者9例(8.26%)、4/6相合者14例(12.84%)、3/6相合者86例(78.90%)。以同期行MSNT-PBSCT术的125例患者为对照。RHNT-PBSCT和MSNT-PBSCT方案参见文献^[1,7]。IP的诊断参照文献^[2,8-11]标准进行:①肺部CT提示间质性改变(为毛玻璃样改变,可弥漫性改变或呈肺叶局部改变);②血气检查结果均提示低氧血症;③临床表现:气促最突出,其次为发热、干咳,严重者出现呼吸窘迫;④病原学检查:主要为CMV检查,部分患者血清CMV抗体和(或)肺泡灌洗液CMV-DNA阳性(极少部分患者出现真菌、EBV等)。其中①、②为IP主要诊断标准,③、④为次要标准。

2. IP的预防和治疗:所有患者均预防性应用抗病毒、抗真菌及人免疫球蛋白等药物预防IP。具体方案:①CMV预防:更昔洛韦500 mg/d,连续6 d(-7~-2 d);然后改用阿昔洛韦500 mg/d,连续14 d(+1~+14 d);之后再换用更昔洛韦500 mg/d,连续14 d(+15~+28 d)。②真菌预防:移植前预处理阶段选用氟康唑胶囊100 mg/d口服,+1~+30 d选用米卡芬净50 mg/d静脉滴注。口服复方新诺明预防卡氏肺孢子虫感染(行RHNT-PBSCT者移植前预处理至+90 d;行MSNT-PBSCT者移植前预处理至+40

d)。③人免疫球蛋白治疗:行RHNT-PBSCT患者:每周1次,每次25 g静脉滴注,使用4次;行MSNT-PBSCT患者5 g/d静脉滴注,连用15 d后每周2次,每次5 g,使用2周。

IP的治疗:①早期使用肾上腺糖皮质激素:诊断IP后,立即给予甲泼尼龙冲击治疗,起始剂量 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,根据血气检查结果,甲泼尼龙可适度调整^[2,12-13];明显好转、病情平稳后视情况改为口服小剂量甲泼尼龙维持治疗1~2周后停用。②同时经验性应用抗CMV治疗:更昔洛韦500 mg/d,分2次静脉滴注,直至病情恢复或CMV检测转阴,视病情改口服更昔洛韦250 mg/d,1~2周后停药;使用更昔洛韦过程中如出现白细胞、血小板明显降低或IP病情进行性加重时,则改用膦甲酸钠 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 抗病毒治疗。③部分患者需联合抗真菌治疗:血气、肺部CT检查结果以及临床症状经上述治疗短期内未见改善者,则尽早加用抗真菌药物(如伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净或两性霉素B等)。④同时联合静脉滴注人免疫球蛋白25 g/d,使用1 d,1周后病情恢复不理想可再用。⑤辅助治疗:主要为持续高流量吸氧治疗;如果已进展到严重呼吸衰竭者,需立即机械通气抢救处理。

3. 疗效判断:采用IP的疗效评价标准^[2,8-12]进行疗效判断。血气低氧血症好转,肺部间质性病变好转,患者缺氧症状改善,CMV等病毒检测转阴判断为治疗有效;反之,为治疗无效。

4. 随访:随访截止日期为2014年12月31日。主要通过门诊进行随访,并结合住院病历查阅及电话联系随访。总生存时间定义为诊断至末次随访或任何原因死亡的时间。

5. 统计学处理:应用SPSS17.0软件进行统计学分析,计算行RHNT-PBSCT及MSNT-PBSCT患者术后IP发生率和危险因素等,生存率采用Kaplan-Meier生存曲线,单因素分析用Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者的一般临床特征比较:两组患者的一般临床特征详见表1。

2. 两组患者IP发生情况比较:行RHNT-PBSCT

表1 接受RHNT和接受MSNT外周血造血干细胞移植患者的一般临床特征比较

临床特征	RHNT组 (109例)	MSNT组 (125例)	P值
年龄[岁, M(范围)]	33(19~43)	34(20~45)	0.610
男性患者[例(%)]	73(66.97)	72(57.60)	0.452
体重[kg, M(范围)]	62(50~71)	60(49~76)	0.413
供者年龄[岁, M(范围)]	34(19~47)	36(22~48)	0.371
疾病分类[例(%)]			
急性髓系白血病	47(43.12)	37(29.60)	0.671
急性淋巴细胞白血病	31(28.44)	22(17.60)	0.312
慢性髓性白血病	23(21.10)	55(44.00)	0.032
其他	8(7.34)	11(8.80)	0.871
高危者[例(%)]	47(43.12)	44(35.20)	0.410
ABO血型相合[例(%)]	71(65.14)	82(65.60)	0.223
供受者性别相同[例(%)]	56(51.38)	65(52.00)	0.631
输注的单个核细胞数 [×10 ⁶ /kg, M(范围)]	15.7(9.6~24.6)	9.7(6.9~15.4)	0.591
输注的CD34 ⁺ 细胞数 [×10 ⁶ /kg, M(范围)]	7.1(2.6~15.4)	4.9(1.6~9.9)	0.301

注:RHNT组:亲缘HLA单倍体相合非体外去T细胞外周血造血干细胞移植组;MSNT组:同胞HLA全相合非体外去T细胞外周血造血干细胞移植组;其他:骨髓增生异常综合征、淋巴瘤等

和行MSNT-PBSCT患者组术后IP的发生率分别为15.60% (17/109) 和 13.60% (17/125) ($\chi^2=0.190, P=0.150$), 累积发生率分别为13.83%和14.34% ($P=0.941$), 中位发生时间分别为术后126(26~570)d和112(75~510)d($P=0.895$), 差异均无统计学意义。

3. 两组患者中发生IP者的临床特征比较: 详见表2。

4. 两组患者IP发生的危险因素分析: 对两组患者的年龄(<25/≥25岁)、性别、疾病状态(标危/高危)、是否发生aGVHD等因素进行单因素分析, 结果显示aGVHD是影响RHNT-PBSCT术后患者发生IP的危险因素($P=0.001$)(表3)。

5. 两组患者IP疗效及预后分析: RHNT-PBSCT和MSNT-PBSCT组均有17例患者发生IP, 经治疗后, 治疗有效率均为76.47% (13/17), 病死率均为23.53% (4/17), 两组IP患者的治疗有效率和病死率相似。RHNT-PBSCT和MSNT-PBSCT组患者的中位随访时间分别为75(11~95)和82(12~98)个月, 两组患者5年总生存率分别为65.81%和74.78%, 差异无统计学意义($P=0.135$)(图1)。

表2 两组患者中发生间质性肺炎者的临床特征比较

组别	性别(例) (男/女)	年龄[岁, M(范围)]	早期临床表现(例)				CMV-DNA 阳性(例)	氧分压(mmHg)(例)			CT检查(例)		GVHD(例)	
			气短	发热	干咳	呼吸窘迫		<40	40~60	>60	重	轻	急性	慢性
RHNT组	12/5	33(19~43)	10	3	2	2	1	1	13	3	4	13	12	8
MSNT组	9/8	34(20~45)	10	4	2	1	1	1	12	4	5	12	6	11

注:RHNT组:亲缘HLA单倍体相合非体外去T细胞外周血造血干细胞移植组;MSNT组:同胞HLA全相合非体外去T细胞外周血造血干细胞移植组;CT检查:重表示肺部CT检查结果为弥漫性毛玻璃样改变,轻表示肺部CT检查结果为局部片状毛玻璃样改变;GVHD:移植抗宿主病

表3 RHNT与MSNT外周血造血干细胞移植术后影响患者间质性肺炎(IP)发生的单因素分析

影响因素	RHNT组(109例)		MSNT组(125例)	
	IP例数/阳性例数(%)	P值	IP例数/阳性例数(%)	P值
性别		0.730		0.676
男	12/73(16.44)		9/72(8.33)	
女	5/36(13.89)		8/53(15.09)	
年龄		0.429		0.453
<25岁	6/48(12.50)		5/47(10.64)	
≥25岁	11/61(18.03)		12/78(15.38)	
疾病状态		0.721		0.103
标危	9/62(14.52)		14/81(17.28)	
高危	8/47(17.02)		3/44(6.82)	
急性移植抗宿主病		0.001		0.666
I度	3/67(4.48)		5/98(5.10)	
II~IV度	9/40(22.50)		1/24(4.17)	

注:RHNT组:亲缘HLA单倍体相合非体外去T细胞外周血造血干细胞移植组;MSNT组:同胞HLA全相合非体外去T细胞外周血造血干细胞移植组

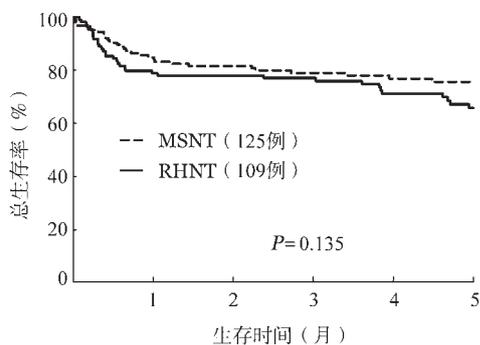


图1 亲缘HLA单倍体相合非体外去T细胞(RHNT)和同胞HLA全相合非体外去T细胞(MSNT)外周血造血干细胞患者总生存曲线率

讨论

IP是allo-HSCT术后常见的肺部并发症之一,早期由于对其认识不足病死率很高。近年来认为由于allo-HSCT术后大量免疫抑制剂使用、多次成分输血及移植后8~10个月内患者免疫功能尚未恢复等,致使其免疫功能极度低下,移植术后100d内极易出现严重肺部感染^[3,14],尤其是IP,其病死率约为40%^[4]。目前相关研究表明,IP最主要的病因是病毒感染,尤其以CMV多见^[2,4,12,14-15];其次,移植术后的免疫因素如GVHD亦为IP相关因素^[5,16-17],真菌感染(如曲霉菌、镰刀菌等)及卡氏肺孢子虫病等亦与IP的发生相关^[18-19]。更昔洛韦、阿昔洛韦在IP的预防中非常重要^[11,20-22],尤其是更昔洛韦抗CMV疗效显著^[6,23]。为了提高疗效,IP的预防策略要重点突出,全面兼顾。此外由于临床实践中诊断IP时很难确定其确切病因,临床干预又不能等待,因此IP的预防及早期干预显得尤为重要。

尽管近年来allo-HSCT术后患者IP发生率和病死率明显下降,但随着RH-HSCT的发展,由于采用更强的免疫抑制剂预防GVHD、造血及免疫功能重建相对缓慢等因素,IP的发生及病死率有所增高。为了克服RH-HSCT这方面的缺点,不同的移植中心设计了不同的移植模式及IP预防及诊治体系,使得IP的发生及病死率与全相合allo-HSCT相似^[1,7,24-25]。自2003年以来,我们设计了独特的RHNT-PBSCT方案,其主要特点为输注G-CSF动员高剂量供者非体外去T细胞的外周血单个核细胞、预处理方案加用抗胸腺细胞球蛋白及加强的GVHD预防方案。通过RHNT-PBSCT治疗恶性血液病患者,在临床上取得了较好的治疗效果^[1,7]。在本研究中我们发现,aGVHD是影响RHNT-PBSCT

术后患者发生IP的危险因素,特别是II~IV度aGVHD是影响IP发生的危险因素。与文献^[5,16-17]报道结果类似。

在本研究中我们对RHNT-PBSCT及MSNT-PBSCT术后患者IP发生率、累积发生率进行了分析,结果显示IP发生主要集中在移植后20个月内,两组患者IP的发生率、累积发生率差异无统计学意义(P 值均 >0.05),且两组患者的5年IP累积发生率均 $<20\%$,均明显低于文献报道的30%^[14,26-27],我们认为原因可能为:①输注体外不处理的高剂量外周血单个核细胞可能含有供者来源的具有抑制病毒生长的免疫活性细胞;②造血和免疫重建较快恢复^[1,7,28-29];③抗病毒等感染防控措施得到加强。实践中我们采用更昔洛韦→阿昔洛韦→更昔洛韦的交替预防方案,同时兼顾真菌的预防,加之大量免疫球蛋白的应用,显著降低了IP的发生。

IP一旦发生,如果不能进行及时、早期、准确地诊断和治疗,病死率极高^[2,4,12,15]。单倍体造血干细胞移植,更需要高度重视病毒筛查、GVHD及早诊断等问题。临床上IP患者很少有痰,因此通常痰中无法检测到CMV等病原学依据,血标本的CMV-DNA检出率更低,且即使阳性也不能确诊IP,确诊IP的最好方法仍然是支气管镜取灌洗液或组织检查CMV-DNA,然而阳性检出率也不高且临床上患者很难接受此检查。本研究34例IP患者中,RHNT-PBSCT及MSNT-PBSCT组各17例,两组均仅1例患者血清CMV-DNA阳性,其余16例患者均阴性。因CMV为DNA病毒,血清测出率非常低,支气管肺泡灌洗为较好的检测手段,但因患者病情危重,耐受性差。本研究中仅有2例患者进行了支气管镜检查并进行了支气管肺泡灌洗液检测,结果显示CMV-DNA均为阴性,这也是本研究CMV阳性检出率非常低的原因之一。因此通过临床表现、血气分析和肺CT检查,及早明确临床诊断十分重要^[2,20]。

在临床实践中,我们的经验是只要临床诊断为IP,则随即对患者采用中大剂量甲泼尼龙联合足量更昔洛韦和免疫球蛋白进行治疗,如果短期疗效不佳则迅速采用联合棘白霉素类抗真菌药物等的治疗方案,可取得较好的疗效。在本研究中,RHNT-PBSCT患者组术后发生IP者17例,13例(76.47%)治疗有效,仅有4例死亡(其中有2例因随访不及时而未得到尽早诊断,耽误了最佳治疗时机而死亡),病死率为23.53%,明显低于文献报道的40%左右^[4]。RHNT-PBSCT与MSNT-PBSCT患者组比较,

发生IP者的病死率相似,且生存状况亦相似。

综上,在本研究中我们的结果显示行RHNT-PBSCT术后的恶性血液病患者,与行MSNT-PBSCT术后的患者比较,IP的发生率并不增高,采用更昔洛韦为主联合肾上腺糖皮质激素治疗后两组患者疗效相当。我们的研究属单中心临床观察,其研究结论尚需积累更多病例数以及进行多中心临床研究加以证实。

参考文献

- [1] 袁海龙,江明,温丙昭,等. HLA单倍体相合与全相合外周造血干细胞移植治疗恶性血液病的疗效比较[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(2): 79-83. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2010.02.006.
- [2] 吴德沛,孙爱宁. 临床造血干细胞移植[M]. 合肥:安徽科学技术出版社, 2010: 297-306.
- [3] 边绿斐,陈少贤. 造血干细胞移植的肺部并发症[J]. 国际内科学杂志, 2007, 34(2): 81-84.
- [4] 许兰平,黄晓军,郭乃槐,等. 聚合酶链反应方法检测造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染状况[J]. 中华血液学杂志, 2003, 24(8): 407-409.
- [5] 陈欢,刘开彦,许兰平,等. 异基因造血干细胞移植后实时定量聚合酶链反应在巨细胞病毒感染诊断和治疗中的应用[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(2):77-81. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.02.002.
- [6] Hastrup E, Müller K, Baekgaard H, et al. Cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplant in children [J]. *Pediatr Transplant*, 2005, 9(6): 734-740. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00370.x.
- [7] 薛文婧,江明,田猛,等. 亲缘HLA单倍体相合非体外去T细胞外周造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的临床特征及危险因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(12): 1100-1106. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.12.012.
- [8] Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6): 517-521.
- [9] Forman SJ, Zaia JA. Treatment and prevention of cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: where do we stand? [J]. *Blood*, 1994, 83(9): 2392-2398.
- [10] Yanik G, Hellerstedt B, Custer J, et al. Etanercept (Enbrel) administration for idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, 8(7): 395-400.
- [11] 邓家栋,杨崇礼,杨天楹. 邓家栋临床血液学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2001: 1655-1656.
- [12] 张迦维,陈宝安,丁家华,等. 异基因干细胞移植后间质性肺炎的预防和治疗[J]. 现代医学, 2006, 34(4): 215-218. doi: 10.3969/j.issn.1671-7562.2006.04.001.
- [13] Carella AM, Frassoni F, van Lint MT, et al. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia in first complete remission: an update of the Genoa experience with 159 patients [J]. *Ann Hematol*, 1992, 64(3): 128-131.
- [14] 陆道培. 应重视我国骨髓移植的感染问题[J]. 中华医学杂志, 1999, 79(4): 245-246.
- [15] Sahin DG, Gunduz E, Kasifoglu N, et al. Cytomegalovirus DNAemia detected with real-time polymerase chain reaction in hematopoietic stem cell transplant patients [J]. *Adv Ther*, 2013, 30(8): 784-791. doi: 10.1007/s12325-013-0049-9.
- [16] Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2006, 91(1): 78-83.
- [17] Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(9):1309-1314. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.03.020.
- [18] De Castro N, Neuville S, Sarfati C, et al. Occurrence of Pneumocystis jiroveci pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36(10): 879-883. doi: 10.1038/sj.bmt.1705149.
- [19] Chen CS, Boeckh M, Seidel K, et al. Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32(5): 515-522. doi: 10.1038/sj.bmt.1704162.
- [20] Boeckh M, Gooley TA, Bowden RA. Effect of high-dose acyclovir on survival in allogeneic marrow transplant recipients who received ganciclovir at engraftment or for cytomegalovirus pp65 antigenemia [J]. *J Infect Dis*, 1998, 178(4): 1153-1157.
- [21] Kim ST, Lee MH, Kim SY, et al. A randomized trial of preemptive therapy for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2010, 91(5): 886-891. doi: 10.1007/s12185-010-0580-2.
- [22] Takenaka K, Nagafuji K, Takase K, et al. Initial low-dose valganciclovir as a preemptive therapy is effective for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(1): 94-100. doi: 10.1007/s12185-012-1087-9.
- [23] Zambelli A, Lilleri D, Pedrazzoli P, et al. Incidence of human cytomegalovirus infection in patients with refractory solid tumors receiving nonmyeloablative allogeneic stem cell transplants versus recipients of standard SCT for hematologic malignancies [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(6): 423-428. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.02.005.
- [24] 邱大发,许晓军,郭子文,等. 单倍体相合异基因造血干细胞移植治疗白血病[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(23): 4251-4256. doi: 10.3969/j.issn.1673-8225.2011.23.017.
- [25] Lu DP, Dong L, Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation [J]. *Blood*, 2006, 107(8): 3065-3073. doi: 10.1182/blood-2005-05-2146.
- [26] 黄晓军,许兰平,任汉云,等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒病及其危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(9): 766-769.
- [27] 马巧玲,冯四洲,王枚,等. 异基因造血干细胞移植后肺部并发症的发生和危险因素分析[J]. 生物医学工程与临床, 2007, 11

(2): 129-133. doi: 10.3969/j.issn.1009-7090.2007.02.014.

- [28] 李玲, 袁海龙, 温丙昭, 等. HLA 单倍体与全相合外周血干细胞移植后免疫功能重建与并发症的比较[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(3): 204-207. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.03.005.
- [29] Pang N, Duan X, Jiang M, et al. Reconstitution and clinical

significance of T cell subsets in the early stage after related HLA-mismatched peripheral blood hematopoietic SCT without T-cell depletion in vitro[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8): 8892-8901.

(收稿日期: 2015-10-27)

(本文编辑: 刘志红)

·病例报告·

西达苯胺联合硼替佐米、地塞米松治疗
复发难治多发性骨髓瘤一例

王丹阳 崔玉山 刘玉章 刘丽娜 宋永平 房佰俊

Successful treatment of one case with relapsed refractory multiple myeloma by chidamide in combination with bortezomib and dexamethasone Wang Danyang, Cui Yushan, Liu Yuzhang, Liu Li'na, Song Yongping, Fang Baijun
Corresponding author: Fang Baijun, Department of Hematopathy, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China. Email: fdation@126.com

患者,女,53岁,2015年1月无明显诱因出现右侧髂骨处疼痛,后出现左侧季肋区疼痛,遂就诊于我院。血常规:WBC $2.3 \times 10^9/L$, HGB 101 g/L, PLT $166 \times 10^9/L$ 。血生化:球蛋白 46.9 g/L, 白蛋白 33 g/L, β_2 -MG 3.16 mg/L, κ 轻链 9.74 g/L, λ 轻链 0.7 g/L, κ/λ 为 13.91, IgA 26.9 g/L, IgG 5.49 g/L, IgM 0.307 g/L。血清蛋白电泳: M 带占 9.6%。免疫固定电泳: IgA、 κ 阳性。骨髓象: 有核细胞增生活跃, 粒系占 0.360, 红系占 0.305, 浆细胞恶性增殖, 原始及幼稚浆细胞占 0.165, 偶见双核浆细胞。ECT: 左侧第二前肋、胸 8 椎体及右侧骶骨翼骨代谢异常旺盛。流式细胞术检查示异常浆细胞比例为 8.77%, 表达 CD38、CD138、CD56, 部分表达 CD28、lambda, 不表达 CD19、CD117、CD13、CD33、CD34、kappa。FISH 检查示 P53、RB1、D13S319 阴性, IgH 阳性 (17%), 1q21 阳性 (19%)。诊断为“多发性骨髓瘤(MM) IgA 轻链 κ 型 Durie-Salmon 分期 II A 期”。给予 PD [硼替佐米 ($1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$, 第 1、4、8、11 天) + 地塞米松 (20 mg/d, 第 1、4、8、11 天)] 方案 1 个疗程, 治疗后获得部分缓解 (PR), 第 2 疗程给予 PAD 方案, 即 PD 方案 + 脂质体阿霉素 (20 mg, 第 4 天), 治疗后获得完全缓解 (CR), 继续追加 3 个疗程 PAD 方案, 患者持续 CR。第 6 个疗程前, 患者再次出现左侧季肋区疼痛, 行 CT 检查示肝肾间

软组织影, 与肝脏、右肾上腺分界不清; 腹膜后肿块, 与十二指肠、胰头分界不清; 多发骨质密度欠均 (图 1A)。继行 PET-CT 检查示双侧肱骨, 右侧锁骨, 右侧肩胛骨, T1, T4, T11, 左侧第 3、5 肋, L4, L5, 双侧髌骨, 骶骨, 双侧耻骨, 双侧坐骨, 双侧股骨上段多发代谢活跃灶, 部分伴软组织密度影, 考虑骨恶性病变; 左上胸壁肌间隙、腹膜后见多发软组织结节及肿块影, 代谢活跃, 考虑多发淋巴结恶性病变; 右侧胸膜局部增厚, 左侧第 7/8、8/9 肋间胸壁稍增厚, 代谢增高, 代谢活跃, 考虑恶性病变。腹腔肿块穿刺活检病理学检查诊断为浆细胞肿瘤。免疫组化: Ki-67 阳性率 95%, CD38、CD138、CD19、Vim、Mum-1、 κ 表达阳性, CD3、CD5、CD20、CD79 α 、LCA、CK、EMA、 λ 表达阴性。复查骨髓象: 原始及幼稚浆细胞占 0.131。血生化: ALP 226 U/L, LDH 257 U/L, IgA 32.1 g/L, κ 轻链 9.05 g/L。血清蛋白电泳: M 带占 5.2%。考虑疾病复发, 与患者及家属沟通并签订知情同意书, 给予西达苯胺 (每周 2 次, 每次 30 mg, 早餐后 30 min 服用, $\times 4$ 周) 联合 PD 方案治疗, 并拟行局部放射治疗。2 周期后复查 CT 示髓外浸润病灶范围较前明显缩小 (图 1B), 结合血生化、免疫固定电泳、血清蛋白电泳、骨髓象等结果, 患者获得非常好的部分缓解 (VGPR), 故未行局部放射治疗。目前患者仍口服西达苯胺联合 PD 方案治疗过程中, 病情稳定, 期间有血常规下降、感染等不良反应, 对症支持治疗后均好转, 拟行异基因造血干细胞移植。

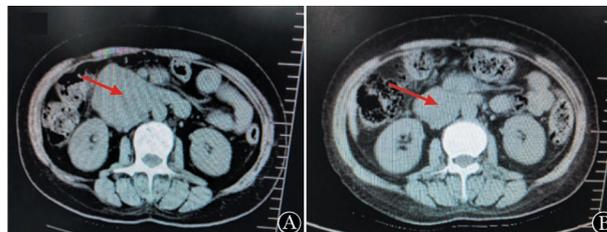


图 1 CT 检查示西达苯胺联合硼替佐米、地塞米松方案治疗前 (A) 后 (B) 患者髓外 (腹腔肿块, 箭头所示) 浸润病灶的变化

(收稿日期: 2016-01-20)

(本文编辑: 刘志红)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.06.004

基金项目: 国家自然科学基金 (81370661)

作者单位: 450008 郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院血液科

通信作者: 房佰俊, Email: fdation@126.com