

猪抗人淋巴细胞球蛋白与兔抗人胸腺细胞球蛋白 治疗重型再生障碍性贫血儿童的疗效比较

孔令军 何海龙 胡绍燕

苏州大学附属儿童医院血液科 215003

通信作者:何海龙, Email: childhe@sina.com

基金项目:苏州市临床重点病种诊疗技术专项(LCZX201710)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.013

Comparison of porcine antilymphocyte globulin (p-ALG) and rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) in the treatment of children with severe aplastic anemia

Kong Lingjun, He Hailong, Hu Shaoyan

Department of Hematology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215003, China

Corresponding author: He Hailong, Email: childhe@sina.com

儿童重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)比例高于成人,预后较差^[1],allo-HSCT及免疫抑制治疗(IST)为其首选治疗方案^[2]。本研究我们通过对单中心病例的回顾性分析,比较环孢素A(CsA)联合猪抗人淋巴细胞球蛋白(p-ALG)或兔抗人胸腺细胞球蛋白(r-ATG)治疗儿童SAA/VSAA的疗效及安全性。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2011年10月至2017年11月我院收治的诊断SAA/VSAA且接受IST的166例患儿临床资料。诊断符合《儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议》^[2],并经多参数嗜水气单胞菌溶素变异体(Flaer)检测、先天性遗传代谢基因筛查等,除外先天性AA及可致全血细胞减少的其他疾病。同时排除患儿毒物药物暴露史;排除免疫异常性疾病等。AA分型标准参照Camitta分型标准^[3]。所有患儿IST前未行AA相关治疗,本研究经医院伦理委员会备案批准,其中接受p-ALG治疗的63例设为p-ALG组,接受r-ATG治疗的103例设为r-ATG组。

2. 治疗方法:IST:p-ALG(武汉生物制品研究所产品)25 mg·kg⁻¹·d⁻¹×5 d或r-ATG(法国赛达药厂产品)3.75 mg·kg⁻¹·d⁻¹×5 d,静脉滴注;CsA以5 mg·kg⁻¹·d⁻¹每12 h 1次起始,r-ATG/p-ALG输注结束后第1天开始,维持CsA血清谷浓度150~250 μg/L。支持治疗包括红细胞及血小板输注、G-CSF等。所有治疗在层流病房或净化帐中进行。

3. 疗效评估及不良反应评价标准:严格参照文献^[2]疗效标准,完全缓解(CR)及部分缓解(PR)为有效,未缓解、死亡或转化为无效(NR)。判定疗效时需至少3个月内未接受成分输血或G-CSF治疗。转化的评判标准为治疗后通过其他检查证实患儿疾病有变化,不再达到AA的诊断标准;复发的评判标准为脱离血制品输注3个月后再需再次输注。比

较患儿治疗期间及治疗后不良反应:感染、r-ATG/p-ALG使用时类过敏反应、输注血小板及使用后血清病样反应。评价标准为:患儿排除治疗前感染因素,至应用p-ALG或r-ATG后1个月内,在治疗中及治疗后新出现血培养、痰培养等阳性指标,影像学表现阳性及临床体格检查显示存在感染,诊断为脓毒血症、重症肺炎定义为患儿严重事件;患儿r-ATG/p-ALG用药时排除感染的发热、皮疹、呛咳、关节肿痛等为类过敏反应,因此停药或者死亡者定义为严重事件;用药7~10 d后出现发热、皮疹、关节肿痛、肺部渗出、骨质损害等为血清病样反应,骨质损害定义为严重事件。

4. 随访:随访截至2019年5月1日,r-ATG组中位随访25(16~79)个月,p-ALG组中位随访38(16~81)个月,观察指标包括:患儿疾病状态、治疗时及治疗后发生类过敏反应、血清病样反应情况,血常规,原发病是否有复发、进展、转化,患儿是否规律用药,患儿死亡原因及死亡时间。无进展生存(PFS)时间定义为患儿从接受治疗开始至疾病进展或死亡的时间。

5. 统计学处理:采用SPSS 24.0进行统计学分析。连续变量采用均值±标准差或M(P25,P75)进行描述,组间比较采用t检验或Mann-Whitney U检验;分类变量组间比较采用χ²检验或Fisher精确概率法。生存分析采用Kaplan-Meier法,组间比较采用Log-rank检验。P<0.05为差异有统计学意义。

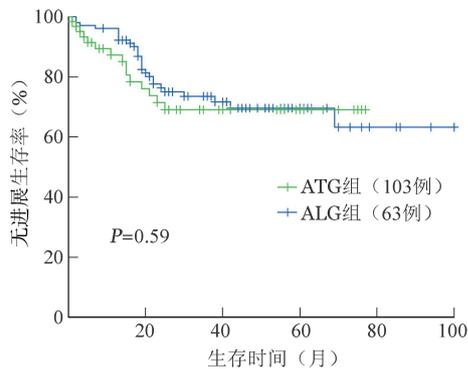
结 果

1. 患儿基本特征:r-ATG组与p-ALG组患儿临床特征比较见表1,除r-ATG组初诊时WBC高于p-ALG组[(3.46±0.23)×10⁹/L对(2.78±0.13)×10⁹/L,t=2.74,P=0.012],两组年龄、性别、骨髓增生程度(增生低下/增生重度低下)、有无合并感染、疾病类型(SAA/VSAA)、初诊时HGB、PLT、ANC

差异均无统计学意义。

2. 疗效比较:随访至2019年5月,至随访终点166例患儿总有效率(ORR)为74.1%,其中CR 75例(45.2%)、PR 48例(28.9%)。r-ATG组ORR为72.8%(75/103),其中CR 44例(42.7%)、PR 31例(30.0%);p-ALG组ORR为76.2%(48/63),其中CR 31例(49.2%),PR 17例(27.0%),两组ORR及CR率差异均无统计学意义(χ^2 分别为0.23、0.66, P 值分别为0.63、0.41)。

3. 生存分析:r-ATG组与p-ALG组5年PFS率分别为(73.5±4.7)%、(69.1±6.8)%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.291$, $P = 0.59$)(图1)。



r-ATG:兔抗人胸腺细胞球蛋白;p-ALG:猪抗人淋巴细胞球蛋白

图1 r-ATG组与p-ALG组重型/极重型再生障碍性贫血患儿无进展生存曲线

4. 治疗后外周血WBC变化:r-ATG组与p-ALG组治疗后3、6、9个月时WBC差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05);治疗后12个月时WBC差异无统计学意义($t = 1.460$, $P = 0.094$)(表2)。

5. 相关不良反应及输血情况比较:166例患儿治疗后82例(49.4%)发生感染,r-ATG组感染发生率为57.3%(59/103),p-ALG组感染发生率为36.5%(23/63),差异有统

表2 r-ATG组与p-ALG组重型/极重型再生障碍性贫血患儿治疗后不同时间外周血WBC比较($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	3个月	6个月	9个月	12个月
r-ATG组	103	3.23±0.23	3.37±0.14	3.83±0.16	4.36±0.17
p-ALG组	63	4.24±0.22	4.24±0.26	4.50±0.30	4.76±4.37
t 值		-2.47	-3.11	-2.13	-1.46
P 值		<0.001	0.009	0.043	0.094

注:r-ATG:兔抗人胸腺细胞球蛋白;p-ALG:猪抗人淋巴细胞球蛋白

计学意义($\chi^2 = 6.749$, $P = 0.009$),两组感染严重事件发生率分别为20.4%(21/103)对20.6%(13/63),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.001$, $P = 0.970$)。

r-ATG与p-ALG药物应用时主要不良反应为类过敏反应,其发生率r-ATG组为50.5%(52/103),p-ALG组为33.3%(21/63),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.668$, $P = 0.031$),其中严重事件发生率分别为1.9%(2/103)、6.3%(13/63),差异有统计学意义($P < 0.001$)。

103例r-ATG组患儿中85例(82.5%)需要血小板输注支持,63例p-ALG组患儿中46例(73.0%)接受血小板输注,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.124$, $P = 0.145$)。

r-ATG组与p-ALG组血清病样反应发生率分别为62.1%(64/103)、60.3%(38/63),其中严重事件发生率分别为3.9%(4/103)、4.8%(3/63),差异均无统计学意义(P 值分别为0.815、1.000)。

6. 转化及死亡情况比较:随访6个月,2例患儿发生转化,均为r-ATG组患儿,分别于ATG/ALG治疗后第94、136天诊断为骨髓增生异常综合征。至随访终点死亡2例,均为r-ATG组患者,1例为r-ATG治疗第3天出现肌肉疼痛,下肢肿胀,随之波及全身,诊断为类过敏反应导致的渗漏综合征,出现血压下降等弥散性血管内凝血(DIC)表现,抢救无效而死亡;另1例为r-ATG治疗后第146天因为脓毒血症、血小板低并发颅内出血死亡。

表1 r-ATG组和p-ALG组重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)患儿基本特征比较

项目	r-ATG组(103例)	p-ALG组(63例)	统计量	P 值
中位年龄(岁)	7(2~11)	7(1~15)	-1.60	0.135
性别(例,男/女)	53/50	35/28	0.26	0.607
骨髓增生程度[例(%)]			0.03	0.873
增生低下	52(50.5)	31(49.2)		
增生重度低下	51(49.5)	32(50.8)		
合并感染[例(%)]	16(15.5)	10(15.9)	<0.01	0.953
疾病类型[例(%)]			<0.01	0.960
SAA	56(54.4)	34(54.0)		
VSAA	47(45.6)	29(46.0)		
初诊时血常规				
WBC($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	3.46±0.23	2.78±0.13	2.74	0.012
HGB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	72.01±1.94	72.27±2.68	1.73	0.850
PLT[$\times 10^9/L, M(P25, P75)$]	20(8~25)	23(11~29)	-2.23	0.056
ANC[$\times 10^9/L, M(P25, P75)$]	0.67(0.27~0.14)	0.57(0.21~1.03)	1.18	0.101

注:r-ATG:兔抗人胸腺细胞球蛋白;p-ALG:猪抗人淋巴细胞球蛋白

讨 论

T细胞介导的免疫机制异常和骨髓造血功能损伤被公认为获得性AA发病的主要原因^[1]。IST的作用机制为干扰机体自身异常的免疫功能,从而保存残存的造血功能,其中r-ATG和p-ALG治疗原理为通过其可显著清除正常人外周血淋巴细胞特性起作用^[4]。无论使用哪种药物,最终治疗目的是恢复骨髓造血功能^[5]。但治疗中r-ATG和p-ALG的选择可能存在疑问,临床医师对于种属剂型的决策可能影响到患儿的预后。基于上述原因,比较r-ATG和p-ALG在AA临床治疗中的疗效具有重要意义。

本组病例r-ATG组ORR为72.8%,5年PFS率为(73.5±4.7)%,与Clé等^[6]研究相似,较日本成人比例高^[7];p-ALG组ORR为76.2%,5年PFS率为(69.1±6.8)%,与国内Chen等^[8]报道一致;组间比较表明,ORR及5年PFS率差异无统计学意义,与国内Liu等^[9]研究结果相近。本研究中监测r-ATG组和p-ALG组治疗后不同时间的血常规时发现,在初诊时及p-ALG/r-ATG治疗后3、6、9个月时外周血WBC差异有统计学意义,初诊r-ATG组WBC高于p-ALG组,但治疗后p-ALG组较r-ATG组恢复快,由此我们初步推论r-ATG早期对淋巴细胞尤其是对调节性T细胞的杀伤力可能较p-ALG强,但这需要进一步的临床及实验室检查论证。

感染是SAA/VSAA患儿治疗期间主要并发症,也是导致严重不良后果的主要因素之一^[10],本研究2例死亡患儿中1例为感染导致。本研究中IST后感染总发生率为49.4%,与国内陶晓虹及董红华^[11]报道相似,其中r-ATG组感染发生率高于p-ALG组,这可能与r-ATG组治疗白细胞恢复慢有关系;但感染严重事件如脓毒血症、重症肺炎发生率两组差异无统计学意义,可能与SAA/VSAA患儿整体均存在免疫缺陷有关。目前针对AA患儿预防性应用抗生素的安全性和有效性的对照研究报道较少,但《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)》^[5]指出AA患者发热应按《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)》^[12]治疗原则来处理;同时结合《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)》^[13],当AA患者治疗后ANC<0.5×10⁹/L时,需预防性口服抗真菌药物;当出现粒细胞缺乏时,发热超过1h或血象恢复后感染超过48h应该应用抗菌药物;当感染超过96h并具有影像学及临床表现者,应进行抗真菌治疗。同时SAA/VSAA患儿治疗过程中需重视IST后类过敏反应及血清病样反应,本研究中r-ATG组类过敏反应发生率为50.5%,高于国内苏雁等^[14]报道及p-ALG组,且1例患儿死于过敏反应导致的渗漏综合征,但严重反应发生率低于p-ALG组。而两组血清病样反应发生率差异无统计学意义,与刘苏等^[15]报道基本一致。

参 考 文 献

[1] Boddu PC, Kadia TM. Updates on the pathophysiology and treatment of aplastic anemia: a comprehensive review [J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10 (5):433-448. DOI: 10.1080/

- 17474086.2017.1313700.
- [2] 中华医学会儿科学分会血液学组《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52 (2): 103-106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.02.006.
- [3] Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, et al. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia[J]. *Blood*, 1975, 45(3):355-363.
- [4] Samarasinghe S, Veys P, Vora A, et al. Paediatric amendment to adult BSH Guidelines for aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(2):201-205. DOI: 10.1111/bjh.15066
- [5] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [6] Clé DV, Atta EH, Dias D, et al. Rabbit antithymocyte globulin dose does not affect response or survival as first-line therapy for acquired aplastic anemia: a multicenter retrospective study [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97 (11):2039-2046. DOI: 10.1007/s00277-018-3416-4.
- [7] Sasaki N, Shimura K, Yoshida M, et al. Immunosuppressive therapy with rabbit antithymocyte globulin therapy for acquired aplastic anemia: a multi-institutional retrospective study in Japanese adult patients [J]. *Int J Hematol*, 2019, 109 (3):278-285. DOI: 10.1007/s12185-018-02583-w.
- [8] Chen M, Liu C, Zhuang J, et al. Long-term follow-up study of porcine anti-human thymocyte immunoglobulin therapy combined with cyclosporine for severe aplastic anemia [J]. *Eur J Haematol*, 2016, 96(3):291-296. DOI: 10.1111/ejh.12590.
- [9] Liu L, Ding L, Hao L, et al. Efficacy of porcine antihuman lymphocyte immunoglobulin compared to rabbit antithymocyte immunoglobulin as a first-line treatment against acquired severe aplastic anemia [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94 (5):729-737. DOI: 10.1007/s00277-014-2279-6.
- [10] 吴玉红, 邵宗鸿. 再生障碍性贫血感染的研究进展[J]. *天津医药*, 2018, 46(12):1342-1346. DOI: 10.11958/20181103.
- [11] 陶晓虹, 董红华. 再生障碍性贫血患者医院感染相关因素分析与预防[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26 (5):1020-1021, 1030. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-152616.
- [12] 中华医学会血液学分会 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5):353-359. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.001.
- [13] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56 (6): 453-459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.015.
- [14] 苏雁, 吴润晖, 马洁, 等. 兔抗胸腺细胞球蛋白联合环孢素免疫抑制治疗儿童重型再生障碍性贫血的疗效分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30 (3):189-193. DOI: 10.3760/j.issn.2095-428X.2015.03.008.
- [15] 刘苏, 林少汾, 陈启慧, 等. 128例再生障碍性贫血患儿接受兔抗胸腺细胞球蛋白联合环孢素治疗的疗效分析[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2019, 42 (1):9-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2019.01.002.

(收稿日期:2019-06-03)

(本文编辑:刘爽)