

不同方式异基因造血干细胞移植治疗 63 例重型再生障碍性贫血患者的预后比较

卢静 吴德沛 胡绍燕 金松 王秀丽 苗瞄 陈佳 韩悦
唐晓文 仇惠英 孙爱宁 金正明 傅铮铮 马骁 陈峰

【摘要】 目的 比较 HLA 相合同胞供者造血干细胞移植(MSD-HSCT)、亲缘半相合 HSCT(Haplo-HSCT)、无关供者 HSCT(UD-HSCT)和脐血 HSCT(UCB-HSCT)四种不同移植方式治疗重型再生障碍性贫血(SAA)造血重建以及预后的差异。**方法** 回顾性分析 2008 年 5 月 8 日至 2013 年 12 月 13 日在苏州大学附属第一医院接受 HSCT 治疗的 63 例 SAA 患者临床资料,分别比较不同移植方式对移植后造血重建、移植物抗宿主病(GVHD)发生及 5 年总生存(OS)率的影响。**结果** 53 例行 MSD-HSCT、Haplo-HSCT 和 UD-HSCT 的患者全部获得造血重建,其中性粒细胞和血小板植入时间比较,差异无统计学意义($P=0.111$ 和 0.577)。UCB-HSCT 中性粒细胞和血小板植入时间分别为 19(18~29)d 及 32(24~70)d,明显长于其他移植方式(P 值均 <0.01);植入率分别为 42.0%及 42.0%,明显低于其他移植方式(P 值均 <0.01)。但是造血重建失败的 4 例 UCB-HSCT 患者在一段时间后均出现自体造血重建。MSD-HSCT、Haplo-HSCT、UD-HSCT 和 UCB-HSCT 5 年预期生存率分别为 70.0%、81.0%、88.9%和 77.8%,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** MSD-HSCT、Haplo-HSCT 和 UD-HSCT 3 种移植方式造血重建及预后方面差异均无统计学意义。UCB-HSCT 虽然造血重建率明显低于其他移植方式,但总体预后无明显差异,因此对于无 HLA 相合同胞供者的 SAA 患者,Haplo-HSCT、UD-HSCT 及 UCB-HSCT 作为替代治疗疗效与 MSD-HSCT 相当。

【关键词】 贫血,再生障碍性; 造血干细胞移植; 替代供者; 预后

Hematopoietic reconstitution and prognosis of different types of hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia Lu Jing*, Wu Depei*, Hu Shaoyan, Jin Song, Wang Xiuli, Miao Miao, Chen Jia, Han Yue, Tang Xiaowen, Qiu Huiying, Sun Aining, Jin Zhengming, Fu Chengcheng, Ma Xiao, Chen Feng. *Jiangsu Institute of Hematology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis under Ministry of Health, Collaborative Innovation Center of Hematology, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Wu Depei, Email: wudepei@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To compare the differences between hematopoietic reconstitution and long-term prognosis of patients with severe aplastic anemia (SAA) after HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation (MSD-HSCT), Haploidentical HSCT (Haplo-HSCT), unrelated donor allogeneic HSCT (UD-HSCT) and umbilical cord blood HSCT (UCB-HSCT). **Methods** In this retrospective study, 63 patients with SAA who received HSCT in the First Affiliated Hospital of Soochow University between May 2008 and December 2013 were enrolled. The subjects were divided into 4 groups according to the transplantation types. The hematopoietic reconstitution, the incidence of acute graft-versus-host disease (aGVHD) and 5-year survival rate after transplantation were compared. **Results** All 53 subjects who received MSD-HSCT, Haplo-HSCT and UD-HSCT achieved hematopoietic reconstitution. Of them, the recovery of neutrophil and platelet were not significantly different ($P<0.05$). Patients receiving UCB-HSCT had delayed recovery of hematopoiesis, and a significantly reduced reconstruction rate, when compared with those in the other 3 groups ($P<0.01$). However, 4 patients undergoing UCB-HSCT presented with autologous hematopoiesis, a period of time after the failure of hematopoietic reconstitution.

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.001

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院血液科、江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心(卢静、吴德沛、金松、王秀丽、苗瞄、陈佳、韩悦、唐晓文、仇惠英、孙爱宁、金正明、傅铮铮、马骁、陈峰);苏州大学附属儿童医院(胡绍燕)

通信作者:吴德沛,Email:wudepei@medmail.com.cn

The expected 5-year survival rates after MSD-HSCT, Haplo-HSCT, UD-HSCT and UCB-HSCT were 70.0%, 81.0%, 88.9% and 77.8%, respectively ($P>0.05$). **Conclusion** MSD-HSCT, Haplo-HSCT and UD-HSCT had no statistically significance in terms of hematopoietic reconstitution or prognosis. Although hematopoietic reconstitution of UCB-HSCT was lower than other transplantation types, but no significant difference in overall prognosis. So if HLA-matched sibling donor is not available, SAA patients can choose Haplo-HSCT, UD-HSCT or UCB-HSCT with comparable efficacy to MSD-HSCT, as an alternative therapy.

【Key words】 Anemia, aplastic; Hematopoietic stem cell transplantation; Donor, alternative; Prognosis

造血干细胞移植(HSCT)是治疗重型再生障碍性贫血(SAA)的主要手段之一,与行免疫抑制治疗患者相比,行HSCT患者能更快获得造血重建且生存率更高^[1]。相关研究显示人组织相容性抗原(HLA)全相合同胞供者HSCT(MSD-HSCT)治疗SAA患者,治愈率可达到80%以上^[2]。但具有此类供者的SAA患者不足30%。近年来亲缘半相合(Haplo)、无关供者(UD)和脐血(UCB)HSCT的疗效明显改善。为评价不同方式HSCT治疗SAA患者的疗效,我们回顾性分析63例行HSCT的SAA患者临床资料,评估不同移植方式对SAA患者预后的影响。

病例和方法

1. 病例:2008年5月8日至2013年12月13日在苏州大学附属第一医院行HSCT的SAA患者63例,其中男30例,女33例,中位年龄29(12~54)岁。初诊时中性粒细胞绝对计数(ANC) $0.28(0\sim4.88)\times 10^9/L$, PLT $10(1\sim41)\times 10^9/L$, 网织红细胞百分数0.2%(0~3.8%)。HSCT前有4例患者患乙型肝炎,12例曾接受抗人胸腺/淋巴细胞球蛋白(ATG/ALG)治疗。移植方式:MSD-HSCT 27例, Haplo-HSCT 21例, UD-HSCT 8例, UCB-HSCT 7例。干细胞来源:骨髓14例,外周血19例,脐血7例,骨髓联合外周血23例。供受者血型匹配:血型相合26例,血型不合37例。回输有核细胞数为 $8.76(0.20\sim26.10)\times 10^8/kg$, 其中 $CD34^+$ 细胞数为 $3.49(0.02\sim10.60)\times 10^6/kg$ 。

2. 预处理方案:1例Haplo-HSCT患者接受含全身照射(TBI)预处理方案。62例患者接受不含TBI预处理方案:BU/CY+ATG方案[白消安 $3.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ 、环磷酰胺(CTX) $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$ 、ATG $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$ 或ALG $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$]23例,其中MSD-HSCT 3例, Haplo-HSCT 20例;Flu/CY+ATG方案(氟达拉滨 $30\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 6\text{ d}$ 、

CTX $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ 、ATG $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$ 或ALG $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$)34例,其中MSD-HSCT 20例, UD-HSCT和UCB-HSCT各7例;Flu/CY+ATG+BU方案(氟达拉滨 $30\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 6\text{ d}$ 、CTX $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$ 、ATG $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$ 或ALG $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$ 、白消安 $3.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$)5例,其中MSD-HSCT 4例, UD-HSCT 1例。

3. 移植物抗宿主病(GVHD)的预防:非MSD-HSCT患者在短程小剂量甲氨蝶呤(MTX)、环孢素(CsA)基础上联合霉酚酸酯(MMF)。MSD-HSCT患者接受MTX联合长程CsA预防GVHD。

4. 支持治疗:患者均入住百级层流病房,移植前1周使用复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺孢子虫病,静脉滴注更昔洛韦预防巨细胞病毒感染,移植后常规预防细菌及真菌感染,患者输注的红细胞及血小板均经辐照,所有患者均皮下注射G-CSF促进造血重建。

5. 疗效评价及随访:连续3 d $ANC\geq 0.5\times 10^9/L$ 的首日为中性粒细胞植入, $PLT\geq 20\times 10^9/L$ 连续7 d(脱离血小板输注)的首日为血小板植入。总生存(OS)时间定义为确诊至患者死亡或随访截止日期的时间,随访截至2015年1月31日,观察患者造血重建时间、GVHD的发生情况、OS率等指标。

6. 统计学处理:应用SPSS 16.0软件进行统计学分析,均数的比较采用独立样本 t 检验,样本率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用Kaplan-Meier法进行生存分析及单因素分析,多因素分析采用COX回归分析模型Backward法,进入方程 $\alpha=0.05$,移出方程 $\alpha=0.10$ 。

结 果

1. 造血干细胞重建情况:63例患者中,59例获得中性粒细胞植入,植入时间为12(8~29)d,未植入的4例均为自体造血恢复;54例血小板植入成功,植

入时间为 16(9~80)d,未植入的 9 例患者中有 4 例自体造血恢复,5 例截至死亡时仍未重建。不同移植方式的中性粒细胞及血小板植入情况见表 1。UCB-HSCT 的中性粒细胞及血小板植入率明显低于其他 3 组,并且造血重建时间也显著长于其余 3 种移植方式,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。自体造血恢复的 4 例患者均行 UCB-HSCT。

2. 急性 GVHD(aGVHD)发生情况:共有 17 例(27%)患者发生 aGVHD;其中 8 例发生重度(Ⅲ~Ⅳ度)aGVHD,MSD-HSCT 4 例、Haplo-HSCT 2 例、UD-HSCT 1 例、UCB-HSCT 1 例。有 2 例死于重度 aGVHD,其中 MSD-HSCT 和 Haplo-HSCT 各 1 例。

3. 生存分析:63 例 SAA 患者 HSCT 后中位随访时间为 22.8(0.4~79.0)个月。53 例存活,4 例失访(其中 2 例未脐血移植造血干细胞移植输注后短期内死亡),预期 5 年 OS 率为 76.8%,不同方式 HSCT 患者生存情况见表 1。共有 10 例患者死亡,分别为 MSD-HSCT 6 例(死因为重症感染 4 例,重度 aGVHD 1 例,另有 1 例不详),非亲缘无关供者移植 4 例(死因为重症感染 1 例,重度 aGVHD 1 例,血栓性微血管病 1 例,另有 1 例不详)。

4. HSCT 预后影响因素分析:单因素分析结果显示,移植前是否使用 ATG/ALG 治疗(是/否)($P=0.046$)、诊断到移植时间(<2 个月/ ≥ 2 个月)($P=0.043$)、初治 ANC($<0.28 \times 10^9/L$ / $\geq 0.28 \times 10^9/L$)($P=0.004$)、是否有乙肝病史(是/否)($P=0.030$)、血小板植入时间(<16 d/ ≥ 16 d)($P=0.001$)、是否存在重度 aGVHD(是/否)($P=0.009$)与预后有关。年龄(<29 岁/ ≥ 29 岁)($P=0.894$)、性别(男/女)($P=0.302$)、初治 PLT($<10 \times 10^9/L$ / $\geq 10 \times 10^9/L$)($P=0.303$)、移植方式(MSD-HSCT/Haplo-HSCT/UD-HSCT/UCB-HSCT)($P=0.133$)、干细胞来源(骨髓/外周血/脐血/骨髓联合外周血)($P=0.402$)、供受体血型是否相合(相合/不合)($P=0.569$)、回输有核细胞计数($<8.76 \times$

$10^8/kg \geq 8.76 \times 10^8/kg$)($P=0.071$)、回输 CD34⁺细胞计数($<3.49 \times 10^6/kg \geq 3.49 \times 10^6/kg$)($P=0.064$)、中性粒细胞植入时间($<12.0 \times 10^9/L \geq 12.0 \times 10^9/L$)($P=0.203$)与预后无关。将单因素分析显示与预后有关的因素纳入 COX 模型进行多因素分析,结果显示以上因素均对患者预后无显著影响。提示不同移植方式并非影响 SAA 患者的独立预后因素。

讨 论

HSCT 是治愈 SAA 的重要手段,其中 MSD-HSCT 的疗效显著,预期 5 年 OS 率约为 80%^[2-3]。近年来,随着 HLA 配型技术的发展、预处理方案的改进以及移植后支持治疗的加强,不少研究发现 Haplo-HSCT 和 UD-HSCT 的疗效与 MSD-HSCT 无明显差异^[4-6]。本研究结果与此类似,MSD-HSCT、Haplo-HSCT 和 UD-HSCT 三种移植方式,无论在造血重建情况(中性粒细胞植入和血小板植入)还是 5 年预期 OS 率方面比较差异均无统计学意义。

相比较而言,目前大部分学者认为,UCB-HSCT 治疗 SAA 的疗效并不理想,治疗失败率较高,欧洲和日本学者报道 UCB-HSCT 治疗 SAA 的 2 年 OS 率仅为 40%^[7]和 42%^[8]。本组 UCB-HSCT 患者回输 CD34⁺细胞数为 $2.0(0.2 \sim 5.2) \times 10^5/kg$,明显少于 MSD-HSCT、Haplo-HSCT 和 UD-HSCT 3 种移植方式。有报道提出 UCB-HSCT 中 CD34⁺细胞回输量应为 $(0.2 \sim 16.7) \times 10^5/kg$ ^[9],脐血移植中 CD34⁺细胞计数与造血重建无关,但回输 CD34⁺细胞数 $>1.2 \times 10^5/kg$ 的患者无病生存期较长。我们的研究中,UCB-HSCT 回输的 CD34⁺细胞数与目前报道的量相当^[9-10],因此脐血回输 CD34⁺细胞数对 UCB-HSCT 造血重建的影响较小。本研究中 UCB-HSCT 中性粒细胞植入时间[19(18~29)d]和血小板植入时间[32(24~70)d]与文献[10-13]结果一致,均明显延迟于

表 1 不同方式异基因造血干细胞移植(HSCT)治疗重型再生障碍性贫血患者的造血重建及生存情况[M(范围)]

| 组别 | 例数 | 回输 CD34 ⁺ 细胞 计数($\times 10^6/kg$) | 中性粒细胞植入情况 | | 血小板植入情况 | | 生存情况 | |
|------------|----|---|-----------|--------|-----------|--------|-----------------|---------------|
| | | | 植入时间(d) | 植入率(%) | 植入时间(d) | 植入率(%) | 生存时间(月) | 5 年预期 OS 率(%) |
| MSD-HSCT | 27 | 3.40(1.70~10.60) | 11(8~25) | 100.0 | 14(10~80) | 88.9 | 23.0(0.4~79.0) | 77.8 |
| Haplo-HSCT | 21 | 4.15(1.54~7.25) | 12(9~26) | 100.0 | 19(13~36) | 90.5 | 18.3(1.4~40.9) | 81.0 |
| UD-HSCT | 8 | 5.39(3.49~7.30) | 11(8~14) | 100.0 | 14(9~39) | 100.0 | 32.9(22.4~40.7) | 100.0 |
| UCB-HSCT | 7 | 0.20(0.02~0.52) | 19(18~29) | 42.0 | 32(24~70) | 42.0 | 28.5(16.7~42.3) | 100.0 |

注:MSD-HSCT:HLA 相合同胞 HSCT;Haplo-HSCT:亲缘半相合 HSCT;UD-HSCT:无关供者 HSCT;UCB-HSCT:脐血 HSCT;aGVHD:急性移植物抗宿主病;OS:总生存

其他移植类型。此结果可能反映脐血干细胞进入分化的再程序化过程存在问题^[14]。Yoshimi等^[8]报道了31例行UCB-HSCT的SAA患者,其中性粒细胞和小板的植入率分别为54.8%和72.2%。而本研究中UCB-HSCT造血重建率明显低于其他移植方式及文献^[8]的研究结果,这可能与我中心UCB-HSCT例数较少以及预处理方案差异有关。目前对于非恶性血液病患者UCB-HSCT,常用减低强度预处理方案。并且由于ATG半衰期长,UCB-HSCT中应用ATG可能会延迟免疫重建、降低植入率^[15]。因此是否在预处理中加入ATG尚有争议,有待于多中心随机临床对照研究。

值得一提的是,虽然7例UCB-HSCT中有4例造血重建失败,但这4例患者在一段时间之后均出现自体造血恢复,并且能够长期存活。这提示UCB-HSCT治疗SAA即使在未植入的情况下仍能获得造血重建,因此脐血可能具有促进受者自体造血恢复的作用。单因素及多因素分析证实不同移植方式并非SAA患者预后的影响因素。目前已经证实脐血中含有大量造血干细胞及丰富的间充质干细胞^[16],与骨髓相比,脐血干细胞的自我更新能力、扩增潜能更强^[17],在SAA骨髓衰竭的情况下,脐血干细胞及间充质干细胞可能起到了支持作用,改善造血微环境,促进自体造血恢复,这还有待大量研究进行证实。

综上所述,HSCT是治疗SAA的有效手段,MSD-HSCT、Haplo-HSCT和UD-HSCT 3种移植方式,无论在造血重建还是预后方面差异均无统计学意义。UCB-HSCT虽然造血重建率明显低于其余3种移植方式,但总体预后无明显差异,因此对于无HLA相合同胞供者的SAA患者,也可以选择与MSD-HSCT疗效相当的Haplo-HSCT、UD-HSCT以及UCB-HSCT作为替代治疗。

参考文献

- [1] Viollier R, Passweg J, Gregor M, et al. Quality-adjusted survival analysis shows differences in outcome after immunosuppression or bone marrow transplantation in aplastic anemia [J]. *Ann Hematol*, 2005, 84(1): 47-55.
- [2] Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens [J]. *Blood*, 2007, 109(10): 4582-4585.
- [3] Aljurf M, Al-Zahrani H, Van Lint MT, et al. Standard treatment of acquired SAA in adult patients 18-40 years old with an HLA-identical sibling donor [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(2): 178-179.
- [4] Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, et al. Comparison of matched-sibling donor BMT and unrelated donor BMT in children and adolescent with acquired severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 4(10): 1508-1513.
- [5] Xu LP, Liu KY, Liu DH, et al. A novel protocol for haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(12): 1507-1512.
- [6] 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.
- [7] MacMillan ML, Walters MC, Gluckman E. Transplant outcomes in bone marrow failure syndromes and hemoglobinopathies [J]. *Semin Hematol*, 2010, 47(1): 37-45.
- [8] Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(9): 1057-1063.
- [9] Hows JM. Status of umbilical cord blood transplantation in the year 2001 [J]. *J Clin Pathol*, 2001, 54(6): 428-434.
- [10] 毛平, 王顺清, 王汉平, 等. 非清髓性脐血移植治疗成人重型再生障碍性贫血 [J]. *中华器官移植杂志*, 2003, 24(6): 370-372.
- [11] Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, et al. Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2001, 98(8): 2332-2338.
- [12] Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al. A clinical comparison of unrelated cord blood transplantation and unrelated bone marrow transplantation for adult patients with acute leukaemia in complete remission [J]. *Br J Haematol*, 2002, 118(1): 140-143.
- [13] Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(22): 2276-85.
- [14] Frassoni F, Podesta M, Maccario R, et al. Cord blood transplantation provides better reconstitution of hematopoietic reservoir compared with bone marrow transplantation [J]. *Blood*, 2003, 102(3): 1138-1141.
- [15] Mohty M, Gaugler B. Advances in umbilical cord transplantation: the role of thymoglobulin/ATG in cord blood transplantation [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2010, 23(2): 275-282.
- [16] Bojanić I, Golubić Cepulić B. [Umbilical cord blood as a source of stem cells] [J]. *Acta Med Croatica*, 2006, 60(3): 215-225.
- [17] Ballen K. Challenges in umbilical cord blood stem cell banking for stem cell reviews and reports [J]. *Stem Cell Rev*, 2010, 6(1): 8-14.

(收稿日期:2015-04-19)

(本文编辑:刘爽)