

造血干细胞移植患者的免疫接种

锁盼 程翼飞 黄晓军

北京大学人民医院血液病研究所 100044

通信作者:黄晓军, Email: xjhrm@medmail.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.018

Vaccination of hematopoietic stem cell transplantation patients

Suo Pan, Cheng Yifei, Huang Xiaojun

Peking University Institute of Hematology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Huang Xiaojun, Email: xjhrm@medmail.com.cn

随着造血干细胞移植(HSCT)技术的进步,越来越多的患者回归家庭和社会,减少这类患者的重症感染是提高总体生存率的关键之一^[1-3]。疫苗接种是最有效、经济的公共健康预防措施,可使许多传染病的发病率大幅度降低。以往研究表明,患者在患病前接种过疫苗的抗体滴度在自体或异基因HSCT后是下降的(例如破伤风、脊髓灰质炎、麻疹、腮腺炎及风疹)^[4-5]。在免疫重建不完全时,HSCT患者感染此类疾病的风险更高,故需重新接种疫苗。此外,计划内疫苗接种未完成的患儿如何接种疫苗也需要进一步研究。美国HSCT中心、欧洲骨髓移植工作组(EBMT)和美国感染疾病中心相继发表了HSCT患者疫苗接种指南^[6-9]。但上述指南并未对移植后疫苗接种的时机、安全性及有效性等问题给出确切的推荐,是否适用于所有类型移植(特别是单倍型移植)也有待进一步研究。此外,对于不同年龄、不同原发疾病及使用不同免疫抑制剂的患者,相关指南中缺乏疫苗接种剂量调整的说明。

一、HSCT后开始疫苗接种的时间

HSCT患者在免疫完全重建前接种疫苗仍然面临风险。影响免疫重建的因素包括患者原发病类型、预处理方案的强弱、造血干细胞来源(骨髓/外周干细胞/脐血)、供者类型(同胞全相合/非血缘/单倍型)、移植抗宿主病(GVHD)以及免疫抑制剂使用时间等^[10]。免疫抑制剂疗程差异(特别是原发性免疫缺陷病患者)、中/重度GVHD的影响以及体外去T或去B细胞治疗方案的应用使得每个患者免疫重建的时间并不一致。为了能利用疫苗建立一种有潜力的、临床相关的免疫反应,移植后必须至少重建B细胞和T细胞的部分免疫功能。B细胞计数在HSCT后第1~2个月是降低的,在3~12个月逐渐恢复,在移植后1年新产生的B细胞存在抗原特异性反应的功能缺陷。移植后IgA的水平反映B细胞抗体转换的功能,而不受静脉丙种球蛋白(IVIG)治疗的影响,可以评估体液免疫恢复情况^[11]。在移植后接受利妥昔单抗治疗的患者,B细胞恢复往往延迟到末次使用的6个月后^[8,11]。T细胞计数在移植后最初的1~3个月是降低的,

CD4⁺细胞数在前3个月一般 $<0.2 \times 10^9/L$,此外T细胞恢复受移植时受者年龄、移植植物是否去T细胞、是否有慢性GVHD等因素影响,恢复差异大。一般年龄 <18 岁并且没有慢性GVHD,在移植后6~9个月CD4⁺细胞一般 $>0.2 \times 10^9/L$,有慢性GVHD的成人可能需要2年才能达到CD4⁺细胞 $>0.2 \times 10^9/L$ ^[7,11]。因为以上原因,一些机构延迟疫苗注射直到外周血CD4⁺细胞 $>2 \times 10^8/L$ 、CD19⁺细胞 $>2 \times 10^7/L$ 。移植后患者在应用氮杂胞苷、来那度胺、利妥昔单抗等药物时,应避免疫苗接种(流感疫苗除外)。若患者有轻度慢性GVHD或使用酪氨酸激酶抑制剂,仍倾向于予以疫苗接种^[11]。脐血干细胞移植、单倍型移植患者的疫苗接种资料很有限。目前指南一致推荐在移植后3~6个月开始疫苗接种,但缺乏前瞻性研究数据支持。接种前需要评估患者的免疫功能恢复情况,如果有不利因素,可将疫苗注射推迟至移植后1年(流感疫苗除外)。这主要是考虑到疫苗起效需要固有免疫的部分重建。

原发免疫缺陷患者HSCT后B细胞免疫重建与其他患者不同,疫苗接种需推迟到有足够证据证明B细胞功能完全恢复。除了流感疫苗,原发性免疫缺陷病患者至少在移植后1年并且满足以下3个标准才能考虑接种其他疫苗^[11]:(1)患者近6个月没有感染,近3个月不需要IVIG替代治疗。(2)计划脱离IVIG替代治疗期间,流感病毒、呼吸道合胞病毒、人间质肺炎病毒、副流感病毒的社区流行率很低。(3)满足以下实验室指标:①在标准剂量IVIG治疗中,低谷期的IgG >6000 mg/L(反映B细胞重建产生IgG的能力);②血清IgA >60 mg/L(反映Ig类型转化的能力);③供者来源的B细胞数 $>2 \times 10^8/L$ (供者B细胞嵌合度百分比乘以B细胞总数);④供者来源的CD4⁺细胞 $>2 \times 10^8/L$ (供者CD4⁺细胞嵌合度百分比乘以CD4⁺T细胞总数)。

当以上3个标准都满足,可以开始给予第1剂量的13价肺炎球菌结合疫苗(PCV13)、b型流感嗜血杆菌(HiB)、白喉、破伤风、非细胞性百日咳混合疫苗(DTaP)和乙型肝炎病毒(HBV)疫苗接种,在6~8周给予第2剂,12周检测HiB和23价肺炎球菌疫苗抗体滴度(预期仅有PCV13抗体)、破伤

风毒素抗体、HBV表面抗体。若患者仍不需要IVIG替代治疗,可进行第3次疫苗注射。患者可继续接种流行性脑膜炎疫苗、人乳头状瘤病毒(HPV)疫苗、甲型肝炎病毒(HAV)疫苗和非活性脊髓灰质炎疫苗。如果疫苗反应不够,可恢复IVIG替代治疗,其他的疫苗将被推迟^[11]。

二、对于HSCT后患者推荐疫苗接种的解读

目前我国还没有HSCT后疫苗接种的推荐。EBMT的疫苗推荐及证据级别见表1^[7]。

1. 流感疫苗:移植后患者是流感及相关并发症的高危易感人群,流感病毒A和B感染可以非常严重并致命^[12]。在移植6个月以后,不管移植类型,都推荐注射流感疫苗^[7,9,11]。在流感暴发期间,可以在移植后3~4个月给予流感疫苗,1个月后给予第2剂。移植后儿童和成人接种流感疫苗是有区别的。年龄6个月~<9岁儿童,既往从未接种流感疫苗者需要进行2次流感疫苗接种,间隔时间大于1个月^[13]。一项针对移植后未行流感疫苗接种儿童BMT患者的研究显示,每年接种2剂流感疫苗的效果优于每年接种1次^[15]。建议对患儿家庭成员、密切接触者及医护人员进行流感疫苗接种^[7]。

2. 肺炎链球菌疫苗:肺炎链球菌感染可引起侵袭性肺炎链球菌病(IPD),以重症肺炎、血流感染和脑膜炎最为常见,好发于年龄小于5岁的儿童。HSCT患者也是高危人群,尤其是功能性脾功能减退或免疫重建不全的患者。目前常用的肺炎链球菌疫苗有7价肺炎球菌结合疫苗(PCV7)、13价肺炎球菌结合疫苗(PCV13)和23价肺炎球菌多糖疫苗(PPSV23)。PPSV23可以覆盖23种肺炎球菌血清型,但免疫原性较差,免疫功能不全的患者较难产生有效的保护性抗体和细胞免疫;PCV7、PCV13仅分别覆盖7、13种肺炎球菌血清型,但免疫功能不全患者的免疫原性较好^[16]。关于接种的时机,有研究显示在移植后3个月开始接种PCV7和移植后9个月接种的效果一致,但3个月接种组肺炎球菌滴度下降较快,因此,建议使用第4剂^[16]。目前的指南推荐移植后3~6个月开始PCV疫苗接种,3次剂量,间隔1至2个月,在

最后1剂PCV13接种6~12个月后,可给予1剂PPSV23(覆盖更多的肺炎球菌血清型)^[7,9]。合并慢性GVHD的患者,建议给予第4剂PCV13,因为PCV13疫苗通过产生记忆B细胞诱导更好的T细胞协作和记忆反应^[7,18]。

3. HAV和HBV疫苗:由于免疫抑制及经常输血,HSCT患者HBV的感染风险增加^[19]。大多数移植后患者缺乏HBV保护性抗体。因此移植后HBV血清学阴性患者或仅抗HBe抗体阳性的患者需重新接种疫苗^[20-21]。目前指南建议移植后患者至少移植后6~12个月以后,停用所有免疫抑制剂6个月以后才能接种HBV疫苗,并且需评估患者的免疫重建的情况(CD4⁺细胞>2×10⁸/L,IgG>5g/L,足够的体外T细胞反应)。移植后过早接种,可能不能产生有效的免疫反应。乙型肝炎疫苗一般需要接种3剂,剂量和年龄相关^[7,9]。

HAV感染可能很严重,持续时间很长,特别是在大龄儿童、青少年和成年人中。对于移植后血清学阴性的患者,目前指南建议至少移植6~12个月后给予2剂疫苗注射^[7,9]。

4. B型流感嗜血杆菌结合疫苗:B型流感嗜血杆菌感染是5岁以下儿童细菌性脑膜炎主要的病因之一^[9]。因儿童产生抗多糖荚膜的抗体少,调理作用受损,所以易感。此外B细胞缺陷的患者对于胞内细菌(B型流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟氏菌、肺炎链球菌)易感。无脾或功能性无脾的移植后患者由于慢性GVHD也易感^[18]。HSCT后早期接种该疫苗不能产生有效免疫反应,指南推荐在移植6~12个月后接种B型流感嗜血杆菌结合疫苗,每月1剂,共3剂^[7,9]。

5. 流行性脑脊髓膜炎疫苗:脑膜炎球菌偶尔在HSCT后患者引起严重感染,目前脑膜炎球菌结合疫苗(MCV4)或传统的多糖疫苗(MPSV4)可以提供四价脑膜炎球菌血清群A、C、W、Y免疫保护(C、W、Y在美国占70%)。流行性脑脊髓膜炎疫苗接种的主要重点群体是婴儿、青少年和65岁以上人群,其中60%的病例归因于血清群Y。建议所有年龄大于9个月的移植后6个月患者接种2剂T依赖性四价结合疫苗(MCV4)而不是多糖疫苗(MPSV4),因为结合疫苗免疫原性更强,可刺激长寿命记忆B细胞^[7,22]。疫苗咨询委员会

表1 欧洲骨髓移植协作组(EBMT)关于造血干细胞移植后疫苗接种的推荐

疫苗	推荐使用级别	移植后开始接种时间(月)	注射次数
肺炎球菌结合疫苗(PCV)	B I	3~6	3~4
灭活流感疫苗	A II	4~6	1~2
百白破联合疫苗	白喉破伤风B II 百日咳C III	6~12	3
B型流感嗜血杆菌疫苗	B II	6~12	3
脑膜炎球菌结合疫苗	B II	6~12	1
灭活脊髓灰质炎疫苗	B II	6~12	3
重组乙型肝炎疫苗	B II	6~12	3
麻疹腮腺炎疫苗	麻疹:所有儿童和血清学阴性的成人B II 腮腺炎:C III 风疹B III E III(不推荐:移植后24个月内、活动性GVHD、有免疫抑制治疗)	24	1~2

(ACIP)推荐无脾、免疫缺陷病(如慢性GVHD)或具有工作场所易感性的大于25岁的患者使用该疫苗^[9]。

6. 百日破疫苗:在长期的随访中,大多数HSCT患者会失去对破伤风毒素、白喉毒素的免疫力^[5]。破伤风是一种少见但致命的可预防疾病。尽管白喉基本上已被彻底消除,但是很多国家也出现过散发病例。百日咳疫情在群体免疫力下降的国家中普遍存在^[23]。目前百日破疫苗分为吸附无细胞百日破疫苗(DtaP)和吸附百日破联合疫苗(Tdap)。相关指南推荐移植后6~12个月可以接种DtaP,不管年龄多大,可以使用3剂DtaP^[7-9]。对于年龄大于7岁移植后患者,没有数据支持DtaP比Tdap更安全、有效^[24]。

7. 麻疹、风疹、腮腺炎疫苗:麻疹是一种高度传染性的空气呼吸道疾病,在疫苗应用前每年造成全球260万人死亡。腮腺炎并发症在成人中可能比儿童更严重,可引起病毒性脑膜炎、睾丸炎、卵巢炎、乳腺炎和耳聋。风疹并发症包括多关节炎、脑炎、血小板减少和潜在的先天性风疹综合征。一般认为移植后大于2年、停用所有免疫抑制剂超过1年、停用IVIG超过8个月的患者,可考虑给予减毒麻疹腮腺疫苗^[6,25]。儿童一般接种2剂麻疹腮腺疫苗(间隔1个月),未接种疫苗的成人接种1剂^[6-9]。

8. 水痘疫苗:水痘疫苗接种仅推荐适用于既往未患水痘或未接种过水痘疫苗的水痘-带状疱疹病毒(VZV)血清抗体阴性的患者。HSCT不能消除潜伏在感觉神经节中的VZV,潜伏的VZV被认为是持续的抗原刺激,从而不需要再次接种疫苗^[26]。目前推荐移植后大于2年、停用所有免疫抑制剂超过1年、停用IVIG超过8个月的患者,可考虑给予减毒水痘疫苗接种,第2剂一般与第1剂间隔至少1个月^[6-9]。

由于各种原因,HSCT患者的疫苗接种在许多移植中心一直未能开展,相关病例资料较少。疫苗接种在HSCT后免疫重建中有重要作用,应结合患者的临床和免疫重建情况,指导患者选择合适的疫苗接种。

参考文献

- [1] Socié G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2003, 101(9):3373-3385. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2231.
- [2] Björklund A, Aschan J, Labopin M, et al. Risk factors for fatal infectious complications developing late after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 40(11): 1055-1062.
- [3] 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.
- [4] Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarström V, et al. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Blood*, 1994, 84(2):657-663.
- [5] Li Volti S, Mauro L, Di Gregorio F, et al. Immune status and immune response to diphtheria-tetanus and polio vaccines in allogeneic bone marrow-transplanted thalassemic patients [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1994, 14(2):225-227.
- [6] Ljungman P, Engelhard D, de la Cámara R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35(8):737-746. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704870.
- [7] Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 44(8):521-526. DOI: 10.1038/bmt.2009.263.
- [8] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(10): 1143-1238. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.
- [9] Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(3):309-318. DOI: 10.1093/cid/cit816.
- [10] Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update [J]. *Blood*, 2010, 115(19):3861-3868. DOI: 10.1182/blood-2009-12-234096.
- [11] Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients [J]. *Blood*, 2016, 127(23):2824-2832. DOI: 10.1182/blood-2015-12-550475.
- [12] Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, et al. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(9):1300-1306. DOI: 10.1086/425004.
- [13] Ljungman P, Avetisyan G. Influenza vaccination in hematopoietic SCT recipients [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(10): 637-641. DOI: 10.1038/bmt.2008.264.
- [14] Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, et al. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36(10):897-900. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705159.
- [15] Karras NA, Weeres M, Sessions W, et al. A randomized trial of one versus two doses of influenza vaccine after allogeneic transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(1): 109-116. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.015.
- [16] Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(10):1392-1401. DOI: 10.1086/598324.
- [17] Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥ 2 years: an open-label study [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(3):313-323. DOI: 10.1093/cid/civ287.
- [18] Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, et al. Vaccination of allogeneic

- haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD [J]. *Vaccine*, 2011, 29 (16):2825- 2833. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.02.018.
- [19] Idilman R, Ustün C, Karayalçın S, et al. Hepatitis B virus vaccination of recipients and donors of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2003, 17(5):438-443.
- [20] Idilman R, Arat M. Evaluation and management of hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplantation: before and after transplantation [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011, 9(8):641-652. DOI: 10.1586/eri.11.79.
- [21] Jaffe D, Papadopoulos EB, Young JW, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine (rHBV) in recipients of unrelated or related allogeneic hematopoietic cell (HC) transplants [J]. *Blood*, 2006, 108(7): 2470-2475. DOI: 10.1182/blood-2006-04-006981.
- [22] Mahler MB, Taur Y, Jean R, et al. Safety and immunogenicity of the tetravalent protein- conjugated meningococcal vaccine (MCV4) in recipients of related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18 (1): 145- 149. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.07.027.
- [23] Hewlett EL, Edwards KM. Pertussis not just for kids [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (12):1215- 1222. DOI: 10.1056/NEJMc-p041025.
- [24] Choi JH, Choo EJ, Huh A, et al. Immunogenicity and safety of diphtheria- tetanus vaccine in adults [J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(12):1727-1732. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.12.1727.
- [25] Machado CM, de Souza VA, Sumita LM, et al. Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35 (8):787- 791. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704878.
- [26] Kussmaul SC, Horn BN, Dvorak CC, et al. Safety of the live, attenuated varicella vaccine in pediatric recipients of hematopoietic SCTs [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45 (11):1602-1606. DOI: 10.1038/bmt.2010.31.

(收稿日期:2018-09-07)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

2019年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D葡聚糖检测 G试验	

本刊编辑部