

# 低剂量抗胸腺细胞球蛋白在供、受者年龄均 $\geq 40$ 岁恶性血液病同胞相合外周血干细胞移植中的应用

梁晨 姜尔烈 姚剑峰 马巧玲 翟卫华 庞爱明 黄勇 魏嘉璘 冯四洲 韩明哲

**【摘要】** 目的 探讨在供、受者年龄均 $\geq 40$ 岁同胞相合外周血干细胞移植(MSD-PBSCT)移植抗宿主病(GVHD)预防方案中增加低剂量抗胸腺细胞球蛋白(ATG)的效果。方法 回顾性分析2013年3月至2017年4月行MSD-PBSCT且供、受者年龄均 $\geq 40$ 岁恶性血液病患者的临床资料。43例患者在常规急性GVHD预防方案(环孢素A或他克莫司联合短疗程甲氨蝶呤)中加入ATG  $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ (ATG组),55例患者应用常规GVHD预防方案(对照组)。结果 ①ATG组中性粒细胞植入中位时间短于对照组[13(11~17)d对14(12~24)d,  $P=0.001$ ],血小板植入中位时间差异无统计学意义[14(11~43)d对15(11~42)d,  $P=0.071$ ]。②ATG组+100 d内急性GVHD累积发生率低于对照组[25.6%(95%CI 13.7%~39.3%)对49.1%(95%CI 35.2%~61.6%),  $P=0.018$ ], II~IV度急性GVHD、慢性GVHD发生率差异无统计学意义[18.6%(95%CI 8.6%~31.5%)对23.6%(95%CI 13.4%~35.6%),  $P=0.509$ ;49.6%(95%CI 31.6%~65.3%)对56.4%(95%CI 41.4%~69.0%),  $P=0.221$ ]。③ATG组与对照组移植后1年巨细胞病毒血症累积发生率差异无统计学意义[21.1%(95%CI 10.3%~34.5%)对31.1%(95%CI 18.8%~44.2%),  $P=0.429$ ]。④ATG组及对照组移植后2年累积复发率[24.0%(95%CI 11.5%~38.9%)对24.0%(95%CI 12.1%~38.2%),  $P=0.608$ ]、非复发死亡率[10.2%(95%CI 3.1%~22.1%)对21.6%(95%CI 9.4%~37.0%),  $P=0.411$ ]及无病生存率[65.8%(95%CI 50.3%~81.3%)对54.4%(95%CI 37.7%~71.1%),  $P=0.955$ ]差异均无统计学意义,但ATG组移植后2年总生存率优于对照组[83.8%(95%CI 71.8%~90.0%)对58.0%(95%CI 42.2%~73.9%),  $P=0.019$ ]。结论 对于年龄较大的MSD-PBSCT患者,在常规GVHD预防方案基础上加入低剂量ATG可以显著降低移植后急性GVHD发生率、改善OS率,病毒感染发生率和复发率无明显增加。

**【关键词】** 抗胸腺细胞球蛋白; 移植预处理; 同胞相合供者; 移植抗宿主病

基金项目:国家自然科学基金(81670171)

**Application of low-dose ATG for GVHD prophylaxis in patients undergoing PBSCT aged over forty years old** Liang Chen, Jiang Erlie, Yao Jianfeng, Ma Qiaoling, Zhai Weihua, Pang Aiming, Huang Yong, Wei Jialin, Feng Sizhou, Han Mingzhe. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China  
Corresponding author: Han Mingzhe, Email: cams\_mzhan@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the effectiveness of a novel GVHD prophylaxis regimen containing low-dose anti-T lymphocyte globulin (ATG) in patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) from HLA-matched sibling donors (MSD) given both the patients and donors were aged over forty years old. **Methods** From March 2013 to April 2017, 98 patients with hematologic malignancies were enrolled in the study. Standard GVHD prophylaxis consisted of the administration of cyclosporine A/ tacrolimus and a short course of methotrexate. In ATG group, 43 patients received low-dose rabbit ATG (Sanofi,  $1.5 \text{ mg/kg}$  per day for 3 consecutive days) before PBSCT. A retrospective matched-pair analysis was performed and 55 matched controls were available. The therapeutic process and clinical outcome were

retrospectively analyzed. **Results** ①Neutrophil engraftment was achieved earlier in ATG group than the control one [13(11–17)d vs 14(12–24)d,  $P = 0.001$ ]. The time to platelet engraftment was similar between the two groups [14(11–43)d vs 15(11–42)d,  $P = 0.071$ ]. ②The cumulative incidence of aGVHD was significantly lower in ATG group [25.6% (95% CI 13.7%–39.3%) vs 49.1% (95% CI 35.2%–61.6%),  $P = 0.018$ ]. The incidences of grade II–IV aGVHD [18.6% (95% CI 8.6%–31.5%) vs 23.6% (95% CI 13.4%–35.6%),  $P = 0.509$ ] and cGVHD [49.6% (95% CI 31.6%–65.3%) vs 56.4% (95% CI 41.4%–69.0%),  $P = 0.221$ ] were not significantly different between the two groups. ③The 1-year cumulative incidence of CMV viremia was similar between the two groups [21.1% (95% CI 10.3%–34.5%) vs 31.1% (95% CI 18.8%–44.2%),  $P = 0.429$ ]. ④The cumulative incidences of disease relapse [24.0% (95% CI 11.5%–38.9%) vs 24.0% (95% CI 12.1%–38.2%),  $P = 0.608$ ], non-relapse mortality [10.2% (95% CI 3.1%–22.1%) vs 21.6% (95% CI 9.4%–37.0%),  $P = 0.411$ ] and DFS [65.8% (95% CI 50.3%–81.3%) vs 54.4% (95% CI 37.7%–71.1%),  $P = 0.955$ ] were comparable between the two groups. 2-year overall survival (OS) was significantly better in ATG group than the control one [83.8% (95% CI 71.8%–90.0%) vs 58.0% (95% CI 42.2%–73.9%),  $P = 0.019$ ]. **Conclusion** The addition of low-dose ATG decreased the incidence of aGVHD and improved OS. The incidences of viral infections and disease relapse remained to be similar between the two groups. These results suggested that elderly patients undergoing MSD-PBSCT may benefit from this low-dose ATG containing GVHD prophylaxis regimen.

**【Key words】** Antithymocyte globulin; Transplantation conditioning; Matched sibling donor; Graft vs host disease

**Fund program:** General Program of National Natural Science Foundation of China(81670171)

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)已经广泛应用于多种血液系统恶性疾病的治疗。近年来,随着移植前化疗效果的改善、移植技术的不断提高以及支持治疗手段的进步,接受allo-HSCT的患者逐年增多,患者和供者年龄也逐渐增大。供受者年龄较大、有妊娠史女性供者以及进行外周血造血干细胞移植(PBSCT)均为移植抗宿主病(GVHD)高发的危险因素<sup>[1]</sup>。近年来,我中心在供、受者年龄均 $\geq 40$ 岁的恶性血液病同胞相合供者外周血造血干细胞移植(MSD-PBSCT)GVHD预防方案中加入低剂量抗胸腺细胞球蛋白(ATG),获得较好的临床疗效,报告如下。

## 病例与方法

1. 病例:本回顾性研究纳入2013年3月至2017年4月在我院移植中心进行MSD-PBSCT且供、受者年龄均 $\geq 40$ 岁恶性血液病患者98例。43例患者在常规GVHD预防方案(环孢素A或他克莫司联合短疗程甲氨蝶呤)中加入低剂量ATG( $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ )(ATG组),55例患者应用常规GVHD预防方案(对照组)。两组患者临床特征差异无统计学意义(表1)。

2. 预处理及GVHD的防治:所有患者均接受骨髓性预处理方案。急性髓系白血病(AML)及骨髓增生异常综合征患者采用白消安(Bu)+氟达拉滨(Flu)+阿糖胞苷(Ara-C)/伊达比星+环磷酰胺(Cy) $\pm$ 地西他滨的预处理方案:Bu  $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ ,

Flu  $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ , Ara-C  $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ , 伊达比星  $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ , Cy  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$ , 地西他滨  $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$ 。急性淋巴细胞白血病患者采用全身放疗(TBI)+Flu+Ara-C+Cy的预处理方案:TBI 10 Gy(肺 $< 7 \text{ Gy}$ ), Flu  $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ , Ara-C  $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ , Cy  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$ 。

采用环孢素A(CsA)或他克莫司+短程甲氨蝶呤(MTX)方案预防GVHD。ATG组预处理方案中加入法国赛诺公司ATG(即复宁) $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ (预处理前4~2 d)。当出现II~IV度急性GVHD(aGVHD)时,以甲泼尼龙(总量 $1 \sim 2 \text{ mg/kg}$ )作为一线治疗,无效者以抗CD25单克隆抗体或间充质干细胞进行二线治疗。

3. 干细胞动员、采集及回输:采用重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF) $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续动员供者干细胞,第5天采用血细胞分离机采集外周血造血干细胞,单个核细胞总数和CD34<sup>+</sup>细胞数均未达目标值者于第6天再次采集。两组回输单个核细胞和CD34<sup>+</sup>细胞数差异无统计学意义(表1)。

4. 观察指标及随访:随访截止至2017年8月31日。随访方式包括住院、门诊、电话及电子邮件。观察指标包括造血重建、aGVHD、慢性GVHD(cGVHD)、巨细胞病毒(CMV)及EB病毒(EBV)血症、总生存(OS)、无病生存(DFS)、复发及非复发死亡(NRM)。采用定量多聚酶链反应(PCR)检测CMV-DNA及EBV-DNA,连续2次CMV-DNA $> 1 \times 10^6$ 拷贝/L诊断为CMV血症,连续2次EBV-DNA $>$

表1 供、受者年龄均≥40岁同胞相合外周血干细胞移植患者基本临床特征

临床特征	ATG组(43例)	对照组(55例)	统计量	P值
性别				
患者(例,男/女)	25/18	23/22	0.438( $\chi^2$ 值)	0.508
供者(例,男/女)	24/19	22/23	0.423( $\chi^2$ 值)	0.516
女供男/其他(例)	15/28	16/39	0.374( $\chi^2$ 值)	0.541
年龄[岁,M(范围)]				
患者	46(41~58)	46(40~57)	-1.038(z值)	0.299
供者	47(40~64)	46(40~60)	-1.474(z值)	0.140
原发病(例)			0.812( $\chi^2$ 值)	0.367
AML/sAML	21	31		
CR <sub>1</sub> 期	13	20		
CR <sub>2</sub> 期	3	2		
NR期	5	9		
ALL	8	8		
MDS	8	14		
RCMD	2	4		
RAEB-1	1	3		
RAEB-2	5	7		
其他	6	2		
回输MNC( $\times 10^8$ /kg)	8.00(5.01~13.60)	8.78(5.22~13.66)	-1.469(z值)	0.142
回输CD34 <sup>+</sup> 细胞( $\times 10^6$ /kg)	2.63(1.37~7.00)	2.52(1.81~3.67)	-1.189(z值)	0.235

注:AML:急性髓系白血病;sAML:继发性急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;RCMD:难治性贫血细胞减少伴多系发育异常;RAEB:难治性贫血伴原始细胞增多;MNC:单个核细胞;CR<sub>1</sub>、CR<sub>2</sub>分别为第1、2次完全缓解;NR:未缓解

1×10<sup>6</sup>拷贝/L诊断为EBV血症。有病原学及脏器功能损害组织学证据者诊断为CMV病。OS时间:从造血干细胞回输至患者死亡或随访截止日期。DFS时间:从造血干细胞回输至复发、死亡或随访截止日期。移植相关死亡(TRM):移植后与移植相关的死亡事件。

5. 统计学处理:采用SPSS 19.0软件及R软件完成数据分析。两组样本率的比较采用 $\chi^2$ 检验,患者临床特征的比较采用Mann-Whitney U检验,OS率及DFS率的分析采用Kaplan-Meier法,组间比较采用Log-rank检验。复发率及NRM率的估计应用累积发生率函数,以复发和NRM作为竞争风险。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 造血重建情况:所有患者均获得中性粒细胞植入(ANC $\geq 0.5 \times 10^9$ /L连续3 d),ATG组中性粒细胞植入中位时间短于对照组[13(11~17)d对14(12~24)d, $P = 0.001$ ]。ATG组及对照组各有1例患者未获得血小板植入(PLT $\geq 20 \times 10^9$ /L连续7 d且脱离血小板输注),ATG组、对照组血小板植入中位时间差异无统计学意义[14(11~43)d对15(11~42)d, $P =$

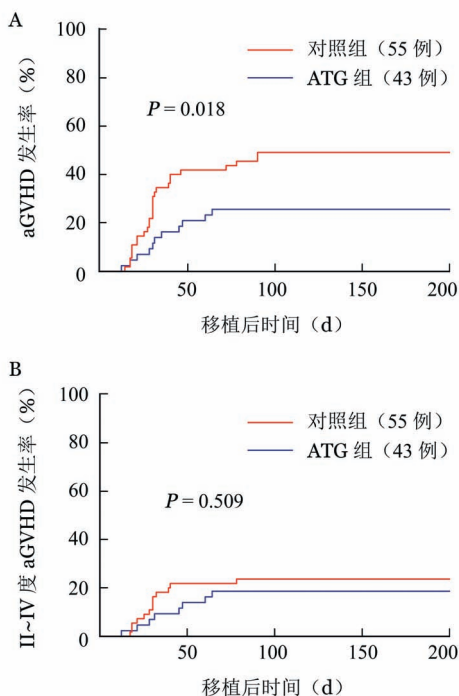
0.071)]。

2. GVHD发生情况:ATG组11例(25.58%)患者发生aGVHD(I度3例,II~IV度8例),对照组26例(47.27%)患者发生aGVHD(I度14例,II~IV度12例)。ATG组+100 d内aGVHD累积发生率低于对照组[25.6%(95% CI 13.7%~39.3%)对49.1%(95% CI 35.2%~61.6%)], $P = 0.018$ (图1A),但II~IV度aGVHD发生率两组间差异无统计学意义[18.6%(95% CI 8.6%~31.5%)对23.6%(95% CI 13.4%~35.6%)], $P = 0.509$ (图1B)。ATG组18例患者发生cGVHD(广泛型3例),对照组29例患者发生cGVHD(广泛型7例),两组cGVHD、广泛型cGVHD累积发生率差异均无统计学意义[49.6%(95% CI 31.6%~65.3%)对56.4%(95% CI 41.4%~69.0%)], $P = 0.221$ ;7.9%(95% CI 2.0%~19.3%)对13.3%(95% CI 5.7%~24.0%)], $P = 0.330$ (图2)。

3. 病毒感染:两组患者均未出现CMV病。ATG组、对照组移植后1年CMV血症累积发生率差异无统计学意义[21.1%(95% CI 10.3%~34.5%)对31.1%(95% CI 18.8%~44.2%)], $P = 0.429$ (图3)。ATG组、对照组分别有4、5例患者出现EBV血症。在随访期间,未发生与EBV感染相关的淋巴细胞增

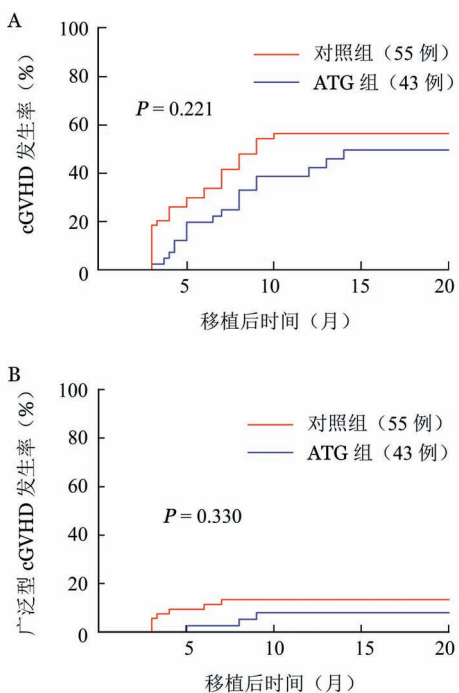
殖性疾病。

4. 生存及预后: 两组患者的中位随访时间分别



A: aGVHD 累积发生率; B: II~IV 度 aGVHD 累积发生率

图1 含低剂量抗胸腺细胞球蛋白(ATG)预处理方案对供、受者年龄 $\geq 40$ 岁同胞相合外周血干细胞移植患者急性移植物抗宿主病(aGVHD)发生率的影响



A: cGVHD 累积发生率; B: 广泛型 cGVHD 累积发生率

图2 含低剂量抗胸腺细胞球蛋白(ATG)预处理方案对供、受者年龄 $\geq 40$ 岁同胞相合外周血干细胞移植慢性移植物抗宿主病(cGVHD)发生率的影响

为 19.4(2.7~53.8)、12.2(1.3~44.6)个月。ATG 组所有患者均未出现 ATG 相关严重并发症及不良反应。至随访结束,73 例患者存活。ATG 组死亡 6 例,其中 2 例死于复发,1 例死于重度 aGVHD,另外 3 例死于感染(肺感染合并脑出血、重症肺感染合并呼吸衰竭、重症肺感染合并严重心功能不全各 1 例)。对照组死亡 19 例,其中 10 例死于复发,2 例死于重度 aGVHD 合并感染,1 例死于 cGVHD 导致的多脏器功能衰竭,6 例死于严重肺感染及多脏器功能衰竭。

ATG 组、对照组各有 11 例患者复发,2 年累积复发率差异无统计学意义[24.0% (95% CI 11.5% ~ 38.9%)对 24.0% (95% CI 12.1% ~ 38.2%),  $P = 0.608$ ] (图 4)。ATG 组及对照组比较,2 年 NRM 差异无统计学意义[10.2% (95% CI 3.1% ~ 22.1%)对 21.6% (95% CI 9.4% ~ 37.0%),  $P = 0.411$ ] (图 5),DFS 率差异亦无统计学意义[65.8% (95% CI 50.3% ~ 81.3%)对 54.4% (95% CI 37.7% ~ 71.1%),  $P = 0.955$ ] (图 6A)。ATG 组患者 2 年 OS 率优于对照组[83.8% (95% CI 71.8% ~ 90.0%)对 58.0% (95% CI 42.2% ~ 73.9%),  $P = 0.019$ ] (图 6B)。

ATG 组中位复发时间为 9.0(3.0~35.0)个月,11

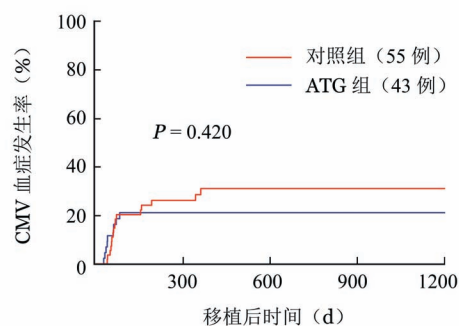


图3 含低剂量抗胸腺细胞球蛋白(ATG)预处理方案对供、受者年龄 $\geq 40$ 岁同胞相合外周血干细胞移植巨细胞病毒(CMV)血症发生率的影响

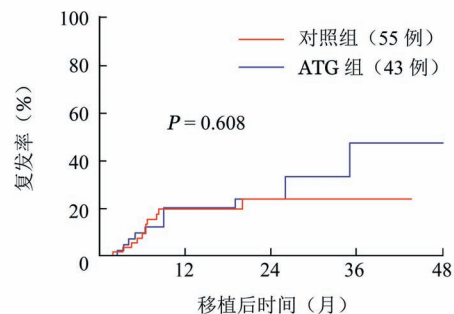


图4 含低剂量抗胸腺细胞球蛋白(ATG)预处理方案对供、受者年龄 $\geq 40$ 岁同胞相合外周血干细胞移植复发率的影响

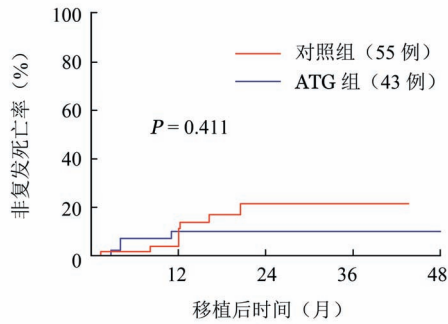


图 5 含低剂量抗胸腺细胞球蛋白(ATG)预处理方案对供、受者年龄≥40岁同胞相合外周血干细胞移植非复发死亡率的影响

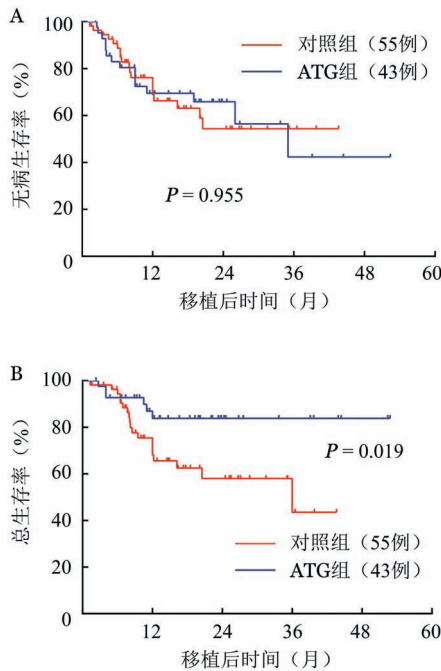


图 6 含低剂量抗胸腺细胞球蛋白(ATG)预处理方案对供、受者年龄≥40岁同胞相合外周血干细胞移植无病生存率(A)和总生存率(B)的影响

例患者中死亡 2 例, 9 例存活; 存活患者中 2 例为分子生物学复发(诊断 Ph<sup>+</sup> ALL), 经酪氨酸激酶抑制剂或减停免疫抑制剂等治疗后再次达到分子生物学完全缓解; 另有 2 例为髓外复发, 骨髓微小残留病(MRD)检测阴性, 复发时间分别为移植后 35、26 个月, 经放疗等治疗后好转; 另 5 例为血液学复发, 治疗后均获得再次完全缓解。对照组中位复发时间为 6.5 (1.9 ~ 20.0) 个月, 11 例患者中死亡 10 例, 均为血液学复发, 且复发时间较早(移植后 7 个月内复发 7 例), 治疗反应差。

### 讨 论

在接受 MSD-PBSCT 治疗的患者中, 在相同疾

病状态、预处理强度及 GVHD 预防方案下, aGVHD 及 cGVHD 发生率随着供、受者年龄增大而逐渐增高<sup>[1-2]</sup>。在同胞相合骨髓移植中, 40 岁以上患者 II ~ IV、III/IV 度 aGVHD 发生率均高于年轻患者<sup>[3]</sup>, 而 II 度以上 aGVHD 病史又是 cGVHD 的高发因素<sup>[2]</sup>。基于上述研究结果, 我中心在供、受者年龄均 ≥ 40 岁的 MSD-PBSCT 中, 在常规 GVHD 预防方案基础上加入低剂量 ATG, 以期降低移植后 GVHD 发生率。

ATG 是一种选择性作用于 T 淋巴细胞的免疫抑制剂, 广泛用于 allo-HSCT 后 GVHD 的预防及治疗。ATG 通常与钙调磷酸酶抑制剂及 MTX 联合使用, 推荐剂量为即复宁 7.5 ~ 10.0 mg/kg 或德国费森尤斯公司 ATG(ATG-F) 30.0 ~ 60.0 mg/kg<sup>[4]</sup>。对于 HLA 配型相合的无关或同胞供者移植, 可以进一步降低 ATG 剂量<sup>[5]</sup>。ATG 半衰期较长, 经静脉途径给药后, 在患者体内可以存在数周, 持续抑制或杀伤移植中 T 淋巴细胞, 起到体内去除 T 淋巴细胞的作用<sup>[6]</sup>。此外, ATG 应在预处理后期(接近干细胞回输前)给药。最后一剂甚至可以在 -1 d 或 0 d(干细胞回输前)给药, 与预处理早期用药(-5 d 之前)相比, 可以更大程度地发挥其免疫抑制作用<sup>[7]</sup>。

既往对于 ATG 预防 GVHD 的研究多集中于无关供者或单倍体相合造血干细胞移植<sup>[8]</sup>, 并获得了肯定的疗效<sup>[9-10]</sup>。但 ATG 的使用往往和造血重建延迟、高感染发生率、高疾病复发率以及移植后淋巴细胞增殖性疾病的发生相关<sup>[11-13]</sup>。由于各研究中心所采用的 ATG 种类和剂量不一致, 因此, 其对于造血重建及复发率影响结论尚不统一。有学者认为, ATG 对于复发率的影响取决于预处理强度。采用清髓性预处理时, ATG 未增加复发率<sup>[9-10, 14]</sup>。在减低剂量预处理(RIC)移植中, ATG 的使用往往与复发率增高相关<sup>[15-17]</sup>。本组病例采用清髓性预处理, ATG 组与对照组移植后 2 年累积复发率差异无统计学意义 [24.0% (95% CI 11.5% ~ 38.9%) 对 24.0% (95% CI 12.1% ~ 38.2%),  $P = 0.608$ ]。值得注意的是, 本组病例包含部分复发/难治 AML 患者, 属于挽救性治疗, 两组患者 2 年 DFS 率分别为 65.8% (95% CI 50.3% ~ 81.3%)、54.4% (95% CI 37.7% ~ 71.1%), 疗效令人满意。另有学者推测, ATG 有直接抗白血病效应, 可以通过诱导细胞凋亡或激活补体途径导致白血病细胞死亡<sup>[6]</sup>。此外, ATG 的使用通常与感染发生相关, 尤其病毒感染的发生率增高, 减低剂量 ATG 并未增加致死性感染发生率, 而且同样可以起到减轻移植后 GVHD 的作用<sup>[12, 18]</sup>。本研究 ATG

组采用低剂量 ATG, 与对照组相比, 移植后 1 年 CMV 血症累积发生率差异无统计学意义 [21.1% (95% CI 10.3% ~ 34.5%) 对 31.1% (95% CI 18.8% ~ 44.2%),  $P=0.429$ ], 且在随访期内, 未观察到与 EBV 感染相关的淋巴细胞增殖性疾病。

近年来, 许多研究中心采取含低剂量 ATG 的预处理方案, 开展了多项前瞻性、开放、随机对照研究。Walker 等<sup>[19]</sup>开展一项入组 203 例无关供者移植的多中心 III 期临床研究, 非 ATG 组采用 CsA/他克莫司联合 MTX/霉酚酸酯 (MMF) 预防 GVHD, ATG 组在预处理中加入总剂量 4.5 mg/kg 法国赛诺菲公司 ATG; 两组患者造血重建时间、植入率、NRM 率、复发率、OS 率及严重感染发生率均无差异; ATG 组 aGVHD 累积发生率明显降低 ( $P=0.012$ ), 但 III/IV 度 aGVHD 发生率两组相似, cGVHD 发生率呈下降趋势, 但差异无统计学意义; ATG 组患者生活质量明显提高, 有更多患者在移植后 12 个月时停用免疫抑制剂 ( $P<0.001$ ), 无事件生存率明显提高 ( $P=0.003$ )。

Kröger 等<sup>[20]</sup>报道了 155 例急性白血病患者接受 MSD-PBSCT, ATG 组 (83 例) 加入低剂量 ATG-F ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ ) 治疗, 余 72 例患者采用 CsA+MTX 的 GVHD 预防方案, 累积 cGVHD 发生率为 32.2%、68.7% ( $P<0.001$ ), 广泛型 cGVHD 发生率为 7.6%、52.4% ( $P<0.001$ ); 移植后 2 年无复发生存率、OS 率、复发率、感染并发症及 aGVHD 发生率差异无统计学意义, 不良反应无增加, 无 cGVHD 的无复发生存 (GRFS) 率高于对照组 (36.6% 对 16.8%,  $P=0.005$ )。

本研究在 40 岁以上患者预处理方案中加入低剂量 ATG, 为低剂量 ATG (即复宁) 用于 MSD-PBSCT 的首次报道。其他研究者应用 ATG-F 在无关供者移植的回顾性研究中亦得到类似结论<sup>[21-24]</sup>。Binkert 等<sup>[25]</sup>回顾性分析 265 例无关供者及 40 岁以上 HLA 相合同胞供者移植病例资料, 高剂量 ATG-F 组 (60 mg/kg) 32 例, 低剂量 ATG-F 组 (35 mg/kg) 88 例, 另外 145 例患者未加用 ATG-F; II ~ IV 度 aGVHD 发生率各组间差异无统计学意义, 但两个 ATG-F 组 cGVHD 发生率均较低 ( $P=0.03$ ), 复发率无差异; 低剂量 ATG-F 的使用与患者死亡风险下降相关 ( $P=0.02$ ), 该组显示出明显的生存优势: TRM 最低 ( $P=0.05$ ), OS 率最高 ( $P=0.04$ ), GRFS 率高于较其他两组。Yu 等<sup>[5]</sup>在同胞及无关供者移植中 (HLA 配型相合或不全相合) 使用低剂量 ATG-F

( $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$ ) 预防 GVHD, aGVHD 及 cGVHD 累积发生率均明显下降, 患者生活质量显著提高, 而致死性感染、复发率及 OS 率与对照组相似。

本研究中, ATG 组患者 aGVHD 累积发生率低于对照组, 但两组 II ~ IV 度 aGVHD 和广泛型 cGVHD 发生率差异无统计学意义, 可能与病例数较少或随访时间较短有关。两组患者 DFS 率及复发率相似 ( $P$  值分别为 0.955 及 0.608), 但对照组患者复发时间较早, 在死亡的 10 例患者中, 7 例于移植后 7 个月内复发, 且均为血液学复发, 治疗反应较差。ATG 组移植后 2 年 OS 率优于对照组 [83.8% (95% CI 71.8% ~ 90.0%) 对 58.0% (95% CI 42.2% ~ 73.9%),  $P=0.019$ ]。

综上, 本研究结果显示低剂量 ATG 联合常规 GVHD 预防可降低 aGVHD 发生率、改善 OS 率, 未增加疾病复发风险及病毒感染发生率。

#### 参考文献

- [1] Nassereddine S, Rafei H, Elbaheesh E, et al. Acute graft versus host disease: a comprehensive review [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(4):1547-1555. DOI:10.21873/anticancer.11483.
- [2] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (3): 389-401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- [3] Nash RA, Pepe MS, Storb R, et al. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate [J]. *Blood*, 1992, 80(7):1838-1845.
- [4] Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(2):168-173. DOI: 10.1038/bmt.2013.107.
- [5] Yu ZP, Ding JH, Wu F, et al. Quality of life of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with antihuman thymocyte globulin [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18 (4):593-599. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.08.009.
- [6] Storek J, Mohty M, Boelens JJ. Rabbit anti-T cell globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (6):959-970. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.676.
- [7] Bacigalupo A. Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis: efficacy and side effects [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35(3):225-231. DOI:10.1038/sj.bmt.1704758.
- [8] 王丽, 吴亚妹, 曹永彬, 等. 采用改良 FC/ATG 预处理方案的单倍体相合及 HLA 全相合造血干细胞移植治疗重型再生障碍

- 性贫血的临床疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(6):1817-1823. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2016.06.036.
- [9] Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(9):855-864. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70225-6.
- [10] Socié G, Schmoor C, Bethge WA, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius [J]. *Blood*, 2011, 117(23):6375-6382. DOI: 10.1182/blood-2011-01-329821.
- [11] Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2001, 98(12):3192-3204.
- [12] Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO) [J]. *Blood*, 2001, 98(10):2942-2947.
- [13] Bacigalupo A, Lamparelli T, Barisione G, et al. Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12(5): 560-565. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.12.034.
- [14] Hoegh-Petersen M, Amin MA, Liu Y, et al. Anti-thymocyte globulins capable of binding to T and B cells reduce graft-vs-host disease without increasing relapse [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(1):105-114. DOI: 10.1038/bmt.2012.99.
- [15] Remberger M, Ringdén O, Häggglund H, et al. A high antithymocyte globulin dose increases the risk of relapse after reduced intensity conditioning HSCT with unrelated donors [J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(4):E368-374. DOI: 10.1111/ctr.12131.
- [16] Soiffer RJ, Lerademacher J, Ho V, et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2011, 117(25):6963-6970. DOI: 10.1182/blood-2011-01-332007.
- [17] Baron F, Labopin M, Niederwieser D, et al. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation [J]. *Leukemia*, 2012, 26(12): 2462-2468. DOI: 10.1038/leu.2012.135.
- [18] Wolschke C, Zabelina T, Ayuk F, et al. Effective prevention of GVHD using in vivo T-cell depletion with anti-lymphocyte globulin in HLA identical or -mismatched sibling peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(1):126-130. DOI: 10.1038/bmt.2013.143.
- [19] Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haematopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2):164-173. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00462-3.
- [20] Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1): 43-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1506002.
- [21] 王晓宁, 孙春红, 贺鹏程, 等. 减低剂量ATG在高危急性白血病HLA半相合造血干细胞移植中的应用观察 [J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(7): 590-596. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.07.017.
- [22] 崔思远, 赵小利, 陈颖莹, 等. 低剂量ATG用于父母HLA10/10相合造血干细胞移植患者的临床分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2015, 28(7): 576-579. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.07.006.
- [23] Kim HJ, Min WS, Cho BS, et al. Successful prevention of acute graft-versus-host disease using low-dose antithymocyte globulin after mismatched, unrelated, hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(6): 704-717. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.02.010.
- [24] Ratanatharathorn V, Deol A, Ayash L, et al. Low-dose antithymocyte globulin enhanced the efficacy of tacrolimus and mycophenolate for GVHD prophylaxis in recipients of unrelated SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(1):106-112. DOI: 10.1038/bmt.2014.203.
- [25] Binkert L, Medinger M, Halter JP, et al. Lower dose anti-thymocyte globulin for GvHD prophylaxis results in improved survival after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(10): 1331-1336. DOI: 10.1038/bmt.2015.148.

(收稿日期:2017-10-15)

(本文编辑:徐茂强)