

霉酚酸酯预防疗程对单倍体相合造血干细胞移植急性移植物抗宿主病的影响

孙于谦 黄晓军 许兰平 张晓辉 闫晨华 刘开彦 王昱

【摘要】 目的 分析霉酚酸酯(MMF)预防疗程对于“北京方案”单倍体相合造血干细胞移植(haplo-HSCT)后急性移植物抗宿主病(GVHD)的影响。方法 回顾性分析2016年9月至2017年3月在北京大学血液病研究所接受haplo-HSCT的237例标危成人(≥ 14 岁)血液肿瘤患者,男140例(59.1%),女97例(40.9%),中位年龄30(14~60)岁。根据MMF疗程分为长疗程组(MMF 500 mg/d口服,-9 d开始,+30 d减半,+45~+60 d停药,合并CMV血症、EBV血症或迟发出血性膀胱炎者提前停用)和短疗程组(MMF 500 mg/d口服,-9 d开始,中性粒细胞植活后停药)。结果 长疗程组(102例)、短疗程组(135例)MMF中位用药时间分别为27(7~71)、15(9~24)d。两组患者在性别、年龄、疾病类型、HLA不合位点、供受者关系、供受者血型、供者性别、供者年龄方面差异均无统计学意义。长疗程组、短疗程组II~IV度急性GVHD发生率分别为31.1%、17.6%($P=0.018$)、III/IV度急性GVHD发生率分别为7.4%、7.8%($P=0.900$)。多因素分析未发现MMF预防疗程长短对II~IV度急性GVHD有显著影响。两组CMV血症、EBV血症、出血性膀胱炎发生率及总生存率差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。结论 短疗程MMF预防并未增加“北京方案”haplo-HSCT患者急性GVHD发生率,对总生存亦无显著影响,可能是一种安全可行的方案。

【关键词】 造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 霉酚酸酯

基金项目:国家自然科学基金创新群体基金(81621001);国家自然科学基金(81400143、81770189、81600103);北京市自然科学基金(7164303)

Impact of mycophenolate mofetil prophylaxis duration on acute graft-versus-host disease after haploidentical stem cell transplantation Sun Yuqian, Huang Xiaojun, Xu Lanping, Zhang Xiaohui, Yan Chenhua, Liu Kaiyan, Wang Yu. The Institute of Hematology, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China

Corresponding author: Wang Yu, Email: ywyw3172@sina.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the impact of mycophenolate mofetil (MMF) prophylaxis duration on acute graft-versus-host disease (aGVHD) after haploidentical stem cell transplantation (haplo-HSCT) using 'Beijing Protocol'. **Methods** Adult patients (≥ 14 years) received haplo-HSCT in Peking University Institute of Hematology from Sep, 2016 to Mar, 2017 were retrospectively reviewed if they fulfilled the criterias: ① diagnosed with hematological malignancies; ② standard-risk status at haplo-HSCT. A total of 237 patients [including 102 patients with long MMF duration (defined as started on day -9 with 100 mg/d, adjusted to 500 mg/d from day +30 and discontinued on day +45 to +60 or occurrence of CMV/EBV reactivation or late-onset hemorrhagic cytitis), and 135 patients with short MMF duration (defined as started on day -9 with 500 mg/d and discontinued on the day achieved neutrophil engraftment)] were reviewed. The incidence of aGVHD, virus infection and overall survival (OS) were compared between the two groups. **Results** The median durations of MMF prophylaxis of long and short duration groups were 27(7-71) and 15(9-24) days, respectively after haplo-HSCT. There were no differences of baseline characteristics (including sex, patient age, disease, mismatched HLA loci, donor-recipient relation, donor-recipient sex and donor age) between the two groups. The incidences of the grade II-IV and III/IV aGVHD

in long and short duration groups were 31.1% versus 17.6% ($P = 0.018$) and 7.4% versus 7.8% ($P = 0.900$), respectively. The duration of MMF prophylaxis was not found to be associated with grade II–IV aGVHD by the multivariate analysis. There were no significant differences in terms of CMV viremia, EBV viremia, hemorrhagic cytitis and OS between the two groups. **Conclusion** Prophylaxis with short duration MMF in the setting of ‘Beijing protocol’ haplo-SCT was not associated with increased acute GVHD with no impact on OS, which indicated that short duration MMF might be a feasible GVHD prophylaxis regimen.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Graft vs host disease; Mycophenolate mofetil

Fund program: Innovative Research Groups of the National Natural Science Foundation of China (81621001); National Natural Science Foundation of China (81400143, 81770189, 81600103); Beijing Natural Science Foundation (7164303)

单倍体相合造血干细胞移植(haplo-HSCT)对于需要接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)而又缺乏同胞相合供者的患者而言是一个很好的替代选择^[1-3]。急性移植物抗宿主病(GVHD)是haplo-HSCT的重要并发症及死亡原因之一^[4]。有效的GVHD预防对于提高haplo-HSCT临床疗效具有重要意义,然而预防方案过于强烈时又可能会延缓免疫重建而增加感染并发症的发生,因此理想的急性GVHD预防方案应达到免疫抑制与免疫重建之间的平衡,然而目前并没有适用于haplo-HSCT的急性GVHD标准预防方案。

作为近年来成功的haplo-HSCT方案之一,“北京方案”采用G-CSF动员的移植物以及含抗胸腺细胞球蛋白(ATG)预处理方案,同时给予环孢素A(CsA)加短程甲氨蝶呤(MTX)联合霉酚酸酯(MMF)作为急性GVHD预防方案,取得了良好效果,Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD发生率约为10%^[5]。MMF通过抑制嘌呤核苷酸代谢途径选择性抑制T细胞和B细胞的增殖和功能从而发挥免疫抑制作用,已广泛用于造血干细胞移植后急性GVHD的预防和治疗。但MMF增加了巨细胞病毒(CMV)感染的发生率^[6]。“北京方案”也应用MMF预防急性GVHD,但MMF的最佳预防疗程却尚无答案。本研究探讨缩短MMF预防疗程对急性GVHD发生率和病毒感染并发症发生率的影响。

病例与方法

1. 病例纳入标准:本回顾性研究纳入符合以下条件的患者:①2016年9月至2017年3月在北京大学血液病研究所接受首次haplo-HSCT;②年龄 ≥ 14 岁;③原发病为急性髓系白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、骨髓增生异常综合征(MDS);④移植前疾病状态为标危(急性白血病处于第1次

或第2次完全缓解);⑤不包括供者为母亲、旁系并采用后置环磷酰胺(PTCY)方案进行GVHD预防的病例。本研究经北京大学人民医院伦理委员会批准。

2. 移植方案:移植方案见文献[7]。预处理方案为改良白消安(Bu)/环磷酰胺(Cy)+ATG方案:阿糖胞苷 4 g/m^2 静脉滴注, -10、-9 d;白消安 0.8 mg/kg 静脉滴注每6 h 1次, -8 d ~ -6 d; Cy $1.8 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注, -5、-4 d; 司莫司汀 250 mg/m^2 口服, -3 d; ATG $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注, -5 d ~ -2 d。

3. GVHD预防方案及分组:采用CsA加短程MTX联合MMF预防GVHD。根据MMF疗程分为:①长疗程组:2016年10月前的所有患者从-9 d开始口服MMF 500 mg/d , +30 d减半, +45 d ~ +60 d停药[合并CMV血症、EB病毒(EBV)血症或迟发出血性膀胱炎(HC)者提前停药]。②短疗程组:MMF 500 mg/d , -9 d开始,中性粒细胞植活后停用。

4. 定义:中性粒细胞植活:ANC $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 连续3 d。血小板植活:PLT $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 连续7 d并脱离血小板输注。急性GVHD的诊断及分级采用西雅图标准^[8]。难治性CMV血症:抗病毒治疗2周末转阴。

5. 随访:采用门诊、电话等方式随访。随访截止日期为2017年5月24日,存活者中位随访时间为移植后181(56 ~ 412)d。

6. 统计学处理:分类变量采用 χ^2 检验或Fisher精确检验,连续变量采用Student's *t*检验或Mann-Whitney检验。总生存(OS)时间:末次移植物回输至末次随访或死亡的日期。OS率的分析采用Kaplan-Meier曲线法,复发率和移植相关死亡率计算采用含竞争风险累计发生率。多因素分析采用Cox风险比例回归模型,双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,采用SPSS11.5软件进行数据分析。累

积发生率采用R软件计算。

主要研究终点为移植后100 d II~IV度急性GVHD发生率。次要研究终点为III/IV度急性GVHD、CMV血症发生率、难治性CMV血症发生率、EBV血症发生率、HC发生率、6个月OS率。

结 果

1. 患者特征:本研究共纳入237例患者,其中短疗程组135例(57.0%),长疗程组102例(43.0%)。男140例(59.1%),女97例(40.9%)。中位年龄30(14~60)岁。AML 107例(45.1%),ALL 104例(43.9%),MDS 26例(10.9%)。HLA配型1个位点不合6例(2.5%),2个位点不合27例(11.4%),3个位点不合204例(86.1%)。供者为父亲104例(43.9%),供者为同胞65例(27.4%),供者为子女68例(28.7%)。供受者血型相合148例(62.4%),主要不合42例(17.7%),次要不合35例(14.8%),双向不合12例(5.1%)。供者中男184例(77.6%)、女53例(22.4%),中位年龄38(13~61)岁。中性粒细胞植活中位时间为13(9~26)d,血小板植活中位时间为17(9~170)d。CMV血症发生率为84%(199/237),中位发生时间为36(14~72)d,难治性CMV占CMV血症患者的42.2%(84/199)。HC发生率为40.9%(97/237),其中III/IV度HC发生率为6.3%(15/237)。急性GVHD中位发生时间为22.5(10~89)d, I~IV度急性GVHD发生率为54.9%(130/237), II~IV度急性GVHD发生率为25.3%(60/237), III/IV度急性GVHD发生率为7.6%(18/237)。EBV血症发生率为31.2%(74/237)。存活者中位随访期为181(56~412)d,移植后6个月OS率为89.0%。

两组患者在性别、年龄、疾病类型、HLA不合位点、供受者关系、供受者血型、供者性别、供者年龄方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。长疗程组MMF中位用药时间长于短疗程组[27(7~71)d对15(9~24)d, $P<0.001$]。两组患者临床特征比较见表1。

2. MMF短疗程组与长疗程组的移植结果比较:长疗程组与短疗程组患者中性粒细胞植活时间差异无统计学意义[13(10~26)d对13(9~23)d, $t=1.171, P=0.343$]。两组患者血小板植活时间差异也无统计学意义[17(9~170)d对17(9~128)d, $t=0.082, P=0.892$]。详见表2。

3. 急性GVHD发生情况:长疗程组II~IV度急

性GVHD发生率高于短疗程组[(31.1±6.7)%对(17.6±6.8)%], $\chi^2=5.571, P=0.018$], III/IV度急性GVHD发生率差异无统计学意义[(7.4±4.2)%对(7.8±5.0)%], $\chi^2=0.016, P=0.900$](表2)。对影响II~IV度急性GVHD的影响因素进行多因素分析,未发现MMF预防疗程长短对II~IV度急性GVHD有显著影响($\chi^2=4.033, P=0.062$)。

4. 病毒感染:长疗程组、短疗程组移植后100 d CMV血症的发生率分别为(82.2±6.4)%、(86.3±6.6)%($\chi^2=0.709, P=0.476$),难治性CMV血症发生率分别为(39.3±11.4)%、(46.1±13.0)%($\chi^2=1.108, P=0.353$),EBV血症发生率分别为(31.9±18.0)%、(30.4±21.8)%($\chi^2=0.058, P=0.888$),HC发生率分别为(45.2±6.4)%、(35.3±8.4)%($\chi^2=2.351, P=0.330$), III/IV度HC的发生率分别为(6.7±2.8)%、(5.9±3.2)%($\chi^2=0.060, P=0.806$)。

5. 生存情况:长疗程组、短疗程组移植后6个月OS率差异无统计学意义[(93.0±2.6)%对(84.2±3.4)%], $\chi^2=1.679, P=0.195$](图1)。

讨 论

MMF作为一种免疫抑制剂最早应用于实体器官移植后预防移植排斥,其疗效已经被大量临床研究证实^[9]。MMF随后也被成功用于造血干细胞移植后GVHD的预防和治疗^[10]。在同胞相合移植模式下,MMF+CsA方案与MTX+CsA方案预防GVHD疗效相似,同时伴有植入较快和口腔黏膜炎发生率低的优点^[11]。在非血缘移植模式下,MMF也广泛用于GVHD的预防^[12]。目前haplo-HSCT没有统一的GVHD预防方案,“北京方案”及“PTCY模式”haplo-HSCT方案中GVHD的预防中均包含了MMF。但目前尚无探讨MMF疗程对于GVHD影响的研究结果。

本研究结果显示,MMF早期停药(短疗程)并未增加GVHD的发生率。尽管此结论尚需前瞻性研究证实,但也提示“北京方案”的免疫抑制可能比较强烈,在此基础上缩短MMF疗程不会对GVHD产生影响。但是同时必须注意到研究本身固有缺陷:如MMF使用剂量偏低、总体疗程偏短,此外也未对霉酚酸浓度进行监测。

强烈免疫抑制带来的不利影响是免疫重建延迟和感染发生率升高。“北京方案”模式下CMV感染发生率达80%以上^[13-14]。本研究结果显示,MMF

表1 不同霉酚酸酯预防疗程单倍体相合造血干细胞移植患者基线特征比较

指标	长疗程组(102例)	短疗程组(135例)	统计量	P值
性别[例(%)]			0.217(χ^2 值)	0.690
男	78(76.5)	62(45.9)		
女	24(23.5)	73(54.1)		
年龄[岁, M(范围)]	30(15~58)	30(14~60)	0.100(<i>t</i> 值)	0.854
原发病[例(%)]			0.126(χ^2 值)	0.939
AML	46(45.1)	61(45.2)		
ALL	44(43.1)	60(44.4)		
MDS	12(11.8)	14(10.4)		
HLA不合位点[例(%)]			2.133(χ^2 值)	0.344
1	3(2.9)	3(2.2)		
2	15(14.7)	12(8.9)		
3	84(82.4)	120(88.9)		
供受者关系[例(%)]			3.141(χ^2 值)	0.208
父供子女	41(40.2)	63(46.7)		
同胞	34(33.3)	31(23.0)		
子女供父母	27(26.5)	41(30.3)		
供受者血型[例(%)]			0.412(χ^2 值)	0.938
相合	64	84		
主要不合	19	23		
次要不合	14	21		
主要不合+次要不合	5	7		
供者年龄[岁, M(范围)]	39.5(13~60)	30.5(15~61)	1.047(<i>t</i> 值)	0.443
供者性别[例(%)]			0.004(χ^2 值)	0.952
男	79(77.5)	105(77.8)		
女	23(22.5)	30(22.2)		
霉酚酸酯疗程[d, M(范围)]	27(7~71)	15(9~24)	102.752(<i>t</i> 值)	<0.001
随访时间[d, M(范围)]	197(7~412)	158.5(37~384)	32.130(<i>t</i> 值)	<0.001

注:AML: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

表2 不同霉酚酸酯预防疗程单倍体相合造血干细胞移植患者主要移植结果比较

指标	长疗程组(102例)	短疗程组(135例)	统计量	P值
中性粒细胞植活时间[d, M(范围)]	13(10~26)	13(9~23)	1.171(<i>t</i> 值)	0.343
血小板植活时间[d, M(范围)]	17(9~170)	17(9~128)	0.082(<i>t</i> 值)	0.892
急性GVHD[例(%)]				
I~IV度	54(52.9)	76(56.3)	9.187(χ^2 值)	0.057
II~IV度	18(17.6)	42(31.1)	5.571(χ^2 值)	0.018
III/IV度	8(7.4)	10(7.8)	0.016(χ^2 值)	0.900
CMV血症[例(%)]	88(82.2)	111(86.3)	0.709(χ^2 值)	0.476
难治性CMV血症[例(%)]	47(39.3)	53(46.1)	1.108(χ^2 值)	0.353
EBV血症[例(%)]	31(31.9)	43(30.4)	0.058(χ^2 值)	0.888
出血性膀胱炎[例(%)]				
I~IV度	36(45.2)	61(35.3)	2.351(χ^2 值)	0.330
III/IV度	6(6.7)	9(5.9)	0.060(χ^2 值)	0.806

注:GVHD:移植物抗宿主病;CMV:巨细胞病毒;EBV:EB病毒

短疗程组CMV、EBV血症的发生率并未降低。体外研究显示MMF不仅可以抑制T细胞和B细胞的

增殖与功能,还可以抑制NK细胞的功能,对病毒激活有促进作用^[15]。以往研究结果显示,allo-HSCT

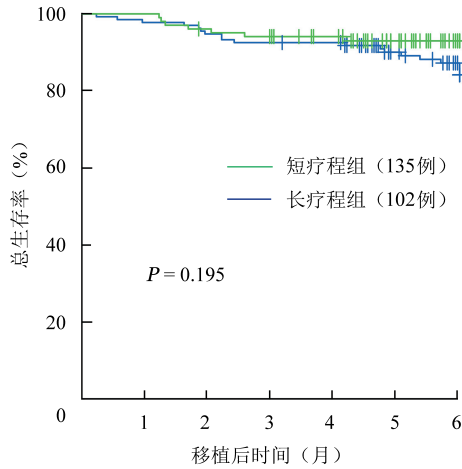


图1 不同霉酚酸酯预防疗程单倍体相造血干细胞移植患者移植后总生存曲线

后使用MMF组较不使用MMF组CMV感染发生率明显升高^[16]。但另一项减低强度预处理HSCT的研究发现MMF的使用并未影响CMV感染发生^[16]，推测可能与MMF的剂量和疗程有关。在Hambach等^[6]的研究中，MMF的中位应用时间为111 d，而McSweeney等^[16]和本组病例的MMF疗程均短于30 d，因此推测小剂量短疗程MMF可能对CMV感染发生率无显著影响，但仍需进一步研究证实。此外，Kerbaux等^[17]的研究结果显示，在PTCY模式haplo-HSCT中，MMF预防疗程 < 40 d时CMV感染发生率下降。而本组病例MMF疗程非常短 (< 30 d)，且剂量仅为500 mg/d，这可能也是本研究中MMF疗程未能对CMV感染发生率产生影响的原因之一。此外，“北京模式”和PTCY模式本身的差异也可能是得出不同结果的原因之一。

综上，本研究结果显示短疗程MMF预防并未增加北京方案haplo-HSCT患者急性GVHD发生率，对患者的OS亦无显著影响，提示可能是一种安全可行的方案。但本研究存在以下缺陷：①为回顾性分析，存在选择偏倚；②随访时间较短且未评估对慢性GVHD的影响；③对生存的影响还需进一步随访观察。未来可以通过前瞻随机对照研究对MMF的疗程进行进一步优化。

参考文献

[1] Chang YJ, Wang Y, Huang XJ. Haploidentical stem cell transplantation for the treatment of leukemia: current status [J]. Expert Rev Hematol, 2014, 7 (5): 635- 647. DOI: 10.1586/17474086.2014.954543.
 [2] Xu LP, Wu DP, Han MZ, et al. A review of hematopoietic cell

transplantation in China: data and trends during 2008-2016 [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52 (11):1512- 1518. DOI: 10.1038/bmt.2017.59.
 [3] Apperley J, Niederwieser D, Huang XJ, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a global overview comparing Asia, the European Union, and the United States [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22 (1):23- 26. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.11.001.
 [4] Yan CH, Xu LP, Wang FR, et al. Causes of mortality after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and the comparison with HLA- identical sibling hematopoietic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51 (3):391-397. DOI: 10.1038/bmt.2015.306.
 [5] Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA- mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15 (2): 257- 265. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.11.025.
 [6] Hambach L, Stadler M, Dammann E, et al. Increased risk of complicated CMV infection with the use of mycophenolate mofetil in allogeneic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2002, 29 (11): 903- 906. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703583.
 [7] Sun Y, Beohou E, Labopin M, et al. Unmanipulated haploidentical versus matched unrelated donor allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myelogenous leukemia in first remission: a retrospective pair- matched comparative study of the Beijing approach with the EBMT database [J]. Haematologica, 2016, 101(8):e352-354. DOI: 10.3324/haematol.2015.140509.
 [8] Przepiora D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 consensus conference on acute gvhd grading [J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6):825-828.
 [9] European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo- controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection [J]. Lancet, 1995, 345 (8961): 1321- 1325. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)92534-1.
 [10] Minagawa K, Yamamori M, Katayama Y, et al. Mycophenolate mofetil: fully utilizing its benefits for GvHD prophylaxis [J]. Int J Hematol, 2012, 96 (1):10-25. DOI: 10.1007/s12185-012-1086-x.
 [11] Neumann F, Graef T, Tapprich C, et al. Cyclosporine A and mycophenolate mofetil vs cyclosporine A and methotrexate for graft- versus- host disease prophylaxis after stem cell transplantation from HLA- identical siblings [J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 35 (11): 1089- 1093. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704956.
 [12] Yerushalmi R, Shem-Tov N, Danylesko I, et al. The combination of cyclosporine and mycophenolate mofetil is less effective than cyclosporine and methotrexate in the prevention of acute graft-versus host disease after stem-cell transplantation from unrelat-

- ed donors [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92 (3): 259-268. DOI: 10.1002/ajh.24631.
- [13] 黄金菊, 陆晓茜, 闫晨华, 等. 亲属单倍型与同胞全相合 HSCT 后巨细胞病毒感染临床特点的比较[J]. *中华器官移植杂志*, 2013, 34 (2): 87-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.02.006.
- [14] 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.
- [15] Ohata K, Espinoza JL, Lu X, et al. Mycophenolic acid inhibits natural killer cell proliferation and cytotoxic function: a possible disadvantage of including mycophenolate mofetil in the graft-versus-host disease prophylaxis regimen [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17 (2):205-213. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.08.014.
- [16] McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects [J]. *Blood*, 2001, 97 (11):3390-3400. DOI: 10.1182/blood.V97.11.3390.
- [17] Kerbaux MN, Kerbaux LN, Esteves I, et al. Early MMF discontinuation is an effective and safe measure to decrease CMV reactivation in patients submitted to unmanipulated haploidentical transplant with post-cy immunosuppression [J]. *Blood*, 2016, 128(22):2216.

(收稿日期:2017-08-31)

(本文编辑:徐茂强)

·病例报告·

急性早幼粒细胞白血病持续完全缓解18年复发一例

孙娜 高陆 袁钟

Relapse in a patient with acute promyelocytic leukemia complete remission for 18 years: a case report Sun Na, Gao Lu, Yuan Zhong

Corresponding author: Yuan Zhong, Department of Hematology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, China. Email: yuanzhong1963@126.com

患者,女,49岁。因确诊急性早幼粒细胞白血病(APL)18年,皮肤瘀点、瘀斑伴齿龈渗血1d于2017年8月21日入院。18年前因齿龈渗血就诊于我院,经血常规、骨髓象等检查确诊为APL,予DA(柔红霉素+阿糖胞苷)+全反式维甲酸(ATRA)治疗后达完全缓解(CR),多个疗程DA联合ATRA巩固治疗,ATRA维持治疗5年,期间多次行鞘内注射预防中枢神经系统白血病,监测血常规及骨髓象均未见异常,末次复查骨髓象为10年前,骨髓象提示正常。患者入院1d前出现皮肤瘀点、瘀斑伴齿龈渗血,入院查体:生命体征平稳,口腔齿龈见血渍覆盖。全身皮肤瘀点、瘀斑,全身浅表淋巴结未触及肿大,胸骨无压痛,心、肺、腹未见异常。血常规:

WBC $0.9 \times 10^9/L$,原始早幼粒细胞占0.030,PLT $41 \times 10^9/L$ 。凝血功能检查示纤维蛋白原1.4 g/L。骨髓象:早幼粒细胞占0.680,形态学特征与AML-M₃型相似。流式细胞术检测免疫表型:在CD/SSC点图上,可见异常细胞群体,占有核细胞的78.4%,主要表达CD33、CD117、cMPO,部分表达CD13,弱表达CD11b、CD15,不表达HLA-DR、CD34,提示APL(AML-M₃)。融合基因检测示PML-RAR α 融合基因(+),染色体核型分析示t(15;17)(q22;q12),明确诊断为APL复发。入院予补充纤维蛋白原、输血小板、红细胞及抗感染等对症支持治疗;三氧化二砷(10 mg 第1~32天)联合柔红霉素(40 mg 隔日1次,共3次)诱导缓解治疗,三氧化二砷治疗1周后患者出现呼吸困难、全身水肿、胸腔及心包积液、WBC明显升高、低氧血症,考虑三氧化二砷引起的APL分化综合征,加用地塞米松10 mg 连用1周,同时积极利尿等处理后水肿消退,多浆膜腔积液减少。于三氧化二砷治疗第32天复查血常规恢复正常,骨髓象早幼粒细胞占0.020,达血液学缓解。予ATRA+三氧化二砷+柔红霉素巩固治疗2个疗程,期间予鞘内注射预防中枢神经系统白血病,建议二次诱导治疗缓解后行自体造血干细胞移植,患者因个人原因选择继续药物治疗,3个月后复查骨髓象示:三系增生良好,早幼粒细胞占0.015。该患者的长期预后仍在进一步追踪观察中。

(收稿日期:2017-11-16)

(本文编辑:王叶青)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.04.006

作者单位:563000 遵义医学院附属医院血液内科

通信作者:袁钟,Email:yuanzhong1963@126.com