

我如何治疗造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病

许兰平 黄晓军

How I treat acute graft versus host disease Xu Lanping, Huang Xiaojun

Corresponding author: Xu Lanping, Peking University, People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China. Email: lpxu_0415@sina.com

移植物抗宿主病(GVHD)是造血干细胞移植(HSCT)后在患者体内重建的供者来源的免疫细胞攻击受者脏器造成的组织损伤,是异基因 HSCT(allo-HSCT)特有的合并症,重症 GVHD 是移植失败的重要原因之一^[1-5]。GVHD 分为急性 GVHD(aGVHD)和慢性 GVHD(cGVHD)。按照最新修订的 NIH 标准^[2],aGVHD 和 cGVHD 的划分依据为发生时间和临床表现。广义 aGVHD 包括经典的 aGVHD 和持续、复发或晚发的 aGVHD。经典 aGVHD 指发生在移植后 100 d 内或供者淋巴细胞输注(DLI)后,以斑丘疹、胃肠道症状或胆汁型肝炎为临床表现的 GVHD;持续、复发或晚发 aGVHD 指具有典型 aGVHD 的临床表现,发生于移植 100 d 后或 DLI 后。

本文介绍 2 例 aGVHD 的临床诊断和治疗思路,阐述笔者对 aGVHD 处理的以下观点:①减少 aGVHD 发生重在预防;②鉴别诊断是关键;③要重视 aGVHD 治疗的规范化;④疗效的动态评估能够有效提高复杂情况下的整体疗效。

例 1,女,52 岁,急性髓系白血病-第 2 次完全缓解(AML-CR₂),乙型肝炎病毒携带者,子母单倍体 HSCT,改良 BuCyATG 预处理方案(白消安+环磷酰胺+ATG),G-CSF 动员的骨髓联合外周血造血干

细胞移植。既往肺部真菌感染,采用伏立康唑二级预防,拉米夫定预防乙型肝炎复燃。+6 d 给予 G-CSF 促进造血恢复。+9 d 出现高热,无其他感染的症状和体征,通过外周和中心静脉导管取血培养,胸部 X 线片未见异常,C 反应蛋白(CRP)120 mg/L(正常参考值<8 mg/L),降钙素原(PCT)0.1 μg/L(正常参考值<0.05 μg/L)。亚胺培南/西司他丁治疗 48 h 体温未降,加用万古霉素治疗 72 h 体温仍无降低,停用亚胺培南/西司他丁,改为头孢哌酮/舒巴坦并给予伊曲康唑静脉滴注经验抗真菌治疗,拔除中心静脉导管,多次血培养均为阴性结果。+12 d 白细胞计数开始上升。+13 d 仍高热,水样便 4 次,胸闷,皮疹面积 10%,血气分析示氧分压 67 mmHg;诊断:植入综合征,加用甲泼尼龙 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹(分 2 次应用);次日体温正常,血氧分压正常,腹泻消失,皮疹消失。+14 d 达白细胞植活标准,出层流室,肺 CT 检查未见明确病灶,停用抗细菌药物。+28 d:WBC 6.0×10⁹/L,中性粒细胞绝对计数(ANC)4.0×10⁹/L,PLT 30×10⁹/L(血小板达到植活标准);甲泼尼龙应用 5 d 后剂量减半,+27 d 减停完毕;+30 d 停霉酚酸酯,CsA 改为 200 mg/d(分 2 次口服)。+45 d 出现皮疹,面积约 40%,水样便 400~500 ml,丙氨酸转氨酶(ALT)560 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)420 U/L,总胆红素(TBIL)42 μmol/L,CsA 谷浓度 110 μg/L。诊断:Ⅱ度 aGVHD。给予甲泼尼龙 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹(分 2 次给药),调整 CsA 剂量保持谷浓度>200 μg/L,改以卡铂芬净抗真菌治疗,3 d 后皮疹消失,腹泻改善,1 周后大便成形,肝功能正常,回报 HBV-DNA 阴性。患者糖皮质激素逐渐减停,顺利出院,健康存活。

例 2,女,18 岁,急性 T 淋巴细胞白血病(高危)-CR₁,母亲供女儿单倍体 HSCT,改良 BuCyATG 预处理方案,氟康唑预防真菌感染,顺利植活。+22 d 水样便 10 余次(约 1 200 ml),无发热和腹痛,无皮疹,便常规未见异常,诊断:Ⅲ度 aGVHD 可能性大。此时 CsA 浓度 120 μg/L,将 CsA 改为静脉给药并给予

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.001

基金项目:国家自然科学基金(81370666)

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所

通信作者:许兰平,Email:lpxu_0415@sina.com

甲泼尼龙 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 加强肠道除菌(黄连素、诺氟沙星、去甲万古霉素覆盖肠杆菌、志贺菌、葡萄球菌和肠球菌、难辨梭杆菌等), 将预防性阿昔洛韦改为静脉滴注, 禁食, 静脉高营养。+25 d 腹泻量增加到约 2 000 ml; 考虑: ①GVHD 诊断有误; ②GVHD 对糖皮质激素耐药; ③GVHD 合并其他情况。处理: 加强脏器功能检测和病毒筛查, 针对微血管病溶血(TMA)筛查; 加强支持治疗, 加用人源化抗 CD25 单克隆抗体(巴利昔单抗)20 mg。+27 d 腹泻加重, 约 3 000 ml, 出现腹痛血便, 血压 160/100 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa); 纤维结肠镜检查回报: GVHD 可能性大; 查肠道病毒组合[CMV、EBV、腺病毒(ADV)、人疱疹病毒 6 型(HHV6)、诺如病毒、轮状病毒]均为阴性, 肝肾功能出现异常: ALT 350 U/L, AST 240 U/L, TBIL 45 $\mu\text{mol/L}$, 血肌酐 175 $\mu\text{mol/L}$, LDH 670 U/L, CsA 浓度 450 $\mu\text{g/L}$, 网织红细胞 4%, 游离血红蛋白 167 mg/L, 外周血破碎红细胞 3%。评估结果: III 度肠道 GVHD(难治), TMA, 药物性肝肾功能受损。处理: 第 2 剂巴利昔单抗, 暂停 CsA、阿昔洛韦和复方磺胺甲噁唑, 伊曲康唑改为卡铂芬净, 加用静脉霉酚酸酯, 每日输注新鲜冰冻血浆 400~600 ml。+28 d 甲泼尼龙由 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 减为 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 每 3~5 d 减 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; +34 d 腹泻量约 1 500 ml, 肝、肾功能恢复正常, TMA 相关指标好转。评估结果: 目前处理方向正确, 腹泻减轻。处理: 予第 3 剂巴利昔单抗并恢复 CsA、阿昔洛韦和复方磺胺甲噁唑治疗; 肠镜活检病理结果: 符合 GVHD 改变, 肠黏膜 EBER(-), 早晚期 CMV 抗原(-)。+36 d 出现 II 度出血性膀胱炎(HC), 仍腹痛, 腹泻量约 1 800 ml, 查体: 咽部无溃疡和充血, 全身浅表淋巴结无肿大, 肝脾肋下未触及, 腹部平软, 脐周轻压痛, 肠鸣音活跃。尿培养阴性。血 CMV $8.4 \times 10^5/\text{L}$, EBV $1.8 \times 10^3/\text{L}$, 血 BK 病毒阴性, 尿 CMV、EBV 阴性, 尿 BK 病毒阳性, WBC $4.5 \times 10^9/\text{L}$, ANC $1.7 \times 10^9/\text{L}$, PLT $45 \times 10^9/\text{L}$, TMA 相关指标无异常。评估结果: 腹泻没有继续好转, 不能判定抗 GVHD 二线药物无效, 可能与病毒感染有关。处理: 水化碱化, 停用霉酚酸酯, 甲泼尼龙减停加速, 加用丙氧尿苷(DHPG) $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。每周检测 2 次 CMV-DNA 和 EBV-DNA。+41 d 给予第 4 剂巴利昔单抗, 腹泻量 500~600 ml, 肝功能: ALT 120 U/L, AST 87 U/L, TBIL 25 $\mu\text{mol/L}$, CMV 水平无升高, EBV 转阴。评估: 治疗有效, 方向不变。+48 d 水样便 100~200 ml, CMV 转阴, HC II 度, WBC

$2.5 \times 10^9/\text{L}$, ANC $1.0 \times 10^9/\text{L}$, PLT $25 \times 10^9/\text{L}$, 评估结果: 治疗有效, 给予第 5 剂巴利昔单抗, 出现血象下降, 将 DHPG 改为膦甲酸钠(6 g/d)。+54 d 水样便约 400 ml, 患者气短, 无发热及咳嗽, 血氧饱和度 94%, 血气分析提示脱氧状态下动脉血氧分压 65 mmHg, CT 提示双肺毛玻璃改变并胸腔积液, HC III 度, EBV 和 EBV 阴性, CRP 12 mg/L, PCT 0.10 $\mu\text{g/L}$, 1,3-B-D 葡聚糖实验(G 实验) 160 ng/L(正常参考值 <60 ng/L), 半乳甘露聚糖检测(GM 试验)(-), 支原体(-), WBC $1.2 \times 10^9/\text{L}$, ANC $0.5 \times 10^9/\text{L}$, 间断应用 G-CSF, 患者因为胃肠道反应一直未按医嘱服用复方磺胺甲噁唑。评估结果: GVHD 加重、免疫性肺损伤(卡氏肺孢子虫肺炎不排除)、免疫因素参与的膀胱炎? 加用复方磺胺甲噁唑(4.0 g/d)和地塞米松(7.5 mg/d), 停用膦甲酸钠。+55 d 给予第 6 剂巴利昔单抗。+58 d 患者大便成形, 血氧分压正常, HC I 度。+60 d 复查肺 CT 未见明显异常、胸水消失, 复方磺胺甲噁唑减为 3.0 g/d(3 周后改为预防量), 地塞米松减量。+73 d 患者出院, WBC $3.5 \times 10^9/\text{L}$, ANC $1.9 \times 10^9/\text{L}$, PLT $45 \times 10^9/\text{L}$, 脱离输血。移植后 1、2、3、6、9、12、18、24 个月骨髓象和微小残留病检测均未见异常, 供者 100% 植入。移植后 8 个月停 CsA, 至今无病存活 2 年。

一、减少 GVHD 发生重在预防

GVHD 一旦启动, 必将导致临床过程的复杂化, 难治的重症 GVHD 导致移植相关死亡率增加, 因此 allo-HSCT 时通过移植早期积极预防来减少 GVHD 的发生, 常用预防方案如下:

1. 经典方案: 经典方案为 CsA/他克莫司+短程甲氨蝶呤(MTX)^[4,6]。基础免疫抑制剂的剂量及疗程: 移植早期保持 CsA 谷浓度 200~250 $\mu\text{g/L}$, 恶性血液病如无 GVHD 发生, 对于配型相合的供者移植, CsA 一般在 2~3 个月开始减量, 6 个月左右停用; 单倍体移植一般 100 d 后开始减量, 9~12 个月停药^[7-8]; 非血缘关系供者移植介于以上二者之间, 非血缘脐血移植建议 60 d 减量。对于原发病复发高危/微小残留病阳性/发生 GVHD 的患者, 适当调整用量和时间。非恶性血液病 CsA 一般在 1 年后逐渐减停。他克莫司: 理想药物谷浓度 7~12 ng/L, 减量时间和速度同 CsA。MTX: +1 d 剂量为 $15 \text{ mg}/\text{m}^2$, +3、+6、+11 d 剂量为 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。MTX 用药后 24、25 h 予以甲酰四氢叶酸钙 6 mg 解救 2 次, 并漱口至末次 MTX 后 3 d; 对于配型相合的同胞移植, 可以仅用前 3 次 MTX^[9]。替代供者移植如果发生 \geq II 级黏膜炎毒性

也可取消最后 1 次 MTX^[4]。脐血移植后一般不用 MTX。

特殊情况下基础免疫抑制剂的暂停:移植后早期一般不停用基础免疫抑制剂,在怀疑药物导致严重 TMA 或肾损害时(如例 2),可以暂停 5~7 d,但须以其他药物替代(如+1、+3 d 应用巴利昔单抗),5~7 d 内一般不会发生严重 GVHD。在发生移植后淋巴细胞增殖性疾病(PTLD)或疾病复发的情况下,移植后早期停用基础免疫抑制剂应谨慎,以免发生严重 GVHD。

2. 强化的 GVHD 预防方案:

(1)加用霉酚酸酯:赖永榕报告多中心研究的结果^[10],在 CsA/MTX 基础上加用 0.5~1.0 g/d 霉酚酸酯预防应用 30 d,Ⅱ~Ⅳ度和Ⅲ/Ⅳ度 aGVHD 发生率降低为 23.2%和 10.3%。目前在配型相合和替代供者的移植中广泛加用霉酚酸酯。北京大学人民医院方案^[4,7-8]如下:配型相合同年患者移植:-10 d 至植活期间 1.0 g/d(分 2 次服用);单倍体移植:1.0 g/d(分 2 次服用),-10 d~+30 d;非血缘关系移植(URD):-10 d 至植活期间 1.0 g/d(分 2 次服用),之后减半,+30 d 停用。儿童用量酌减,一般为 10~15 mg/kg,每 12 h 1 次。

(2)ATG:ATG 是非体外去 T 的替代供者移植方案的重要组成部分^[4,7-8]。不同剂量 ATG 对于 aGVHD 的预防作用不同。单倍体移植的随机对照研究结果显示,兔源 ATG 10 mg/kg 组Ⅲ/Ⅳ度 aGVHD 发生率(4.5%)低于 6 mg/kg 组(16.1%)^[11]。笔者单位以兔源 ATG 10 mg/kg 作为替代供者移植的常规方案。配型相合同胞移植的回顾性资料显示,骨髓移植、外周 HSCT 和具有高危 cGVHD 因素患者移植前采用低剂量 ATG 加强预防,加 ATG 组和骨髓移植组的广泛型 cGVHD 发生率均低于外周血 HSCT 组,但三组的 aGVHD 发生率差异无统计学意义^[12]。ATG 也应用于一些减低强度预处理方案中^[13]。

(3)生物标记指导的分层预防:采用生物标记筛选出高危患者加强预防。北京大学人民医院将骨髓 CD4:CD8 >1:1.16 的单倍体移植患者视为 aGVHD 的高危人群,在原来方案基础上加用小剂量糖皮质激素(甲泼尼龙 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,+5 d 开始,1 周后缓慢减停),Ⅱ~Ⅳ度 aGVHD 发生率由 48% 降到 21%^[14]。

(4)加用抗 CD25 单克隆抗体或间充质干细胞:在单倍体移植治疗重型再生障碍性贫血的方案

中,有加用抗 CD25 单克隆抗体和间充质干细胞的报道^[15-16]。

(5)其他有效减少 GVHD 发生的措施:体外去除 T 细胞、单克隆抗体、移植后环磷酰胺(Pt-Cy)等,目前国内基本未用。

二、诊断及鉴别诊断是关键

aGVHD 的诊断主要依靠临床,鉴别诊断包括以下几种情况:

1. GVHD 只表现为皮疹时:只有皮疹的 GVHD 最容易诊断,但要注意除外明显的药疹和感染相关性皮疹,如果遇到鉴别困难的情况,可以行皮肤活检。

2. 早期发生的 GVHD 与植入综合征鉴别:植入综合征与预处理对组织造成损伤或白细胞恢复造成炎性因子释放有关,在单倍体相合移植中的发生率高达 20%~30%。植入综合征诊断通常依据 Spitzer 和 Maiolino 两个标准^[17-18]:①Spitzer 标准:发生在植活 96 h 内,并符合下列 3 条主要标准或 2 条主要加 1 条次要标准,主要标准:非感染性发热、皮疹超过体表面积 25%以上、肺水肿低氧血症并除外感染、心功能不全和肺栓塞;次要标准:体重较基础值增加 >2.5%、肝肾功能异常(TBIL≥20 mg/L 或 GPT/GOT≥正常高限 2 倍,或肌酐≥正常高限 2 倍)、用其他原因不能解释的短暂脑病。②Maiolino 标准:非感染性发热和皮疹或肺浸润,发生在白细胞重建前 24 h 或重建后任何时间。及时识别和处理植入综合征能降低典型 aGVHD 的发生率。移植早期出现的皮疹、腹泻往往合并高热,与植入综合征的早期表现难以鉴别。如例 1,发热、腹泻、皮疹和低氧血症均存在,按皮疹、腹泻可诊断 GVHD,但 GVHD 一般不伴发热和低氧血症,按发热、皮疹和低氧血症及发生时间诊断为植入综合征,而植入综合征诊断标准中没有腹泻。因为 GVHD 和植入综合征起始治疗均为甲泼尼龙 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,鉴别到非感染性合并症已经不影响治疗,关键是鉴别感染和非感染或是否两者并存。当不能除外存在感染时,在继续经验抗感染治疗情况下,予甲泼尼龙 1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹。出层流室后尽早行肺部 CT 等检查除外感染,抗生素可以酌情停用或简化。

3. 当 GVHD 累及部位包含皮疹时:当皮疹、肝功能损害、腹泻并存时,GVHD 的可能性最大,但也要有鉴别诊断的意识。如例 1,根据皮疹、腹泻和肝功能受损诊断Ⅱ度 aGVHD,患者的肝功能异常,鉴别诊断中要考虑到乙型肝炎复燃或药物肝损伤的

可能性,在治疗aGVHD的同时,监测HBV-DNA,并停用肝损伤的可疑药物。对糖皮质激素反应良好也证明了GVHD诊断是正确的。

4. 当GVHD累及部位不包括皮疹时:GVHD的表现不典型,诊断困难。以胃肠道受累为唯一起始表现的GVHD最为多见,表现为大量水样泻、或不伴腹痛,严重时可有便血,应与各种肠道感染(细菌感染、真菌感染、病毒肠炎)和其他非感染性疾病(如TMA)鉴别^[19]。移植后早期患者只表现为腹泻时,在继续鉴别诊断和加强肠道除菌覆盖常见感染的同时,尽早进行抗GVHD经验治疗,将经验治疗作为鉴别诊断的组成部分,如例2。单一肝功能受损的GVHD更难诊断,要除外炎症、药物性肝损伤等。在诊断不典型GVHD时要参考发生时间、是否具备高危因素、基础免疫抑制应用情况、是否应用DLI等因素。

仅仅作出aGVHD的诊断是不够的,同时还必须评估GVHD的严重程度,即采用修订的西雅图Glucksberg标准对所有受累器官的严重程度进行评分,再得出总的GVHD分度^[5]。对于配型相合移植的I度皮肤GVHD,在确认CsA或他克莫司血药浓度有效的前提下,可以先局部应用糖皮质激素;而对于配型相合患者II~IV度aGVHD或配型不合移植的I~IV度aGVHD,一旦诊断应即刻开始标准的一线治疗,同时将CsA或他克莫司调整至有效浓度,腹泻患者应改为静脉给药。

三、要重视aGVHD治疗的规范化

急性GVHD治疗的规范化包括一线方案选择、定期评估和及时调整药物。

1. 治疗方案的选择:治疗方案分为一线、二线和三线药物。一线药物为疗效肯定、具有较强证据支持;二线药物有效的证据来自小样本的临床试验,疗效结果不完全一致,即具有较弱证据支持;三线药物具有有效的潜能,但较少证据支持,没有明确的推荐意见^[1-4]。药物选择如下:

(1) 一线治疗药物:甲泼尼龙起始剂量为1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹(分2次给药)^[20-23];同时调整CsA或他克莫司剂量以维持有效血药浓度^[1-2,20-23]。Martin等^[20]报告一线治疗总有效率44%,皮肤有效率43%,胃肠道有效率50%,肝脏有效率35%。起始剂量1 mg·kg⁻¹·d⁻¹组和2 mg·kg⁻¹·d⁻¹组比较,移植的主要结局类似。例1甲泼尼龙起始剂量为1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,获得了完全疗效。

(2) 二线治疗药物:可供选择的二线药物包括

抗CD25单克隆抗体、霉酚酸酯、MTX、环磷酰胺、西罗莫司、他克莫司替代CsA、肿瘤坏死因子(TNF)受体拮抗剂、抗TNF单克隆抗体、抗CD3单克隆抗体^[24-33]。目前,甲泼尼龙不能有效控制病情的患者尚无标准二线用药方案,可以根据患者具体情况和医生经验选择,当一种二线药物无效时,可尝试换用另一种二线药物。有数据显示抗CD25单克隆抗体作为二线选择治疗糖皮质激素耐药aGVHD的有效率达86.8%,CR率达69.8%^[31-32]。笔者单位将巴利昔单抗(20 mg)作为二线治疗的首选,+1、+3、+8、+15 d应用,以后根据需要每周应用1次。例2是巴利昔单抗治疗的成功案例。

(3) 三线药物:可供选择的三线药物包括ATG、特殊的血浆分离置换法(ECP)、Campath1 H、间充质干细胞等^[34-37]。

(4) 临床试验:如体外扩增CD4⁺CD25⁺CD127调节性T细胞用于难治GVHD等。对于难治复发的aGVHD,当二线药物疗效不佳时,鼓励患者进入临床试验。

2. 疗效评估及药物转换规范化:

(1) 疗效评估标准:完全缓解(CR):指该器官aGVHD的所有表现完全消失;PR:器官分级评分降低1级;进展(PD):指胃肠道和肝脏在起始治疗后48 h、皮疹在起始治疗后72 h评估时,脏器分级评分升高1级;无反应(NR):起始治疗皮肤GVHD在7 d、肝脏和胃肠道GVHD治疗72 h后评估时,不属于CR、PR、PD中的任何一种情况^[1-4]。

(2) 一线治疗疗效评估及药物转换:开始治疗后每日评估1次。一线治疗后3~5 d,疗效如为PR或NR,应继续治疗3~5 d再次评估。达到CR后5~7 d糖皮质激素开始减量至停药。糖皮质激素治疗失败:开始治疗3 d后aGVHD进展、7 d无变化或14 d未达CR,表现为糖皮质激素耐药和糖皮质激素依赖两种形式。糖皮质激素耐药:在标准剂量甲泼尼龙(1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗情况下疗效为NR和PD,即足量糖皮质激素治疗72 h任何器官PD或7 dGVHD未达PR。糖皮质激素依赖:药物减量过程中再次出现aGVHD进展^[1-4]。糖皮质激素治疗失败的患者需要二线治疗。判断为糖皮质激素耐药应加用二线药物,在应用二线药物后就可以开始糖皮质激素减量,在CMV或EBV等病毒激活的情况下可酌情加快减量速度。对一线治疗效果应及时评估。一般认为,甲泼尼龙2 mg·kg⁻¹·d⁻¹治疗超过3 d未能控制GVHD进展,或5 d皮肤没有改善就应开

始二线治疗^[1-4]。

(3)GVHD改善后糖皮质激素减量:减量速度尚无统一方案。研究证明,快速减停和延长时间减停对GVHD的疗效是相同的,而延长时间减停可能增加糖皮质激素的不良反应^[38]。一般情况下,糖皮质激素有效后每5~7 d减量1次,每次甲泼尼龙减量5~10 mg/d(或等效剂量其他类型糖皮质激素),直至停用。

四、疗效的动态评估能够有效提高整体疗效

当GVHD对一线治疗方案不敏感时,治疗过程延长、混杂因素增加、治疗难度加大、临床表现不典型的患者更需要根据疗效的动态评估结果调整治疗,及时消除伴发的感染和非感染因素。

aGVHD高发期为移植后15~60 d,与CMV、EBV、细菌、真菌甚至卡氏肺孢子虫肺炎感染的高发期有重叠^[1-4],所以患者在治疗aGVHD的过程中很可能并发一种或多种感染。在感染不干扰GVHD疗效评估时,处理相对简单,GVHD和感染可分别处理;感染与GVHD导致的腹泻和肝功能损伤并存、复杂用药导致肝功能损伤和胃肠道二重感染以及长疗程静脉高营养导致淤疸可干扰GVHD的疗效评估,而鉴别诊断的结果直接影响治疗的坚定性和方向;重症感染或复杂用药可导致造血功能受抑,使处理难度加大。

例2在+22 d出现以腹泻为起始表现的aGVHD,一线治疗3 d时似乎有效,但随后(+25 d)出现了腹泻加重,考虑以下可能:①腹泻并非由GVHD引起;②胃肠道GVHD对糖皮质激素不敏感;③GVHD合并其他情况(比如感染或TMA)。这时免疫抑制剂应该加量还是减量?第2和第3种情况或者在暂时无法明确的情况下,处理原则是一致的,采用二线药物巴利昔单抗进行经验治疗,同时进一步鉴别诊断(存在药物性肝肾损伤、也符合TMA诊断);纤维肠镜活检病理结果支持GVHD。肠镜活检对GVHD诊断有一定意义,但对诊断GVHD并不是必须的,肠镜活检更大的价值是诊断CMV肠炎。因为肾功能异常停用CsA,这时即便没有GVHD,也应以巴利昔单抗替代CsA,5~7 d后恢复CsA应用,一般不会加重或诱发GVHD。导致TMA的原因很多,主要为药物、GVHD或病毒感染^[39]。针对TMA的治疗:去除诱因(停用CsA、采用霉酚酸酯和巴利昔单抗积极控制GVHD)、补充新鲜血浆并加强支持治疗,患者有所好转。第一阶段评估结论为:GVHD存在,一线治疗取得部分疗效,

但发生药物不良反应和TMA,导致腹泻加重;治疗方向:坚定GVHD治疗,去除TMA诱因,加强支持。+36 d患者腹泻又有所加重,并出现了HC,考虑GVHD治疗无效或抗GVHD有效但合并感染。血CMV-DNA和EBV-DNA检测均为阳性,考虑为后一种可能。处理:继续应用巴利昔单抗抗GVHD治疗、霉酚酸酯和糖皮质激素减量、针对CMV感染积极应用抗病毒药物治疗、严密监测EBV和CMV,患者腹泻有明显改善。+54 d腹泻再次加重,同时出现低氧血症、HC加重,考虑GVHD加重或合并其他情况。在除外常见病毒感染和TMA后,考虑非感染因素导致腹泻量增加可能性比较大。加用糖皮质激素获得了快速和完全的疗效。在这个时间点,即便不伴低氧血症、HC加重、血象下降,仅腹泻量增加或大便不成形即可加用糖皮质激素,而且剂量不需要太大。例2在成功治疗Ⅲ度GVHD的过程中有几点经验值得借鉴:①始终以GVHD为主线,规范的一线治疗失败后,坚持应用巴利昔单抗作为二线治疗;②同时注意肠道除菌以防继发性肠炎;③病情反复加重时,及时识别并有效处理TMA和病毒感染;④出现腹泻后及时将免疫抑制剂改为静脉用药以保证有效的血药浓度;⑤在HC、腹泻加重和血氧下降时,作为整体综合考虑,非感染因素或免疫损伤的可能性最大,在覆盖卡氏肺孢子虫肺炎的情况下加用糖皮质激素,起到了显著的效果;⑥尽量避开毒性重叠的药物(如膦甲酸钠和复方磺胺甲噁唑);⑦具有保护血象的意识。

总之,GVHD是异基因HSCT常见的合并症,虽然典型病例的诊断和规范化治疗相对容易,但临床上经常遇到表现不典型或对一线治疗无效的患者,在处理时注意鉴别并动态评估疗效,掌握评估和药物转换的节奏。医生应具备大局观和长远观,能平衡各种状况,针对一个具有aGVHD的患者进行整体治疗,切忌顾此失彼。医生需要具备丰富的临床经验并经过系统培训才能够提高处理重症合并症的临床技能,才能在复杂的临床过程中找到“拨云见日”的感觉。在找到GVHD特异的敏感生物学标志之前,要提高GVHD患者的疗效,GVHD的预防、诊断、鉴别和疗效评估缺一不可。

参考文献

- [1] Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD[J]. Blood, 2007, 109(10):4119-4126.
- [2] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes

- of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(12):945-956. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
- [3] Dignan FL, Amrolia P, Clark A, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease [J]. *Br J Haematol*, 2012, 158(1):46-61. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09128.x.
- [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] Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors [J]. *Transplantation*, 1974, 18(4): 295-304.
- [6] Nash RA, Antin JH, Karanes C, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors [J]. *Blood*, 2000, 96(6): 2062-2068.
- [7] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study [J]. *Blood*, 2015, 125(25):3956-3962. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627786.
- [8] Xiao-Jun H, Lan-Ping X, Kai-Yan L, et al. Partially matched related donor transplantation can achieve outcomes comparable with unrelated donor transplantation for patients with hematologic malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(14): 4777-4783. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0691.
- [9] 陈育红, 黄晓军, 许兰平, 等. 异基因造血干细胞移植中甲氨蝶呤3次与4次给药比较 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2003, 35(2): 215-216. DOI: 10.3321/j.issn:1671-167X.2003.02.030.
- [10] Lai YR, Chen YH, Hu DM, et al. Multicenter phase II study of a combination of cyclosporine a, methotrexate and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis: results of the Chinese Bone Marrow Transplant Cooperative Group (CBMTCG) [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7:59. DOI: 10.1186/s13045-014-0059-3.
- [11] Wang Y, Fu HX, Liu DH, et al. Influence of two different doses of antithymocyte globulin in patients with standard-risk disease following haploidentical transplantation: a randomized trial [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(3):426-433. DOI: 10.1038/bmt.2013.191.
- [12] Bonifazi F, Bandini G, Arpinati M, et al. Intensification of GVHD prophylaxis with low-dose ATG-F before allogeneic PBSC transplantation from HLA-identical siblings in adult patients with hematological malignancies: results from a retrospective analysis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(8):1105-1111. DOI: 10.1038/bmt.2011.225.
- [13] 陈欢, 陆道培, 黄晓军, 等. BuCy为主的低强度预处理方案异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病 [J]. *中华血液学杂志*, 2005, 26(5): 273-276.
- [14] Chang YJ, Xu LP, Wang Y, et al. Controlled, randomized, open-label trial of risk-stratified corticosteroid prevention of acute graft-versus-host disease after haploidentical transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(16):1855-1863. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.8817.
- [15] Wang Z, Zheng X, Yan H, et al. Good outcome of haploidentical hematopoietic SCT as a salvage therapy in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(12):1481-1485. DOI: 10.1038/bmt.2014.187.
- [16] 王玲, 王恒湘, 朱玲, 等. HLA相合无关供者造血干细胞移植联合脐带间充质干细胞输注治疗儿童重型再生障碍性贫血19例疗效及安全性研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(6): 453-457. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.06.002.
- [17] Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27(9):893-898.
- [18] Maiolino A, Biasoli I, Lima J, et al. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31(5):393-397. DOI:10.1038/sj.bmt.1703855.
- [19] Cox GJ, Matsui SM, Lo RS, et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study [J]. *Gastroenterology*, 1994, 107(5):1398-1407.
- [20] Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment [J]. *Blood*, 1990, 76(8):1464-1472.
- [21] Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, et al. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes [J]. *Blood*, 2009, 113(13): 2888-2894. DOI: 10.1182/blood-2008-07-168401.
- [22] Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, et al. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation [J]. *Blood*, 1998, 92(7):2288-2293.
- [23] Lee SJ, Zahrieh D, Agura E, et al. Effect of up-front daclizumab when combined with steroids for the treatment of acute graft-versus-host disease: results of a randomized trial [J]. *Blood*, 2004, 104(5):1559-1564.
- [24] Levine JE, Paczesny S, Mineishi S, et al. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2008, 111(4): 2470-2475. DOI: 10.1182/blood-2007-09-112987.
- [25] Kennedy GA, Butler J, Western R, et al. Combination antithymocyte globulin and soluble TNFalpha inhibitor (etanercept) +/- mycophenolate mofetil for treatment of steroid refractory acute graft-versus-host disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37(12):1143-1147. DOI:10.1038/sj.bmt.1705380.
- [26] Busca A, Locatelli F, Marmont F, et al. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Am J Hematol*,

- 2007, 82(1):45-52. DOI: 10.1002/ajh.20752.
- [27] Antin JH, Chen AR, Couriel DR, et al. Novel approaches to the therapy of steroid-resistant acute graft-versus-host disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2004, 10 (10):655-668. DOI: 10.1016/j.bbmt.2004.07.007.
- [28] Benito AI, Furlong T, Martin PJ, et al. Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. Transplantation, 2001, 72(12):1924-1929.
- [29] Huang XJ, Jiang Q, Chen H, et al. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 36(4):343-348. DOI:10.1038/sj.bmt.1705034.
- [30] Willenbacher W, Basara N, Blau IW, et al. Treatment of steroid refractory acute and chronic graft-versus-host disease with daclizumab [J]. Br J Haematol, 2001, 112 (3):820-823. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02582.x.
- [31] 路瑾, 许兰平, 黄晓军, 等. CD25单克隆抗体治疗皮质激素耐药的重度移植物抗宿主病 [J]. 中华医学杂志, 2003, 83(3): 216-219. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2003.03.013.
- [32] Wang JZ, Liu KY, Xu LP, et al. Basiliximab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. Transplant Proc, 2011, 43 (5):1928-1933. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.03.044.
- [33] Carpenter PA, Appelbaum FR, Corey L, et al. A humanized non-FcR-binding anti-CD3 antibody, visilizumab, for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. Blood, 2002, 99(8):2712-2719. DOI: 10.1182/blood.V99.8.2712.
- [34] Khoury H, Kashyap A, Adkins DR, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin [J]. Bone Marrow Transplant, 2001, 27(10):1059-1064.
- [35] Mohammadi S, Malek Mohammadi A, Norooznezhad AH, et al. Extra corporeal photochemotherapy in steroid refractory graft versus host disease: a review of guidelines and recommendations [J]. Transfus Apher Sci, 2017, pii: S1473-0502 (17) 30006-X. DOI: 10.1016/j.transci.2017.01.006.
- [36] Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P, et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study [J]. Blood, 2000, 96(7): 2426-2431.
- [37] Dotoli GM, De Santis GC, Orellana MD, et al. Mesenchymal stromal cell infusion to treat steroid-refractory acute GvHD III/IV after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52 (6):859-862. DOI: 10.1038/bmt.2017.35.
- [38] Hings IM, Filipovich AH, Miller WJ, et al. Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short- versus long-term treatment. A prospective randomized trial [J]. Transplantation, 1993, 56(3):577-580.
- [39] Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults [J]. Blood, 2014, 124 (4):645-653. DOI: 10.1182/blood-2014-03-564997.

(收稿日期:2017-06-07)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

2017年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

磷酸盐缓冲液	PBS	乳酸脱氢酶	LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子	GM-CSF
胎牛血清	FBS	凝血酶原时间	PT	巨噬细胞集落刺激因子	M-CSF
血红蛋白	HGB	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
红细胞计数	RBC	EB病毒	EBV	细胞毒性T淋巴细胞	CTL
白细胞计数	WBC	巨细胞病毒	CMV	噻唑蓝实验	MTT实验
血小板计数	PLT	乙型肝炎病毒	HBV	弥散性血管内凝血	DIC
中性粒细胞绝对计数	ANC	丙型肝炎病毒	HCV	磁共振成像	MRI
核因子-κB	NF-κB	人类免疫缺陷病毒	HIV	正电子发射断层扫描	PET
聚合酶链反应	PCR	自然杀伤细胞	NK细胞	乙二胺四乙酸	EDTA
逆转录-聚合酶链反应	RT-PCR	白细胞介素	IL	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳	SDS-PAGE
酶联免疫吸附实验	ELISA	干扰素	IFN	二甲基亚砷	DMSO
辅助性T淋巴细胞	Th	肿瘤坏死因子	TNF	荧光原位杂交	FISH
丙氨酸转氨酶	ALT	红细胞生成素	EPO	美国国家综合癌症网络	NCCN
天冬氨酸转氨酶	AST	血小板生成素	TPO	国际预后积分系统	IPSS
谷氨酰转移酶	GGT	干细胞生长因子	SCF	常见不良反应事件评价标准	CTCAE
碱性磷酸酶	ALP	粒细胞集落刺激因子	G-CSF		

本刊编辑部