

恶性血液病单倍型造血干细胞移植预处理中兔抗人胸腺细胞球蛋白剂量优化探讨

周茜 陆铨 唐亮 严晗 陈文兰 石威 仲照东 游泳 夏凌辉 胡豫 王华芳
华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所, 武汉 430022
通信作者: 王华芳, Email: whf2019@hust.edu.cn

【摘要】 **目的** 比较含不同剂量兔抗人胸腺细胞球蛋白(rATG)预处理方案单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)对恶性血液病患者的疗效。**方法** 对2013年3月至2018年12月行haplo-HSCT的恶性血液病患者进行回顾性分析,按预处理方案中rATG总量6、7.5、9 mg/kg分为ATG-6、ATG-7.5、ATG-9三组,比较三组患者急性移植物抗宿主病(GVHD)发生率、感染发生率及生存率。**结果** ①纳入288例患者,男182例,女106例,中位年龄18(6~62)岁。急性髓系白血病(AML)128例,急性淋巴细胞白血病(ALL)110例,慢性髓性白血病(CML)8例,骨髓增生异常综合征(MDS)28例,混合细胞白血病(MAL)14例。ATG-6组159例,ATG-7.5组72例,ATG-9组57例。移植后中位随访时间为14.0(0.2~74.0)个月。②ATG-6、ATG-7.5、ATG-9组粒细胞植入率分别为96.9%、97.2%、96.5%($P=0.972$),血小板植入率分别为92.5%、87.5%、86.0%($P=0.276$),Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD发生率分别为14.5%、11.1%、8.8%($P=0.493$),慢性GVHD发生率分别为8.8%、14.3%、12.0%($P=0.493$)。ATG-9组的CMV、EBV感染率(77.2%、12.5%)均高于ATG-6组(43.3%、3.5%)和ATG-7.5组(44.4%、1.5%)($P<0.001$, $P=0.033$)。③ATG-6、ATG-7.5、ATG-9组移植后3年总生存率分别为68.5%(95%CI 60.3%~77.9%)、60.1%(95%CI 48.3%~74.8%)、64.7%(95%CI 51.9%~80.7%)($P=0.648$),3年累积复发率分别为34.6%(95%CI 34.3%~35.1%)、38.0%(95%CI 37.3%~38.7%)、20.6%(95%CI 20.0%~21.3%)($P=0.165$),3年无病生存率分别为53.3%(95%CI 44.9%~63.4%)、51.9%(95%CI 41.0%~65.8%)、63.9%(95%CI 51.9%~78.7%)($P=0.486$),3年非复发死亡率分别为24.2%(95%CI 23.8%~24.5%)、26.0%(95%CI 25.4%~26.6%)、23.6%(95%CI 26.3%~28.2%)($P=0.955$)。**结论** 低剂量rATG(6 mg/kg)可增加haplo-HSCT后Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD的发生率,高剂量rATG(9 mg/kg)使CMV、EBV感染风险增加,中剂量ATG(7.5 mg/kg)可能是兼顾降低中重度急性GVHD和CBV/EBV感染发生率的选择。

【关键词】 单倍型造血干细胞移植; 抗胸腺细胞球蛋白; 移植物抗宿主病; 预后
DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.005

Optimization of ATG dose in haploid hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies

Zhou Xi, Lu Xuan, Tang Liang, Yan Han, Chen Wenlan, Shi Wei, Zhong Zhaodong, You Yong, Xia Linghui, Hu Yu, Wang Huafang

Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Wang Huafang, Email: whf2019@hust.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To compare the clinical efficacy of different doses of rabbit antithymocyte globulin (rATG) in haplo-HSCT in the treatment of hematologic malignancies. **Methods** Malignant hematological patients treated at our hospital from March 2013 to December 2018 were retrospectively analyzed. These patients were divided into three groups as per three doses of ATG (6 mg/kg, 7.5 mg/kg, and 9 mg/kg) in the conditioning regimens. The transplant outcomes were compared in terms of the occurrence of acute graft versus host disease (GVHD), infection, and survival. **Results** ① Total 288 patients were enrolled in the study, including 182 men and 106 women, with a median age of 18 (6–62) years. Total 110 patients were diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL), 128 with acute myelogenous leukemia (AML), 8 with chronic myeloid leukemia (CML), 28 with myelodysplastic

syndrome (MDS), and 14 with mixed cell leukemia (MAL). There were 159 patients in the ATG-6 group, 72 in the ATG-7.5 group, and 57 in the ATG-9 group. The median follow-up time of post transplantation was 14 (0.2–74) months. ② The incidence of neutrophil engraftment (96.9%, 97.2%, and 96.5%, respectively) and platelet engraftment (92.5%, 87.5%, and 86%, respectively) did not significantly differ among the ATG-6, ATG-7.5, and ATG-9 groups ($P=0.972$, $P=0.276$). The incidence of grades 2–4 acute GVHD was 14.5%, 11.1%, and 8.8% in the three groups, respectively ($P=0.493$), chronic GVHD incidence in the three group was 8.8%, 14.3% and 12.0%, respectively ($P=0.493$). The infection rates of CMV and EBV in the ATG-9 group (77.2% and 12.5%) were significantly higher than those in the ATG-6 (43.3% and 3.5%), and ATG-7.5 group (44.4% and 1.5%) ($P<0.001$ and $P=0.033$, respectively). ③ Among the three groups, there were no significant difference in the 3-year overall survival [68.5% (95% CI 60.3%–77.9%), 60.1% (95% CI 48.3%–74.8%), 64.7% (95% CI 51.9%–80.7%)], cumulative incidences of relapse [34.6% (95% CI 34.3%–35.1%), 38.0% (95% CI 37.3%–38.7%), 20.6% (95% CI 20.0%–21.3%)], disease-free survival [53.3% (95% CI 44.9%–63.4%), 51.9% (95% CI 41%–65.8%), 63.9% (95% CI 51.9%–78.7%)] and non-relapse mortality [24.2% (95% CI 23.8%–24.5%), 26.0% (95% CI 25.4%–26.6%), 23.6% (95% CI 26.3%–28.2%)] ($P=0.648$, $P=0.165$, and $P=0.486$ and $P=0.955$). **Conclusion** Low dose (6 mg/kg) of rATG may increase the risk of grade II–IV aGVHD, and a high dose (9 mg/kg) of ATG could significantly increase the risk of CMV and EBV infection. Median dose (7.5 mg/kg) of ATG is expected to reduce the incidence of moderate to severe aGVHD and viral infections without increasing the mortality.

【Key words】 Haploid hematopoietic stem cell transplantation; Antithymocyte globulin; Graft versus host disease; Prognosis

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.005

近年来,单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)在血液系统疾病治疗方面取得了蓬勃的发展,然而由于HLA不完全匹配,haplo-HSCT患者发生移植物抗宿主病(GVHD)的风险增大^[1]。加入抗胸腺细胞球蛋白(ATG)的预处理方案可有效降低haplo-HSCT患者急性GVHD(aGVHD)和慢性GVHD(cGVHD)的发生率和严重程度^[2]。目前ATG的类型和剂量尚未达成共识^[3]。本研究对我院行haplo-HSCT的恶性血液病患者进行回顾性分析,比较6、7.5、9 mg/kg三种兔抗人胸腺细胞球蛋白(rATG)剂量预处理方案haplo-HSCT对恶性血液病患者的疗效及安全性。

病例与方法

1. 病例:本研究纳入2013年3月至2018年12月在华中科技大学同济医学院附属协和医院首次接受haplo-HSCT的288例恶性血液病患者。所有患者诊断均符合WHO(2016)造血与淋巴组织肿瘤分类标准^[4],其中急性髓系白血病(AML)128例,急性淋巴细胞白血病(ALL)110例,慢性髓性白血病(CML)8例,骨髓增生异常综合征(MDS)28例,混合细胞白血病(MAL)14例。男182例,女106例,中位年龄18(6~62)岁。移植前依据Armand等修订的疾病风险指数^[5]进行疾病危险分层,227例(78.82%)为高危/极高危患者。外周血干细胞

(PBSC)移植155例,PBSC联合骨髓(BM)移植133例。所有供者均为亲缘供者,其中HLA位点5/10相合163例,6/10~8/10相合125例。输注有核细胞 $15.56(7.08\sim 48.35)\times 10^8/\text{kg}$,CD34⁺细胞 $6.18(1.65\sim 25.00)\times 10^6/\text{kg}$ 。按照移植预处理使用的rATG(赛诺菲北京制药有限公司产品)总量6、7.5、9 mg/kg分为ATG-6、ATG-7.5、ATG-9组,三组基本临床特征见表1。

2. 预处理方案:198例患者采用改良BuCy2方案:阿糖胞苷(Ara-C)4 g/m², -7 d;白消安(Bu)3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -6 d~-4 d;环磷酰胺(Cy)1.8 g·m⁻²·d⁻¹, -3、-2 d。69例患者采用TBI+Cy方案:全身照射(TBI)8 Gy, -6 d;Cy 1.8 g·m⁻²·d⁻¹, -5、-4 d。5例患者采用FB方案:氟达拉滨(Flu)30 mg/d, -7~-3 d;Bu 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -3、-2 d。8例采用CBA方案:克拉屈滨5 mg·m⁻²·d⁻¹, -8~-4 d;Bu 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -8~-5 d;Ara-C 2 g·m⁻²·d⁻¹, -8~-4 d。8例采用FBA方案:Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹, -6~-2 d;Bu 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -6~-3 d;Ara-C 2 g·m⁻²·d⁻¹静脉滴注, -6~-2 d。

3. GVHD预防:采用他克莫司+甲氨蝶呤(MTX)+霉酚酸酯(MMF)+抗CD25单抗预防GVHD。他克莫司:-3 d开始0.05 mg·kg⁻¹·d⁻¹(分2次口服),维持血药浓度5~10 μg/L;MTX:+1 d 20 mg/m², +3、+6、+11 d 15 mg·m⁻²·d⁻¹, 静脉注射;

表1 含不同剂量rATG预处理单倍型造血干细胞移植恶性血液病患者基本临床特征

临床特征	ATG-6组(159例)	ATG-7.5组(72例)	ATG-9组(57例)	统计量	P值
移植年龄[岁, M(范围)]	28(6~62)	30(8~55)	26(11~53)	3.165	0.205
性别[例(%)]				4.581	0.101
女	54(34.0)	34(47.2)	18(31.6)		
男	105(66.0)	38(52.8)	39(68.4)		
诊断[例(%)]				12.201	0.139
急性淋巴细胞白血病	58(36.5)	24(33.3)	28(49.1)		
急性髓系白血病	77(48.4)	29(40.3)	22(38.6)		
慢性髓性白血病	3(1.9)	5(6.9)	0(0.0)		
骨髓增生异常综合征	13(8.2)	10(13.9)	5(8.8)		
混合细胞白血病	8(5.0)	4(5.6)	2(3.5)		
危险分层[例(%)]				0.192	0.908
高/极高危	124(78.0)	57(79.2)	46(80.7)		
低/中危	35(22.0)	15(20.8)	11(19.3)		
移植前状态[例(%)]				5.321	0.070
缓解	134(84.3)	57(79.2)	40(70.2)		
未缓解	25(15.7)	15(20.8)	17(29.8)		
供、患者性别组合[例(%)]				13.748	0.032
男供男	66(41.5)	30(41.7)	26(45.6)		
男供女	40(25.2)	19(26.4)	11(19.3)		
女供男	39(24.5)	8(11.1)	16(28.1)		
女供女	14(8.8)	15(20.8)	4(7.0)		
造血干细胞来源[例(%)]				72.026	<0.001
外周血	121(78.1)	16(22.2)	18(31.6)		
骨髓+外周血	38(23.9)	56(77.8)	39(68.4)		
ABO血型相合[例(%)]				1.356	0.508
相合	90(56.6)	44(61.1)	29(50.9)		
不相合	69(43.4)	28(38.9)	28(49.1)		
HLA相合度[例(%)]				106.994	<0.001
5/10相合	47(29.6)	68(94.4)	48(84.2)		
6/10~8/10相合	112(70.4)	4(5.6)	9(15.8)		
预处理方案[例(%)]				18.654	0.007
改良 BuCy2	112(70.4)	53(73.6)	33(57.9)		
TBI+Cy	34(21.4)	11(15.3)	24(42.1)		
FB	4(2.5)	1(1.4)	0(0.0)		
CBA	3(1.9)	5(6.9)	0(0.0)		
FBA	6(3.8)	2(2.8)	0(0.0)		
CD34 ⁺ 细胞输注量[×10 ⁶ /kg, M(范围)]	6.11(1.65~25.00)	6.28(1.66~21.51)	6.34(2.63~21.09)	0.206	0.902
有核细胞输注量[×10 ⁸ /kg, M(范围)]	14.16(7.08~41.03)	16.35(7.6~31.27)	18.04(7.26~48.35)	18.145	<0.001
随访时间[月, M(范围)]	12(2~63)	15(1~34)	14(1~76)	1.968	0.374

注:rATG:兔抗人胸腺细胞球蛋白;改良 BuCy2方案:阿糖胞苷+白消安+环磷酰胺;TBI+Cy:全身照射+环磷酰胺;FB方案:氟达拉滨+白消安;CBA方案:克拉屈滨+白消安+阿糖胞苷;FBA方案:氟达拉滨+白消安+阿糖胞苷

MMF: +7 d开始1 000 mg/d(分2次静脉滴注);抗CD25单抗: +0 d、+4 d 20 mg/d, 静脉滴注。rATG均为-3~-1 d用药, ATG-6组2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, ATG-7.5组2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, ATG-9组3 mg·kg⁻¹·d⁻¹。

4. 支持治疗:全部患者进入百级层流病房。给予预防细菌、真菌、病毒及卡氏肺孢子虫感染措施,

苯妥英钠预防中枢神经系统毒性,美司钠预防出血性膀胱炎,前列腺素E₁、熊去氧胆酸预防肝静脉闭塞症。其他支持治疗包括水化和碱化尿液、成分输血等。监测巨细胞病毒(CMV)DNA及EB病毒(EBV)DNA。复发患者的治疗包括减停免疫抑制剂和供者淋巴细胞输注(DLI)。

5. 随访:采用查阅住院、门诊病历以及电话随访方式获取随访资料。随访截止日期为2019年8月31日,中位随访时间为13.5(0.2~76.0)个月。粒细胞植入定义为中性粒细胞绝对计数(ANC)≥0.5×10⁹/L连续3d,血小板植入定义为PLT≥20×10⁹/L连续7d且脱离血小板输注^[6]。aGVHD和cGVHD评价标准参照文献^[7-8]。总生存(OS)时间:造血干细胞回输至死亡或随访截止的时间。无病生存(DFS)时间:造血干细胞回输至疾病复发或随访截止的时间。复发:骨髓原始细胞比例>5%或发生髓外复发(脑脊液中发现原始细胞或活检证实髓外白血病浸润)。

6. 统计学处理:应用SPSS22.0软件分析数据,分类变量的组间比较采用卡方检验或Fisher精确检验,计量资料采用t检验。OS、DFS率分析采用Kaplan-Meier法,Log-rank检验进行组间比较。应用R3.6.3软件Gray检验对累积复发率(CIR)和非复发死亡(NRM)行竞争风险分析。移植后100d内死亡的病例不纳入cGVHD分析。应用Cox比例风险模型进行单因素分析来筛选危险因素,纳入变量包含患者移植时年龄、疾病诊断、疾病危险分级、移植前疾病状态、供受者性别匹配、HLA匹配、干细胞来源、预处理方案、细胞植入、感染、DLI。ATG剂量和单因素分析P<0.15的因素纳入Cox回归模型,P<0.05认为差异有统计学意义。

结 果

1. 造血重建:ATG-6、ATG-7.5、ATG-9组粒细胞植入率及血小板植入率差异无统计学意义(P=0.972,P=0.276,详见表2),粒细胞中位植入时间分别为11(8~21)d、11(6~24)d、10(7~21)d,血小板

中位植入时间分别为11(6~53)d、11(6~72)d、12(5~78)d。

2. GVHD发生情况:移植后100d内共53例患者发生aGVHD,中位发生时间为20(7~90)d。ATG-6、ATG-7.5、ATG-9组Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生率分别为14.5%(23/159)、11.1%(8/72)、8.8%(5/57)(P=0.493),Ⅲ/Ⅳ度aGVHD发生率分别为6.9%(11/159)、4.2%(3/72)、1.8%(1/57)(P=0.346)(表2)。249例患者移植后生存超过100d,其中27例发生cGVHD,中位发生时间为移植后15(2~36)个月。ATG-6、ATG-7.5、ATG-9组的1年cGVHD发生率分别为8.8%(12/136)、14.3%(9/63)、12.0%(6/50)(P=0.463)(表2)。

多因素Cox回归分析显示,移植前未达细胞遗传学缓解(CRc)或分子学缓解(CRm)是影响Ⅲ~Ⅳ度aGVHD发生的独立风险因素(P=0.003)。ATG-6组Ⅱ~Ⅳ度aGVHD的发生风险高于ATG-9组[HR=3.560(95%CI 1.262~10.046),P=0.016]。感染、复发和aGVHD是影响cGVHD发生的独立风险因素(P=0.024,P=0.004,P=0.011)。在骨髓联合外周血干细胞移植患者中,ATG-6、ATG-7.5、ATG-9组Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生率分别为28.9%(11/38)、8.9%(5/56)、12.8%(5/39)(P=0.027),多因素分析显示ATG-6组Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生风险高于ATG-9组[HR=3.652(95%CI 1.238~10.777),P=0.017];在外周血干细胞移植患者中,ATG-6、ATG-7.5、ATG-9组Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生率分别为9.9%(12/121)、18.8%(3/16)、0(0/18)(P=0.190),多因素分析显示,ATG-6组与ATG-9组Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生风险差异无统计学意义[HR=2.049(95%CI 0.565~7.424),P=0.275]。

表2 不同剂量兔抗人胸腺细胞球蛋白预处理组造血重建、GVHD发生率、感染发生率的比较

指标	ATG-6组(159例)	ATG-7.5组(72例)	ATG-9组(57例)	χ ² 值	P值
粒细胞植入率(%)	96.9	97.2	96.5	0.057	0.972
血小板植入率(%)	92.5	87.5	86.0	2.577	0.276
Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD发生率(%)	14.5	11.1	8.8	1.413	0.493
Ⅲ~Ⅳ度急性GVHD发生率(%)	6.9	4.2	1.8	2.082	0.346
慢性GVHD发生率(%)	8.8	14.3	12.0	1.415	0.493
细菌感染率(%)	22.0	26.4	12.3	3.940	0.139
真菌感染率(%)	5.7	8.3	5.3	0.722	0.697
CMV感染率(%)	43.4	44.4	77.2	20.509	<0.001
EBV感染率(%)	3.5	1.5	12.5	6.795	0.033

注:CMV:巨细胞病毒;EBV:EB病毒。移植后100d内死亡的病例不纳入慢性GVHD发生率的计算

3. 移植后相关感染并发症:ATG-6、ATG-7.5、ATG-9组移植后1年内细菌及真菌感染率差异无统计学意义($P=0.139, P=0.697$),详见表2。ATG-6、ATG-7.5、ATG-9组CMV感染率分别为43.3%(69/159)、44.4%(32/72)、77.2%(44/57)($P<0.001$),EBV感染率分别为3.5%(4/114)、1.5%(1/67)、12.5%(4/32)($P=0.033$),ATG-9组中有1例患者后续发生淋巴瘤增殖性疾病(PTLD)。三组中分别有21例(13.2%)、10例(13.9%)、11例(19.3%)患者发生两种及以上病原菌感染($P=0.526$)。

4. 生存情况:至随访截止,ATG-6、ATG-7.5、ATG-9组死亡例数分别为42例(26.4%)、25例(34.7%)、17例(29.8%)。复发是导致患者移植后主要死亡原因,其次是GVHD和感染(表3)。三组出现复发的患者分别有42例(26.4%)、25例(34.7%)、11例(19.3%),观察到的最长复发时间为22个月。三组分别有16例(10.1%)、10例(13.9%)、6例(10.5%)在复发后行化疗联合DLI。

三组的3年OS、CIR、DFS及NRM差异均无统计学意义(表4),生存曲线见图1。

表3 不同剂量兔抗人胸腺细胞球蛋白组移植后死亡原因

组别	例数	死亡原因[例(%)]			
		复发	GVHD	感染	其他
ATG-6组	42	18(42.8)	16(38.1)	8(19.0)	0(0.0)
ATG-7.5组	25	14(56.0)	6(24.0)	3(12.0)	2(8.0)
ATG-9组	17	9(52.9)	4(23.5)	4(23.5)	0(0.0)

讨 论

如何防控GVHD的发生以及降低移植失败和复发风险是allo-HSCT面临的挑战^[9]。移植排斥反应和GVHD发生主要由细胞毒性T淋巴细胞激活所致,基于粒细胞集落刺激因子(G-CSF)联合ATG诱导的供受体双向免疫耐受建立的非体外去除T淋巴细胞GVHD预防方案已成为国际主流的haplo-HSCT方式之一,在我国以及日本、韩国等多个亚洲

表4 不同剂量兔抗人胸腺细胞球蛋白组移植后3年总生存率、累积复发率、无病生存率、非复发死亡率比较[% (95%CI)]

组别	例数	3年总生存率	3年累积复发率	3年无病生存率	3年非复发死亡率
ATG-6组	159	68.5(60.3~77.9)	34.6(34.3~35.1)	53.3(44.9~63.4)	24.2(23.8~24.5)
ATG-7.5组	72	60.1(48.3~74.8)	38.0(37.3~38.7)	51.9(41.0~65.8)	26.0(25.4~26.6)
ATG-9组	57	64.7(51.9~80.7)	20.6(20.0~21.3)	63.9(51.9~78.7)	23.6(26.3~28.2)
χ^2 值		0.866	3.599	1.44	0.091
P值		0.648	0.165	0.486	0.955

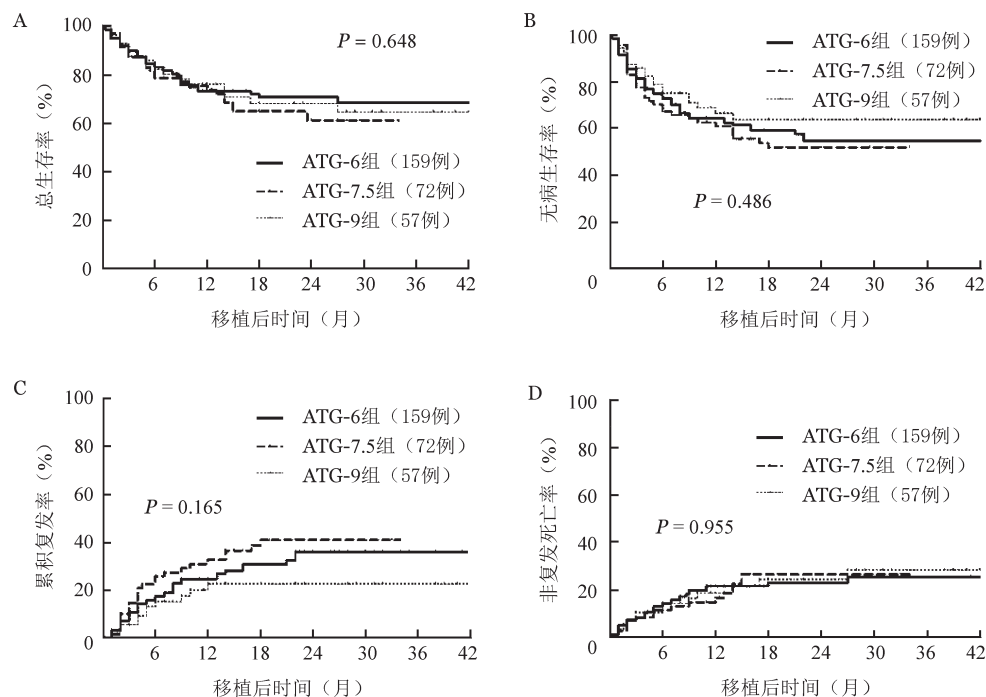


图1 三种剂量ATG预处理组移植后总生存率(A)、无病生存率(B)、累积复发率(C)及非复发死亡率(D)比较

国家得到广泛应用^[10],以“北京方案”为代表的 haplo-HSCT 与全相合移植治疗恶性血液病可获得相近的疗效^[11-12]。

ATG 作为一种体内去除 T 淋巴细胞的多克隆抗体,能诱导强烈的免疫耐受,减少 allo-HSCT 中 GVHD 的发生^[13],然而 ATG 抗原不仅能清除 T 细胞,也不同程度的清除 B 细胞、单核细胞,这种抗原识别受体多样性增加了临床应用的潜在风险^[3]。国外已有多篇关于全相合移植中 ATG 剂量优化的研究报道^[14-15],haplo-HSCT 中 ATG 剂量优化的研究主要见于国内学者^[16-17]。

本研究对比了 haplo-HSCT 中常用的 3 种剂量 rATG 对 GVHD 发生率的影响,结果表明中、高剂量 (7.5 mg/kg、9 mg/kg) rATG 相比低剂量 (6 mg/kg) ATG 可更有效预防 GVHD 发生。2014 年 Wang 等^[16]报告了含 6 mg/kg 和 10 mg/kg rATG 预处理 haplo-HSCT 治疗恶性血液病的随机对照研究结果,6 mg/kg ATG 组 II ~ IV 度 aGVHD 发生率高于 10 mg/kg ATG 组 (42% 对 25%, $P=0.005$)。本组病例 II ~ IV 度 aGVHD 发生率均低于以上研究 (6 mg/kg rATG 组 14.5% 对 42%, 10 mg/kg rATG 组 8.8% 对 25%),分析原因,可能与本组病例采用免疫抑制效果更强的 GVHD 预防方案 (他克莫司联合霉酚酸酯及抗 CD25 单抗) 有关。

2019 年 Lin 等^[17]开展的多中心随机对照研究比较了在接受 haplo-HSCT 的急性白血病患者中应用 7.5 mg/kg 和 10 mg/kg 兔 ATG 组疗效,结果显示在 II ~ IV 度 aGVHD、III ~ IV 度 aGVHD、cGVHD 发生率方面,两种 ATG 剂量组差异无统计学意义,这与本研究 ATG-7.5、ATG-9 组的结果相似。另外,本研究中 84.3% 的患者移植前处于疾病缓解状态,研究结果显示移植前未达缓解状态是发生 III ~ IV 度 aGVHD 的风险因素,考虑原因可能为移植前疾病状态可影响与 GVHD 相关的移植物抗白血病 (GVL) 效应^[18],但其机制尚需进一步研究以阐明。

CMV、EBV 感染是 allo-HSCT 后常见并发症,可发展为 CMV 病和 EBV 相关 PTLN,是导致非复发死亡的重要危险因素,且病毒感染可增加 GVHD 发生风险,二者相互促进^[19-20]。本研究中 ATG-9 组 CMV、EBV 感染率高于 ATG-6 组和 ATG-7.5 组,与文献^[21-22]结果类似。本研究三个 ATG 剂量组移植后 OS 率差异无统计学意义,原因包括:①患者生存受多种因素共同影响;②有效的治疗能够降低病毒感染相关死亡率。因此临床工作中加强病毒监

测及抢先治疗至关重要,尤其在增加 ATG 剂量的情况下,需警惕 CMV 和 EBV 的再激活风险。

以往研究显示,ATG 作用过强可能导致免疫重建延迟而增加复发风险^[23]。本研究中,ATG-6、ATG-7.5、ATG-9 三组 CIR 差异无统计学意义,OS、DFS、NRM 差异亦无统计学意义,这与以往研究^[16-17,24]结果一致。因此,在 haplo-HSCT 中,根据患者是否合并感染、HLA 相合度、移植前疾病状态等因素适当调整 ATG 剂量是可行的。

本研究结果显示,在应用 haplo-HSCT 治疗恶性血液病时,低剂量 rATG (6 mg/kg) 可增加 haplo-HSCT 后 II ~ IV 度急性 GVHD 的发生率,高剂量 rATG (9 mg/kg) 使 CMV、EBV 感染风险增加,中剂量 rATG (7.5 mg/kg) 可能是兼顾中重度急性 GVHD 和 CBV/EBV 感染发生率的选择。本研究为回顾性、单中心研究,ATG-7.5、ATG-9 组例数较少,上述结论仍需多中心、大样本研究进一步验证。

参考文献

- [1] Locatelli F, Merli P, Pagliara D, et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after $\alpha\beta$ T-cell and B-cell depletion [J]. *Blood*, 2017, 130(5): 677-685. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779769.
- [2] 常英军, 黄晓军. 提高非体外去除 T 细胞单倍型相合造血干细胞移植疗效的策略 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(8): 716-720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.019.
- [3] Chang YJ, Wang Y, Mo XD, et al. Optimal dose of rabbit thymoglobulin in conditioning regimens for unmanipulated, haploidentical, hematopoietic stem cell transplantation: Long-term outcomes of a prospective randomized trial [J]. *Cancer*, 2017, 123(15): 2881-2892. DOI: 10.1002/cncr.30540.
- [4] Cazzola M. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2361-2364. DOI: 10.1182/blood-2016-03-657379.
- [5] Armand P, Kim HT, Logan BR, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2014, 123(23): 3664-3671. DOI: 10.1182/blood-2014-01-552984.
- [6] Sun YQ, He GL, Chang YJ, et al. The incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after unmanipulated haploidentical stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(10): 1699-1705. DOI: 10.1007/s00277-015-2440-x.
- [7] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6): 825-828.
- [8] Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, et al. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and success-

- ful treatment with combination immunosuppression [J]. *Blood*, 1981, 57(2): 267-276.
- [9] Brissot E, Labopin M, Ehninger G, et al. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a report on 1578 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT [J]. *Haematologica*, 2019, 104 (3): 524- 532. DOI: 10.3324/haematol.2017.187450.
- [10] Yang J, Jiang J, Cai Y, et al. Low-dose anti-thymocyte globulin plus low-dose posttransplant cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis in haploidentical peripheral blood stem cell transplantation combined with unrelated cord blood for patients with hematologic malignancies: a prospective, phase II study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54 (7): 1049-1057. DOI: 10.1038/s41409-018-0382-3.
- [11] Lv M, Wang Y, Chang YJ, et al. Myeloablative Haploidentical Transplantation Is Superior to Chemotherapy for Patients with Intermediate- risk Acute Myelogenous Leukemia in First Complete Remission [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (6): 1737-1748. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1637.
- [12] Zhang R, Shi W, Wang HF, et al. Idarubicin-intensified haploidentical HSCT with GvHD prophylaxis of ATG and basiliximab provides comparable results to sibling donors in high-risk acute leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52 (9): 1253-1260. DOI: 10.1038/bmt.2017.100.
- [13] Baron F, Mohty M, Blaise D, et al. Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Haematologica*, 2017, 102(2): 224-234. DOI: 10.3324/haematol.2016.148510.
- [14] Crocchiolo R, Esterni B, Castagna L, et al. Two days of antithymocyte globulin are associated with a reduced incidence of acute and chronic graft-versus-host disease in reduced-intensity conditioning transplantation for hematologic diseases [J]. *Cancer*, 2013, 119(5): 986-992. DOI: 10.1002/cncr.27858.
- [15] Remberger M, Svahn BM, Mattsson J, et al. Dose study of thymoglobulin during conditioning for unrelated donor allogeneic stem-cell transplantation [J]. *Transplantation*, 2004, 78(1): 122-127. DOI: 10.1097/01.TP.0000133513.29923.44.
- [16] 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.
- [17] Lin R, Wang Y, Huang F, et al. Two dose levels of rabbit antithymocyte globulin as graft-versus-host disease prophylaxis in haploidentical stem cell transplantation: a multicenter randomized study [J]. *BMC Med*, 2019, 17(1): 156. DOI: 10.1186/s12916-019-1393-7.
- [18] Yeshurun M, Weisdorf D, Rowe JM, et al. The impact of the graft-versus-leukemia effect on survival in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3 (4): 670-680. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018027003.
- [19] Wu JL, Ma HY, Lu CY, et al. Risk factors and outcomes of cytomegalovirus viremia in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50(3): 307-313. DOI: 10.1016/j.jmii.2015.07.011.
- [20] Mehra V, Rhone E, Widya S, et al. Epstein-Barr Virus and Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance in Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(10): 1757-1763. DOI: 10.1093/cid/ciz047.
- [21] Castillo N, Garcia-Cadenas I, Barba P, et al. Early and Long-Term Impaired T Lymphocyte Immune Reconstitution after Cord Blood Transplantation with Antithymocyte Globulin [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23 (3): 491-497. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.11.014.
- [22] Wang H, Zhang TT, Qi JQ, et al. Incidence, risk factors, and clinical significance of Epstein- Barr virus reactivation in myelodysplastic syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98 (4): 987-996. DOI: 10.1007/s00277-019-03603-3.
- [23] Shichijo T, Fuji S, Nagler A, et al. Personalizing rabbit antithymocyte globulin therapy for prevention of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: is there an optimal dose? [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55 (3): 505-522. DOI: 10.1038/s41409-019-0643-9.
- [24] Kawamura K, Kanda J, Fuji S, et al. Impact of the presence of HLA I-locus mismatch and the use of low-dose antithymocyte globulin in unrelated bone marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52 (10): 1390-1398. DOI: 10.1038/bmt.2017.153.

(收稿日期:2019-11-28)

(本文编辑:徐茂强)