

重组人凝血因子 VIIa 联合免疫抑制剂 治疗异基因造血干细胞移植后肠道 急性移植物抗宿主病并发出血疗效观察

陈欣 翟卫华 马巧玲 姚剑峰 李刚 梁晨 姜尔烈 冯四洲 韩明哲

Efficacy of recombinant human coagulation factor VII and immunosuppressive agent in patients with acute intestinal graft versus host disease complicated with bleeding after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Chen Xin, Zhai Weihua, Ma Qiaoling, Yao Jianfeng, Li Gang, Liang Chen, Jiang Erlie, Feng Sizhou, Han Mingzhe. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Jiang Erlie, Email: Jiangerlie@hotmail.com

出血为 allo-HSCT 后常见并发症,原因复杂,多数对常规止血治疗手段疗效欠佳。重组人凝血因子 VIIa (rF VIIa) 是一种维生素 K 依赖性糖蛋白,用于治疗凝血因子 VIII/IX (F VIII/F IX) 抑制物阳性的血友病、获得性血友病、先天性 F VII 缺乏症及血小板无力症等^[1]。目前已有多个应用 rF VIIa 联合常规止血方法治疗 allo-HSCT 后出血的报道,但用于肠道急性 GVHD (aGVHD) 并发出血治疗报道少见^[2-6]。2014 年 11 月至 2016 年 9 月,本中心应用 rF VIIa 联合免疫抑制剂及常规止血方法治疗 8 例 allo-HSCT 患者 17 次肠道 aGVHD 并发出血,报告如下。

病例与方法

1. 病例:8 例 allo-HSCT 后肠道 aGVHD 并发出血患者纳入研究,男 7 例,女 1 例,中位年龄 21 (4~56) 岁。原发病:急性髓系白血病 (AML) 2 例,骨髓增生异常综合征难治性贫血伴原始细胞增多 II 型 (MDSRAEB-II)、重型再生障碍性贫血 (SAA)、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、急性杂合细胞白血病 (HAL)、慢性髓系白血病 (CML) 慢性期、肝脾 T 细胞淋巴瘤 (白血病期) 各 1 例。肝脾 T 细胞淋巴瘤患者行 4 个疗程化疗骨髓达完全缓解 (CR); 急性白血病 (AL) 患者中 2 例为复发化疗后第 2 次 CR (CR₂), 1 例伴 Ph 染色体及 T315I 激酶突变的 HAL 患者经 2 个疗程化疗达 CR, 仅 1 例为初次诱导即达 CR; CML 患者伴 T315I 激酶突变。

2. 移植类型:8 例患者均进行外周造血干细胞移植。行 HLA-A、B、C、DR、DQ 10 个位点配型,其中无关供者全相合移植 2 例,同胞供者全相合移植 1 例,同胞供者不全相合移植 2 例 (HLA 配型相合点数分别为 5/10 及 9/10), 单倍体相合移植 3 例 (父亲供者 2 例,母亲供者 1 例,HLA 配型相合点数 5/10~7/10)。

3. 造血干细胞采集与输注:按我中心常规方案^[7]动员和采集造血干细胞。输注单个核细胞 (MNC) 中位数 7.88 (5.77~10.00) × 10⁸/kg, CD34⁺ 细胞中位数 3.47 (2.19~6.73) × 10⁶/kg。

4. 预处理方案:SAA 患者采用 ATG+氟达拉滨 (Flu)+环磷酰胺 (Cy) 方案; MDS 患者采用白消安 (Bu)+Flu+ATG+地西他滨方案; 急性白血病及淋巴瘤患者采用 Bu+Cy+Flu+ATG+阿糖胞苷 (Ara-C) 或地西他滨或全身放疗 (TBI) 方案; CML 患者采用 Bu+Cy+Flu+ATG 方案。

5. GVHD 预防:HLA 全相合移植采用以环孢素 A (CsA) 或他克莫司加短疗程甲氨蝶呤 (MTX) 为主的方案; HLA 不全相合移植加用吗替麦考酚酯 (MMF) 或咪唑立宾。

6. 造血重建:8 例患者移植后均获得中性粒细胞植入, 7 例患者获得血小板植入 (1 例未脱离血小板输注)。中性粒细胞植入中位时间为 12 (10~21) d, 血小板植入中位时间为 14 (10~43) d。

7. 出血情况:8 例患者移植后均发生 III/IV 度肠道 aGVHD, 并发消化道出血 17 次。发生出血的中位时间为移植后 4.0 (1.0~12.5) 个月。按照文献^[8]标准进行出血评分: 3 分 10 次, 4 分 7 次。发生出血时中位 PLT 74 (4~172) × 10⁹/L, 其中 13 次发生出血时患者 PLT < 100 × 10⁹/L, 4 次发生出血时患者 PLT > 100 × 10⁹/L。

8. 出血治疗:全部 17 例次出血 rF VIIa 治疗中位剂量为 62.5 (32~80) μg/kg, 中位给药次数为 3 (1~27) 次。同时应用他克莫司或 CsA、甲泼尼龙 (MP)、Cy、间充质干细胞、巴利昔单抗、英夫利昔单抗等免疫抑制治疗及血凝酶、酚磺乙胺、卡络磺钠、埃索美拉唑、奥曲肽等常规止血治疗,同时给予输注新鲜冰冻血浆 (FFP)、血小板、红细胞、纤维蛋白原等支持治疗。

结 果

1. 出血治疗疗效:17 次出血中 14 次获得显著起效 (出血停止), 1 次获得部分起效 (出血量减少 50% 以上), 2 次治疗

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.02.016

基金项目:国家自然科学基金(81670171)

作者单位:200020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所)

通信作者:姜尔烈,Email:Jiangerlie@hotmail.com

无效(出血症状无减轻)。13次在 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 时发生的出血中,11次治疗起效(1例为部分起效);其余4次 $PLT > 100 \times 10^9/L$ 时发生的出血中均获得显著起效。15次出血治疗有效的中位起效时间为6(1~17)d。17次出血治疗过程中均未出现血栓性并发症及其他不良反应。

2. 移植相关死亡:至随访截止日(2016年9月30日)死亡3例。其中2例rFVIIa治疗无效的患者分别死于溶血危象所致多脏器衰竭和EB病毒性脑炎。1例rFVIIa部分起效的患者死于肝脏aGVHD并发肝性脑病。3例rFVIIa治疗效果欠佳患者的死亡原因均非肠道aGVHD并发出血。

17次出血的rFVIIa应用剂量、时间、患者aGVHD分级、出血时血小板计数与应用rFVIIa次数、输注血制品量及止血疗效见表1。

讨 论

allo-HSCT后约32%患者发生出血并发症,出血原因复杂,常规止血治疗疗效欠佳^[9-10]。严重aGVHD患者因血液过度灌注和血管增殖、上皮细胞脆性增加和内皮细胞损伤,进一步增加出血风险和治疗难度,导致常规止血治疗失败率增加^[11-13]。

活化凝血因子VII(FVIIa)是一种肝脏合成的丝氨酸蛋白酶,半衰期为2.5 h。FVIIa与组织因子形成复合物,促进凝血酶形成,活化FV、FVIII及血小板,并在血管损伤部位集聚。活化的血小板暴露膜表面的磷脂酰丝氨酸,进一步促进凝血

酶合成。随后,FIXa、FVIIIa及FVa与活化血小板结合,活化FX成为FXa,并与FVa形成复合物,形成大量的凝血酶,使纤维蛋白原转换成纤维蛋白,形成稳定的血栓。同时,FVIIa还可在不依赖组织因子的情况下,促进凝血酶产生,形成血栓。

Shenoy等^[2]报道了1例患AML的女性患者,进行同胞全相合allo-HSCT后并发肺泡出血,应用rFVIIa治疗2次后出血停止,血氧饱和度逐渐恢复。Yadav等^[3]报道1例患地中海贫血的10个月女性患儿,进行无关供者脐血造血干细胞移植后出现严重消化道出血,在静脉滴注奥曲肽的基础上应用rFVIIa治疗3次(每2 h 1次)后出血停止。Atas等^[4]报道1例患卵黄囊瘤的6岁女性患儿进行自体造血干细胞移植后出现严重消化道出血,在静脉滴注奥曲肽的基础上应用rFVIIa治疗3次(0、2、6 h)后出血停止。Tang等^[5]应用rFVIIa治疗16例常规止血治疗无效的allo-HSCT后消化道出血患者,显著起效5例,部分起效7例,4例治疗无效。Franchini等^[6]应用rFVIIa治疗113例骨髓移植(BMT)后合并出血患者(消化道出血占46.9%,出血性膀胱炎占31.8%,弥漫性肺泡出血占13.3%),69例患者(61.1%)出血停止或显著减少。但也有研究报道rFVIIa治疗移植后出血疗效不十分满意。杨帆等^[14]报道了8例allo-HSCT发生出血患者,rFVIIa止血显效率为37.5%(3/8),显效中位时间为63.0 h,OS率为25.0%(2/8)。刘葳等^[15]报告了5例allo-HSCT发生出血患者,rFVIIa治疗有效率为30.8%。本组病例结果显示rFVIIa治疗allo-HSCT后

表1 rFVIIa联合免疫抑制剂治疗17次异基因造血干细胞移植后肠道aGVHD并发消化道出血的临床资料

例号	性别	年龄(岁)	原发病	aGVHD 分级(度)	出血时PLT ($\times 10^9/L$)	出血与首次应用 rFVIIa的间隔时间 (d)	rFVIIa用法		血制品输注			疗效
							剂量 ($\mu g/kg$)	次数	红细胞 (U)	血小板 (治疗量)	FFP (ml)	
1	女	7	SAA	IV	126	15	62.5	6	6	0	2 800	显著起效
				III	172	12	62.5	2	0	0	800	显著起效
				IV	87	13	62.5	3	22	3	3 000	显著起效
2	男	52	AML-M4EO	IV	104	5	60.0	1	0	0	1 000	显著起效
				IV	60	3	60.0	1	4	1	1 600	显著起效
3	男	34	MDS-RAEB II	III	34	9	32.0	2	16	2	2 600	部分有效
4	男	25	AML-M5b	IV	13	38	46.0	1	8	3	3 600	显著起效
				IV	4	32	46.0	3	28	7	5 800	无效
5	男	4	CML-CP	IV	10	30	59.0	18	16	7	5 800	无效
6	男	16	HAL	IV	104	15	80.0	3	8	0	5 800	显著起效
				IV	89	10	80.0	7	14	3	4 000	显著起效
				IV	77	1	80.0	18	20	3	4 000	显著起效
				IV	74	0	80.0	6	2	2	3 400	显著起效
				IV	79	0	80.0	2	2	1	600	显著起效
7	男	6	ALL	IV	74	0	80.0	27	16	4	11 400	显著起效
				III	50	0	57.0	2	4	1	1 600	显著起效
8	男	56	肝脾T细胞淋巴瘤	IV	40	3	70.0	7	16	7	2 000	显著起效

注:rFVIIa:重组人凝血因子VIIa;aGVHD:急性移植抗宿主病;SAA:重型再生障碍性贫血;AML:急性髓系白血病;MDS-RAEB:骨髓增生异常综合征-难治性贫血伴原始细胞增多;CML-CP:慢性髓性白血病慢性期;HAL:急性杂合细胞白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;FFP:新鲜冰冻血浆。显著起效:出血停止;部分起效:出血量减少50%以上;治疗无效:出血症状无减轻

肠道aGVHD合并出血可获得较好疗效。本研究中的患者多采用单倍体相合、无关供者或不完全相合移植,aGVHD发生率显著增高,出血较严重,出血治疗难度亦增大。这8例患者移植后均发生Ⅲ/Ⅳ度肠道aGVHD,共发生17次消化道出血,出血评分为3~4分,应用rFⅦa联合免疫抑制剂及其他止血治疗,15次起效,有效率为88.2%(15/17),起效中位时间为6(1~17)d。8例中死亡的3例均为rFⅦa治疗效果欠佳,但直接死亡原因均非肠道aGVHD并发出血。

此外,allo-HSCT后出现的小血小板减少也影响常规出血治疗的疗效^[3]。Kjalke等^[16]在体外实验中证实,rFⅦa在小血小板减少条件下可促进凝血酶产生进而形成血栓。Tang等^[5]报道的16例患者均伴有血小板减少,rFⅦa的有效率仍达到75%。在本研究中,13次出血时合并血小板减少,治疗有效率达85%(11/13),这表明在allo-HSCT后血小板减少的患者出现出血,应用rFⅦa治疗也可达到较好疗效。本组病例中,3例PLT<35×10⁹/L患者应用rFⅦa止血效果欠佳,这也提示我们,在应用rFⅦa治疗出血的患者中适当提高血小板水平有助于增加止血疗效。

目前尚无rFⅦa应用于allo-HSCT后肠道aGVHD合并出血患者的最佳推荐剂量,使用频率及次数也存在争议。Shenoy等^[2]、Yadav等^[3]、Atas等^[4]报道的allo-HSCT后合并严重出血患者应用rFⅦa的剂量均为90 μg/kg,治疗2~3次均获得显著疗效。Pihusch等^[17]随机应用不同剂量rFⅦa治疗100例造血干细胞移植(allo-HSCT 97例)后中重度出血的患者,40、80、160 μg/kg剂量组间输血量差异无统计学意义,但80 μg/kg剂量组出血得到更有效的控制。本组病例rFⅦa治疗的中位剂量为62.5 μg/kg,中位给药次数为3次,与Tang等^[5]的研究类似。但本组病例中有1例移植后合并Ⅳ度肠道aGVHD患者(例6)发生6次消化道出血,rFⅦa剂量为80 μg/kg,单次出血给药次数达到27次,治疗后均达到显著起效,至随访日仍存活,且患者亦未发生血栓性并发症及其他不良反应。本组4例rFⅦa剂量<60 μg/kg患者中,3例治疗效果不佳(2例无效,1例部分有效)。6例早期(≤15 d)应用rFⅦa患者的止血效果理想。因此,在条件允许的情况下,可早期应用,并适当增加给药剂量和次数,提高疗效。

参考文献

- [1] O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, et al. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa [J]. *JAMA*, 2006, 295(3):293-298. DOI: 10.1001/jama.295.3.293.
- [2] Shenoy A, Savani BN, Barrett AJ. Recombinant factor VIIa to treat diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(5): 622-623. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.01.070.
- [3] Yadav SP, Sachdeva A, Bhat S, et al. Successful control of massive gastrointestinal bleeding following umbilical cord blood transplantation (UCBT) by use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) and octreotide infusion [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2010, 27(1):24-30. DOI: 10.3109/08880010903376988.
- [4] Atas E, Kesik V, Gürsel O. Treatment of massive gastrointestinal bleeding occurred during autologous stem cell transplantation with recombinant activated factor VII and octreotide [J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(3):667. DOI: 10.4103/0973-1482.138106.
- [5] Tang Y, Wu Q, Wu X, et al. Use of recombinant factor VIIa in uncontrolled gastrointestinal bleeding after hematopoietic stem cell transplantation among patients with thrombocytopenia [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(6):1389-1393. DOI: 10.12669/pjms.316.8357.
- [6] Franchini M, Veneri D, Lippi G. The potential role of recombinant activated FVII in the management of critical hematological bleeding: a systematic review [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39(12):729-735. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705670.
- [7] 何祎, 冯四洲, 王玫, 等. HLA相合同胞异基因造血干细胞移植治疗慢性粒细胞白血病第1次慢性期51例分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2005, 26(7): 389-392.
- [8] Nevo S, Enger C, Hartley E, et al. Acute bleeding and thrombocytopenia after bone marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27(1):65-72. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702717.
- [9] Pihusch R, Salat C, Schmidt E, et al. Hemostatic complications in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of 447 patients [J]. *Transplantation*, 2002, 74(9):1303-1309. DOI: 10.1097/01.TP.0000034029.14082.1B.
- [10] Bacigalupo A. Haemopoietic stem cell transplants: the impact of haemorrhagic complications [J]. *Blood Rev*, 2003, 17:S6-S10. DOI:10.1016/S0268-960X(03)90001-4.
- [11] Schwartz JM, Wolford JL, Thornquist MD, et al. Severe gastrointestinal bleeding after hematopoietic cell transplantation, 1987-1997: incidence, causes, and outcome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(2):385-393. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03549.x.
- [12] Nadir Y, Brenner B. Hemorrhagic and thrombotic complications in bone marrow transplant recipients [J]. *Thromb Res*, 2007, 120 Suppl 2:S92-98. DOI: 10.1016/S0049-3848(07)70136-6.
- [13] Vogelsang GB. How I treat chronic graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2001, 97(5):1196-1201. DOI: 10.1182/blood.V97.5.1196.
- [14] 杨帆, 孔令君, 扈江伟, 等. 重组人凝血因子Ⅶa治疗16例血液病及异基因造血干细胞移植术后合并中至重度出血患者的疗效观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3): 216-221. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.008.
- [15] 刘葳, 薛峰, 刘晓帆, 等. 重组人凝血因子Ⅶa治疗血液病患者出血的临床疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(5): 410-414. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.011.
- [16] Kjalke M, Ezban M, Monroe DM, et al. High-dose factor VIIa increases initial thrombin generation and mediates faster platelet activation in thrombocytopenia-like conditions in a cell-based model system [J]. *Br J Haematol*, 2001, 114(1):114-120. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02870.x.
- [17] Pihusch M, Bacigalupo A, Szer J, et al. Recombinant activated factor VII in treatment of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(9):1935-1944. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01523.x.

(收稿日期:2017-06-02)

(本文编辑:徐茂强)