

## 异基因造血干细胞移植治疗合并感染 重型再生障碍性贫血36例临床分析

王涛 马梁明 朱秋娟 贡蓉 高志林 田卫伟

山西医科大学附属山西大医院血液科,太原 030032

基金项目:山西省重点研发计划(201803D31144);山西省科技成果转化引导专项(201604D131005);山西省回国留学人员科研资助项目(2017-126)

通信作者:马梁明,Email:maliangming620928@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.015

### Clinical analysis of the timing and efficacy of allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anemia with infections

Wang Tao, Ma Liangming, Zhu Qiujuan, Gong Rong, Gao Zhilin, Tian Weiwei

Department of Hematology, Shanxi Dayi Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, China

Corresponding author: Ma Liangming, Email: maliangming@medmail.com.cn

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是重型再生障碍性贫血(SAA)的重要治疗方法<sup>[1]</sup>。感染是SAA患者的常见并发症<sup>[2]</sup>,如何确定这类患者的移植时机以及移植前抗感染方案的选择是困扰临床医生的问题。在本研究中,我们回顾性分析36例接受allo-HSCT合并感染SAA患者的临床资料。

#### 病例与方法

1. 病例:2012年1月至2018年6月在山西医科大学附属山西大医院血液科接受allo-HSCT的36例合并感染SAA患者纳入本研究。疾病诊断标准参照《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)》<sup>[1]</sup>。

2. 感染的判定:按照《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)》<sup>[3]</sup>。感染相关检验指标包括C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)。

3. 抗感染方案的选择:按照《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)》<sup>[3]</sup>进行危险度分层,根据感染部位、脏器功能、耐药危险因素、流行病学和耐药监测数据、抗菌药物抗菌谱、药物代谢动力学/药物效应动力学、不良反应等因素制定抗感染方案。以覆盖铜绿假单胞菌和其他严重革兰阴性菌的广谱抗菌药物(亚胺培南-西司他丁或美罗培南)为主,广谱抗菌药物治疗后仍有持续或反复发热的患者,加用抗真菌/耐药菌药物。

4. 移植时机与方案的选择:根据体温、感染检验指标、感染病灶的变化三项因素来决定移植时机,确定感染控制稳定(体温控制稳定或明显下降、CRP/PCT正常或明显下降、无新发感染病灶)即行allo-HSCT。

预处理方案:氟达拉滨(Flu)30 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×4 d(-8~-5 d),环磷酰胺(Cy)30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×4 d(-8~-5 d),兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×4 d(-5~-2 d)。造血

干细胞来源均为骨髓联合外周血干细胞。GVHD预防方案为环孢素A+霉酚酸酯+短疗程甲氨蝶呤。

5. 感染与移植指标评价:移植前感染的评价:监测体温、感染检验指标(CRP、PCT)、感染病灶影像学变化,行细菌学培养(血培养、尿培养、便培养)、导管相关感染的微生物学等检查<sup>[3]</sup>。

移植后感染的评价:考虑植入综合征及GVHD的影响,体温及感染相关检验指标(CRP、PCT)的变化不再作为移植后感染的主要评价指标,主要依据影像学、病原学检查结果评价移植后新发感染病灶的变化。急性GVHD,慢性GVHD发生率等指标的评价参照文献<sup>[4-6]</sup>。

6. 随访:采用门诊复查、住院复查、电话随访等方式进行。随访截止日期为2018年6月1日。总生存(OS)时间:造血干细胞回输至因任何原因引起死亡或随访截止的时间。

7. 统计学处理:采用SPSS 17.0软件进行数据分析,连续变量以“中位数(范围)”表示,分类变量以“例数(构成比)”表示。组间比较采用Log-rank检验,两组间各因素比较采用卡方检验或秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

#### 结 果

1. 一般资料:全部36例患者中,男23例,女13例,中位年龄21(9~38)岁;HLA全相合同胞移植11例,单倍型移植25例;移植前感染:肺部感染5例,血流感染3例,肠道感染2例,肛周感染3例(肛周脓肿1例),未确定感染病灶(不明原因发热)患者23例。

2. 感染患者的分层评估与治疗:5例肺部感染的患者均无细菌培养结果,G/GM试验均为阴性,经抗感染治疗后,影像学检查提示肺部感染病灶均明显吸收;通过血培养检出致病菌的病例仅占0.08%(3/36)(大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、

肺炎克雷伯菌各1例)。按照降阶梯策略制定抗感染方案,首选碳青霉烯类药物(亚胺培南西司他丁或美罗培南等),根据病情变化联合抗革兰阳性菌药物(万古霉素或利奈唑胺)控制感染,必要时加用抗真菌或耐药菌治疗。移植前抗感染中位疗程为12(8~61)d。具体抗感染方案详见表1。

**表1** 36例异基因造血干细胞移植合并感染的重型再生障碍性贫血合并感染患者的主要治疗

治疗方案	例数
<b>肺部感染</b>	
亚胺培南-西司他丁+万古霉素	3
美罗培南+利奈唑胺	1
亚胺培南-西司他丁+利奈唑胺+伏立康唑	1
<b>肠道感染</b>	
亚胺培南-西司他丁	2
亚胺培南-西司他丁+万古霉素	1
<b>血流感染</b>	
亚胺培南-西司他丁+万古霉素+伏立康唑	2
<b>肛周感染</b>	
肛周脓肿切开引流	1
亚胺培南-西司他丁+利奈唑胺	2
美罗培南+万古霉素	1
<b>不明原因发热</b>	
头孢哌酮-舒巴坦	3
哌拉西林-他唑巴坦	2
亚胺培南-西司他丁	5
美罗培南	2
亚胺培南-西司他丁+万古霉素	6
亚胺培南-西司他丁+利奈唑胺+伏立康唑	5

3. 造血重建:全部合并感染的36例SAA患者均获得粒细胞及血小板植入。HLA全相合同胞移植组、单倍型移植组中性粒细胞中位植入时间分别为11(8~20)d、17(11~32)d( $P=0.036$ ),血小板中位植入时间分别为12(10~29)d、14(9~31)d( $P=0.056$ )。

4. 急性与慢性GVHD发生率:单倍型移植组急性GVHD发生率高于HLA全相合同胞移植组[36.0%(9/25)对18.2%(2/11), $P=0.003$ ]。给予环孢素A、甲泼尼龙、抗CD25单抗及霉酚酸酯等治疗,单倍型移植组2例患者因IV度急性GVHD死亡,其他患者急性GVHD均得到有效控制。

两组的中重度慢性GVHD发生率差异无统计学意义[27.3%(3/11)对32.0%(8/25), $P=0.063$ ],给予口服环孢素A、甲泼尼龙、硫唑嘌呤、他克莫司软膏外敷等对症治疗,均得到有效控制。

5. 移植后感染:移植后100d内新发感染病灶15例,包括血流感染3例(人葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌各1例)、肺感染10例(3例GM试验阳性,3例痰培养阳性,肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌各1例),导管相关感染2例(均为凝固酶阴性葡萄球菌)。1例全相合同胞移植患者、2例单倍型移植患者因移植后重度感染死亡。

6. 生存情况:至随访截止,存活患者中位随访时间为42(6~72)个月,存活31例(HLA全相合同胞移植组11例,

单倍型移植组21例),因重度感染、IV度急性GVHD死亡5例(HLA全相合同胞移植组1例,单倍型移植组4例)。总体3年OS率为86.1%,HLA全相合同胞移植组、单倍型移植组3年OS率差异无统计学意义(90.9%对84.0%, $P=0.069$ )。

## 讨 论

感染是SAA的常见并发症<sup>[2]</sup>,合并感染的SAA患者如何选择allo-HSCT的时机?2009年英国诊疗指南指出,在免疫抑制治疗和造血干细胞移植前,应首先治疗感染与出血,而且对于合并严重感染的SAA患者,直接进行造血干细胞移植是促进粒细胞恢复的有效治疗方式<sup>[7]</sup>。而《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2010年版)》指出:如无活动性感染和出血,可首选HLA相合同胞供者干细胞移植<sup>[8]</sup>。在临床实践中,活动性感染与出血是否构成SAA患者造血干细胞移植的禁忌证?

在2016年版的英国再障诊疗指南中,针对免疫抑制治疗和移植前的准备事项,未再提出感染与出血的问题<sup>[9]</sup>,可见专家组已经意识到作为SAA的常见并发症,感染和出血随时可能会在疾病进展的任何时间点出现,将常见并发症作为确定行免疫抑制治疗(IST)或者移植时机的“门槛”限制条件应进一步商榷。

而在我国2017年的再障诊疗指南中依然延续了活动性感染、出血与移植时机相关性的原有观点<sup>[1]</sup>,再次强调“如无活动性感染和出血,可首选HLA相合同胞供者造血干细胞移植”的观点;这样就造成了部分临床医生,尤其是一线医生对于选择移植时机的困惑。

在早期的研究中,也有学者强调了SAA抗感染治疗策略的重要性<sup>[10]</sup>。指南中也指出SAA的感染治疗方案参照粒缺伴发热的治疗原则来处理即可<sup>[1]</sup>。国外学者也总结了在过去二十年中IST的治疗经验<sup>[11]</sup>,证实近年来随着医学进步与发展,对ATG无反应病例的存活率已经显著提高,主要原因就在于重度感染导致的死亡率已经明显降低,可见临床医生完全有能力控制SAA患者的感染问题,是否合并感染可能不应当作为SAA选择治疗方式的决定因素。欧洲干细胞移植指南<sup>[12]</sup>和我国的干细胞移植指南<sup>[5]</sup>也未将感染和出血列为选择移植的前提条件。本研究36例合并感染的SAA患者均属于高危患者,均符合严重中性粒细胞缺乏或预计中性粒细胞缺乏持续>7d等高危患者的标准;而且由于患者长期粒细胞缺乏导致了血培养阳性率明显下降,因此“未确定感染病灶,不明原因发热”的病例就成为了主要感染类型,应用粒缺伴发热指南中高危患者的降阶梯策略就能有效控制感染;待患者达到感染控制稳定的标准后,可尽快选择allo-HSCT。

本组患者抗感染治疗2周即有效控制感染,达到移植条件,而且移植后顺利获得造血重建,HLA全相合同胞移植组的粒细胞植入优于单倍型移植组;单倍型移植组急性GVHD的发生率高于HLA全相合同胞移植组但在血小板植入时

间、中重度慢性GVHD发生率方面两组均无显著性差异。

另外在移植方式的选择方面,近期国内外学者也进行了卓有成效的探索,Lanping等<sup>[13]</sup>通过多中心研究总结158例初发SAA患者发现,作为一线治疗方案,全相合同胞移植与单倍型移植仅在GVHD发生率上有差异,但3年的总生存率无显著差异(91.3%对86.1%),无失败生存率为89.8%、85.0%,证实单倍型移植也能有效治疗SAA。

近期有多项研究对IST与单倍型移植一线治疗初发SAA的疗效进行了比较。Xu等<sup>[14]</sup>证实IST组和单倍型移植组的8年OS率差异无统计学意义(75.6%对83.7%, $P=0.328$ ),但IST组的无失败生存率明显低于单倍型移植组(38.5%对83.7%, $P=0.001$ );同样Yang等<sup>[15]</sup>通过总结IST与单倍型移植一线治疗SAA的病例也证实,对于缺乏HLA相合同胞供者的儿童与青少年SAA,一线单倍型移植方案比IST的疗效更好。

本组36例SAA患者移植后3年OS率达86.1%,全相合同胞移植与单倍型移植两组的OS率差异无统计学意义(90.9%对84.0%, $P=0.069$ ),与文献<sup>[16-18]</sup>报道的结果一致,提示对于初发SAA患者,无论HLA全相合移植或单倍型移植均能有效控制疾病进展。

随着新药的研发、移植理念的更新以及诊疗水平的提高,血液科医生完全有能力控制SAA患者的重度感染。对于合并严重感染的SAA患者,造血干细胞移植可能是促进粒细胞恢复、进而控制疾病进展的有效治疗方式。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [2] Valdez JM, Scheinberg P, Young NS, et al. Infections in patients with aplastic anemia [J]. Semin Hematol, 2009, 46(3): 269-276. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2009.03.008.
- [3] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5): 353-359. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.001.
- [4] Xu L, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China- recommendations from the Chinese Society of Hematology [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 33. DOI: 10.1186/s13045-018-0564-x.
- [5] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅰ)——适应证、预处理方案及供者选择(2014年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(8): 775-780. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.029.
- [6] 黄晓军, 吴德沛, 刘代红. 实用造血干细胞移植[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014. 97-105.
- [7] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2009, 147(1): 43-70. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x.
- [8] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2010年版)[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(11): 790-792. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.11.022.
- [9] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2016, 172(2): 187-207. DOI: 10.1111/bjh.13853.
- [10] 邵宗鸿. 重视重型再生障碍性贫血患者感染的预防与治疗[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(03): 161-162. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.03.001.
- [11] Valdez JM, Scheinberg P, Nunez O, et al. Decreased infection-related mortality and improved survival in severe aplastic anemia in the past two decades [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(6): 726-35. DOI: 10.1093/cid/ciq245.
- [12] Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015 [J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(8): 1037-1056. DOI: 10.1038/bmt.2015.6.
- [13] Lanping X, Song J, Shunqing W, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registrybased comparison with matched related transplant [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10: 25. DOI: 10.1186/s13045-017-0398-y.
- [14] Xu ZL, Zhou M, Jia JS, et al. Immunosuppressive therapy versus haploidentical transplantation in adults with acquired severe aplastic anemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(8): 1319-1326. DOI: 10.1038/s41409-018-0410-3.
- [15] Yang S, Yuan X, Ma R, et al. Comparison of outcomes of frontline immunosuppressive therapy and frontline haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia who lack an HLA-matched sibling donor [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(5): 975-980. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.01.017.
- [16] 杨世伟, 马荣军, 赵娟娟, 等. 不同方式异基因造血干细胞移植一线治疗儿童及青少年重型再生障碍性贫血的比较[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(3): 184-189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.003.
- [17] 卢静, 吴德沛, 胡绍燕, 等. 不同方式异基因造血干细胞移植治疗63例重型再生障碍性贫血患者的预后比较[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(8): 633-636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.001.
- [18] Xu S, Wu L, Zhang Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of severe aplastic anemia patients with infection: a single-center retrospective study [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(12): 2532-2539. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.07.018.

(收稿日期: 2019-02-18)

(本文编辑: 徐茂强)