

单倍体相合造血干细胞移植治疗 重型再生障碍性贫血的现状与进展

左书凝 许兰平

The current status and development of haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia Zuo Shuning, Xu Lanping

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

重型再生障碍性贫血(SAA)是一种危及患者生命的疾病,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是有效的治疗手段。全相合同胞供者造血干细胞移植(matched sibling donor HSCT, MSD HSCT)治疗SAA的植入成功率可高达100%,5年总体生存(OS)率、无失败生存(FFS)率分别为81.1%、68.4%^[1]。来自不同国家移植中心的数据显示,MSD HSCT对于儿童SAA疗效更佳,5年OS率达86.4%~91.0%^[2-4],10年OS率达89.7%^[5]。在2009年英国血液学标准委员会(British Committee for Standards in Haematology, BCSH)^[6]和2012年亚太血液联盟(Asia Pacific Hematology Consortium, APHCON)发布的指南中,MSD HSCT被推荐为年轻SAA患者的一线治疗选择。然而,只有不到30%的患者能够找到HLA全相合同胞供者^[2]。对于没有同胞相合供者的患者,推荐抗胸腺细胞球蛋白(ATG)及环孢素(CsA)为基础的免疫抑制治疗(IST)^[7-8]。IST失败的年轻患者,可进行全相合无关供者造血干细胞移植(matched unrelated donor HSCT, MUD HSCT)^[9]。单倍体相合异基因造血干细胞移植(haploidentical allogeneic HSCT, Haplo-HSCT)在不同指南中推荐的应用时机和强度不同,分别推荐用于第2次或第1次IST治疗失败后^[6]。相对于Haplo-HSCT治疗恶性血液病,Haplo-HSCT治疗SAA的进展十分缓慢,近几年报道比较多,主要来自国内医疗中心^[10-16]。

一、Haplo-HSCT治疗SAA的意义

IST治疗SAA疗效确定,但治疗有效病例仍会复发、克隆演变、转化为骨髓增生异常综合征(MDS)或白血病。2014年Jeong等^[17]报道马ATG+CsA治疗SAA的10年复发率为7%,10年内克隆演变[转化为MDS、白血病或阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)]发生率为6%,而免ATG+CsA组10年复发率高达15%。

Tichelli等^[18]报道了欧洲骨髓移植协作组(EBMT)56个中心的临床研究结果,ATG或CsA或二者联用对于<50岁AA患者的有效率为57%,5年生存率为72%,复发率为10%~35%。首次IST治疗失败的患者二次IST的疗效很差,FFS率仅11%,而替代供者移植的疗效明显优于二次IST。

在Kosaka等^[19]报道的一项多中心前瞻性研究中,201例无同胞相合供者的SAA/极重型再生障碍性贫血(VSAA)儿童行IST治疗,第1次IST失败的60例患者中,31例行替代供者HSCT(MUD HSCT 25例、Haplo-HSCT 4例、脐血移植2例),无合适供者的患者行二次IST。两组5年生存率无明显差异,HSCT组FFS率高于IST组(84%对9%, $P=0.001$),且IST组大多数患者出现持续骨髓衰竭。

尽管非血缘供者库不断加大,中华骨髓库的库容已超过199万人,儿童患者采用MUD HSCT治疗SAA的效果与MSD HSCT相似^[20-21],但能够获得非血缘供者的患者仍然十分有限,而且查询和准备需要花费数月时间。几乎所有急需移植的SAA患者都可得到单倍体相合供者,且准备时间仅需1~2周。

二、Haplo-HSCT治疗SAA的探索

Haplo-HSCT治疗SAA的进展缓慢,主要的障碍是植入失败(GF)及移植物抗宿主病(GVHD)。

2006年来自瑞士的Passweg等^[22]报道了国际血液和骨髓移植研究中心(CIBMTR)的研究结果:86例配型不合的亲缘供者HSCT(1个位点不合66例,>1个位点不合20例),100 d植入失败率为21%~25%,1年植入失败率为25%~26%,5年OS率仅35%~49%。目前,单中心结果仅检索到数篇小样本报告^[10-16,19,23],疗效较好的研究集中发表于近3年。

2013年Im等^[24]报道,12例儿童或青少年SAA患者均行体外T细胞清除(CD3⁺T细胞清除1例、CD3⁺/CD19⁺T细胞清除11例),中位随访时间14.3(4.1~40.7)个月。所有患者均存活且脱离输血,但移植过程复杂,采用体外去除T细胞和(或)B细胞,1例原发植入失败,2例在植入后很快出现排斥,这3例患者在二次移植后获得稳定植入,9例首次移植成功的患者中3例发生急性GVHD(aGVHD)。

国内多家医院近年也开展了Haplo-HSCT治疗SAA的探索^[10-16]。与既往体外去T细胞^[22,24]、预处理方案中包含全身放疗(TBI)^[19]、大剂量CD34阳性筛选的干细胞输注^[22,25]等方案不同,国内方案进行了综合改进,包括非放疗方案预处理、不进行体外T细胞清除、骨髓和外周造血干细胞联合输注、加或不加间充质干细胞,结果获得了良好的植入,GVHD发生率、OS及FFS可以接受^[10-16]。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.019

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

Xu等^[14]采用不进行体外T细胞清除的Haplo-HSCT治疗难治性SAA,移植物来源为G-CSF动员的骨髓联合外周造血干细胞,预处理方案为环磷酰胺(CTX)/ATG/白消安(Bu)(CTX 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d,ATG 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d,Bu 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹×2 d),19例患者全部获得100%供者基因型,中性粒细胞植入中位时间为12(10~29)d,血小板植入中位时间为18(8~180)d,Ⅱ~Ⅳ度aGVHD累积发生率为(42.1±11.3)%,慢性GVHD(cGVHD)累积发生率为(56.2±12.4)%,移植相关死亡6例。中位随访746(90~1 970)d,OS率为(64.6±12.4)%。移植程序简便,易于推广,目前正在进行多中心研究。

2014年,Wang等^[12]报告Haplo-HSCT挽救性治疗17例儿童SAA患者,预处理采用Bu/CTX/氟达拉滨(Flu)/ATG[Bu 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹×2 d,CTX 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d,Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹×4 d,ATG 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹或抗淋巴细胞球蛋白(ALG) 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d],采用G-CSF动员的骨髓联合外周造血干细胞并加用第三方脐血间充质干细胞,GVHD预防方案为CsA/甲氨蝶呤(MTX)/霉酚酸酯(MMF)/CD25单克隆抗体(Anti-CD25Ab)。17例患者全部获得成功植入,1例排斥并自身恢复,Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生率为30.5%,cGVHD发生率为21.3%,中位随访362(36~1 321)d,OS率为71.25%。

Wu等^[13]报告了21例年轻SAA患者采用G-CSF动员的骨髓联合外周造血干细胞加用第三方脐血间充质干细胞移植的结果,预处理方案为Flu/CTX/ALG(Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹×4 d,CTX 600 mg·m⁻²·d⁻¹×4 d,ALG 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d),移植前未行体外T细胞清除,免疫抑制剂采用CsA/MMF/Anti-CD25 Ab,中性粒细胞、血小板植入中位时间分别为12(8~21)d、14(10~23)d,全部21例患者均为完全供者嵌合体。Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生率为42.8%,Ⅲ~Ⅳ度aGVHD发生率为23.8%,cGVHD发生率为50.0%,广泛cGVHD发生率为15.0%。至78个月随访结束,80.9%患者存活,4例患者死亡(3例死于感染、1例死于GVHD),2年无病/无进展生存率为74.1%。

Gao等^[10]报告了中国西南地区5个干细胞移植中心采用Haplo-HSCT治疗26例成年(平均年龄25.4岁)难治性SAA患者的结果:预处理方案为Flu/CTX/ATG(Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹×4 d,CTX 45 mg·kg⁻¹·d⁻¹×2 d,ATG 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d),GVHD预防方案为CSA/MMF/MTX,移植后加强支持治疗。25例患者在移植后13 d内成功植入,1例发生排异且二次移植后仍未获得持续植入。总植入率为92.3%,Ⅱ~Ⅳ度、Ⅲ~Ⅳ度aGVHD发生率分别为12%、8%,cGVHD发生率为40%(10例,9例为局限型),中位随访1 313(738~2 005)d,OS率为84.6%。

Li等^[11]报告了Haplo-HSCT治疗17例年轻SAA患者[中位年龄19(4~29)岁]的结果,采用G-CSF动员的骨髓联合外周造血干细胞加用第三方脐血间充质干细胞,移植前未行体外T细胞清除,低强度预处理方案为Flu/CTX/ATG(Flu

30 mg·kg⁻¹·d⁻¹),GVHD预防方案为CsA/MMF/Anti-CD25 Ab。16例患者获得造血重建,中性粒细胞、血小板植入中位时间分别为12(11~21)d、14(11~75)d,Ⅲ~Ⅳ度aGVHD发生率为23.5%,中重度cGVHD发生率为14.2%,3、6个月OS率分别为88.2%、76.5%,平均存活时间为56.5个月。

尽管Haplo-HSCT治疗SAA取得了初步进展,但各研究纳入患者的临床特征差异较大^[10-16,19,23],可比性不强,且各研究病例数均较少,方案的稳定性尚需扩大病例数验证。

三、通过生物学指标筛选出可能获益于早期移植的SAA患者

目前,Haplo-HSCT主要作为IST治疗失败SAA患者的挽救性治疗选择,移植时机是否恰当尚需数据回答。近年来,多项研究^[26-31]报告了IST疗效不佳人群的预测指标,在这群患者中主动选择移植应该是合理的,但尚无证据表明这部分患者可受益于早期移植。

一项来自俄罗斯2个中心的前瞻性研究^[27]显示,125例AA患者,不管是第1次IST还是第2次IST,PNH克隆阳性患者的IST有效率均高于PNH克隆阴性患者(68%对45%、53%对13%),且PNH克隆阳性患者完全缓解率较高(42%对16%);网织红细胞绝对数(ARC)≥30×10⁹/L患者有效率高于ARC<30×10⁹/L组。多因素分析提示,PNH克隆阴性及ARC<30×10⁹/L均为IST疗效的独立不良预后因素。

Scheinberg等^[29]指出,ATG为基础的IST治疗SAA,ARC<25×10⁹/L及淋巴细胞绝对数(ALC)<1×10⁹/L组IST预后差,5年生存率低,故低ARC/ALC可作为SAA患者IST效果差的预测指标。

来自美国的Calado^[26]的回顾性研究显示端粒长度短的SAA患者IST后复发风险高,且更容易克隆演变为MDS或急性髓系白血病(AML)。进一步研究显示,ARC联合端粒长度预测IST疗效更为准确,高ARC及端粒较长的SAA患者IST疗效好,而ARC较低及端粒较短的SAA患者预后较差^[28]。

杨文睿等^[31]报道,对于SAA/VSAA患者,IST后6个月获得血液学反应患者的中位ARC、中性粒细胞绝对计数(ANC)、血清可溶性转铁蛋白受体(sTfR)基线水平均高于未获得血液学反应的患者,纠正血清血小板生成素(TPO)水平低于未获得血液学反应者($P<0.05$)。牟晓燕等^[30]对37例SAA患者研究发现,治疗前IL-2水平升高者IST有效率高于IL-2水平降低者(66.7%对28.6%, $P<0.05$),治疗前IFN- γ 水平升高患者IST有效率高于IFN- γ 水平降低者(73.7%对25.0%, $P<0.05$),年龄≤40岁者IST有效率高于年龄>40岁者(60.0%对14.3%, $P<0.05$),女性患者IST有效率高于男性患者(62.5%对42.9%, $P<0.05$)。

尽管以往研究显示PNH克隆阴性、ARC减少、ALC减少、ANC减少、端粒长度缩短、sTfR水平降低、TPO水平升高、IL-2水平降低、IFN- γ 降低、年龄>40岁可能作为IST疗效差的预测指标,但尚未见将上述预测因素用于指导治疗决策的前瞻性研究结果,也没有关于这部分患者行HSCT的比较

研究报道。

四、展望

寻找影响 IST 治疗效果的生物学指标和影响 HSCT 疗效的临床特征,进而实现 Haplo-HSCT 治疗时机的主动选择是今后的研究方向。达到这个目标,需要启动 SAA 患者登记,在开始治疗前获取各种生物学指标检测结果,并依据疗效和生物学指标的分析结果设计前瞻性研究加以验证。

参考文献

- [1] 陈欣,魏嘉璘,黄勇,等. HLA 匹配同胞供者异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血 41 例疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(8): 610-614.
- [2] Laura R, Óscar GL, Laure V, et al. Matched sibling donors versus alternative donors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric severe aplastic anemia in México [J]. *Hematology*, 2014. DOI:10.1179/1607845414Y.0000000224.
- [3] Szecht D, Gorczyńska E, Kałwak K, et al. Matched sibling versus matched unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with severe acquired aplastic anemia: experience of the polish pediatric group for hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2012, 60(3):225-233.
- [4] Chen J, Lee V, Luo CJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for children with acquired severe aplastic anaemia: a retrospective study by the Viva-Asia Blood and Marrow Transplantation Group[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(3):383-391.
- [5] Kikuchi A, Yabe H, Kato K, et al. Long-term outcome of childhood aplastic anemia patients who underwent allogeneic hematopoietic SCT from an HLA-matched sibling donor in Japan[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(5): 657-660.
- [6] 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.
- [7] Guinan EC. Acquired aplastic anemia in childhood[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2009, 23(2): 171-191.
- [8] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia [J]. *Blood*, 2006, 108(8): 2509-2519.
- [9] Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia [J]. *Blood*, 2012, 120(6): 1185-1196.
- [10] Gao L, Li Y, Zhang Y, et al. Long-term outcome of HLA-haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion for adult severe aplastic anemia after modified conditioning and supportive therapy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(4): 519-524.
- [11] Li XH, Gao CJ, Da WM, et al. Reduced intensity conditioning, combined transplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells in patients with severe aplastic anemia[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e89666.
- [12] 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.
- [13] Wu Y, Cao Y, Li X, et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells for severe aplastic anemia: successful engraftment and mild GVHD [J]. *Stem Cell Res*, 2014, 12(1):132-138.
- [14] Xu LP, Liu KY, Liu DH, et al. A novel protocol for haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(12): 1507-1512.
- [15] 徐莉昕,刘周阳,吴亚妹,等. 单倍体造血干细胞联合脐带间充质干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血-II型的临床观察[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(3): 774-778.
- [16] 孙璨,林遐,黄宇贤,等. 采用含氟达拉滨的增强预处理异基因造血干细胞移植治疗 22 例重型再生障碍性贫血患者的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(3): 221-224.
- [17] Jeong DC, Chung NG, Cho B, et al. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children [J]. *Haematologica*, 2014, 99(4):664-671.
- [18] Tichelli A, Socié G, Henry- Amar M, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party [J]. *Ann Intern Med*, 1999, 130(3):193-201.
- [19] Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia[J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1054-1059.
- [20] Pillai A, Hartford C, Wang C, et al. Favorable preliminary results using TLI/ATG-based immunomodulatory conditioning for matched unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric severe aplastic anemia [J]. *Pediatr Transplant*, 2011, 15(6):628-634.
- [21] Chung NG, Lee JW, Jang PS, et al. Reduced dose cyclophosphamide, fludarabine and antithymocyte globulin for sibling and unrelated transplant of children with severe and very severe aplastic anemia[J]. *Pediatr Transplant*, 2013, 17(4):387-393.
- [22] Passweg JR, Pérez WS, Eapen M, et al. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37(7): 641-649.
- [23] Clay J, Kulasekararaj AG, Potter V, et al. Nonmyeloablative peripheral blood haploidentical stem cell transplantation for refractory severe aplastic anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(11): 1711-1716.
- [24] Im HJ, Koh KN, Choi ES, et al. Excellent outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(5):754-759.
- [25] Woodard P, Cunningham JM, Benaim E, et al. Effective donor lymphohematopoietic reconstitution after haploidentical CD34+-selected hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 33(4): 411-418.
- [26] Calado RT. Telomeres and marrow failure[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009: 338-343.
- [27] Kulagin A, Lisukov I, Ivanova M, et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study [J]. *Br J Haematol*, 2014, 164(4):546-554.
- [28] Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, et al. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with

hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia[J]. JAMA, 2010, 304(12): 1358-1364.

[29] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 2009, 144(2): 206-216.

[30] 牟晓燕,常红,刘霆,等. 重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗疗效预测指标的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2009, 40(5):

897-900.

[31] 杨文睿,武志洁,赵馨,等. 骨髓残存造血评估指标:重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗疗效的重要预后因素[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(12): 1095-1099.

(收稿日期:2015-01-11)

(本文编辑:徐茂强)

·病例报告·

急性B淋巴细胞白血病化疗中出现一过性反应性单核细胞增多一例

苏于泰 谢新生 刘少君 侯韶英 王会丽

Transiently reactive monocytosis appeared in B-cell acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy: one case report Su Yutai, Xie Xinsheng, Liu Shaojun, Hou Shaoying, Wang Huili

Corresponding author: Xie Xinsheng, Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China. Email:citybuster70@163.com

患者,男,34岁。因“发现颜面部水肿1个月余,再发6d”于2014年7月16日入院。1个月余前无明显诱因出现颜面部水肿,服用抗过敏药物后可缓解,6d前再次出现,遂至郑州某医院查血常规:WBC $14.36 \times 10^9/L$,HGB 95 g/L,PLT $94 \times 10^9/L$,淋巴细胞88.1%;外周血细胞分类:原始+幼稚细胞占0.140,淋巴细胞占0.840。骨髓象:骨髓增生活跃,淋巴细胞占0.972,其中原始淋巴细胞占0.032,幼稚淋巴细胞占0.108,过氧化物酶染色(-)。查体:面部轻度水肿,皮肤无皮疹、出血点,浅表淋巴结未触及,胸骨无压痛,心肺听诊未闻及异常,腹软,肝脾肋缘下未触及,双下肢无水肿。既往史、个人史、家族史无特殊。入院后血常规:WBC $27.90 \times 10^9/L$,HGB 95.0 g/L,PLT $80 \times 10^9/L$,淋巴细胞91.6%,淋巴细胞绝对计数 $25.6 \times 10^9/L$;外周血细胞分类:淋巴细胞占0.230,中性分叶核粒细胞占0.030,中性杆状核粒细胞占0.020,中性晚幼粒细胞占0.010,未分类原始+幼稚细胞占0.710,晚幼红细胞占0.010;生化检测:乳酸脱氢酶408 U/L,高密度脂蛋白胆固醇0.82 mmol/L,余肝肾功能、电解质、血脂、血糖无异常。骨髓象:增生明显活跃,淋巴细胞异常增生,原淋+幼稚淋巴细胞占0.852,该类细胞胞体大小不一,以小细胞为主,胞体圆形或类圆形,胞核圆形或类圆形,核染色质细致,核仁隐显不一,胞质量少,呈蓝色;过氧化物酶染色(-),糖原呈颗粒状阳性。流式细胞术免疫分型:①原始细胞区细胞占全部细胞的83.79%,主要表达CD34、CD38、HLA-DR、CD19、cyCD79a,

部分表达CD10,不表达髓系细胞标志(胞内MPO、CD117、CD13、CD33、CD15、CD14、CD64等)及T细胞标志(cyCD3、CD3、CD34、CD8、CD7等),为早期B淋巴细胞,符合急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)特征;②淋巴细胞区细胞占全部细胞的1.96%,其中主要为T淋巴细胞,占77.86%,CD4/CD8=0.08,比例严重倒置,NK细胞占13.43%;③其他系别细胞较少,表型未见明显异常。BCR-ABL融合基因阴性(FISH法)。染色体:46,XY,t(2;9)(p11;p13),add(14)(q32)[7]/46,XY[13]。腹部彩超:脾大并副脾。诊断为B-ALL(标危组)。给予开瑞坦治疗3d,面部水肿消退。2014年7月20日起给予VDCLP(长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、左旋门冬酰胺酶、地塞米松)方案化疗,化疗第10天外周血单核细胞开始增多,第13天外周血单核细胞 $51.96 \times 10^9/L$,占0.943。化疗第14天骨髓象:增生明显活跃,淋巴细胞占0.056,形态正常;单核细胞异常增生,占0.864,其中原始单核细胞占0.016,幼稚单核细胞占0.060,成熟单核细胞占0.788;过氧化物酶染色:大部分阴性,少部分弱阳性; α -醋酸萘酚酯酶染色:弱阳性,能被氟化钠抑制。化疗第15天外周血流式细胞术免疫分型:①细胞主要集中在单核细胞区,占全部细胞的88.63%,高比例表达CD33、CD13、HLA-DR、CD38以及CD14、CD15、CD11b、CD11c、CD36、CD64和CD9等单核细胞分化的标志,不表达CD10、CD19和CD20等B淋巴细胞的标志以及CD3、CD8和CD7等T淋巴细胞的标志,结合细胞形态学、过氧化物酶染色以及流式细胞术免疫表型,该群细胞符合分化发育偏成熟的单核细胞的特征;②淋巴细胞占全部细胞的7.88%,B淋巴细胞占淋巴细胞的1.68%,其中CD20⁺CD19⁻细胞占全部细胞的7.88%,提示当前B淋巴细胞数量较少且分化、发育偏成熟;T淋巴细胞占淋巴细胞的78.37%,CD4/CD8=0.82;NK细胞占淋巴细胞的17.44%。继续给予VDCLP方案化疗,增多的单核细胞很快下降至正常范围,总过程共8d。化疗结束3周骨髓象达完全缓解,后给予VDCLP、CAM、Hyper-CVAD(A)、Hyper-CVAD(B)、MA方案化疗4个疗程,并行腰椎穿刺+鞘内注射4次,脑积液检查未见白血病细胞。

(收稿日期:2015-02-02)

(本文编辑:王叶青)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.020

作者单位:450053 郑州大学第一附属医院血液科

通信作者:谢新生,Email:citybuster70@163.com