

# 西罗莫司联合钙调磷酸酶抑制剂治疗 糖皮质激素耐药/依赖广泛型慢性 移植物抗宿主病临床观察

朱雯 冯一梅 陈婷 姚洽 全瑶 饶军 高蕾 张诚 刘耀 高力 孔佩艳 张曦  
陆军军医大学新桥医院血液病医学中心, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室, 全军血液病中心, 重庆市医学重点学科, 重庆 400037  
通信作者: 张曦, Email: zhangxxi@sina.com

**【摘要】** 目的 观察西罗莫司联合钙调磷酸酶抑制剂(CNI)治疗糖皮质激素耐药/依赖广泛型慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的疗效和安全性。方法 选择糖皮质激素治疗耐药/依赖的cGVHD患者, 给予西罗莫司联合环孢素A/他克莫司治疗。结果 ①入组患者27例, 男17例, 女10例, 中位年龄36(19~56)岁。急性髓系白血病13例, 急性淋巴细胞白血病4例, 慢性髓性白血病4例, 骨髓增生异常综合征3例, 淋巴瘤1例, 再生障碍性贫血1例, 阵发性睡眠性血红蛋白尿症1例。HLA全相合同胞或亲缘供者移植14例, HLA全相合同胞或亲缘供者移植2例, HLA不全相合同胞或亲缘供者移植11例。②患者中位服药时间为14.2个月, 中位随访时间20.1(12.9~46.1)个月。③随访6个月时, 完全缓解(CR)3例, 部分缓解(PR)12例, 总反应率(ORR)为55.6%, 6个月时无病生存率(PFS-6)、总生存率(OS-6)分别为88.9%(24/27)、100%。④随访12个月时, CR 5例, PR 11例, ORR为59.3%, PFS-12为62.9%(17/27), OS-12为100%。⑤亚组分析发现该方案对男供者的cGVHD更有效, 对治疗口腔、皮肤、肝脏cGVHD疗效较好。⑥不良反应: 新发高脂血症3例, 血糖升高1例, 腹胀/腹泻4例, 口腔溃疡2例, 血尿1例, 药物性肝损伤1例, 细菌感染3例, 真菌感染3例, 带状疱疹2例, 均为1~2级, 无新增巨细胞病毒、EB病毒感染。结论 西罗莫司联合CNI治疗糖皮质激素耐药/依赖广泛型cGVHD的疗效及安全性较好, 适合cGVHD的长期治疗。

**【关键词】** 慢性移植物抗宿主病; 糖皮质激素耐药/依赖; 西罗莫司; 钙调磷酸酶抑制剂

**基金项目:** 国家重点研究计划(2017YFA0105502); 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2016shms-ztx10003); 重庆科技创新领军人才(2018C009); 第三军医大学第二附属医院学科交叉合作项目(2016D413); 学校临床医学科研项目(2018XLC1006、2019XLC3014)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.003

## The clinical observation of sirolimus combined with calcineurin inhibitors for steroid-resistant/steroid-dependent extensive cGVHD

Zhu Wen, Feng Yimei, Chen Ting, Yao Han, Quan Yao, Rao Jun, Gao Lei, Zhang Cheng, Liu Yao, Gao Li, Kong Peiyan, Zhang Xi

Medical Center of Hematology, Xinqiao Hospital of Army Medical University, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, PLA Blood Disease Center, Chongqing Key Discipline of Medicine, Chongqing 400037, China

Corresponding author: Zhang Xi, Email: zhangxxi@sina.com

**【Abstract】 Objective** To observe the efficacy and safety of sirolimus combined with calcineurin inhibitor (CNI) in the treatment of glucocorticoid resistant/dependent extensive chronic graft-versus-host disease (cGVHD). **Methods** A total of 27 patients with steroid-resistant/steroid-dependent extensive cGVHD from November 2015 to January 2019 were enrolled and given sirolimus capsules combined with cyclosporine or tacrolimus to observe the clinical efficacy and adverse events. **Results** The median duration of medication was 14.2 months and the mean duration was 16.7 months. The median follow-up time was 20.1 months (12.9 - 46.1 months). Following the 6-month follow-up, 3 cases achieved complete response (CR) and 12 cases partial response (PR). The overall response rate (ORR) was 55.6%; for

progression-free survival (PFS), PFS-6 reached 88.9% (24/27), and for overall survival (OS), OS-6 was 100%. At the 1-year follow-up, there were 5 cases of CR and 11 cases of PR, ORR was 59.3%, PFS-12 reached 62.9% (17/27), and OS-12 was 100%. The subgroup analysis found that the program was more effective for cGVHD in male donors and the target organ analysis had an advantage in the treatment of oral cavity, skin, and liver rejection. Adverse events were observed: hyperlipidemia 11.1%, oral ulcer 7.4%, fungal infection 11.1%, liver injury 3.7%, renal insufficiency 0, and no new CMV and EB viremia.

**Conclusion** Sirolimus combined with calcineurin inhibitors is effective in treating steroid-resistant/steroid-dependent extensive cGVHD, especially because adverse reactions (renal toxicity, CMV, EBV infection) are low in number, which is suitable for long-term treatment of cGVHD.

**【Key words】** Chronic graft versus host disease; Glucocorticoid-resistant/dependent; Sirolimus; Calcineurin inhibitors

**Fund programs:** National Key Research Program (2017YFA0105502); Chongqing Social Career and People's Livelihood Security Science and Technology Innovation Project (cstc2016shms-ztx10003); Leading Talents in Scientific and Technological Innovation in Chongqing (2018C009); Interdisciplinary Cooperation Project of The Second Affiliated Hospital of The Third Military Medical University (2016D413); Clinical Medical Research Project of the School (2018XLC1006, 2019XLC3014)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.003

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前治疗恶性血液病和某些非恶性血液病的主要手段之一<sup>[1]</sup>。慢性移植物抗宿主病(cGVHD)是影响allo-HSCT患者长期生存和生活质量的主要原因,也是患者晚期非复发相关死亡的重要原因之一<sup>[2]</sup>。西罗莫司(sirolimus)可与哺乳动物mTOR结合,阻断T淋巴细胞由G1期至S期的进程,从而抑制T淋巴细胞活化;还可抑制B细胞产生抗体,与钙调磷酸酶抑制剂(CNI)合用具有协同作用<sup>[3-4]</sup>。西罗莫司广泛用于实体器官移植后排异的防治,近年来逐渐被用于allo-HSCT后GVHD的防治。我中心采用西罗莫司联合CNI治疗糖皮质激素治疗耐药/依赖的cGVHD取得较好疗效。

### 病例与方法

1. 一般资料:纳入陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心2015年11月至2019年1月期间治疗的27例allo-HSCT糖皮质激素耐药/依赖的cGVHD患者。

2. 入组标准:根据美国国立卫生研究院慢性移植物抗宿主病诊断标准(2015版)<sup>[5]</sup>,具有以下特征之一时提示糖皮质激素无效:①以 $\geq 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 泼尼松为基础的免疫抑制治疗方案治疗至少1周疾病仍进展;②以 $\geq 1 \text{ mg/kg}$ 每2天1次或者 $\geq 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 泼尼松为基础的免疫抑制治疗方案治疗至少1个月以后疾病未好转。糖皮质激素治疗依赖:在糖皮质激素为基础的免疫抑制治疗方案使用至少8周后仍需要使用 $> 0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $> 0.5 \text{ mg/kg}$ 每2天1次泼尼松来防止复发或

进展。

3. 治疗方案:西罗莫司2 mg/d口服(首次剂量加倍),血药浓度维持5~12  $\mu\text{g/L}$ ;环孢素A(CsA)口服2.5~5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (血药浓度120~200  $\mu\text{g/L}$ )或他克莫司胶囊0.1~0.3  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (血药浓度5~10  $\mu\text{g/L}$ )。服药期间定期随访,监测西罗莫司、CsA/他克莫司血药浓度。患者中位服药时间为14.2个月。

4. 疗效与不良反应评估:为了直接、量化地评估患者病情,本研究参考2014年美国国立卫生研究院(NIH)疗效评价标准<sup>[6]</sup>,定义cGVHD疗效标准如下:完全缓解(CR):cGVHD症状消失,NIH评分0;部分缓解(PR):cGVHD症状好转,NIH评分下降;疾病稳定(SD):NIH评分不变;疾病进展(PD):治疗期间NIH评分加重。

本研究的主要观察指标为6个月及12个月的总反应率(ORR),次要观察指标为6、12个月总生存率(OS-6、OS-12)、无进展生存(PFS-6、PFS-12)以及不良反应。

参照美国国立癌症研究所常见不良反应事件评价标准(NCI-CTCAE)4.0进行不良反应评估。

5. 随访:采用查阅住院/门诊病历和电话随访方式。中位随访时间为20.1(12.9~46.1)个月。

6. 统计学处理:采用SPSS 17.0和GraphPad Prism 7软件进行统计分析和作图。用Kaplan-Meier法进行生存时间的比较。使用Fisher确切检验比较不同分组ORR。比较不同器官用药前后评分有无差异使用配对样本中位数比较Wilcoxon符号秩和检验的统计学方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 患者特征:本研究纳入2015年11月至2019年1月于我中心行allo-HSCT后发生糖皮质激素耐药/依赖的广泛型cGVHD患者27例,其中男17例,女10例,中位年龄36(19~56)岁。HLA全相合同胞或亲缘供者移植14例,HLA全相合无关供者移植2例,HLA不全相合同胞或亲缘供者移植11例。27例患者从诊断cGVHD到入组的中位时间为10.3

**表1** 27例糖皮质激素耐药/依赖广泛型慢性移植物抗宿主病患者一般资料和造血干细胞移植特征

指标	结果[例(%)]
性别	
男	17(62.9)
女	10(37.1)
年龄	
<20岁	2(7.4)
≥20岁	25(92.6)
原发病	
急性髓系白血病	13(48.0)
急性淋巴细胞白血病	4(14.8)
慢性髓性白血病	4(14.8)
骨髓增生异常综合征	3(11.1)
淋巴瘤	1(3.7)
再生障碍性贫血	1(3.7)
阵发性睡眠性血红蛋白尿症	1(3.7)
疾病分期	
低危	0(0)
中危	12(44.4)
高危	15(55.6)
造血干细胞来源	
外周血	19(70.4)
外周血+骨髓	8(29.6)
供者类型	
相关供者	25(92.6)
不相关供者	2(7.4)
移植后抗GVHD方案	
环孢素A+甲氨蝶呤+霉酚酸酯	17(62.9)
ATG+他克莫司+甲氨蝶呤+霉酚酸酯	10(37.1)
供者年龄	
<20岁	2(7.4)
20~40岁	11(40.8)
41~60岁	13(48.1)
>60岁	1(3.7)
供者性别	
男	14(51.8)
女	13(48.2)
供、患者性别	
男供男	7(25.9)
男供女	7(25.9)
女供男	10(37.1)
女供女	3(11.1)

注:ATG:抗胸腺细胞球蛋白

(1.1~111.7)个月,干细胞回输到入组的中位时间为17.9(3.5~122.5)个月。27例患者一般资料和造血干细胞移植特征见表1,cGVHD器官评分见表2。

27例患者中10例在诊断cGVHD前有急性GVHD病史,19例为经典型cGVHD,8例为重叠综合征型cGVHD。cGVHD分级:初发型19例,静止型2例,进展型6例。在诊断糖皮质激素耐药/依赖性cGVHD后,12例(44.4%)患者接受西罗莫司+CsA治疗,15例(55.6%)接受西罗莫司+他克莫司治疗。入组患者在使用西罗莫司前,均接受过糖皮质激素、CsA、MMF、他克莫司等免疫抑制剂治疗,详见表3。

2. 治疗效果:中位随访时间24.1(12.9~46.1)个月。随访6个月时,CR 3例,PR 12例,SD 6例,PD 6例,ORR为55.6%(15/27),PFS-6、OS-6分别为88.9%(24/27)、100%;随访12个月时,CR 5例,PR 11例,SD 9例,PD 2例,ORR 59.3%(16/27),PFS-12为62.9%,OS-12为100%。

至随访结束,共4例患者已停药,中位观察11.25(3~22)个月,cGVHD未复发;其余有效患者继续使用西罗莫司联合CNI治疗。2例患者因cGVHD无效并发感染死亡,疗程分别为16、27个月。

在单因素分析中,我们分别比较了患者纳入时cGVHD严重程度、cGVHD的类型、西罗莫司联合不同CNI的治疗方案、患者诊断cGVHD前有无发生过aGVHD、患者移植时的年龄、移植物相合程度、移植物来源对本方案的疗效,发现供者性别对治疗12个月时ORR有影响(男性供者组92.9%,女性供者组53.8%, $P < 0.05$ )。其他cGVHD患者纳入时疾病状态即使有所差异,但对该方案的反应差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表4)。

3. 靶器官比较:27例患者纳入时肝脏受累13例,皮肤受累15例,口腔受累16例,眼受累17例,胃肠道受累6例。我们对纳入时受累较多的肝脏、皮肤、口腔、眼治疗前后器官排异评分下降50%的患者比例及治疗前后器官评分差异进行分析,发现肝脏、口腔及胃肠道GVHD在6月及1年时评分比纳入时有明显下降,皮肤GVHD在1年时较纳入时评分明显下降,而眼GVHD在6个月及1年时评分皆无明显变化。其他器官因纳入时有GVHD症状的例数较少,未进行分析。

在可比较的靶器官中,用药6个月时靶器官症状评分下降50%的比例由高到低依次为:口腔、胃肠道、皮肤、肝脏。

表2 27例糖皮质激素耐药/依赖广泛型慢性移植抗宿主病患者的器官评分

器官评分	结果[例(%)]
皮肤评分	
0	12(44.4)
1	7(25.9)
2	8(29.7)
3	0(0)
口腔评分	
0	11(40.6)
1	8(29.7)
2	8(29.7)
3	0(0)
胃肠道评分	
0	21(77.8)
1	6(22.2)
2	0(0)
3	0(0)
眼评分	
0	10(37)
1	13(48.1)
2	4(14.3)
3	0(0)
关节及筋膜评分	
0	24(88.9)
1	2(7.4)
2	0(0)
3	1(3.7)
生殖系统评分	
0	25(92.6)
1	1(3.7)
2	1(3.7)
3	0(0)
肺脏评分	
0	24(88.9)
1	2(7.4)
2	1(3.7)
3	0(0)
肝脏评分	
0	14(51.8)
1	9(33.3)
2	4(14.9)
3	0(0)
肾脏评分	
0	24(88.9)
1	3(11.1)
2	0(3.1)
3	0(0)
功能活动评分	
0	25(92.6)
1	2(7.4)
2	0(0)
3	0(0)
其他评分	
0	24(88.9)
1	3(11.1)
2	0(0)
3	0(0)

表3 27例糖皮质激素耐药/依赖广泛型慢性移植抗宿主病(GVHD)患者西罗莫司治疗前抗GVHD治疗情况

例号	治疗方案	诊断cGVHD至 纳入时间(月)
1	糖皮质激素,他克莫司	1.1
2	糖皮质激素,他克莫司	1.5
3	糖皮质激素,CsA,间充质干细胞	1.8
4	糖皮质激素,CsA,MMF	2.1
5	糖皮质激素,CsA	2.1
6	糖皮质激素,CsA	2.8
7	糖皮质激素,CsA	3.0
8	糖皮质激素,CsA,他克莫司,间充质干细胞	4.1
9	糖皮质激素,CsA	4.2
10	糖皮质激素,CsA	4.4
11	糖皮质激素,CsA	6.1
12	糖皮质激素,CsA,间充质干细胞	6.4
13	糖皮质激素,CsA,地西他滨	7.3
14	糖皮质激素,CsA,间充质干细胞	10.3
15	糖皮质激素,CsA	10.4
16	糖皮质激素,CsA	10.5
17	糖皮质激素,CsA,他克莫司	12.1
18	糖皮质激素,CsA,间充质干细胞	14.9
19	糖皮质激素,CsA,间充质干细胞	19.3
20	糖皮质激素,CsA	26.2
21	糖皮质激素,间充质干细胞	26.7
22	糖皮质激素,CsA,他克莫司,间充质干细胞	33.3
23	糖皮质激素,CsA,他克莫司,间充质干细胞	38.5
24	糖皮质激素,CsA,他克莫司	39.4
25	糖皮质激素,CsA,他克莫司,伊马替尼	44.3
26	糖皮质激素,CsA,间充质干细胞,MMF	46.8
27	糖皮质激素,CsA,他克莫司,间充质干细胞, MMF,伊马替尼	112.7

注:CsA:环孢素A;MMF:霉酚酸酯

4. 不良反应:27例患者发生不良反应包括:新发高脂血症3例(11.1%),血糖升高1例,腹胀/腹泻4例,口腔溃疡2例(7.4%),血尿1例,药物性肝损伤1例(3.7%),细菌感染3例(11.1%),真菌感染3例(11.1%),带状疱疹2例(7.4%),均为1~2级。在使用该方案治疗前,已有EBV血症6例、CMV血症2例,使用该方案后未观察到新增CMV及EBV激活,原有8例病毒血症患者均没有加重。未发生白细胞减少和血小板减少。

## 讨 论

cGVHD可累及多个器官及系统,主要累及的器官为皮肤、口腔、眼、胃肠道、肝脏及肺<sup>[7]</sup>。除此之外,cGVHD还具有严重的免疫抑制和自身免疫特征,由此导致的细菌和其他病原体反复感染也是移植后患者死亡的重要原因。因此,作好cGVHD的

**表 4** 西罗莫司联合钙调磷酸酶抑制剂治疗糖皮质激素耐药/依赖广泛型慢性移植物抗宿主病(cGVHD)疗效影响因素的单因素分析

分组	6个月总反应率		12个月总反应率	
	值(%)	P值	值(%)	P值
cGVHD严重程度		0.268		1.000
中度	60.9		73.9	
重度	100.0		75.0	
cGVHD类型		0.375		0.633
经典型	73.7		78.9	
重叠综合征型	50.0		62.5	
治疗方案		1.000		0.408
西罗莫司+CsA	66.7		83.3	
西罗莫司+他克莫司	66.7		66.7	
有无aGVHD病史		0.683		1.000
有	60.0		14.8	
无	70.0		33.3	
移植时患者年龄		0.420		0.385
<35岁	76.9		84.6	
≥35岁	70.6		76.5	
供者性别		0.695		0.033
男	71.4		92.9	
女	61.5		53.8	
移植HLA相合程度		0.420		0.385
全相合	57.1		64.3	
不全相合	76.9		84.6	
造血干细胞来源		0.201		0.068
外周血	57.9		63.2	
外周血+骨髓	87.5		100.0	

防治是提高移植远期成功率的重要环节。

目前cGVHD的一线标准治疗仍以糖皮质激素为首选,可联用CNI<sup>[8]</sup>,有效率仅为50%,且长期大剂量使用可诱发严重并发症(感染风险增加、高血压、骨质疏松等)。一线糖皮质激素依赖/无效的患者需要更换二线药物,目前缺乏非常有效的手段,常用的免疫抑制剂疗效并不理想。一线治疗失败的cGVHD患者往往预后不佳,二线治疗药物种类比较多(CD20单抗、依布替尼、卢可替尼、间充质干细胞等),但仍有明显不足(效果不能持久、不良反应大、继发严重病毒感染及费用昂贵)。因此,亟待探索适合我国国情的cGVHD二线治疗方法。

1999年9月美国FDA批准西罗莫司上市,用于预防肾移植术后的急性排斥反应。西罗莫司的结构与他克莫司相似,但作用机制与CNI类免疫抑制剂完全不同。CNI(CsA、他克莫司等)主要通过抑制IL-2介导的Ca<sup>2+</sup>依赖T细胞转录和活化信号转导通路,阻断T细胞由G<sub>0</sub>期至G<sub>1</sub>期的增殖。西罗莫司与他克莫司结合蛋白结合形成RPM/FKBP复合物,与他克莫司不同,RPM/FKBP不结合钙调蛋白,因

而对钙调蛋白无影响;其与哺乳类西罗莫司靶分子(mTOR)结合,阻断IL-2等受体后信号传递,阻断T淋巴细胞及其他细胞由G<sub>1</sub>期至S期的进程。可抑制T细胞的增殖及活化,此外还可抑制B细胞产生抗体,具有抗真菌、免疫抑制及抗肿瘤作用<sup>[9]</sup>,这一理论优势非常适合cGVHD的防控需求。自从1989年被用作预防和治疗器官移植的排斥反应以来,从动物实验及临床应用的效果看,西罗莫司不仅具有强大的抗排斥反应能力,而且是一种疗效好、毒性低、不良反应小、无肾毒性和神经毒性的新型免疫抑制剂,现在已成为预防和治疗实体器官移植(尤其是肾脏移植和肝脏移植)排斥的重要药物<sup>[10]</sup>。研究发现西罗莫司能够预防aGVHD的发生,且对糖皮质激素耐药/依赖的aGVHD具有治疗作用<sup>[11]</sup>。以往研究显示西罗莫司可在一定程度上预防和治疗cGVHD,并且能有效减少糖皮质激素用量<sup>[12]</sup>。CNI自从被应用于移植后抗排异,其肾脏毒性及高血压等不良反应就被广泛关注,cGVHD治疗时间长达1~3年,药物不良反应更为明显。体外实验及实体器官移植中发现西罗莫司与CNI具有协同作用且无肾毒性,有利于移植物存活<sup>[13]</sup>。这种协同作用基于西罗莫司在免疫学和组织学上与CNI有着不同效应,这两个特性也使得西罗莫司成为预防GVHD和长期维持治疗的有效药物。西罗莫司联合CNI是一种有效的器官移植后抗排异方案,可有效治疗肝移植后发生的糖皮质激素抵抗型急性排斥反应和胆管缺乏型排斥反应<sup>[14]</sup>。在肾移植后应用西罗莫司联合他克莫司可减少他克莫司的剂量,同时可降低CNI的毒性,改善移植肾功能,甚至有效逆转他克莫司导致的肾功能损害,在肾移植后提供长期的肾脏保护功能并且不会增加急性排斥反应<sup>[15]</sup>。研究发现西罗莫司联合CNI可在骨髓移植后降低急性GVHD与cGVHD的发生率,减少CsA剂量,可提前停用糖皮质激素,同时减轻药物的不良反应,这也是治疗糖皮质激素耐药/依赖cGVHD的一种积极治疗方案,特别是对糖皮质激素耐药性硬皮病患者<sup>[16]</sup>。

本研究使用西罗莫司CNI治疗糖皮质激素耐药/依赖的广泛型cGVHD,27例患者6个月的ORR为55.6%,6个月PFS率为88.9%,12个月的ORR、PFS率分别为59.3%、62.9%。12个月OS率为100%,OS率高于文献报道的其它治疗方案。考虑到纳入时研究的样本量、评估cGVHD固有的复杂性,后续研究将会进一步积累样本量。

本研究结果显示,西罗莫司联合 CNI 治疗糖皮质激素耐药/依赖的广泛型 cGVHD 的患者时,治疗有效率不会因慢排患者的严重程度、患者移植时年龄、移植物来源、前期有无急性 GVHD 发生、供受者相合程度、西罗莫司联合不同 CNI 制剂的不同而有明显差异,这增加了该方案的适用性。此外,我们发现供者性别对此方案治疗 1 年时的 ORR 有影响( $P=0.033$ ),供者为男性的患者对此方案的反应要优于供者为女性的患者。在靶器官特异性方面,西罗莫司在糖皮质激素难治性 cGVHD 的治疗上较好疗效,尤其适用于皮肤、口腔和胃肠道脏器受累;比较本研究中不同器官 cGVHD 的有效率,发现肝脏、口腔及胃肠道 cGVHD 在治疗 6 个月及 1 年时与纳入时评分比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),提示肝脏、口腔及胃肠道 cGVHD 对本方案敏感;皮肤评分在治疗 6 个月时差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但在治疗 1 年时与纳入时评分有差异( $P<0.05$ ),提示皮肤 cGVHD 对本方案起效较慢需要比较长时间的用药;眼 cGVHD 评分在治疗 6 个月时及 1 年时评分对比差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),提示眼 cGVHD 对本方案不敏感。

西罗莫司和 CNI 联合应用的常见的不良反应包括代谢改变(高脂血症、高血糖等)、高血压、肾功能异常、血细胞减少症、血栓性微血管病、皮肤病变(黏膜炎、口腔炎和口疮性溃疡等)、肝脏损害(转氨酶升高)等<sup>[17]</sup>。cGVHD 本身也可有口腔溃疡、真菌感染、肝功能损伤等表现,临床上可能与使用西罗莫司的药物不良反应产生混淆,应注意甄别。我们的体会是,口腔溃疡和肝功能损伤可以是 cGVHD 的症状之一,如果患者用药之前 cGVHD 有此类症状,使用西罗莫司后整体 cGVHD 症状和评分好转则不考虑和药物相关,可以继续使用;如果出现加重需要整体评判 cGVHD 状况,可以减少或停药,观察患者相关症状转归来进行判断。如果用药之前没有类似症状且 cGVHD 整体症状没有加重,则考虑和药物相关。而对于真菌感染,不直接和药物相关,无论哪种免疫抑制药物均可导致其发病率增高,需要按照移植后真菌防治规范进行处置。本研究长期用药的 cGVHD 患者不良反应较轻,用药期间新增细菌、真菌及病毒感染患者有 8 例(29.6%),治疗后均未造成严重后果。西罗莫司最早作为抗真菌药物研发,本研究中使用西罗莫司联合 CNI 方案后,新增真菌感染 3 例(11.1%),低于国内造血干细胞移植后患者 22.7%~68.6% 的真菌感染率<sup>[18]</sup>,

提示本方案还可以在在一定程度上降低真菌感染的发生率。此外,行造血干细胞移植的患者常有 CMV 及 EBV 的激活<sup>[19]</sup>,本组患者未观察到新增 CMV 及 EBV 激活,这优于其他治疗方案的 CMV 激活率(阿仑单抗方案 30.8%<sup>[20]</sup>、MMF 方案 38.1%<sup>[21]</sup>、鲁索替尼方案 27%<sup>[22]</sup>)和 EBV 感染率(13%)<sup>[22]</sup>。

有研究显示他克莫司及甲泼尼龙治疗糖皮质激素耐药/依赖的 cGVHD,肾功能不全的发生率为 29.8%<sup>[23]</sup>,且有 10.5% 的患者发生溶血性尿毒综合征<sup>[24]</sup>。本研究未观察到肾功能不全,与西罗莫司不通过肾脏排泄的药物动力学特点有关。本研究 27 例患者中有 4 例患者停药,且停至随访截止时均未复发。除 2 例患者因 cGVHD 加重而死亡,其余患者仍在继续使用西罗莫司联合 CNI 方案且未发生严重不良反应;6 例(22.2%)患者发生消化道不良反应(腹胀伴腹泻 4 例,口腔溃疡 2 例),经过治疗后均好转;新发性高脂血症 3 例,经饮食调整和降脂治疗后均降至正常。有 1 例患者(3.7%)在使用西罗莫司联合他克莫司治疗后出现血尿,后改为西罗莫司联合 CsA 后血尿消失。血糖升高患者 1 例(3.7%),在经过降糖治疗后血糖恢复正常。1 例(3.7%)患者出现肝脏功能损害,该患者在治疗前就有肝脏排异的表现,使用本方案后肝功能检查无加重,故认为该患者肝脏损害与西罗莫司用药相关性较小。所有患者均未发现严重不良反应,未发生严重的肝脏功能损害及血液学毒性。

综上,本组病例结果初步显示西罗莫司联合 CNI 对于糖皮质激素耐药/依赖广泛型 cGVHD 具有较好的疗效,且不良反应较轻,多数患者能耐受,适合 cGVHD 的长期治疗。需要强调的是,使用本方案需要严格控制血药浓度,否则不良反应会比较严重甚至叠加。

#### 参考文献

- [1] Wang Y, Wu DP, Sun AN, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia in second chronic phase attained by imatinib after onset of blast crisis [J]. *Int J Hematol*, 2008, 87(2): 167-171. DOI: 10.1007/s12185-008-0032-4.
- [2] Arnaout K, Patel N, Jain M, et al. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cancer Invest*, 2014, 32(7): 349-362. DOI: 10.3109/07357907.2014.919301.
- [3] Li XP, Gao QG, Feng YM, et al. Developing role of B cells in the pathogenesis and treatment of chronic GVHD [J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(3): 323-336. DOI: 10.1111/bjh.15719.
- [4] 冯一梅, 张曦. 重视慢性移植抗宿主病的临床管理 [J]. *临床*

- 血液学杂志, 2019, 32(5): 651-655. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.09.001.
- [5] 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.
- [6] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(3): 389-401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- [7] Fraser CJ, Baker KS. The management and outcome of chronic graft-versus-host disease [J]. *Br J Haematol*, 2007, 138(2): 131-145. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06652.x.
- [8] Higman MA, Vogelsang GB. Chronic Graft Versus Host Disease [J]. *Br J Haematol*, 2004, 125(4): 435-454. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04945.x.
- [9] Park H, Garrido-Laguna I, Naing A, et al. Phase I dose-escalation study of the mTOR inhibitor sirolimus and the HDAC inhibitor vorinostat in patients with advanced malignancy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 67521-67531. DOI: 10.18632/oncotarget.11750.
- [10] Lebranchu Y, Thierry A, Touponce O, et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: Concept study [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(5): 1115-1123. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02615.x.
- [11] Hoda D, Pidala J, Salgado-Vila N, et al. Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(8): 1347-1351. DOI: 10.1038/bmt.2009.343.
- [12] Rosenbeck LL, Kiel PJ, Kalsekar I, et al. Prophylaxis with sirolimus and tacrolimus ± antithymocyte globulin reduces the risk of acute graft-versus-host disease without an overall survival benefit following allogeneic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(6): 916-922. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.09.017.
- [13] Sereno J, M Romão A, Parada B, et al. Cardiorenal benefits of early versus late cyclosporine to sirolimus conversion in a rat model [J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2012, 3(2): 143-148. DOI: 10.4103/0976-500X.95513.
- [14] Lladó L, Fabregat J, Castellote J, et al. Sirolimus-based rescue therapy after rejection in liver transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2009, 23(1): 89-95. DOI: 10.1111/j.1399-0012-2008.00906.x.
- [15] Rosenthal J, Pawlowska A, Bolotin E, et al. Transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric patients treated with sirolimus and tacrolimus [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(1): 142-146. DOI: 10.1002/psc.22861.
- [16] Carmona A, Diaz-Ricart M, Palomo M, et al. Distinct deleterious effects of cyclosporine and tacrolimus and combined tacrolimus-sirolimus on endothelial cells: protective effect of defibrotide [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(10): 1439-1445. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.07.001.
- [17] 杜春蔚, 王秀娟, 赵丽丽, 等. 他克莫司对血小板功能影响的体外研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(10): 905-908. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.10.007.
- [18] Gao L, Sun Y, Meng F, et al. Antifungal prophylaxis of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 97. DOI: 10.1186/s13045-016-0305-y.
- [19] Xuan L, Huang F, Fan ZP, et al. Effects of intensified conditioning on Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies [J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5: 46. DOI: 10.1186/1756-8722-5-46.
- [20] Nikiforov S, Kim HT, Bindra B, et al. Phase I study of alemtuzumab for therapy of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(5): 804-811. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.02.009.
- [21] Krejci M, Doubek M, Buchler T, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease [J]. *Ann Hematol*, 2005, 84(10): 681-685. DOI: 10.1007/s00277-005-1070-0.
- [22] Vicent MG, Molina B, de Pablo JG, et al. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: Clinical and immunological results [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(3): 319-326. DOI: 10.1002/ajh.25376.
- [23] Jurado M, Vallejo C, Pérez-Simón JA, et al. Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(6): 701-706. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.02.003.
- [24] Johnston LJ, Brown J, Shizuru JA, et al. Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(1): 47-55. DOI: 10.1016/j.bbmt.2004.10.004.

(收稿日期:2020-02-27)

(本文编辑:徐茂强)