

親子間 HLA 全相合造血干细胞移植家系及臨床分析

范钰晗 陈佳 吴德沛

The family and clinical analysis of matched parent-child in hematopoietic stem cell transplantation Fan Yuhang, Chen Jia, Wu Depei

Corresponding author: Wu Depei, Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China. Email: wudepei@suda.edu.cn

異基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是多种恶性及非恶性血液病的有效治疗方法,供、受者人类白细胞抗原(HLA)的相合程度是决定 allo-HSCT 总体成功率及移植后死亡的重要因素。本研究分析近年来我院 14 例親子間 HLA 全相合移植患者的家系情况,并与疾病种类、疾病状态等相匹配的同期无关全相合造血干细胞移植(UD-HSCT)、同胞全相合造血干细胞移植(Sib-HSCT)、单倍体相合造血干细胞移植(Hi-HSCT)四种不同供者来源 allo-HSCT 患者的造血重建、移植物抗宿主病(GVHD)、复发及生存情况进行比较。

病例与方法

1. 临床资料:2013 年 1 月至 2016 年 2 月,苏州大学附属第一医院行 allo-HSCT 1 121 例,其中親子間 HLA 全相合患者 14 例(1.25%),男 10 例,女 4 例,中位年龄 21.5(13~63)岁;疾病种类:急性髓系白血病(AML)4 例,急性淋巴细胞白血病(ALL)3 例,重型再生障碍性贫血(SAA)3 例,骨髓增生异常综合征(MDS)2 例,MDS/骨髓增殖性肿瘤(MPN)2 例(其中 1 例为慢性粒-单核细胞白血病)。选择疾病种类构成、患者年龄、GVHD 及其他并发症预防方案相匹配且随访资料完整的同期 UD-HSCT 患者 24 例、Sib-HSCT 患者 32 例、Hi-HSCT 患者 27 例作为对照。Hi-HSCT 组为 HLA 配型 5/10 相合父母或子女供者,其余 3 组均为 10/10 相合。干细胞来源:骨髓 11 例,外周血 43 例,骨髓联合外周血 43 例。

2. 预处理方案:非 SAA 患者以改良 Bu/ Cy 方案为主;轻

基豚 80 mg/kg, -10 d;司莫司汀 250 mg/m², -10 d;阿糖胞苷 2 g/m² 每 12 h 1 次, -9、-8 d;白消安(Bu) 0.8 mg/kg 每 6 h 1 次, -7~-5 d;环磷酰胺(Cy) 1.8 g·m⁻²·d⁻¹, -4、-3 d。2 例 ALL 患者选择 TBI/Cy 方案:全身照射(TBI) 8 Gy;阿糖胞苷 4 g/m², -5 d;Cy 1.8 g·m⁻²·d⁻¹, -4、-3 d。3 例 SAA 患者选择 Flu/Cy 方案:氟达拉滨(Flu) 30 mg·m⁻²·d⁻¹, -8~-2 d;Cy 1.8 g·m⁻²·d⁻¹, -4、-3 d;其余 SAA 患者均采用北大 SAA 移植方案:Bu 0.8 mg/kg, -7、-6 d 每 6 h 1 次;Cy 1.8 g·m⁻²·d⁻¹, -5~-2 d。

3. GVHD 的预防:均采用环孢素 A(CsA)+霉酚酸脂(MMF)+短程甲氨蝶呤(MTX)方案,维持 CsA 血药浓度 150~250 μg/L;MMF 15 mg/kg 每 12 h 1 次口服;MTX: +1 d 15 mg/m², +1、+3、+6、+11 d 10 mg/m²。除 24 例 Sib-HSCT、1 例 UD-HSCT 患者(AML-M₂)外均联合抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或抗淋巴细胞球蛋白(ALG)预防 GVHD:ATG(法国赛诺菲公司产品) 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5~-2 d, ALG 15 mg·m⁻²·d⁻¹, -8~-4 d。

4. 其他合并症的预防:患者在预处理时期充分予以水化、碱化尿液,加强利尿,应用 Cy 时给予美司钠预防出血性膀胱炎;以前列腺素 E1、肝素预防肝静脉闭塞症(VOD);口服丙戊酸钠缓释片预防药物性癫痫。

5. 随访:采用门诊随访。随访截止日期为 2016 年 12 月 31 日。中位随访时间为 15(1~48)个月。疾病无进展生存(PFS)时间:诱导化疗达 CR 至疾病复发、进展或其他原因死亡的时间;总生存(OS)时间:确诊至患者死亡或末次随访的时间。

6. 统计学处理:应用 SPSS22.0 软件进行数据分析,定性资料比较采用 χ^2 检验,各组间比较采用秩和检验,两两比较 *P* 值用 bofferoni 校正,校正后 *P* 值 < 0.008 为差异有统计学意义。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。采用 Cox 比例风险回归分析模型进行单因素和多因素分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般特征:全部 97 例患者中男 66 例、女 31 例,中位年龄 24(7~63)岁,四组间患者年龄差异有统计学意义(*P* = 0.009),两两校正检验親子全相合组年龄与其余三组相比差异均无统计学意义(*P* = 0.915, *P* = 0.090, *P* = 0.508)。所有患者从发病至移植病程中位时间为 4(1~36)个月,组间比较差异有统计学意义(χ^2 = 9.591, *P* = 0.022),UD-HSCT 组移植前病程长于親子全相合组、Sib-HSCT 组、Hi-HSCT 组(*P* = 0.005, *P* = 0.047, *P* = 0.047);其余临床特征差异均无统

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.017

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC0902800、2017YFA0104502);国家自然科学基金(81730003、81470346);江苏省创新能力建设专项(BM2015004)

作者单位:215000 苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所,苏州大学造血干细胞移植研究所,卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心,江苏省干细胞与生物医用材料重点实验室(省部共建国家重点实验室培养基地)

通信作者:吴德沛,Email: wudepei@suda.edu.cn

计学意义($P > 0.05$) (表1)。亲子全相合组14例患者HLA配型结果见表2。所有表型均为常见等位基因(在参考群体中频率等于或大于0.001)。

2. 造血功能重建:ANC $> 0.5 \times 10^9/L$ 连续3 d为粒细胞植入;PLT $> 20 \times 10^9/L$ 连续7 d且脱离血小板输注为血小板植入。除Hi-HSCT组1例患者植入失败以及5例患者血小板植入不良(Hi-HSCT 4例、UD-HSCT 1例,5例患者死亡前血小板均未植活),其余91例患者成功获得造血重建,粒细胞植入中位时间为12(9~18)d,血小板植入中位时间为13(9~26)d。

亲子全相合组、UD-HSCT组、Sib-HCST组、Hi-HCST组的中性粒细胞植入中位时间分别为12(10~16)、12(10~15)、11(10~15)、12(9~18)d,差异无统计学意义($P = 0.211$),

血小板植入中位时间分别为12(9~18)、14(11~22)、12(9~25)、14(11~26)d,亲子全相合组血小板植入时间短于UD-HSCT组及Hi-HSCT组($P = 0.045, P = 0.035$),与Sib-HSCT组比较差异无统计学意义($P = 0.990$)。

Hi-HSCT组1例患者植入失败,其余患者+28 d后经短串联重复(STR)分析证实均为完全嵌合。

3. GVHD发生情况:49例(50.52%)患者发生急性GVHD(aGVHD),亲子间全相合、UD-HSCT、Sib-HSCT、Hi-HSCT组在+100 d内aGVHD的发生率分别为42.9%(6/14)、37.5%(9/24)、56.3%(18/32)、59.3%(16/27),差异无统计学意义($P = 0.362$),Ⅲ/Ⅳ度aGVHD发生率分别为21.4%(3/14)、25%(6/24)、28.1%(9/32)、29.6%(8/27),差异无统计学意义($P = 0.695$)。91例(93.8%)患者移植后存活超

表1 97例异基因造血干细胞移植(HSCT)患者一般特征

项目	亲子全相合组	UD-HSCT组	Sib-HSCT组	Hi-HSCT组	统计量	P值
例数(男/女)	10/4	15/9	22/10	19/8	0.488(χ^2 值)	0.922
年龄[岁,M(范围)]	21.5(13~63)	23(7~43)	32(14~51)	22(8~37)	11.631(z值)	0.009
疾病种类(例)					5.766(χ^2 值)	0.927
AML	4	11	11	9		
ALL	3	8	8	6		
SAA	3	3	6	7		
MDS	2	1	3	3		
MDS/MPN	2	1	4	2		
疾病危险分层(例)					8.595(χ^2 值)	0.198
低危	2	0	1	0		
中危	6	10	19	15		
高危	6	14	12	12		
移植前状态(例)					6.625(χ^2 值)	0.357
CR	6	16	18	12		
PR/NR	1	3	1	3		
其他	7	5	13	12		
病程[月,M(范围)]	3(1~24)	5.5(3~36)	4(1~36)	4(1~36)	9.591(z值)	0.022
预处理方案(例)					6.891(χ^2 值)	0.648
改良Bu/Cy	11	20	27	20		
北大SAA	2	2	4	6		
TBI/Cy	0	1	0	1		
Flu+Cy	1	1	1	0		
血型(例)					9.828(χ^2 值)	0.365
相合	9	11	17	17		
主要不合	2	2	7	4		
次要不合	3	8	7	3		
均不合	0	3	1	3		
干细胞来源(例)					57.605(χ^2 值)	0.000
外周血	2	24	13	4		
骨髓	1	0	4	6		
外周血+骨髓	11	0	15	17		
回输CD34 ⁺ 细胞($\times 10^6/kg$)	3.42(1.97~5.62)	4.05(2.01~9.89)	3.30(1.45~5.42)	3.32(1.66~12.90)	7.012(z值)	0.072

注:UD:无关全相合;Sib:同胞全相合;Hi:单倍体相合;AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;SAA:重型再生障碍性贫血;MDS:骨髓增生异常综合征;MPN:骨髓增殖性肿瘤。CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解。Bu:白消安;Cy:环磷酰胺;TBI:全身照射;Flu:氟达拉滨。北大SAA预处理方案:Bu 0.8 mg/kg,-7、-6 d每6 h 1次;Cy 1.8 g·m⁻²·d⁻¹,-5~-2 d

表 2 14 例亲子全相合造血干细胞移植患者 HLA 分型结果

例号	A*	B*	C*	DRB1*	DQB1*
1	02:03:01	15:27	04:01	04:06	03:01:01
	24:02	40:06	08:01:01	11:01	03:02:01
2	30:01:01	13:02:01	06:02	07:01:01	02:02
	30:01:01	13:02:01	06:02	07:01:01	02:02
3	02:06:01	13:02:01	03:03:01	04:05:01	02:02
	30:01:01	15:11:01	06:02	07:01:01	04:01
4	02:10	13:02:01	06:02	07:01:01	02:02
	30:01:01	40:06	08:01:01	12:01:01	03:01:01
5	24:02	15:02	03:04:01	09:01:02	03:01:01
	26:01:01	40:06	08:01:01	12:02:01	03:03:02
6	02:07	35:01	03:03	13:01	05:03:01
	31:01:02	44:02	05:01	14:05	06:03
7	30:01:01	13:02:01	06:02	07:01:01	02:02
	31:01:02	15:18	08:01:01	08:02:01	04:02
8	02:07	46:01	01:02	09:01:02	03:03:02
	02:01	46:01	01:02	08:03:02	06:01:01
9	30:01:01	13:02:01	06:02	07:01:01	02:02
	30:01:01	13:02:01	06:02	07:01:01	02:02
10	02:07	46:01	01:02	03:01	02:01:01
	31:01:02	58:01	03:02	09:01:02	03:03:02
11	11:01:01	15:02	03:02	03:01	02:01:01
	33:03:01	58:01	08:01:01	09:01:02	03:03:02
12	24:02	40:01	01:02	11:01	03:01:01
	02:07	46:01	03:04	09:01:02	03:03:02
13	24:02	13:01	03:04:01	12:02:01	03:01:01
	30:01:01	13:02:01	06:02	07:01:01	02:02
14	02:01	15:01	08:01:01	15:01	06:02
	30:01:01	13:02	06:02	07:01:01	02:02

过 100 d, 其中 1 例为植入失败患者, 其余 90 例患者中 34 例 (37.78%) 发生慢性 GVHD (cGVHD)。亲子全相合、UD-HSCT、Sib-HSCT、Hi-HSCT 组 cGVHD 发生率分别为 35.7% (5/14)、45.8% (11/24)、34.4% (11/32)、37.0% (10/27), 差异无统计学意义 ($P = 0.839$), 广泛型 cGVHD 的发生率分别为 7.1% (1/14)、4.2% (1/24)、15.6% (5/32)、11.1% (3/27), 差异亦无统计学意义 ($P = 0.516$)。

4. 生存分析: 至随访终点, 6 例患者复发 (UD-HSCT 组 3 例, Sib-HSCT 组 2 例, Hi-HSCT 组 1 例, 包括 ALL 4 例、AML 2 例, 复发患者最终均死亡), 共有 22 例患者死亡 (亲子全相合组 2 例, UD-HSCT 组 6 例, Sib-HSCT 组 8 例, Hi-HSCT 组 6 例)。四组间、各病种间病死率比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.850, P = 0.205$)。

至随访终点, 中位 PFS 时间为 20 (6~61) 个月。亲子全相合、UD-HSCT、Sib-HSCT、Hi-HSCT 组 3 年 PFS 率分别为 (71.4±15.2)%、(70.8±9.3)%、(70.5±9.6)%、(77.8±8.0)% , 差异无统计学意义 ($P = 0.946$) (图 1)。

亲子全相合、UD-HSCT、Sib-HSCT、Hi-HSCT 组中位随访时间分别为 26.5 (10~50)、24 (7~53)、21 (6~58)、18 (6~61) 个月, 3 年 OS 率分别为 (85.7±9.4)%、(73.0±

9.5)%、(70.2±9.6)%、(77.8±8.0)% , 各组间 3 年 OS 率差异无统计学意义 ($P = 0.866$) (图 2)。

5. 预后影响因素分析: 将疾病分为 SAA、急性白血病和其他 3 类, 移植物分是否为单纯外周造血干细胞, 预处理方案分是否为改良 Bu/Cy 方案, 单因素分析显示, 性别 ($P = 0.041$)、疾病种类 ($P = 0.050$) 和移植前状态 ($P = 0.021$) 是

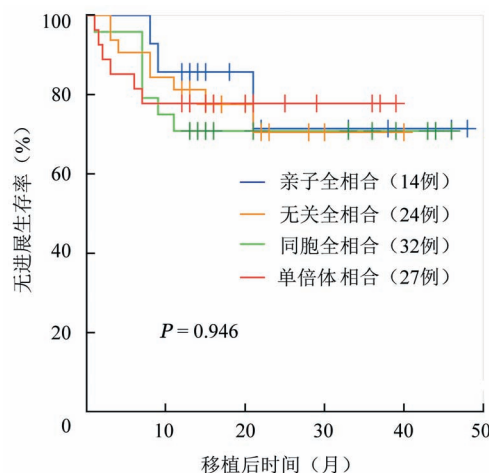


图 1 不同供者来源异基因造血干细胞移植患者的无进展生存曲线

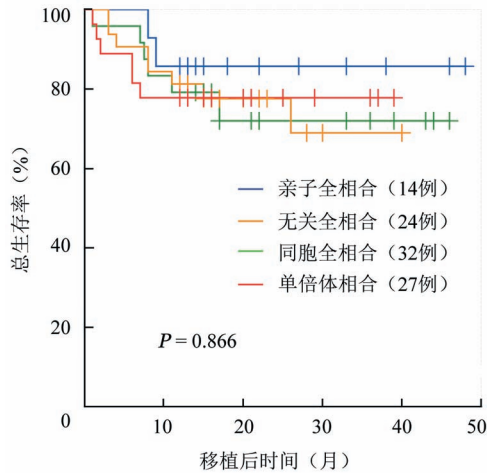


图2 不同供者来源异基因造血干细胞移植患者的总生存曲线

PFS的影响因素,多因素分析显示以上因素对PFS均无影响($P=0.243, P=0.080, P=0.870$),详见表3。性别($P=$

0.021)、移植前状态($P=0.036$)也是OS的影响因素,但多因素分析显示以上因素对OS均无影响($P=0.059, P=0.800$),详见表4。

讨论

HLA基因位于人类第6号染色体短臂,以单倍型的方式共显性遗传,故而两代间一般为单倍体相合。但仍检测到一些父母与子女HLA全相合的情况,这是由于父母之间存在1条相同的单倍型,其作为一个整体遗传给子代所致。目前发现的HLA等位基因有14 232个^[1],因此在非血缘关系个体中找到HLA位点抗原相同的概率很低,罕见基因型甚至达到数千万分之一,这就导致亲子间HLA配型全相合的概率极低。在汉族人群中较为常见的扩展单倍型为A*3001-B*1302-Cw*0602-DRB1*0701-DQB1*0202(南方人0.0278,北方人0.0527)、A*0207-B*4601-Cw*0102-DRB1*0901-DQB1*0303(南方人0.0387,北方人0.0137)、A*3303-B*5801-Cw*0302-DRB1*0301-DQB1*0201(南方人0.0354,北

表3 异基因造血干细胞移植患者的无进展生存影响因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
移植供者				
亲子全相合	1			
无关全相合	0.819(0.205 ~ 3.278)	0.778		
同胞全相合	1.219(0.409 ~ 3.629)	0.722		
单倍体相合	1.016(0.352 ~ 2.929)	0.977		
年龄	0.992(0.955 ~ 1.031)	0.681		
性别	2.307(1.036 ~ 5.137)	0.041	1.648(0.713 ~ 3.808)	0.243
血型相合				
相合	1			
主要不全相合	1.428(0.454 ~ 4.491)	0.542		
次要不全相合	1.911(0.768 ~ 4.759)	0.164		
主次均不相合	0.738(0.950 ~ 5.716)	0.771		
疾病种类			1.390(0.962 ~ 2.008)	0.080
SAA	1			
AL	7.425(0.996 ~ 55.366)	0.050		
其他	3.714(0.386 ~ 35.769)	0.256		
疾病危险分层				
低危	1			
中危	0.604(0.078 ~ 4.653)	0.629		
高危	0.638(0.082 ~ 4.945)	0.667		
移植前状态			1.067(0.494 ~ 2.303)	0.870
缓解状态	1			
未缓解状态	0.237(0.070 ~ 0.802)	0.021		
其他	1.274(0.296 ~ 5.486)	0.745		
病程	0.958(0.885 ~ 1.037)	0.291		
移植方式	0.512(0.227 ~ 1.153)	0.106		
预处理方案	0.155(0.021 ~ 1.150)	0.068		
是否使用ATG/ALG	0.654(0.280 ~ 1.530)	0.328		
回输CD34 ⁺ 细胞数	1.175(0.940 ~ 1.470)	0.157		

注:SAA:重型再生障碍性贫血;AL:急性白血病;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;ALG:抗淋巴细胞球蛋白

表 4 异基因造血干细胞移植患者的总生存影响因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
移植供者				
亲子全相合	1			
无关全相合	0.536(0.108 ~ 2.658)	0.445		
同胞全相合	1.000(0.322 ~ 3.106)	0.999		
单倍体相合	0.999(0.343 ~ 2.856)	0.985		
年龄	0.998(0.959 ~ 1.037)	0.998		
性别	2.684(1.159 ~ 6.216)	0.021	2.333(0.969 ~ 5.618)	0.059
血型相合				
相合	1			
主要不全相合	1.074(0.299 ~ 3.852)	0.913		
次要不全相合	1.679(0.650 ~ 4.335)	0.284		
主次均不相合	0.663(0.086 ~ 5.140)	0.695		
疾病种类				
SAA	1			
AL	7.425(0.874 ~ 49.095)	0.067		
其他	3.863(0.401 ~ 37.174)	0.242		
疾病危险分层				
低危	1			
中危	0.536(0.071 ~ 4.204)	0.561		
高危	0.466(0.059 ~ 3.681)	0.469		
移植前状态			0.893(0.371 ~ 2.146)	0.800
缓解状态	1			
未缓解状态	0.269(0.079 ~ 0.918)	0.036		
其他	1.299(0.300 ~ 5.625)	0.726		
病程	0.966(0.893 ~ 1.045)	0.390		
移植方式	0.535(0.229 ~ 1.252)	0.149		
预处理方案	0.172(0.023 ~ 1.277)	0.085		
是否使用 ATG/ALG	0.576(0.242 ~ 1.373)	0.213		
回输 CD34 ⁺ 细胞数	1.170(0.925 ~ 1.480)	0.189		

注:SAA:重型再生障碍性贫血;AL:急性白血病;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;ALG:抗淋巴细胞球蛋白

方人 0.0129),且 A*02-B*46、A*30-B*13 等单倍型都呈现显著的连锁不平衡^[2]。本研究 14 例亲子间 HLA 全相合家系中,有 11 例(78.57%)患者与其父母或子女存在上述 3 组单倍型(其中 10 例存在 A*02-B*46、A*30-B*13 单倍型),而其余 3 例患者基因型也均为常见等位基因;这表示父母间相同的单倍型多出现于频率较高的扩展单倍型,并具有明显的连锁不平衡性。

西亚、南亚和中东地区因为宗教传统等原因近亲婚配的比例很高,这大大增加了在直系或旁系亲属中找到 HLA 相同的或是能够接受的供者的机会。Balci 等^[3]分析了 203 例在 Hacettepe 大学医学院儿童骨髓移植中心接受造血干细胞移植的患者家系,发现 48 例(23.6%)为非同胞亲缘供者,其中 26 例(12.8%)与母亲匹配,20 例(9.9%)与父亲匹配。这 48 例患者有 11 例为血液病患者,其余均为遗传性疾病。移植后患者粒细胞植入中位时间为 15(9~25)d,血小板植入中位时间为 22(10~41)d,分别有 6、2 例出现 aGVHD、cGVHD。同时分析了实验室检验的 527 组 HLA 6/6 匹配的

家系,21 个(4.0%)匹配者是父亲,17 个(3.2%)是母亲。Hajeer 等^[4]分析了 244 个家系,共有 26 个家系(10.7%)为亲子间匹配。10 个(38.5%)、7 个(26.9%)分别为父子、母女匹配,6 例(23.1%)、3 例(11.5%)分别为父女、母子的组合。对于较高的父母与子女 HLA 完全相合的比例,通常是通过几代的近亲婚配,导致在父亲和母亲之间共享单倍型的机会增加,因此增加了找到匹配的父母子情况的机会。

1997 年至今我国报道近亲、非近亲婚配两代间 HLA 配型全相合家系共 7 例^[5-8],其中 3 例进行了造血干细胞移植。两例采用 TBI/Cy 预处理方案,CsA 联合 MTX 预防 GVHD:1 例 AML-M₂患者,其父母为姨表亲近亲婚配,HLA 配型与父亲均为 A*2,30/31-B*13,46-DR*9,53,移植后 8 个月出现反复发热,移植后 11 个月复发,15 个月死于肺出血;1 例 CML 患者,与其母亲 HLA 分型均为 A*2,30-B*13,62(15)-Bw6,- -DRB1*12021,0701-DQB1*07-DRB3/B4,移植后出现严重 aGVHD,经积极治疗转为 cGVHD,+24 d 出现间质性肺炎,+26 d 出现药物性癫痫。另 1 例 AA 患者,与其父亲

HLA分型均为A*1101, 3303-B*5401, 5801-C*0102, 0302-DRB1*1101, 0301-DQB1*0301,0201, 予标准Bu/Cy+ATG预处理, CsA+MMF+MTX联合预防GVHD, +10 d继发感染, +14 d造血重建, 随访2年未出现GVHD及其他严重并发症。

2013年1月至2016年2月, 我院行allo-HSCT 1 121例, 親子间HLA全相合患者仅14例(1.25%), 远远低于沙特阿拉伯的发生率(10.7%)^[4], 多子女家庭在找到匹配的亲缘供者上的优势起到了重要作用。在同样家庭成员数逐渐下降的加拿大, 2009年同胞间匹配的概率为37.1%, 而预计在2024年仅有16.6%^[9]。

最早allo-HSCT采用含TBI的预处理方案, 但可发生间质性肺炎、继发肿瘤等并发症, 对放疗设备及人员也有一定要求。而后国内外不断探索不含TBI的预处理方案。早期治疗髓系白血病主要采用Bu/Cy方案, 但肝脏损害、出血性膀胱炎等发生率高于TBI/Cy方案^[10]。后北京大学人民医院采用减低白消安剂量的改良Bu/Cy方案同时加用洛莫司汀、阿糖胞苷和羟基脲进行预处理, 加强出血性膀胱炎等并发症的预防及支持治疗, 减少移植排斥和并发症发生。国内外也有相关研究表明改良Bu/Cy方案与TBI/Cy方案相比无病生存率和CR率较高, 且更经济便利^[10-12]。

本组14例親子全相合移植患者中, 除2例SAA患者采用北大SAA方案, 1例采用Flu/Cy方案预处理外, 其他均采用改良Bu/Cy方案预处理, 且均联合使用ATG预防GVHD的发生。其余三组分别有2例患者采用Flu/Cy和TBI/Cy方案, 余均为改良Bu/Cy或SAA移植方案。親子HLA全相合移植与Sib-HSCT不同, 在HLA相合的情况下, 供者同种反应性T细胞可以识别次要组织相容性抗原(miHA)而介导GVHD的发生^[13-14], GVHD的程度比Sib-HSCT可能更重。ATG是一种含抗淋巴细胞活性的免疫抑制剂, 在预处理方案中加入ATG可以降低移植后aGVHD和cGVHD的发生率, 提高患者的生存质量^[15]。在随访中我们发现, 14例患者均植入良好, 血小板重建时间短于UD-HSCT组及Hi-HSCT组($P < 0.05$)。4组间aGVHD、cGVHD发生率及移植后3年PFS、OS率差异均无统计学意义。这可能得益于预处理方案及ATG的应用, 親子间HLA相合患者采用含ATG的改良Bu/Cy预处理方案移植的成功率可能更高。

参考文献

[1] 中华骨髓库CWD表编撰组. 中国常见及确认的HLA等位基因表(CWD)2.2版本[C]. 中华骨髓库年会, 2016.
[2] 李杨, 何军, 鲍晓晶, 等. 中国汉族人群供-受者HLA-A、B、Cw、DRB1和DQB1高分辨等位基因频率分布及错配比例的研究

[J]. 中华医学遗传学杂志, 2011, 28(1):92-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2011.01.021.

- [3] Balci YI, Tavil B, Tan CS, et al. Increased availability of family donors for hematopoietic stem cell transplantation in a population with increased incidence of consanguinity [J]. Clin Transplant, 2011, 25(3): 475-480. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01310.x.
- [4] Hajeer AH, Algattan M, Anizi A, et al. Chances of finding a matched parent-child in hematopoietic stem cell transplantation in Saudi Arabia [J]. Am J Blood Res, 2012, 2(3):201-202.
- [5] 王红艳, 金红实, 徐媛媛, 等. 3例父子间HLA完全相合家系及1例造血干细胞移植后临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(2):416-420.
- [6] 沈建良, 罗晖. HLA配型相合母子间移植一例[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(4): 225-225. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2001.04.026.
- [7] 梁飞, 刘楠, 孙玉英, 等. 两代间HLA基因分型完全相合家系2例[J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(9):1159-1160.
- [8] 刘静, 纪树荃, 姬亚友, 等. HLA配型完全相合的父子间骨髓移植[J]. 临床血液学杂志, 1997, 10(4):189-190.
- [9] Allan DS, Takach S, Smith S, et al. Impact of declining fertility rates in Canada on donor options in blood and marrow transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(12):1634-1637. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.007.
- [10] 周洁, 郭乃橛, 郑缓, 等. 异基因骨髓移植两种预处理方案的比较[J]. 中华血液学杂志, 1996, 17(2):64-66.
- [11] 陈晓霞, 王智明, 罗贤生, 等. 改良BU/CY预处理方案在外周造血干细胞移植中的临床应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(14): 2638-2642. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2010.14.036.
- [12] Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI [J]. Blood, 2013, 122(24):3863-3870. DOI: 10.1182/blood-2013-07-514448.
- [13] 吴越女, 胡炯. 急性移植物抗宿主病发病中关键免疫细胞及细胞因子作用[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(1):77-81. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.01.024.
- [14] Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy [J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(6):443-458. DOI: 10.1038/nri3212. DOI: 10.1038/nri3212.
- [15] 吴秉毅, 郭坤元, 宋朝阳, 等. 预处理方案中加抗胸腺细胞球蛋白减少异基因造血干细胞移植慢性移植物抗宿主病[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(2):91-94. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2004.02.007.

(收稿日期:2017-08-11)

(本文编辑:徐茂强)