

· 论 著 ·

异基因造血干细胞移植后肺部并发症的临床观察

罗晓庆, 张 曦, 陈幸华[△], 高 蕾, 张 诚, 高 力, 龚 奕, 文 钦, 曾温璟
(第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400037)

摘要:目的 观察血液病异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后肺部并发症。方法 对本科 2007 年 1 月至 2009 年 12 月 134 例异基因造血干细胞移植患者进行回顾性分析。结果 134 例患者中 37 例出现肺部并发症, 发生率为 27.6%, 死亡 14 例。结论 肺部并发症是异基因造血干细胞移植的常见并发症, 其中感染性肺部并发症占主要, 死亡率高。肺部并发症的发生率与预后是与患者和供者的人类白细胞抗原(HLA)配型相合程度、患者的年龄相关。

关键词: 异基因造血干细胞移植; 肺部并发症

中图分类号: R392.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)14-1846-02

Clinical observation of pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

LUO Xiao-qing, ZHANG Xi, CHEN Xing-hua[△], et al.

(Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract Objective To investigate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation pulmonary complications. **Methods** My Section from January 2007 to December 2009 134 routine allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients were analyzed retrospectively. **Results** Showed that: In 134 patients, 37 patients had pulmonary complications, the incidence rate was 27.6%, of which 14 patients died. **Conclusion** Pulmonary complications is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation a common complication, which accounts for the main infectious pulmonary complications and high mortality. The incidence of pulmonary complications and prognosis of patients and donors with the HLA-type coincide with the degree of patient's age was significantly related.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; pulmonary complications

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transportation, allo-HSCT)是目前恶性血液疾病治疗的有效手段。然而,移植后出现肺部并发症是影响移植疗效的关键因素^[1]。肺部并发症是 allo-HSCT 后一个重要的合并症,发生率为 40%~60%,移植死亡率(TRM)10%~40%,是影响生活质量和长期无病生存的主要因素之一,包括感染性及非感染性。随着新型抗病毒药物的应用和感染监测技术的发展,以往易导致死亡的重要合并症巨细胞病毒性肺炎的发生率逐渐降低,但仍是 allo-HSCT 后死亡的重要原因。现对 2007 年 1 月至 2009 年 12 月在本科行 allo-HSCT 的患者发生肺部并发症的情况总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2007 年 1 月至 2009 年 12 月 134 例患者接受了 allo-HSCT,其中男 78 例,女 56 例,年龄 2~61 岁。其中急性髓系白血病 55 例,慢性髓系白血病 45 例,重型再生障碍性贫血 3 例,急性淋巴细胞白血病 20 例,慢性淋巴细胞白血病 1 例,淋巴瘤 4 例,地中海贫血 2 例,骨髓增生异常综合征 2 例,淋巴瘤细胞白血病 2 例。供者情况:血缘关系人类白细胞抗原(HLA)全相合 46 例,血缘关系 HLA 单倍型相合 67 例,非血缘关系全相合 12 例,非血缘关系 HLA 一个位点不合 9 例。

1.2 预处理方案 白消安(BU)+环磷酰胺(CY)预处理方案 25 例,加抗胸腺细胞球蛋白(ATG)5 例。其中 BU:0.6~0.8 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d,CTX:60 mg/kg×2 d。

全身放疗(TBI)+CY 预处理方案 12 例。其中加洛泊 50 mg 3 例,加 ATG 2 例,依托泊苷(VP-16)1 例,加 VP-16+

ATG 1 例。TBI:4.0~4.5 Gy×2 d;CTX:60 mg/kg×2 d。

Me-CCNU(CCNU)+Ara-c+BU+CTX+ATG 预处理方案 45 例,其中加洛泊 50 mg 2 例。具体:Me-CCNU:250 mg/m²×1 d(CCNU:0.2 g/m²×1 d),Ara-c:4 g/(m²·d)×2 d;BU:0.4~0.6 g·kg⁻¹·q6 h⁻¹×3 d,CTX:1.0~1.8 g/m²×2 d,ATG:即复宁 2.5 mg/kg×4 d(ATG 费森尤斯 5 mg/kg×4 d)。

Ara-c+CTX+TBI+ATG 预处理方案 25 例。其中 Ara-c:3 g·m²⁻¹·q12 h⁻¹×2 d;CTX:45 mg/kg×2 d,TBI:4.5~5.0 Gy×2 d;ATG:即复宁 2.5 mg/kg×4 d(ATG 费森尤斯 5 mg/kg×4 d)。

CTX+ATG+FLU 预处理方案 12 例。其中 CTX:50 mg/kg×2 d;FLU:30 mg/kg×3 d;ATG:即复宁 2.5 mg/kg×4 d(ATG 费森尤斯 5 mg/kg×4 d)。

FBA 或 FBAA 11 例。FLU:30 mg/m²×5 d,BU:0.8 mg/kg q6 h×3 d,Ara-c:1.5 g/m²×5 d,ATG:即复宁 2.5 mg/kg×4 d(ATG 费森尤斯 5 mg/kg×4 d)。

FLU+BU 4 例。其中 FLU:30 mg/m²×5 d,BU:0.6~0.8 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d。

1.3 移植后抗宿主病(GVHD)预防 环孢素+骁悉+短疗程甲氨蝶呤(MTX)。其中全相合 allo-HSCT;环孢素从移植前当天开始(2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹维持 24 h,骁悉从移植后当天开始。MTX 15 mg/m² 移植后 1 d,10 mg/m² 移植后 3、6 d。不全相合造血干细胞移植:环孢素从移植前 1 d 开始,骁悉从移植前 7 d 开始,MTX 15 mg/m² 移植后 1 d,10 mg/m² 移植后 3、6、11 d。

[△] 通讯作者,电话:(023)68755609;E-mail:xhchen888@yahoo.com.cn。

表 1 allo-HSCT 患者肺部并发症情况

并发症	血缘关系 HLA 全相合 (n=46)	血缘关系 HLA 单倍型相合 (n=67)	非血缘关系 1 个位点不合 (n=9)	非血缘关系全相合 (n=12)
真菌性肺炎	1	2	1	0
巨细胞病毒性肺炎	2	3	0	0
细菌性肺炎	1	1	0	0
混合感染	3	11	2	0
卡氏肺孢子虫肺炎	2	1	0	0
非感染性肺部并发症	0	3	0	0
肺结核	0	1	0	0
特发性肺炎综合征	0	0	0	1
输血相关急性肺损伤	0	1	0	0
特殊病原感染及预处理药物共同作用所致肺损伤	0	0	1	0

1.4 肺部并发症的预防 病毒感染预防:移植前 1~8 d 开始予更昔洛韦,移植当天开始予阿昔洛韦,并定期输注免疫球蛋白预防巨细胞病毒感染。移植后 45 d 后给予口服阿昔洛韦片。移植前 8 d 开始予磷甲酸钠注射液+定期输注免疫球蛋白预防巨细胞病毒感染。卡氏肺囊虫病预防:移植后给予口服复方磺胺甲噁唑片 SMZ。真菌感染预防:移植后常规服用氟康唑胶囊或者伊曲康唑口服液。

2 结 果

2.1 造血功能重建 132 例造血功能重建,重建时间为移植后 11~46 d,中位时间为移植后 15.2 d。其中造血功能未重建 2 例。

2.2 肺部并发症 134 例患者接受了 allo-HSCT,其中有 37 例出现不同程度的肺部并发症,发生率为 27.6%;死亡 14 例,死亡率占 37.8%。在这 37 例发生肺部并发症的 allo-HSCT 患者中,血缘关系 HLA 单倍型相合 23 例(死亡 9 例,死亡率占 39.1%);血缘关系 HLA 全相合 9 例(死亡 3 例,占 33.3%);非血缘关系 1 个位点不合 2 例(死亡 1 例,占 50.0%);非血缘关系全相合 3 例(死亡 1 例,占 33.3%)。感染性肺部并发症 30 例,其中真菌性肺炎 4 例,巨细胞病毒性肺炎 5 例,细菌性肺炎 2 例,混合感染 16 例,卡氏肺孢子虫肺炎 3 例。非感染性肺部并发症 3 例,肺结核 1 例,特发性肺炎综合征 1 例,输血相关急性肺损伤 1 例,特殊病原感染及预处理药物共同作用所致肺损伤 1 例,见表 1。

3 讨 论

allo-HSCT 是目前治疗恶性血液病的最有效手段,约 50% 的患者获得了长期生存。allo-HSCT 除了治疗血液系统恶性肿瘤及实体肿瘤外,目前也广泛治疗非恶性疾病,如再生障碍性贫血,地中海贫血等疾病^[2]。然而,移植后的并发症影响了患者生存率的进一步提高及生活质量的改善,其中肺脏是主要受累部位。在 allo-HSCT 后,细菌、病毒、真菌、卡氏肺囊虫以及特殊的病原体均可在肺部发生感染,使患者的生活质量下降,缩短了患者的生存期,增加了死亡率,严重影响了移植的疗效和患者的生存率。对本科 134 例 allo-HSCT 患者出现肺部并发症的分析可以看出,肺部并发症主要是感染性为主

(81.08%),其中混合感染占 43.2%。对于非血缘关系的异基因造血干细胞,因数量少,缺乏统计学意义,待随着病例数的增加,再进一步研究其对肺部并发症的意义。从 14 例死亡病例来看,主要是以单倍型相合造血干细胞移植患者居多,占 39.1%。其中以混合感染和非感染性肺部并发症的死亡率高。研究者认为 allo-HSCT 患者发生肺部并发症的最主要的相关因素为 cGVHD^[3]。GVHD 尤其广泛型 cGVHD 是 allo-HSCT 后期的主要并发症和死亡原因之一,因治疗 cGVHD 需采用大量免疫抑制剂,常导致患者免疫缺陷,从而死于严重感染或由 cGVHD 直接导致患者重要脏器功能衰竭。HLA 不相合造血干细胞移植发生 GVHD 的概率较全相合造血干细胞移植的大,且移植后免疫抑制剂服用时间较长,故不全相合造血干细胞移植发生肺部并发症的概率较全相合造血干细胞移植大。从本科 134 例 allo-HSCT 来看,肺部并发症与患者和供者的 HLA 配型相合程度显著相关。所以,要充分认识各种肺部并发症的特点,分析患者相关危险因素,提前做好相应的预防措施,提高诊断的准确性,及时治疗,提高移植患者的治疗疗效,延长患者的生存期。

参考文献:

[1] Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation[J]. Chest, 1996, 109(4):1066.
 [2] Duncker C, Dohr D, Harsdorf S, et al. Non-infectious lung complications are closely associated with chronic graft-versus-host disease: a single center study of incidence, risk factors and outcome[J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25(12):1263.
 [3] 马巧玲,冯四洲,王枚,等. 异基因造血干细胞移植后肺部并发症的发生和危险因素分析[J]. 生物医学工程与临床, 2007, 11(2):129.