

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.32.027

35 例异基因造血干细胞移植患者死因分析

赵鹏,张燕,孙志强,卢英豪,何玲,黄懿,熊杰,王季石[△]

(贵州医科大学附属医院血液科,贵阳 550004)

[摘要] 目的 分析异基因造血干细胞移植术后患者不同的死亡原因,对影响移植术后患者长期生存的不利因素进行探讨。

方法 采用经典改良白消安/环磷酰胺(Bu/Cy)为基础的预处理方案,配合经动员的骨髓和(或)外周血造血干细胞输注,辅以预防感染、控制移植物抗宿主病(GVHD)等治疗,并观察造血干细胞移植治疗期间及随访过程中发生死亡的患者,进行死亡原因的回顾性分析。结果 35 例死亡患者中,11 例疾病复发,15 例严重感染(其中 9 例合并 GVHD, I ~ II 度 GVHD 3 例, III ~ IV 度 GVHD 者 6 例),2 例造血功能衰竭,2 例颅内出血,1 例肺水肿,1 例猝死,1 例严重肠道 GVHD,1 例疾病进展,1 例溶血危象。移植后 100 d 内移植相关病死率为 5.7%,移植后 100 d 至 1 年内移植相关病死率为 8.1%,3 年病死率为 16.2%,5 年病死率为 16.7%。结论 感染、GVHD 和疾病复发是造血干细胞移植术后患者的最常见死因。移植后 1 年内容易发生致命性的感染,且感染常常合并 GVHD,恶性血液病患者合并慢性移植物抗宿主病(cGVHD)复发率较低。

[关键词] 造血干细胞移植;免疫抑制;移植物抗宿主病;死因

[中图分类号] R55

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)32-4538-03

Death causes analysis of 35 patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Zhao Peng, Zhang Yan, Sun Zhiqiang, Lu Yinghao, He Ling, Huang Yi, Xiong Jie, Wang Jishi[△]

(Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550004, China)

[Abstract] Objective To analysis the different causes of death among patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in order to explore the disadvantageous factors which affecting the long-term survival after transplantation.

Methods The planned conditioning regimen we used was BU/Cy and associated with mobilized peripheral blood and/or bone marrow stem cell. Meanwhile, we used infection prevention and GVHD control methods. Throughout the treatment we observed the death patients during the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and posttransplant, however, the causes of death were retrospectively analyzed. Results Among the 35 death cases, the reason for 11 patients were relapse, 15 with serious infection (9 cases combine GVHD, I - II GVHD 3 cases, III - IV GVHD 6 cases), 2 patients underwent hematopoietic failure, 2 patients died of intracranial hemorrhage, 1 patient had pulmonary edema, 1 patient sudden death, 1 patient suffered from intestinal tract because of serious GVHD, 1 patient had a progression of disease, and 1 hemolytic crisis. With a 100 days transplantation related mortality (TRM) was 5.7%, and transplantation within 100 days to 1 year of TRM was 8.1%. We received a 3-year and 5-year mortality rates of 16.2% and 16.7%, respectively. Conclusion Infection, GVHD and disease relapse are the most common causes of death among patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation. Deadly infection is commonly observed within one year after transplantation and with which accompanied by the GVHD usually. Patients associated with cGVHD have a lower rate of disease relapse.

[Key words] hematopoietic stem cell transplantation; immunosuppression; graft versus host disease; death cause

异基因造血干细胞移植是治疗恶性血液病(如白血病、淋巴瘤)及非恶性血液病(再生障碍性贫血)的有效手段,患者能获得长期生存。但是,同时带来的移植相关死亡及移植后并发症也是影响患者长期生存的关键因素。2008 年 12 月至 2014 年 12 月,本科共 210 例患者行异基因造血干细胞移植治疗,作者对其中死亡的 35 例患者进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 35 例死亡患者,男 20 例,女 15 例,年龄 8~61 岁,中位年龄 37 岁。疾病类型:急性髓系白血病 13 例(1 个疗程完全缓解 1 例,2 个疗程完全缓解 7 例,3 例移植前处于复发状态,2 例移植前经多次化疗未缓解),急性淋巴细胞白血病 11 例(1 个疗程完全缓解 6 例,2 个疗程完全缓解 3 例,部分缓解 1 例,移植前为复发状态 1 例),慢性粒细胞白血病 5 例(慢

性期 2 例,加速期 1 例,急髓变 1 例,急淋变 1 例),再生障碍性贫血 2 例,淋巴瘤 4 例(1 例 NK/T 细胞淋巴瘤移植前为部分缓解,1 例 NK/T 细胞淋巴瘤移植前疾病进展,2 例非霍奇金淋巴瘤行自体造血干细胞移植后复发)。移植类型:同胞全相合移植 19 例,同胞半相合移植 15 例,非血缘脐血 1 例。供者:男性供者 18 例,女性供者 17 例;供受者同性别 19 例,男供女 6 例,女供男 10 例;年龄 17~54 岁,中位年龄 29 岁。35 例供者中,移植的造血干细胞 19 例(54.3%)来自骨髓+外周血采集,15 例自外周血采集,1 例自脐血采集。

1.2 方法

1.2.1 干细胞的动员及采集 采用粒细胞集落刺激因子($10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)动员外周血造血干细胞,骨髓联合外周血干细胞采集方案具体为,骨髓采集于使用动员剂第 4 天进行,在

表 1 GVHD 发生情况

GVHD 类型	n	HLA 相合度(n)		中位生存期 (d)	移植(n)*		死因(n)			GVHD 分级(n)	
		半相合	全相合		骨髓+外周血	外周血	感染	复发	其他	I~II	III~IV
aGVHD	14	6	8	135	8	5	5	2	7	4	10
cGVHD	6	2	4	438	1	4	4	1	1	4	2
无 GVHD	15	9	6	119	10	6	6	8	1	-	-

*: 脐血移植 1 例除外; aGVHD: 急性移植抗宿主病; cGVHD: 慢性移植抗宿主病; -: 此项无数据。

硬膜外麻醉或局部浸润麻醉下操作, 从供者髂骨部位采髓, 并根据供受者血型差异去除红细胞或血浆后输注; 外周血采集安排在动员剂第 5 天, 采用 COM. TEC 血细胞分离机 (Fresenius Kabi AG), 每次循环量约 8 000~12 000 mL, 共采集 1~2 次。外周血干细胞采集方案具体为, 外周血采集安排于动员剂第 5、6 天进行。35 例供者采集单个核细胞中位数 $7.40 \times 10^8 / \text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞中位计数 $5.71 \times 10^6 / \text{kg}$ 。

1.2.2 预处理方案 同胞全相合移植基础方案采用改良白消安/环磷酰胺 (Bu/Cy) 方案: 羟基脲每次 40 mg/kg, 共 2 次, 移植前第 10 天口服; 阿糖胞苷 2 g/m², 移植前第 9 天使用; 白舒菲 0.8 mg/kg 每 6 小时 1 次, 移植前第 8、7、6 天使用; 环磷酰胺 1.8 g/m², 移植前第 5、4 天使用; 司莫司汀 250 mg/m², 移植前第 3 天口服。同胞半相合移植基础方案采用改良 Bu/Cy+兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 (ATG) 方案: 阿糖胞苷 4 g/m², 移植前第 10、9 天使用; 白舒菲 0.8 mg/kg, 每 6 小时 1 次, 移植前第 8、7、6 天使用; 环磷酰胺 1.8 g/m², 移植前第 5、4 天使用; ATG 2.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 移植前第 5、4、3、2 天使用; 司莫司汀 250 mg/m², 移植前第 3 天口服。

1.2.3 移植抗宿主病 (GVHD) 的预防 全部患者采用经典环孢素+吗替麦考酚酯+短程甲氨喋呤预防 GVHD, 半相合移植加用 ATG。

1.2.4 支持治疗 亲缘半相合移植患者, 移植后第 6 天加用重组人粒细胞集落刺激因子 10 μg · kg⁻¹ · d⁻¹ 使白细胞计数 (WBC) > 5.0 × 10⁹ /L, 全相合移植患者不使用粒细胞集落刺激因子。若血红蛋白 (HGB) < 60 g/L, 血小板计数 (PLT) < 20 × 10⁹ /L 则予成分输血。

2 结 果

2.1 移植后造血重建 35 例死亡患者中 33 例 (94.3%) 均获造血重建, 中性粒细胞植活中位时间为移植后 13 d (9~15 d), 血小板植活中位时间为移植后 15 d (9~19 d)。1 例 CML 急髓变患者未植入, 1 例于移植后第 4 天发生肺水肿死亡。

2.2 GVHD 发生情况比较 35 例死亡患者中, 15 例移植后无 GVHD 表现, 其中 8 例死于疾病复发, 6 例死于感染, 1 例死于肺水肿。另外 20 例患者移植后存在不同程度 GVHD, 中位 GVHD 发生时间为移植后 84 d (17~281 d), 移植后 100 d 内发生 aGVHD 的有 14 例 (I~II 度 5 例, III~IV 度 9 例), 6 例于 100 d 后发生 cGVHD (均为 II~III 度)。见表 1。

2.3 感染发生情况 35 例死亡患者中, 有 15 例合并不同程度的感染, 感染发生率 42.9% (15/35), 其中 HLA 全相合患者感染 11 例, HLA 半相合患者感染 4 例, 本组 15 例因感染死亡患者中, 9 例合并 GVHD, 其中 I~II 度 GVHD 3 例, III~IV 度 GVHD 者 6 例, 见表 2。

2.4 存活情况及死因分析 1 年生存率 86.7%, 3 年生存率 83.8%, 5 年生存率 83.3%。移植后 100 d 内移植相关病死率为 5.7% (12/210), 其中 5 例感染, 2 例造血功能衰竭, 1 例肺水肿, 1 例猝死, 1 例肠道 IV 度 GVHD, 1 例颅内出血, 1 例复发。移植后 100 d 至 1 年内移植相关病死率为 8.1% (16/198), 其中感染 8 例, 复发 6 例, 溶血危象 1 例, 疾病进展死亡 1 例。3 年的病死率为 16.2% (34/210), 5 年的病死率为 16.7% (35/210)。死亡原因为: 11 例疾病复发, 15 例感染, 2 例造血功能衰竭, 2 例颅内出血, 1 例肠道 IV 度 GVHD, 1 例肺水肿, 1 例疾病进展, 1 例猝死, 1 例溶血危象, 其中非复发病死率为 68.57% (24/35)。

表 2 感染发生情况

HLA 相合度	n	移植(n)		GVHD(n)		中位 生存期(d)	
		外周血	骨髓+外周血	aGVHD	cGVHD		
全相合	11	8	3	4	4	3	241
半相和	4	0	4	1	0	3	81

3 讨 论

异基因造血干细胞移植是目前治疗恶性血液系统肿瘤的有效手段^[1], 其总生存率、无病生存率及复发率来看, 均优于常规放、化疗治疗。但是, 患者移植后面临诸多如感染、GVHD、复发等风险, 影响了部分患者的生活质量, 甚至危及生命。如何更好地处理这些“人造的疾病”, 更好地发挥移植抗肿瘤效应 (GVL), 至今仍然是血液学领域亟待解决的难题。和国内报道相似^[2], 本科患者死亡原因主要为感染、GVHD 和复发, 其中感染与 GVHD 常常并存, 治疗上的矛盾带来很大的困难。

3.1 感染 异基因造血干细胞移植过程中, 患者的造血功能及免疫功能被彻底摧毁, 随之而来的感染常常较常人来说是致命的, 尤其是粒细胞缺乏期间。Poutsiaika 等^[3] 回顾性分析了 243 例接受移植治疗的患者, 43.6% 的患者发生血流感染 (blood stream infection, BSI), 其中 68% 为 G⁺ 球菌感染, 21% 为 G⁻ 杆菌感染, 真菌感染率 11%, BSI 可以作为移植后死亡的独立危险因素。本科 15 例感染死亡患者中, 肺部感染 9 例 (合并血流感染 4 例), 2 例颅内感染, 4 例感染灶不明。大部分患者 (86.7%) 集中在移植后 1 年内发生致命性的感染, 这与移植后的免疫重建密切相关^[4]。

值得注意的是, 本科这 15 例感染死亡患者, 多数患者为同胞全合供者, 这似乎与进行异基因造血干细胞移植所追求的“最佳供者”相悖, 但仔细分析发现, 这部分全合患者大部分 (8/15) 接受的是外周血干细胞输注, 而单纯输注外周血干细胞作为移植物的患者发生 GVHD 比例 (4 例 aGVHD, 4 例 cGVHD) 也较高, 患者死亡与感染合并 GVHD 给治疗带来的

复杂性、矛盾性不无关系。侯瑞琴等^[5]发现,采用骨髓间充质干细胞联合造血干细胞移植发现可以明显改善单倍体相合异基因造血干细胞移植患者骨髓微环境的损伤状态。Deans 等^[6]报道单纯外周血造血干细胞移植缺少了造血细胞赖以生长发育的骨髓微环境。但该组患者中全相合患者中位生存期仍然占优势,而且本组全相合患者的 GVHD 的中位发生时间为移植后 96 d,较该组半相合患者 GVHD 发生时间晚,这与国内一些报道结果相似^[7]。由于感染常常与 GVHD 相交织,且 GVHD 症状多变,初始表现较隐匿,故 GVHD 作为明确病因导致患者死亡为数不多,仅 1 例因肠道Ⅳ度 GVHD 致死。

3.2 GVHD 发生情况 本组 35 例患者中,15 例患者未发生 GVHD,另外 20 例患者存在不同程度 GVHD,其中 14 例为 aGVHD,6 例为 cGVHD。国内报道 HLA 不全相合 aGVHD 比例明显高于 HLA 全相合^[7]。本组的死亡患者中 HLA 不全相合与 HLA 全相合发生 GVHD 例数相似,这可能与研究人群及例数有关。骨髓联合外周血干细胞联合输注的患者 aGVHD 发生例数(8/14)在本组中例数较多,而无 GVHD 发生的患者例数(10/15)也较突出,研究表明造血干细胞和骨髓基质细胞可以促进造血植入^[5],这将诱导 aGVHD 更早地发生,亦或促使供受者细胞达到更好地嵌合、持续植入,尚待进一步研究证实。从本组 GVHD 发生情况可以看出,不论是否合并 GVHD,感染是移植后患者死亡的主要原因,移植后无 GVHD 患者的复发率较高,合并 cGVHD 患者的生存期好于 aGVHD 和无 GVHD 发生的患者,提示 cGVHD 与 GVL 相关^[8-9]。

3.3 复发情况 本组 11 例复发死亡患者中,中位生存期 222 d,移植前 2 个疗程完全缓解患者 6 例,部分缓解 1 例,1 个疗程完全缓解患者 1 例,复发状态 2 例,慢粒加速期 1 例;另外,8 例移植后无 GVHD,3 例合并 aGVHD;可见移植前状态、移植后是否合并 GVHD 对于患者预后关系密切。法国 GRAALL 研究报道 Ph-急性淋巴细胞白血病成人患者,移植后 3 年的非复发死亡率(NRM)为 15.5%,3 年总生存率(OS)约 69.5%,同时指出微小残留监测(MRD)可以作为筛选高危患者的价值^[10]。作者将把微小残留的早期监测作为下一步工作的重点,对高危患者提前干预,降低疾病复发率。

总之,异基因造血干细胞移植目前仍然是国际上公认的唯一可以根治恶性血液病的有效手段。移植后所面临的诸多问题需亟待解决:如感染的预防和积极控制、免疫抑制剂的使用时间、如何平衡 GVHD 与 GVL 之间的关系等。当今越来越多的分子靶向药物的涌现,使得很多恶性血液病的疗效得到了极大的提高,如伊马替尼治疗 Ph+急性淋巴细胞白血病使其血液学缓解率提高到了 95%~100%^[11-12]。分子靶向药物联合异基因造血干细胞移植的方案已广泛使用,韩国的一项研究报告尼罗替尼联合化疗治疗初治成人 Ph+急性淋巴细胞白血病,移植后 2 年 OS 为 72%,2 年 NRM 为 19%^[13]。分子靶向药物时代,造血干细胞移植是否依然是治疗恶性血液病的终极方法,值得更深入地研究。

参考文献

[1] 黄晓军.造血干细胞移植的现状与展望[J].中华器官移

植杂志,2011,32(3):129-131.

- [2] 张永标,吴祥元,黄仁魏,等.造血干细胞移植后死因分析[J].中国综合临床,2002,18(11):992-993.
- [3] Poutsika DD, Price LL, Ucuzian A, et al. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality [J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 40(1): 63-70.
- [4] 洪鸣,李建勇,钱思轩,等.异基因造血干细胞移植后免疫重建临床研究[J].中国实验血液学杂志,2008,16(5): 1130-1134.
- [5] 侯瑞琴,王婧,孔圆,等.单倍体相合造血干细胞移植联合间充质干细胞输注对患者造血微环境的影响[J].中国实验血液学杂志,2010,18(1):155-160.
- [6] Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses [J]. Exp Hematol, 2000, 28(8): 875-884.
- [7] 冯茹,刘代红,许兰平,等.不同供者来源的造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的临床特征研究[J].中华血液学杂志,2010,31(11):732-735.
- [8] 张晓辉,付海霞,刘开彦,等.异基因造血干细胞移植后白血病复发伴活动性移植物抗宿主病患者的临床研究[J].中华血液学杂志,2010,31(5):323-327.
- [9] Nordlander A, Mattsson J, Ringden O, et al. Graft-versus-Host disease is associated with a lower relapse incidence after hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. Biol Blood Marr Transpl, 2004, 10(3): 195-203.
- [10] Dhédin N, Huynh A, Maury S, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2015, 125(16): 2486-2496.
- [11] Fielding AK, Rowe JM, Buck G, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2014, 123(6): 843-850.
- [12] Mizuta S, Matsuo K, Nishiwaki S, et al. Pretransplant administration of imatinib for allo-HSCT in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2014, 123(15): 2325-2332.
- [13] Kim DY, Joo YD, Lim SN, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2015, 126(6): 746-756.

(收稿日期:2015-06-20 修回日期:2015-09-17)