

异基因外周血造血干细胞移植治疗急性单核细胞白血病的临床观察

黎宇苗, 毛平, 王顺清, 李庆山, 张玉平, 陈小卫, 周铭, 王彩霞

基金项目: 广州市医药卫生科技项目(编号:201102A213087)

作者单位: 510180 广东, 广州医学院附属广州市第一人民医院血液科

作者简介: 黎宇苗(1981-), 女, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 血液系统疾病诊疗、造血干细胞移植。E-mail: lym4208@163.com

通讯作者: 王彩霞(1977-), 女, 医学博士, 副教授, 研究方向: 血液系统疾病诊疗、造血干细胞移植。E-mail: wangcx225@163.com

[摘要] 目的 评价异基因外周血造血干细胞移植(allo-PBSCT)治疗急性单核细胞白血病(M_5)的疗效,并探讨其并发症的预防及处理。方法 16例 M_5 患者接受allo-PBSCT,其中亲缘11例,非亲缘5例。预处理方案:9例采用清髓方案 BUCY,7例采用非清髓方案 FBC。亲缘的11例均采用环孢素+短程甲氨蝶呤预防移植物抗宿主病(GVHD),非亲缘的5例均采用环孢素+甲氨蝶呤+吗替麦考酚酯+ATG。输注的外周血干细胞有核细胞中位数为 $6.58 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞中位数为 $4.46 \times 10^6/\text{kg}$ 。结果 16例患者中15例均证实植活,余1例在移植早期因HVD死亡。植入病人中白细胞植入中位时间为13(9~17)d,血小板 $>20 \times 10^9/\text{L}$ 的中位时间为16(8~26)d。发生急性GVHD 6例(I度4例,II度2例),发生局限性慢性GVHD 7例。目前无病存活10例,中位生存期为45(3~78)个月。结论 Allo-PBSCT是治疗 M_5 的有效手段,并发症少,能有效延长患者生存时间。

[关键词] 造血干细胞移植; 急性单核细胞白血病; 疗效

[中图分类号] R 55 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)09-0836-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.09.02

A clinical observation of allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cells transplantation for acute monocytic leukemia LI Yu-miao, MAO Ping, WANG Shun-qing, et al. Department of Hematology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangdong 510180, China

[Abstract] **Objective** To study the therapeutic effectiveness and associated complications of allogeneic peripheral blood stem cells transplantation (Allo-PBSCT) in treatment of acute monocytic leukemia (M_5). **Methods** Sixteen patients with acute monocytic leukemia received allo-PBSCT, 11 patients received PBSCT from human leukocyte antigen (HLA)-matched sibling donors and 5 from HLA-matched unrelated donors. Pre-Processing regimen: 9 patients were subjected to modified BU/CY2 regimen which was myeloablative, another 7 patients were subjected to FBC regimen which was non-myeloablative. The graft-versus-host disease (GVHD) was prevented by cyclosporin A (CsA), short-term methotrexate (MTX) in 11 patients who received PBSCT from HLA-matched sibling donors, and another 5 patients additionally received antithymocyte globulin (ATG) and mycophenolate mofetil (MMF). A median of $6.58 \times 10^8/\text{kg}$ nucleated cells and $4.46 \times 10^6/\text{kg}$ $\text{CD}34^+$ cells were transfused. **Results** Except for 1 patient died early after transplantation because of hepatic veno-occlusive disease (HVD). Other 15 patients achieved engraftment confirmed by blood type, chromosome test and DNA polymorphism, with median times of neutrophil $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ and platelet $>20 \times 10^9/\text{L}$ being 13(9~17)d and 16(8~26)d respectively. Six patients developed acute GVHD (4 developed grade I and 2 developed grade II). Seven patients experienced local chronic GVHD. Ten patients were found to have disease-free survival (DFS), median of 45 (3~78) months. **Conclusion** Allo-PBSCT was an effective therapy for acute monocytic leukemia, it was safe and feasible, and long term survival was hoped for patients of this type.

[Key words] Hematopoietic stem cell transplantation; Acute monocytic leukemia; Efficacy

急性单核细胞白血病(M_5)是急性髓细胞白血病(AML)中的一个常见亚型,在临床上被认为是一种难治、早期死亡率高、完全缓解(CR)率低、生存期短的预后相对较差的 AML 亚型^[1]。异基因外周血造血干细胞移植(allo-PBSCT)已经成为治疗 M_5 的重要手段,能使部分患者获得长期生存。现就近几年我院 16 例 M_5 患者采用 allo-PBSCT 治疗的情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 16 例 M_5 患者均为广州医学院附属市一人民医院 2005~2012 年的住院患者,均经临床及骨髓形态学检查、免疫组织化学检测、骨髓白血病细胞流式细胞术免疫学分型而确诊。其中男 9 例,女 7 例,中位年龄为 43 岁(18~56 岁)。其中 M_{5a} 5 例, M_{5b} 11 例(1 例由 MDS 转化)。除 1 例复杂核型经 3 次化疗均未缓解行挽救性移植外,其余 15 例均为第一次完全缓解(CR1)并接受 2~4 次巩固化疗。HLA 配型:同胞供者为 5-6/6 相合(低分辨),非亲缘 8-10/10 相合(高分辨)。供受双方性别不合者 6 例,ABO 血型不合者 9 例(主要血型不合 4 例,次要血型不合 5 例)。移植后 1 个月出院后每 3 个月定期随访,观察患者有无移植物抗宿主病(GVHD)或复发表现及其它并发症。截至 2013-03,观察患者无病存活或死亡情况。

1.2 治疗方法

1.2.1 预处理方案 采用本单位常用的改良 BUCY 及 FBC 方案。其中 9 例患者采用清髓的改良 BUCY 方案(参照北京大学人民医院的经改良 BUCY 方案^[2]):羟基脲 40 mg/kg,口服, q12h,共 2 次(-10 d);阿糖胞苷 2 g/m² 静脉滴注(-9 d);白消安(BU)1 mg/kg 静脉滴注 q6h(-8、-7、-6 d),共 12 mg/kg;环磷酰胺(CTX)1.8 g/m²,静脉滴注(-5 d、-4 d);司莫司汀(Me-CCNU)250 mg/m²,口服(-3 d)。其余 7 例因肝肾功能不良或年龄大而采用非清髓性 FBC 方案,具体为:氟达拉滨 30~35 mg/m²(-10~-6 d);BU 0.8 mg/kg 静脉滴注 q6h(-8 d、-7 d、-6 d),CTX 1.8 g/m²,静脉滴注(-5 d、-4 d);预处理期间大量补液、碱化尿液,应用美司钠预防出血性膀胱炎,检测肝肾功能。予制霉菌素、甲硝唑片、黄连素口服清除肠道菌群。

1.2.2 GVHD 预防及诊断标准 亲缘供者均采用经典的环孢素(CsA)加短程甲氨蝶呤(MTX)方案,非亲缘供者在此基础上加用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)+霉酚酸酯(MMF)。GVHD 诊断标准及分

级见参考文献[3]。

1.2.3 干细胞来源及植活指标 16 例患者造血干细胞均来自外周血,采集单个核细胞(MNC)中位数为 6.58(3.52~11.60)×10⁸/kg(受者体重),CD34⁺细胞数为 4.46(2.32~7.96)×10⁶/kg(受者体重)。所采集的干细胞均立即回输给患者。植活指标:连续 3 d 白细胞恢复至 1.0×10⁹/L 或中性粒细胞数恢复至 0.5×10⁹/L 为植活;血小板 >20×10⁹/L,连续 7 d 不需输注为血小板植入证据。异体植入可采用红细胞血型、性别、标记染色体为植活指标。

1.2.4 支持治疗 患者入住层流病房,全胃肠外营养支持。大量输液、碱化尿液和应用美司钠预防出血性膀胱炎,前列地尔预防肝静脉闭塞症,更昔洛韦预防巨细胞病毒感染,复方新诺明预防卡氏肺囊虫病,头孢哌酮他唑巴坦等药物防治细菌感染。予粒细胞集落刺激因子、促红细胞生成素促进造血恢复;当血红蛋白低于 60 g/L 时输注过滤红细胞,血小板低于 20×10⁹/kg 或有出血倾向时输注血小板。

2 结果

2.1 植入情况 除 1 例患者(非亲缘)在移植后+12 d 死于肝静脉阻塞综合征外,其余 15 例均达植活标准,植入中位时间为 13(9~17)d。在不需输注血小板的情况下,维持血小板 20×10⁹/L 的中位时间为 16(8~26)d。除 1 例早期死亡病例的血型、性染色体和短串联重复序列 PCR 检测证实外,其余 15 例均为完全供者型,提示完全植入。

2.2 GVHD 发生情况 急性 GVHD 的发生率为 37.5%(6/16),其中 I 度 4 例(2 例亲缘,2 例非亲缘),II 度 2 例(均为非亲缘),未发生 III 度以上严重急性 GVHD。均经加用环孢素用量或短期加用泼尼松龙及霉酚酸酯(MMF)等治疗后 GVHD 缓解。7 例出现皮疹或口腔溃疡或肝功能受损等慢性 GVHD 表现,经激素及环孢素等治疗后控制良好,其中 1 例因慢性 GVHD 长期服用激素后出现股骨头坏死,经手术治疗后生活可自理。

2.3 其他并发症发生情况 所有患者均在移植过程中出现过发热症状,经抗细菌、抗病毒、抗真菌等治疗后缓解,其中真菌感染 3 例,细菌感染 11 例,巨细胞病毒(CMV)血症 8 例。所有患者均出现不同程度的口腔黏膜炎,经加强口腔护理,随着造血重建后逐渐得到缓解。2 例发生出血性膀胱炎,经水化、碱化及抗病毒等治疗后缓解。1 例发生肝静脉闭塞症死亡。

2.4 生存情况 截至 2013-03, 随访时间最长 78 个月, 最短 3 个月(该患者移植时间为 2012-12, 至今还在随访中), 中位随访时间 45 个月。早期死亡 1 例, 1 例因移植前为复杂核型, 原发耐药, 移植后行 2 次供者淋巴细胞输注(DLI), 仍于移植后 3 个月复发, 再行 1 疗程 IDA 方案及 FLAG 方案治疗后仍未缓解, 于移植后 5 个月死亡; 2 例肺部感染者中 1 例因移植后并发肺部真菌感染于移植后 4 个月死亡, 另 1 例于移植后 8 个月因重症肺炎死亡; 1 例于移植后 20 个月因继发第二肿瘤(左额颞占位病变, 拟诊脑膜瘤)死亡; 1 例移植时 56 岁, 有慢性阻塞性肺疾病史, 于移植后 78 个月因 COPD 急性加重死亡, 死亡前复查骨髓仍为缓解状态。其余 10 例患者目前仍存活, 其中亲缘移植 6 例, 非亲缘移植 4 例, 定期复查骨髓行微小残留白血病检测, 无复发迹象, 复查血型、性染色体和短串联重复序列 PCR 检测仍为完全供者型。

3 讨论

3.1 M_5 是造血系统的恶性肿瘤, 常表现为高白细胞血症、急性肿瘤溶解综合征、明显的髓外浸润、凝血功能异常(包括 DIC 等), 因而被归为预后相对较差的 AML 亚型。异基因造血干细胞移植因为有较强的移植物抗肿瘤效应, 可以明显提高白血病患者的长期生存率(可达 55% ~ 65%)^[4]。造血干细胞移植是否可以让 M_5 患者达到与其他类型白血病患者相同或类似的生存率, 文献报道结果不一, 我院所移植的 16 例 M_5 患者, 1 例早期因 HVOD 死亡; 1 例为复杂核型原发耐药, 挽救性移植后很快复发死亡; 2 例因肺部感染分别于移植后 4 个月、8 个月死亡; 1 例因继发脑肿瘤于移植后 20 个月死亡; 1 例年纪最大者移植时已 56 岁, 移植后一直处于缓解状态, 于移植后 78 个月因慢性阻塞性肺疾病死亡。其余 10 例均存活。存活比例为 10/16 (62.5%), 与文献报道相似, 而单纯化疗治疗 M_5 的长期无病生存率仍在 10% ~ 20%^[5]。故对于有合适供者的 M_5 患者, 经诱导缓解及巩固化疗 2 ~ 4 疗程后, 如有条件, 应尽快行造血干细胞移植。

3.2 对于供者的选择, 一方面, 随着我国独生子女家庭越来越多, 今后患者找到 HLA 相合同胞供体的可能性越来越小。另一方面, 非亲缘关系志愿供者资料库逐步壮大、健全, 非亲缘异基因造血干细胞移植将应用更为广泛, 非亲缘关系 PBSCT 的疗效可能优于 BMT^[6]。本组研究中, 干细胞的来源均来自外周血。外周血造血干细胞移植与骨髓相比, 造血恢

复快, 血液制品输注少、抗生素使用较少、住院时间较短, 从而降低移植费用。供者方面, 可免受麻醉剂骨髓采集手术的不适, 易于扩大供者来源, 这些优势使外周血造血干细胞移植逐渐取代了骨髓移植而成为造血干细胞移植的主要方式^[7,8]。本组 10 例无病存活的患者中, 亲缘 6 例, 非亲缘 4 例, 初步说明非亲缘异基因造血干细胞移植疗效并不亚于亲缘移植。非亲缘造血干细胞移植疗效提高的原因可能与以下因素有关: HLA 配型技术发展、配型效率提高、供体优化及 HSC 来源选择和预处理方案的改进、GVHD 的防治进展、抗感染及支持疗法加强、化疗/分子靶向药物的应用、分层治疗的策略及微小残留白血病监测进步等^[9]。

3.3 预处理方案的选择方面, 9 例患者采用改良 BUCY 方案, 其中 6 例存活, 3 例死亡; 7 例患者采用非清髓性的 FBC 方案, 其中 4 例存活, 3 例死亡(其中 1 例于移植后 78 个月因 COPD 死亡)。初步说明根据患者年龄、肝肾功等耐受情况选择预处理方案, 有可能降低移植相关死亡率。有研究发现, 异基因造血干细胞移植后 GVHD 的发生尤其是 cGVHD 的发生与 GVL 效应呈正相关关系, 而表现为经典的 cGVHD 者有利于患者的生存^[10]。本组病例除 1 例复杂核型患者移植后早期复发外, 其余病例均未复发, 存活的 10 例患者中有 7 例曾发生 cGVHD, 经激素及环孢素等治疗后控制良好, 目前仍无病生存。

3.4 本临床研究显示, M_5 作为预后相对较差的 AML 亚型, 通过异基因造血干细胞移植, 患者有望获得长期生存, 非亲缘异基因造血干细胞移植疗效不亚于亲缘移植, 安全有效, 并发症少。采用适合患者的预处理方案, 积极防治移植后相关并发症包括感染及 GVHD 等, 是患者获得长期无病存活的关键。

参考文献

- 1 陈为民, 廖丽升, 林芸, 等. 急性单核细胞白血病 8 年诊治回顾[J]. 福建医药杂志, 2005, 27(5): 8-10.
- 2 黄晓军, 主编. 血液病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 303-305.
- 3 张之南, 郝玉书, 赵永强, 等, 主编. 血液病学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1534-1536.
- 4 胡朕歆, 仇红霞. 急性单核细胞白血病预后因素研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2012, 35(1): 62-65.
- 5 陆道培, 卞寿庚, 主编. 白血病[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 460-461.
- 6 Elmaagacli AH, Basoglu S, Peceny R, et al. Improved disease-free-survival after transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical unrelated donors in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia[J]. Blood,

- 2002,99(4):1130-1135.
- 7 Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(3):175-181.
- 8 Couban S, Simpson DR, Barnettm J, et al. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplantation: a case controlled study [J]. *Blood*, 2002, 100(5):1525-1531.
- 9 孙爱宁. 不同来源的造血干细胞移植新进展[J/CD]. *中华临床医师杂志*, 2012, 6(6):1387-1389.
- 10 de Lima M, Bonamino M, Vasconcelos Z, et al. Prophylactic donor lymphocyte ablative chemotherapy and stem cell transportation for hematological malignancies; high remission rate among poor prognosis patients at the expense of graft-versus-host disease[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27(1):73-78.
- [收稿日期 2013-04-15][本文编辑 宋卓孙 蓝斯琪]

课题研究 · 论著

短暂性脑缺血发作患者行 CT 血管造影与数字减影全脑血管造影的对比研究

钟 良, 钟有安, 陈红梅, 刘 丽, 肖开敏

基金项目: 广西崇左市科学研究与技术开发计划项目(编号:崇科攻 11051230)

作者单位: 530001 南宁, 广西壮族自治区民族医院神经内科

作者简介: 钟 良(1984-), 男, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 脑血管疾病的基础与临床。E-mail:13978671881@163.com

通讯作者: 肖开敏(1987-), 男, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 脑血管疾病的介入治疗。E-mail:xiaokaimin36@163.com

[摘要] 目的 观察 CT 血管造影(CTA)与数字减影全脑血管造影(DSA)在评价短暂性脑缺血发作(TIA)患者脑血管状况中的差异。方法 对 74 例 TIA 患者行 CTA 及 DSA 检查, 观察两种不同检查方法下患者脑血管异常情况。结果 颈内动脉系统 TIA 中, 两种检查方法的敏感性和特异性比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 椎基底动脉系统 TIA 中, DSA 检查的敏感性和特异性比 CTA 高($P < 0.05$); 两种方法检查血管狭窄程度效果的比较, DSA 优于 CTA($P < 0.05$); 但 CTA 检查耗时及并发症发生率低于 DSA(分别为 $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), 且检查费用明显较 DSA 低。结论 CTA 可作为评估颈内动脉系统 TIA 患者脑血管状况的初筛方法, 而椎基底动脉系统 TIA 患者脑血管状况的评估仍首选 DSA。

[关键词] 短暂性脑缺血发作; CT 血管造影; 数字减影全脑血管造影**[中图分类号]** R 743.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)09-0839-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.09.03

A comparative study of computed tomography angiography and digital subtraction cerebral angiography in patients with transient ischemic attack ZHONG Liang, ZHONG You-an, CHEN Hong-mei, et al. Department of Neurology, National Hospital of Guangxi, Nanning 530001, China

[Abstract] **Objective** To observe the differences of computed tomography angiography(CTA) and digital subtraction cerebral angiography(DSA) in the evaluation of cerebrovascular situation of the patients with transient ischemic attack(TIA). **Methods** Seventy-four patients with TIA were examined by CTA and DSA, then the differences of results were observed. **Results** In the internal carotid artery system TIA, there was no statistically significant difference in the sensitivity and specificity between CTA and DSA($P > 0.05$); And in the vertebral-basilar artery system TIA, the sensitivity and specificity of DSA was higher than that of CTA, the difference was statistically significant($P < 0.05$); But on the aspect of the degree of vascular stenosis, DSA was superior to CTA, the difference was statistically significant($P < 0.05$). Compared with DSA, the consuming time and incidence of complications were lower in CTA($P < 0.01$ and $P < 0.05$, respectively), and the inspecting cost was lower obviously. **Conclusion** CTA