

## 造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血

李庆山 周铭

重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)是骨髓造血功能衰竭所致全血细胞减少综合征,其特点是疾病凶险、病死率极高,直到20世纪70年代,SAA几乎是致死性疾病,绝大多数患者很难及时找到HLA相合同胞或者非血缘关系的供者而失去移植机会,但是在21世纪初,通过强效免疫抑制治疗(IST)、造血干细胞移植(HSCT)等技术的不断发展和改进,疗效大大改善。本文对HSCT治疗SAA的成果进行回顾,以期对临床实践中遇到的困惑有所帮助。

### 一、HSCT的适应证

HSCT和IST可以使得SAA患者造血恢复,每种治疗方式总的长期生存是相当的,由于HSCT可能治愈疾病,通常优先考虑HSCT。然而大多数SAA患者,不适合初始立即进行HSCT,原因如下:由于缺乏相合同胞供者,需要花费时间鉴定选择适合的非血缘关系供者,由于患者的年龄、并发症的原因不能进行HSCT。因此,IST在世界范围内是应用最多的初始治疗。但是异基因HSCT是治疗SAA的有效办法,但对于免疫抑制治疗失败且无相合同胞供者的SAA患者,治疗方法极有限,预后极差,诊断至移植的时间间隔大于2年者预后更差。对于确诊的SAA患者,HSCT的适应证见图1。

### 二、预处理方案的选择

SAA干细胞移植预处理方案在不断完善中。SAA患者HLA相合同胞干细胞移植,最广泛应用的预处理方案是CTX+ATG方案,传统的CTX用量是200 mg/kg,不少中心将CTX减少到100~120 mg/kg,对于年轻SAA患者长期生存率均在70%以上,但移植排斥一直是主要难点,排斥率10%~20%。无关供者移植因主要组织相容性抗原差异较大,植入难度更大,传统预处理方案在无关供者移植中效果不佳,5年无病生存率仅约30%~50%。加大预处理强度如加入全身放射治疗(total body irradiation, TBI)能降低排斥发生率,但移植抗宿主病(GVHD)的发生率高。有学者报道87例

非亲缘移植治疗SAA,预处理采用ATG 30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×3 d+CTX 50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×4 d+TBI(200~600 cGy),排斥率仅5%,急性GVHD(aGVHD)发生率69%~77%,慢性(cGVHD)发生率52%~57%。另外TBI脏器毒性大,会引发间质性肺损伤、不孕不育及继发性恶性肿瘤等,SAA移植患者年龄多不大,使用全量TBI存在顾虑。不用TBI,增加免疫抑制强度的预处理方案同样能降低排斥率。近年大量研究显示联用氟达拉滨与ATG加强免疫抑制,在减少预处理相关毒性的同时能实现有效植入,且GVHD发生率较含TBI方案明显下降。韩国的报道小宗SAA患者无关供者移植采用CTX+Flu+ATG预处理方案(CTX用量为200 mg/kg,Flu 120 mg/kg,ATG 7.5 mg/kg),植入良好,最长随访时间为4年,67.9%的患者仍生存,aGVHD发生率46.4%,cGVHD发生率34.8%,但移植相关死亡率高,是否与CTX用量有关,他们研究拟降低CTX用量进一步观察。有研究者尝试用更低剂量的CTX,EBMT一个多中心回顾性研究显示CTX减量至1200 mg/m<sup>2</sup>的FCA方案(Flu 120 mg/m<sup>2</sup>+CTX 1200 mg/m<sup>2</sup>+ATG 15 mg/kg)在同胞移植中优于传统CTX+ATG方案。30例年龄大于30岁的患者用该方案,排斥率仅为3%,5年生存率77%。也有报道该方案在非亲缘移植中也获得较好生存,平均年龄为13岁的46例SAA患者接受FCA方案进行非亲缘供者移植,5年生存率73%,移植排斥率17%,急慢性GVHD发生率分别为18%,27%。有报道Alemtuzumab+氟达拉滨+美法仑作为预处理方案,作者认为可以增加植入和减低GVHD的发生。

### 三、GVHD的防治

不同于肿瘤性血液病,发生GVHD可能产生移植抗肿瘤效应(GVT),对于SAA移植患者GVHD将影响患者的长期生存及生活质量,因而aGVHD的防治十分重要。目前大多数的移植中心采用CsA加短程的甲氨蝶呤(methotrexate, MTX),也有移植中心采用CsA+糖皮质激素等其他方案。

### 四、相合同胞供者HSCT

自从20世纪70年代至90年代,大量的临床实践证明两同胞供者相合的HSCT治疗SAA的疗效,过去的再生障碍性贫血的HSCT后的排斥高发生率,现在已

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.12.001

基金项目:广东省科技攻关(2011B031800053);广州市科技攻关项目(2011Y100038-3)

作者单位:510180 广州市第一人民医院血液内科

通讯作者:李庆山,Email:drlqingshang@126.com

经不成问题,可能与患者在诊断后能够尽快进行 HSCT,避免了大量的血液的输注,较少的免疫抑制剂的使用和更加有效的预处理方案的使用有关。随着年龄的增加 GVHD 发生风险的增加、移植并发症的发病率和死亡率的增加持续性地影响了对成人 SAA 患者对于 HSCT 还是选择 IST 作为初始治疗的选择。最近的国际血液骨髓移植研究中心报道了 1991~2004 年超过 1300 例 SAA 患者进行同胞供者 HSCT,年龄 <20 岁的 5 年生存率为 82%,而 20 岁 < 年龄 <40 岁患者,5 年生存率为 72%,年龄 >40 岁者接近 50%,GVHD 的发生率随着年龄的增加而增加,因而随着年龄的增加生存率下降,长期随访死亡率增加。因此,在最佳的年龄组(儿童移植同胞供者)长期生存率大约 80%。按照西雅图的移植经验,大多数儿童患者接受不含辐射的预处理方案 HSCT,能够正常的生长发育,保留生育能力,在儿童移植组,cGVHD 增加死亡率,同样,在成人移植中也有类似的结果。在一宗西雅图的回顾性分析报告中,23 例年龄大于 40 岁 SAA 患者进行同胞供者 HSCT 显示长期生存率大约 60%,与 IBMTR 的研究结果一致。因此,由于年龄 >40 岁患者移植风险增加,我们通常推荐该年龄组患者首先进行 IST。

#### 五、造血干细胞的来源

通常情况下,由于动员后的供者造血干细胞容易采集和获得高剂量的造血干细胞,医生和供者通常优先采用外周血造血干细胞取代骨髓。特别在 SAA 移植中,外周血造血干细胞优于骨髓的移植物。在回顾性分析中,对于年龄 <20 岁的患者,cGVHD 的发生率外周血 HSCT 为 27%,骨髓移植为 12%;但是此后的回顾性分析,在所有的年龄组中,骨髓和外周血 HSCT 中 cGVHD 的发生率相似。

对于非血缘关系供者移植中,骨髓移植和外周血 HSCT 的 cGVHD 发生率分别为 31%、48%,均显示较好的总体生存(76% vs. 61%)。对于异基因 HSCT 治疗肿瘤性疾病,GVHD 或许发挥了 GVT 效应,GVHD 在 SAA 移植中是不可避免的,GVHD 的发生降低了 SAA 患者长期生存和生活质量。因此,除了实验临床研究外,在 SAA 移植中,骨髓是较好的造血干细胞来源的选择。

目前无论是同胞供者还是血缘关系半相合移植,采用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员的供者外周血造血干细胞联合骨髓细胞,通过改变供者 T 细胞的功能,减少 GVHD 发生,促进植入,而作为移植患者造血干细胞的最佳来源。

脐带血 HSCT(UC-HSCT),临床上应用较多的 HLA 相合的非血缘关系脐带血,由于脐带血细胞的免疫原

性低,GVHD 的发生率和程度均较低,因而对配型相合程度要求较低,对于脐带血中有核细胞数较低,患者体重较大时,有时采用双份脐血移植,但是植入成功者通常只有一份脐血细胞植入,维持造血。

也有个案报道,亲缘单倍体造血干细胞联合骨髓或者脐带血间充质干细胞治疗 SAA,促进植入,减低 GVHD 的发生。

#### 六、替代供者 HSCT

目前只有不到 30% 的 SAA 患者可以找到相合的同胞供体,更多的患者需考虑替代供者如脐血干细胞、同胞半相合、相合无关供者,脐血移植只适合体重较小的儿童,在成人中难获得持久植入。随着 HLA 的精确配型的实施、低毒性和更有效的预处理方案的使用、高质量成分血的输注和抗感染的支持治疗,非亲缘供者干细胞移植治疗 SAA 的生存率得到明显提高,甚至不比同胞供者移植差。无相合同胞供者的 SAA 患者可更早考虑非亲缘干细胞移植(UD-HSCT),甚至可在 IST 的同时寻找非亲缘供者,IST 治疗 3~4 个月后无效则立即安排非亲缘移植。

一些小的单个中心的研究报道,年轻患者 UD-HSCT 的生存接近同胞供者相合的 HSCT;然而,近 5 年美国、日本、韩国和欧洲的大宗报道 UD-HSCT 结果仍然不能够与同胞供者相合的 HSCT 结果相比。最近的研究表明,UD-HSCT 植入失败的发生率大约 10%,GVHD 为 30%~40%,3~5 年的生存率为 42%~94%。对于 UD-HSCT 移植结果评估的主要困难之一是回顾性分析。缺乏随机对照甚至大规模的前瞻性研究,患者选择和移植方案的变异大使得总体的推荐困难。在最近的系统性文献复习,UD-HSCT 治疗 SAA 的结果报道差异很大。例如,只有在半数的报道中分析,5 年的 OS 生存率为 28%~94%,Meta 分析非血缘关系移植揭示出各研究之间很大的异质性。

在年轻患者治疗中,UD-HSCT 不作为 SAA 的一线治疗,理由如下:(1)儿童患者对 ATG + 环孢素 A 的反应良好,长期生存率接近 90%;(2)最佳的预处理方案仍然未确定;(3)植入失败和 GVHD 仍然存在,特别是对于年龄大的患者;(4)GVHD 治疗长期使用免疫抑制剂增加了长期生存死亡的风险;(5)大宗研究中普遍的数据提示长期生存大约 50%~60%;(6)TBI 和烷化药物替代 TBI 的后期效应仍然不清楚。在某种程度上,虽然这些考虑是抽象的,但是在临床实践中,筛选确定一个相合的非血缘关系供者的过程,与移植中心的协调需要花费几个月的时间,在寻找非血缘关系的供者的过程中延迟采用 IST 是有危险的;同时高分辨分子配型将使得理想供者的数量更加有限。不同遗传背



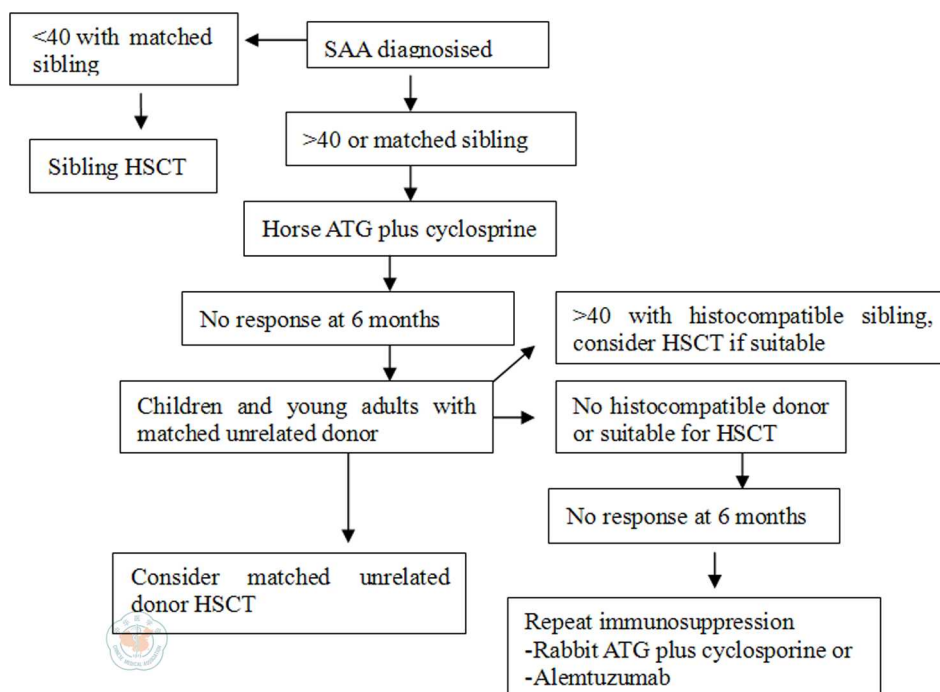


图1 HSCT适应证

景的人种的差异和混合性种族的复杂的 HLA 基因存在,使得寻找适合的非血缘关系供者更加困难。因而,所有的年轻患者诊断确定后应该立即进行供者的寻找,为将来如果免疫抑制治疗无效时做好 HSCT 的准备。

前瞻性的临床试验采用脐带血造血干细胞抑制治疗 SAA 仅局限于小规模病例报道,结果也令人鼓舞。相反,来自大规模的回溯性分析 2~3 年的 OS 不是那么理想,大约为 40%。排斥和免疫重建困难持续限制 UC-HSCT 的大规模的成功开展。影响移植成功的因素与脐带血中有核细胞数、预处理方案以及移植物和受体的相合程度密切相关。随着脐带血 HSCT 良好预后因素的确定,脐带血 HSCT 的结果将会得到改善。

#### 七、移植失败的发生与防治策略

植入失败在 HSCT 治疗再障比治疗肿瘤性血液病发生率更高。患者的年龄大、病史长、移植前长期输血、由慢性再生障碍性贫血发展而来、感染等均是移植排斥的高风险因素。对于移植失败高风险者可增加输

注造血干细胞的数量,以促进造血干细胞的植入和减少 GVHD 的发生。虽然采用非清髓性预处理方案的患者发生移植后排斥的机会增加,但是在预处理方案中加入强效的免疫抑制剂如氟达拉滨可以促进造血干细胞的植入,但同时也增加了其他移植相关并发症的发生。最近有报道,在再生障碍性贫血移植中,CsA 作为目前最常用的预防 GVHD 的免疫抑制剂,其在移植早期的血药浓度高低与移植排斥密切相关,浓度过高增加排斥,增加植入失败,故要密切观察其血药浓度,调整在合理的范围。对于血缘关系 HSCT,在密切观察嵌合体尤其 T 细胞嵌合体的状态下,一旦发现供者嵌合体比例下降应该尽早进行免疫抑制剂的减量或者供者干细胞的输注,稳定供者嵌合体。总之,移植成功率的提高,首先要选择好良好配型的供者,与预处理方案和造血干细胞的量和移植物的成分以及移植后防治 GVHD 的免疫抑制剂的免疫调控密切相关。

(收稿日期:2013-01-14)

(本文编辑:梁雷)