

异基因外周血干细胞与异基因骨髓移植 治疗白血病疗效的比较

张国材, 罗绍凯, 李娟, 彭爱华, 童秀珍, 郑冬, 谭恩勋, 洪文德
(中山大学附属第一医院血液科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】比较异基因外周血干细胞移植(allo-PBSCT)和异基因骨髓移植(allo-BMT)治疗白血病的临床疗效。【方法】allo-PBSCT治疗15例,BMT治疗17例。预处理方案:环磷酰胺(Cy)60 mg/(kg·d)×2 d + 单次全身照射7.5~8.0 Gy;或白消安(Bu)4 mg/(kg·d)×4 d + Cy 60 mg/(kg·d)×2 d。【结果】32例均植活,中性粒细胞恢复至 $> 0.5 \times 10^9/L$ 和血小板 $> 20 \times 10^9/L$ 的中位时间 allo-PBSCT组分别14 d和15 d, allo-BMT组分别为20 d和23 d($P < 0.05$)。allo-PBSCT组移植相关死亡3例(20%),复发3例(20%),9例无病生存,2年无病生存率为 $64\% \pm 10\%$; allo-BMT组相关死亡4例(24%),复发3例(18%),10例无病生存,2年无病生存率为 $59\% \pm 10\%$;两组比较,差异无显著性($P > 0.05$)。allo-PBSCT组有5例(33%),BMT6例(35%)出现急性移植物抗宿主病。allo-PBSCT组发生慢性移植物抗宿主病6例(40%),明显高于allo-BMT组2例(12%), $P < 0.05$ 。【结论】allo-PBSCT疗效与allo-BMT相当,但allo-PBSCT慢性移植物抗宿主病发生率高。

关键词:移植,同种;造血干细胞移植;骨髓移植;移植物抗宿主病

中图分类号:R733

文献标识码:A

文章编号:1000-257X(2003)02-0171-04

Investigation of the Therapeutic Efficacy Between Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation and Bone Marrow Transplantation

ZHANG Guo-cai, LUO Shao-kai, LI Juan, PENG Ai-hua, TONG Xiu-zhen,
ZHENG Dong, TAN En-xun, HONG Wen-de

(The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract:【Objective】To compare the efficacy of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation(allo-PBSCT)and allogeneic bone marrow transplantation(allo-BMT) in Leukemia. 【Methods】15 patients received allo-PBSCT and 17 received allo-BMT in our hospital, conditioning regimens were cyclophosphamide(Cy) 60 mg/(kg·d)×2 d plus single total body irradiation(STBI) 7.5~8.0 Gy or Busufan (Bu) 4 mg/(kg·d)×4 d plus Cy 60 mg/(kg·d)×2 d. 【Results】32 patients were successfully grafted. The median time for neutrophil $> 0.5 \times 10^9/L$ and platelet $> 20 \times 10^9/L$ was 14 and 15 days for the allo-PBSCT group, and 20 and 23 days for the allo-BMT group respectively. Transplant-related death was found in 3 patients (20%) of the allo-PBSCT group and 4 (24%) of allo-BMT group. 3 patients (20%) in allo-PBSCT and 3 (18%) in allo-BMT relapsed. 9 patients in allo-PBSCT and 10 in allo-BMT were alive in disease-free situation(DFS). The 2 year probabilities of DFS for allo-PBSCT and allo-BMT group were $64\% \pm 10\%$ and $59\% \pm 10\%$ respectively ($P > 0.05$). Acute graft versus host disease (aGVHD) occurred in 5 patients (33%) in allo-PBSCT group and 6 (35%) in the allo-BMT group. While chronic graft versus host disease (cGVHD) was found in 6 (40%) and 2 (12%) respectively ($P < 0.05$). 【Conclusion】The clinical outcome of allo-PBSCT is similar to that of allo-BMT except for a higher incidence of cGVHD.

Key words: transplantation homologous; hematopoietic stem cell transplantation; bone marrow transplantation; graft vs host disease

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2003, 24(2): 171~174]

收稿日期:2002-07-02

作者简介:张国材(1946-),男,广东五华人,副主任医师.

我科自1998年12月至2001年12月施行异基因外周血干细胞移植(allogeneic peripheral blood stem cell transplantation, allo-PBSCT)和异基因骨髓移植(allogeneic bone marrow transplantation, allo-BMT)共32例,其中allo-PBSCT 15例,allo-BMT 17例,现将两组的临床疗效比较报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例(受者)

allo-PBSCT组:男10例,女5例,中位年龄22(17~37)岁,其中慢性髓细胞白血病(CML)4例(慢性期3例,加速期1例)。急性髓细胞白血病(AML)6例,按FAB(法、美、英)分型^[1],M₁1例,M₂2例,M₄1例,M₅2例。急性淋巴细胞白血病(ALL)5例,FAB分型L₁L₂各2例,L₃1例;allo-BMT组:男11例,女6例,中位年龄23(16~38)岁。其中CML5例(慢性期4例,加速期1例)。AML7例,M₁M₂各1例,M₄3例,M₅2例。ALL5例,L₁L₃各1例,L₂3例。上述两组急性白血病均经标准诱导治疗获完全缓解(CR)后巩固3~4个疗程进行移植,诱导治疗及CR后的巩固治疗方案以及CR至移植的时间相同,所有患者都有人类白细胞抗原完全相合,混合淋巴细胞培养阴性的同胞兄妹。患者的年龄、性别、疾病的状况和供者的选择以及预处理方案具有可比性。

1.2 供者

allo-PBSCT组:男9例,女6例,中位年龄26(19~47)岁。供受者性别中,男性(M)-M 8例,女性(F)-F 3例,M-F 1例,F-M 3例;供受者ABO血型除2例次要不合外,余ABO血型皆相同。allo-BMT组:男11例,女6例,中位年龄24(18~51)岁,供、受者性别中M-M 6例,M-F 5例,F-M 3例,F-F 3例,供、受者ABO血型皆相同。

1.3 干细胞采集

allo-PBSCT组:供者于采集前5~7d每天皮下注射粒细胞刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)5 μg/(kg·d),0d采用CS 3 000血细胞分离机分离,采集单个核细胞,按单个核细胞计数 $4.0 \times 10^8/\text{kg}$ (受者体质量)为采集目标。采集单个核细胞中位数 $5.75 \times 10^8/\text{kg}$,回输粒单系集落形成单位中位数为 $8.2(3.51 \sim 16.10) \times 10^4/\text{kg}$ 。

allo-BMT组:采用双侧髂上棘骨髓法,按骨

髓单个核细胞 $3.0 \times 10^8/\text{kg}$ (受者体质量)为采集目标,所采单个核细胞 $2.41(1.46 \sim 4.13) \times 10^8/\text{kg}$ 。回输粒单系集落形成单位中位数 $4.32(3.15 \sim 7.46) \times 10^4/\text{kg}$ 。

1.4 预处理方案

方案1:全身照射+大剂量环磷酰胺,全身照射用直线加速器,总剂量为7.5~8.0 Gy,单次照射剂量率为0.058~0.065 Gy/min。肺屏蔽受量为7 Gy。环磷酰胺60 mg/(kg·d)×2 d。方案2:白消安4 mg/(kg·d)×4 d,环磷酰胺60 mg/(kg·d)×2 d。

1.5 植活证据检测

ABO血型或性别不合移植以供者血型或性别为植活证据。上述两者相同则依据血象短期恢复,骨髓出现持久造血者为植活依据。

1.6 合并症的防治

移植物抗宿主病分级标准见文献[2],预防方法为短期用甲氨蝶呤合用环孢素,发生急性移植物抗宿主病Ⅱ度或Ⅱ度以上,加用甲泼尼龙2 mg/(kg·d)。2例Ⅲ度至Ⅳ度急性移植物抗宿主病联合应用他克莫斯(FK506),抗淋巴细胞球蛋白和抗CD3抗体。

用前列腺素E1 0.3 μg/(kg·d)静脉滴注于-2d起连续应用至+30d,预防肝静脉闭塞病。以巨细胞病毒抗原(CMV-Ag)监测巨细胞病毒感染,若CMV-Ag阳性,则静脉滴注阿昔洛韦,直至转阴为止。

1.7 支持疗法

两组支持疗法相同:全部患者均入住层流室,口服氟康唑、诺氟沙星和无环鸟苷预防真菌、细菌和病毒感染。移植后当白细胞降至 $1.0 \times 10^9/\text{L}$ 时,以G-CSF 300 μg/d皮下注射。直至中性粒细胞由最低 $(0 \sim 0.1) \times 10^9/\text{L}$ 恢复至 $0.5 \times 10^9/\text{L}$,稳定3d为止。当血小板 $< 20 \times 10^9/\text{L}$,输注浓缩血小板。血红蛋白 $< 80 \text{ g/L}$,输注浓缩红细胞。

1.8 统计学分析

两组血细胞恢复的时间用中位数(范围)表示,计量资料组间差别用秩和检验,生存率用Kaplan-Meier生存曲线法作图。

2 结果

2.1 造血重建

表1 allo-PBSCT组与allo-BMT组造血恢复时间的比较

Table 1 Comparison of the hematopoietic recover time between allo-PBSCT group and allo-BMT group (t/d)

Group	n	Absolut neutrophil	White blood cell	Platelet blood cell
		> $0.5 \times 10^9/L$	> $1.0 \times 10^9/L$	> $20 \times 10^9/L$
allo-PBSCT	15	14(11~21)	17(14~23)	15(12~29)
allo-BMT	17	20(14~28)	23(16~30)	23(17~33)
P		< 0.01	< 0.01	< 0.01

32例均植活,移植后造血功能重建时间见表1。allo-PBSCT组明显短于allo-BMT组($P < 0.05$)。移植后45d,骨髓均示增生活跃至明显活跃。

2.2 移植物抗宿主病的发生

急性移植物抗宿主病:allo-PBSCT组5例(33%),其中I度1例(7%),II度1例(7%),III~IV度3例(20%),发生急性移植物抗宿主病的中位时间29(19~57)d。allo-BMT组6例(35%),其中I度1例(6%),II度2例(12%),III~IV度3例(18%),发生急性移植物抗宿主病的中位时间为32(22~65)d,两组急性移植物抗宿主病的发生率和严重程度差异无显著性($P > 0.05$)。慢性移植物抗宿主病的发生率:allo-PBSCT组6例(40%),中位发生时间206(185~305)d,其中局限型2例,广泛型4例。allo-BMT组2例(12%)均为局限型。中位发生时间196(178~335)d,慢性移植物抗宿主病的发生率allo-PBSCT组明显高于allo-BMT组,其程度亦较严重,两组比较差异有显著性($P < 0.05$)。

2.3 移植相关死亡

allo-PBSCT组移植相关死亡3例(20%),其中2例(13%)分别于移植后95d和141d死于巨细胞病毒-间质性肺炎,1例(7%)移植后83d死于IV度急性移植物抗宿主病。allo-BMT组相关死亡4例(24%),其中2例(12%)于移植后64d和82d死于急性移植物抗宿主病,2例(12%)于移植后165d和186d,分别死于巨细胞病毒-间质性肺炎和严重感染。两组移植相关死亡率比较,差异无显著性($P > 0.05$)。

2.4 复发与存活

两组均随访至2001年12月底,allo-PBSCT组复发3例(20%),中位复发时间为271(145~956)d,其中2例已经死亡,1例带病生存,9例(60%)仍处于CR中,经医学统计学计算2年无病生存率为 $64\% \pm 10\%$ 。allo-BMT组复发3例(18%),均死亡,

中位复发时间254(139~895)d,10例(59%)仍处于CR中,2年无病生存率为 $59\% \pm 10\%$,略低于allo-PBSCT组,但经统计学处理差异无显著性($P > 0.05$)。两组生存率比较见图1。

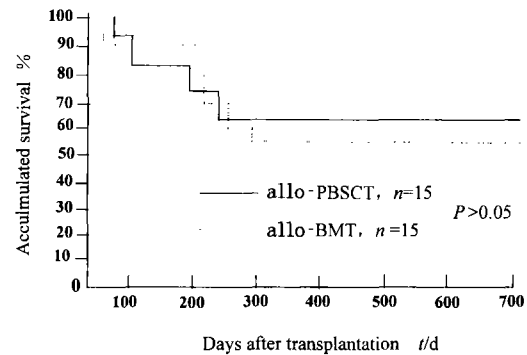


图1 异基因干细胞移植和异基因骨髓移植生存率比较

Fig. 1 Comparison of survival rate between allogeneic peripheral blood stem cell transplantation allo-PBSCT group and allogeneic bone marrow transplantation allo-BMT group

3 讨论

近年来allo-PBSCT得到迅速发展,已逐渐取代骨髓成为干细胞的主要来源,临床应用的结果显示allo-PBSCT不但能持久造血且移植后造血重建较allo-BMT快。本组资料移植后中性粒细胞恢复至 $> 0.5 \times 10^9/L$ 和血小板恢复至 $> 20 \times 10^9/L$ 的中位时间allo-PBSCT组明显短于allo-BMT组,与Schmitz^[3]报告的结果相似。由于allo-PBSCT造血重建快,感染的发生率降低,抗生素的应用和血小板的输注亦相应减少,住院日有所缩短。

本文中allo-PBSCT组和allo-BMT组急性移植物抗宿主病的发生率,两者比较无统计学差异。慢性移植物抗宿主病的发生率则allo-PBSCT组明显高于allo-MBT组,分别为40%与12%。人们担心外周血干细胞所含的T细胞较骨髓高10倍至数十倍,因此,allo-PBSCT后可能会增加移植物抗宿主

病的发生率及其严重程度。近年的临床实践及我们的资料证明,人类白细胞抗原匹配同胞的 allo-PBSCT 后急性移植物抗宿主病的发生率和严重程度并不高于同类型的 allo-MBT。但慢性移植物抗宿主病确实比 allo-BMT 高^[4,5]。其原因目前尚无满意的解释,小鼠模型显示移植物抗宿主病的发生与输注的 T 细胞有剂量效应关系,但在临床上可能当输注的 T 细胞超过引发急性移植物抗宿主病的阈值 $1.0 \times 10^5 / (L \cdot kg)$ 后,输注更多的 T 细胞并不会加重移植物抗宿主病^[6]。由于 allo-PBSCT 造血重建快,感染的发生率及其严重程度减少,因此由感染诱发的移植物抗宿主病相应减少。此外,G-CSF 的应用有利于动员 II 型 Dendritic 细胞,促进 TH2 细胞的发育,间接抑制移植物抗宿主病的发生^[7]。

本研究表明:allo-PBSCT 与 allo-BMT 两者疗效相当,allo-PBSCT 组移植相关病死率 20% 略低于 allo-BMT 的 24%,2 年无病生存率 allo-PBSCT 组为 $64\% \pm 10\%$,略高于 allo-BMT 组的 $59\% \pm 10\%$,但经统计学处理差异无显著性。allo-PBSCT 使供者免受采骨髓的不安与不适感,且造血功能恢复快,感染发生率低,抗生素的应用和血液制品使用少,住院时间缩短等均显示了其优越性。今后只要加强慢性移植物抗宿主病方面的研究,减少慢性移植物抗宿主病的发生率,allo-PBSCT 将可作为 allo-BMT 的替代疗法。

参考文献:

[1] Bennet J M, Catovsky D, Daniel M T, *et al.* Proposal for

(上接第 139 页 from page 139)

by differential reinforcement of low response rate[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001, 159(1): 89.

[6] Giovannini M G, Blitzer R D, Wong T, *et al.* Mitogen-activated protein kinase regulates early phosphorylation and delayed expression of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II in long-term potentiation [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(18): 7053.

[7] Podlowski S, Hans P L, Rosemarie M, *et al.* Agonistic anti- β_1 -adrenergic receptor autoantibodies from cardiomyopathy patients reduce the β_1 -adrenergic receptor expression in neonatal rat cardiomyocytes. [J]. *Circulation*, 1998, 98(22): 2740.

[8] Winder D G, Martin K C, Muzzo IA, *et al.* ERK plays a regulatory role in induction of LTP by theta frequency stimulation and its modulation by β -adrenergic receptors[J]. *Neuron*, 1999, 24(3): 715.

the classification of the acute leukemia. French-American-British(FAB) Co-operative Group[J]. *Br J Haematol*, 1982, 51(2): 189.

[2] Rowlings P A, Przepiorka D, Klein J P *et al.* IBMTR severity index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade[J]. *Br J Hematol*, 1997, 97(4): 855.

[3] Schmitz N, Bacigaloupo A, Hasenclever D, *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukemia first result of a randomized multicentre of the European Group for blood and marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 21(20): 995.

[4] Russell J A, Brown C, Bown T, *et al.* Allogeneic blood cell transplantation for hematology malignancy: preliminary comparison of outcome with bone marrow transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1996, 17(7): 703.

[5] Storek J, Gooley T, Siadak M, *et al.* Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation may be associated a high risk chronic graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 1997, 90(12): 4705.

[6] Tsukamoto A S, Chen B P, Hoffoman R, *et al.* Phenotypic and functional analysis of hematopoietic stem cells in mouse and human. In: Leitt D, Mertelsman R ed: *Hematopoietic stem cells: Biology and therapeutic*[M]. New York: Marcel Dekker Inc, 1995. 85 ~ 88.

[7] 韩忠朝. 造血干细胞理论与移植技术[M]. 郑州市:河南科学技术出版社,2000. 67 ~ 70.

(编辑 黄小延)

[9] Katsuki H, Izumi Y, Zorumski C F. Noradrenergic regulation of synaptic plasticity in the hippocampal CA1 region [J]. *J Neurophysiol*, 1997, 77(6): 3013.

[10] Wang J, Chen Y B, Zhu X N, *et al.* Activation of p42/44 mitogen-activated kinase pathway in long-term potentiation by nicotine in hippocampal CA1 region in rat[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(8): 685.

[11] Hosoda K, Duman R S. Regulation of beta 1-adrenergic receptor mRNA and ligand binding by antidepressant treatments and norepinephrine depletion in rat frontal cortex[J]. *J Neurochem*, 1993, 60(4): 1335.

[12] Fu Y, Matta S G, Valentine J D, *et al.* Desensitization and resensitization of norepinephrine release in the hippocampus with repeated nicotine administration[J]. *Neurosci Lett*, 1998, 241(2-3): 147.

(编辑 黄小延)