

·病例报告·

二次异体造血干细胞移植成功治疗慢性髓系白血病 1 例

马丽萍, 聂大年, 尹松梅, 谢双峰, 李益清, 王秀菊, 吴裕丹, 徐立卓
(中山大学附属第二医院血液科, 广东 广州 510120)

关键词: 造血干细胞, 异体, 移植; 慢性粒细胞性白血病

中图分类号: R733

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2005)05-封 2-02

1 病例报告

患者为男性, 22 岁, 确诊慢性粒细胞性白血病慢性期(CML-CP) 1 年, Ph 染色体 100%阳性。供体为患者胞姐, HLA 配型结果: 血清学完全相合, 基因分型(PCR-SSO) HLA-A 位点亚型不合。于 2003 年 7 月 9 日入层流病房行异体造血干细胞移植术, 第一次移植失败且自身造血未能恢复, 而于 9 月 2 日(第一次移植后 46 d)行第二次移植(同一供体), 随访 17 个月, 结果报告如下。

1.1 方法

移植方式: 二次移植分别采用骨髓+外周血造血干细胞混合移植(BMT+PBSCT)和外周血造血干细胞移植(PBSCT)。预处理方案: 二次移植分别是白消安(busulfan, Bu)+环磷酰胺(cyclophosphamide, CY)+抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)方案和氟达那宾(fludarabine)+CY+ATG 方案。供体造血干细胞的动员和采集: 第一次采用 BMT+PBSCT, 予供体重组粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF) 6 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 动员, 第 3 天在手术室硬外麻下采集骨髓血 700 mL, 第 5 天在 CS-3000 Plus 血细胞分离机分离外周血单个核细胞(MNC)。MNC 计数分别是 2.42 $\times 10^8/\text{kg}$ (骨髓)和 2.64 $\times 10^8/\text{kg}$ (外周血), CD34 阳性细胞数 4.9 $\times 10^6/\text{kg}$ 。第二次采用 PBSCT, 同一供体再动员方案同第一次, 动员后 5~7 d 分 3 次采集, 总 MNC 9.5 $\times 10^8/\text{kg}$, CD34 阳性细胞数 11.8 $\times 10^6/\text{kg}$ 。移植物抗宿主疾病(GVHD)预防: 第一次移植采用环孢素+甲氨喋呤(methotrexate, MTX)+霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF), 第二次移植采用环孢素+甲氨喋呤, 剂量和时间略有不同。

1.2 结果

第一次移植后 30 d(+30 d)造血未重建, 性

染色体检测为混合嵌合体(供者细胞 XX 占 56%); +40 d 完全转变为受者自身染色体(XY100%), BCR-ABL 融合基因 96%, 移植失败, 自身造血也一直未恢复。于第一次移植后 46 d 行第二次移植, 第二次移植后 20 d(+20 d)造血未重建, 性染色体检测为混合嵌合体(供者细胞 XX 占 40%), BCR-ABL 融合基因 54%; 再次输入未动员的供体骨髓 260 mL(MNC 0.4 $\times 10^8/\text{kg}$)以促进造血恢复和供体完全嵌合体的形成, +40 d 造血未重建, 性染色体仍为混合嵌合体(供者细胞 XX 占 39%), BCR-ABL 融合基因 54%; +60 d 造血重建(白细胞 0.62 $\times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 57 g/L, 血小板 20 $\times 10^9/\text{L}$), 性染色体仍为混合嵌合体(供者细胞 XX 占 43%), BCR-ABL 融合基因 56%。+70 d 白细胞 2.01 $\times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 74 g/L, 血小板 61 $\times 10^9/\text{L}$, 骨髓有核细胞增生活跃, 粒、红细胞比例、形态基本正常。

从第一次移植开始到第二次移植后 3 个月, 根据血药浓度调整环孢素用量, 未出现 GVHD 表现, 染色体一直为混合嵌合体, 且以受体为主。结合第一次移植失败的经验^[1,2], 开始减量环孢素, 至环孢素 75 mg/d 时出现全身广泛 GVHD, 再次增加环孢素剂量并加用肾上腺皮质激素(甲基强的松龙)2 月, GVHD 基本稳定, 性染色体逐渐转变为完全混合嵌合体。移植后 13 月仍有轻度口、眼、肝慢性移植物抗宿主疾病(cGVHD), 环孢素渐减量至完全停用, cGVHD 未加重。至今随访 17 月, FISH 检测性染色体为供体型完全嵌合体(XX 占 100%), BCR-ABL 融合基因 0%。

2 讨论

异体造血干细胞移植是 CML 治疗的首选方
(下转第 600 页 to page 600)

收稿日期: 2005-03-04

作者简介: 马丽萍(1962-), 女, 山西长治人, 硕士, 副教授。

(上接封 2 from inside front cover)

法,随着预处理、GVHD 预防措施的不断完善和新药的出现,使 HLA 配型不全相合和无关供者移植的成功率不断提高,但仍存在移植排斥导致移植失败等问题,尤其是 CML。如移植失败后骨髓不能重建造血,回输 CML 患者慢性期的自体造血干细胞和进行二次移植是唯一可挽救的方法。前者使患者再次回到白血病状态失去移植价值,后者由于放、化疗的毒性限制了它在短期内应用,一般主张在首次移植 6 个月或 1 年以后进行^[3]。该患者第二次移植距第一次移植仅 46 d,采用非清髓性(减少剂量的)预处理方案,即环磷酰胺+氟达那宾+抗胸腺细胞球蛋白,既减少了环磷酰胺(仅为清髓剂量的 3/5)的毒性,又依靠抗胸腺细胞球蛋白和氟达那宾强力的免疫抑制作用,使受体的 T 淋巴细胞对供体的造血干细胞产生特异性的免疫耐受,促进其植入,同时减轻供体 T 淋巴细胞作用。结果该患者对二次移植预处理耐受良好,无严重脏器毒性。作为移植失败后的挽救措施,短期内行双次移植是可行的。另外,在造血重建延迟、染色体以受体为主的混合嵌合体情况下,减量或停用环孢

素有利于供体完全混合嵌合体的形成和诱发 GVL 效应^[4]。

参考文献:

- [1] Au WY, Chan EC, Lie AK, et al. Poor engraftment after allogeneic bone marrow transplantation: role of chimerism analysis in treatment and outcome [J]. *Ann Hematol*, 2003,82(7):410-15.
- [2] Saarinen-Pihkala UM, Taskinen M, Vetterranta K, et al. Imminent allograft rejection prevented by donor lymphocyte transfusions: report of two pediatric cases [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003,31(9):833-36.
- [3] Al Qurashi F, Ayas M, Al Sharif F, et al. Second allogeneic bone marrow transplantation after myeloablative conditioning analysis of 43 cases from single institution [J]. *Hematology*, 2004, 9(2): 123-9.
- [4] Guardiola P, Kuentz M, Garban F, et al. Second early allogeneic stem cell transplantation for graft failure in acute leukaemia, chronic myeloid leukaemia and aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*,2000, 111(1):292-302.

(编辑 黄小延)

·简 讯·

亚太地区无创通气治疗与培训中心落户中山大学附属第一医院

8月3日下午,中山大学附属第一医院与澳洲瑞思迈公司合作共建的亚太地区无创通气治疗与培训中心在附属第一医院学术厅举行揭牌仪式。这是国内成立的首家与国外合作的亚太地区无创通气治疗与培训中心。澳大利亚驻华领事馆的有关官员和瑞思迈公司、中美特新医疗用品公司的有关领导以及国内外专家学者 300 多人参加了揭牌仪式和随后的学术讲座。

据中山一院副院长、呼吸科主任谢灿茂教授介绍,无创通气(NPPV)是指一种不经气管插管和气管切开,而通过鼻或面罩进行的气道正压机械通气。它具有“有创”通气不具有的一些优点,安全、有效、舒适和方便,能够随时使用或终止。因其避免了有创通气插管可能出现的局部损伤和并发症,保全了上气道的防御机能而减少呼吸机相关肺炎、鼻窦炎等感染的发生,减少了患者的心理恐惧和不适感,并最终缩短住院时间和大大节省医疗费用等优点,已成为慢性阻塞性肺炎疾病(COPD)、睡眠呼吸暂停综合症、急性肺损伤和 ARDS、急性心源性肺水肿、神经肌肉疾病和哮喘等疾病的一线治疗措施。2000 年由美国胸科协会、欧洲呼吸病学会和欧洲危重病学会共同召开的世界无创通气大会对实施无创通气技术的应用也逐步广泛地开展,尤其在 SARS 后大家对无创正压通气的认识大大提高,其临床应用地位不断提升。

“亚太地区无创通气治疗与培训中心”是中山一院、澳大利亚瑞思迈公司和北京中美特新医疗用品有限公司三方本着互相支持、真诚合作的原则,经过友好协商而成立的,也是国内首家与国外合作的亚太地区无创通气治疗与培训中心。此项交流合作项目将研究无创通气在呼吸科、内科重症监护室(MICU)和医院各科室及疾病的应用和临床及基础研究,同时推动新设备的临床使用和临床培训,并与国外医学院相关学科建立联系,共同促进呼吸学科的临床研究与发展,可让更多呼吸困难患者享受到无创性呼吸救治,从而达到更好造福社会的宗旨。同时该中心的成立也将进一步提高中山一院及呼吸科和 MICU 的学术地位和社会荣誉,对中山一院的发展必将产生积极的推动作用。

(学 讯)