

# 单份脐血移植治疗难治复发急性白血病危险因素分析

航天中心医院 顾江英 杨帆 殷宇明 费新红 程昊钰 张维婕 赵杰 王静波\*, 北京 100049

**摘要** 目的:分析单份脐带血干细胞移植治疗成人难治复发性急性白血病的危险因素。方法:回顾性分析行单份脐带血移植治疗的18例难治复发急性白血病患者的临床资料,对其脐血移植经过及疾病转归进行分析。结果:18例(男10,女8)患者,中位年龄32(9~59)岁,中位体重65(36~101)kg。急性髓系白血病15例(其中骨髓增生异常综合征转化3例),T-急性淋巴细胞白血病2例,Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病1例,形态学完全缓解5例,但其中1例伴有髓外病灶,余13例均未获得骨髓缓解。回输脐血有核细胞中位数 $2.23(1.01\sim 3.27)\times 10^7/\text{kg}$ (受者体重),CD34<sup>+</sup>细胞中位数为 $0.92(0.37\sim 4.92)\times 10^5/\text{kg}$ (受者体重),移植后42d髓系累计植入率为83%,中位植入时间20(15~35)d,移植后120d血小板累计植入率为83%,中位植入时间47.5(14~150)d。16例患者发生植入前综合征(PES),PES累计发生率为88%。3例未获得中性粒细胞植入,其中2例于+8d及+10d死于败血症及PES-多脏器功能衰竭,另1例+10d死于PES-肺泡出血,这3例患者均出现细胞因子风暴,血清IL-6水平>1000pg/mL。移植后1年移植相关死亡5例(30.8±11.7)%,累计复发死亡2例(13.3±8.8)%。完成植入的15例患者,移植后1年总生存11例(72±12)%,无病生存10例(61.7±14)%。结论:单份脐带血治疗成人白血病,可以成功植入;对于难治复发的急性成人白血病患者,是一种可以考虑的治疗方法。移植前骨髓原始细胞比例及PES是影响预后的主要因素。

**关键词** 脐血移植; 难治复发; 白血病; 细胞因子风暴; 植入前综合征; 溶瘤综合征

中图分类号 R733.71 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200411

**Risk factors of single cord blood transplantation for refractory and relapsed acute leukemia** GU Jiang-ying, YANG Fan, YIN Yu-ming, FEI Xin-hong, CHENG Hao-yu, ZHANG Wei-jie, ZHAO Jie, WANG Jing-bo\*. Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China

**Abstract** Objective: To investigate the risk factors of single umbilical cord blood stem cell transplantation in patients with refractory and relapsed acute leukemia. Methods The clinical data of 18 patients with refractory and relapsed acute leukemia who underwent umbilical cord blood transplantation were retrospectively analyzed. Results: (1) Of 18 patients, there were 10 males and 8 females, with a median age of 32 (9-59) years and a median weight of 65 (36-101) kg. (2) There were 15 cases of acute myeloid leukemia (including 3 cases of MDS transformation), 2 cases of T-acute lymphoblastic leukemia, 1 case of pH<sup>+</sup> acute lymphoblastic leukemia, 5 cases of complete morphological remission, but 1 case was accompanied by extramedullary lesions, and the remaining 13 cases did not get bone marrow remission. (3) The median of nuclear cells and CD34<sup>+</sup> cells was  $2.23 \times 10^7 (1.01-3.27)/\text{kg}$  (body weight) and  $0.92 \times 10^5 (0.37-4.92)/\text{kg}$  (body weight) respectively. The cumulative implantation rate of myeloid system was 83% at 42nd day after transplantation, the median implantation time was 20 (15-35) days, the cumulative implantation rate of platelets was 83% at 120th day after transplantation, and the median implantation time was 47.5 (14-150) days. (4) There were 16 patients with pre-engraftment syndrome (PES). The overall PES incidence rate was 88%. (5) In 3 cases, neutrophil implantation was not obtained, 2 cases died of sepsis and multiple organ failure caused by PES on +8 days and +10 days respectively, and the rest one died of PES alveolar hemorrhage on +10 days. All the 3 patients had cytokine storm, and the serum IL-6 level was more than 1000 pg/mL. One year after transplantation, the transplantation related mortality was (30.8 ± 11.7)%, and the cumulative recurrence mortality was (13.3 ± 8.8)%. The overall 1-year survival rate was (72 ± 12)%, and the disease-free survival rate was (61.7 ± 14)%. Conclusion: The single cord blood can be implanted successfully in the treatment of adult leukemia, and it is a treatment method for the patients with refractory and relapsed acute adult leukemia. For patients with a high proportion of bone marrow primordial cells before transplantation, PES is the main factor affecting the prognosis.

**Key words** Cord blood transplantation; Refractory and relapsed; Leukemia; Cytokine storm; Pre-engraftment syndrome; Oncolysis syndrome

\* 通信作者:王静波, E-mail: dpwangjingbo@vip.sina.com

对于难治复发的急性白血病 (acute leukemia, AL), 目前已经开展了比较成熟的骨髓及外周血来源的半相合异基因造血干细胞移植, 并且取得了一定的疗效。然而, 仍然有一些患者, 在骨髓库及亲属中没有找到合适供者, 在等待干细胞供者的过程中病情恶化, 失去了治疗时机。脐血干细胞移植已经成为儿童等小体重白血病患者的重要治疗手段, 而对于体重稍大的成年患者仅有一些尝试, 此外对于高肿瘤负荷及肿瘤倍增时间短的高危患者, 脐血移植刚刚起步。本研究应用单份脐血为 18 例难治复发的 AL 患者行造血干细胞移植, 取得一定经验。

资料与方法

一般资料 收集航天中心医院 2017 年 3 月 1 日~2019 年 12 月 1 日行单份脐血移植的 18 例 (男 10, 女 8) 患者临床资料, 其中中位年龄 32 (9~59) 岁, 中位体重 65 (36~101) kg。所有患者均经骨髓细胞形态学、免疫学、细胞遗传学、分子遗传学确诊, 髓外病灶均经组织活检确认。全部病例中急性髓系白血病 15 例 [其中骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 转化急性髓系白血病 3 例], 急性 T 淋巴细胞白血病 2 例, Ph<sup>+</sup> 急性淋巴细胞白血病 1 例。在开始进行脐血干细胞移植之前, 13 例患者骨髓未获得缓解, 其中 3 例伴有髓外

病灶, 骨髓中位白血病细胞比例为 55% (10%~93%), 5 例患者移植前形态学获得缓解, 但其中 1 例伴有髓外病变。18 例患者中共检出急性粒细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML)-ETO 阳性 1 例、SET-CAN 阳性 1 例、FLT3 阳性 2 例, 合并 NPM 阳性 1 例、P53 突变 1 例、TET2 阳性 1 例, BCR-ABL 1 例, 染色体复杂核型 4 例, 见表 1。脐血干细胞均来自中国公共脐血库。入选标准定为 CD34<sup>+</sup> 细胞数量 >1 × 10<sup>5</sup>/kg (受者体重)。真正输入患者体内的细胞数量更低。回输脐血有核细胞中位数 2.23 (1.01~3.27) × 10<sup>7</sup>/kg (受者体重), CD34<sup>+</sup> 细胞中位数为 0.92 (0.37~4.92) × 10<sup>5</sup>/kg (受者体重)。全部 18 例患者中, 接受全相合脐血移植 2 例, HLA8/10 相合 8 例, 7/10 相合 7 例, 6/10 相合 1 例, 见表 2。

预处理方案及移植抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 预防 18 例患者均采用加强清髓方案, 其中接受放疗方案预处理的患者 8 例, 包括全身照射全身放疗 (total body irradiation, TBI) 7 例和全骨髓及淋巴结照射全脊髓全淋巴结放疗 (total bone marrow and lymph node radiotherapy, TMLI) 1 例。3 例患者, P2、P3、P18 由于放疗过程中出现了严重的放疗反应 (喉头水肿, 全身浮肿, 高热伴低氧血症), 分别于放疗 2 d、2 d 后及 1 d 后终止放疗。患者 P2 和 P3 改用白消安 (0.8 mg/kg, 1 次/6 h, 共 4 次) 继续清髓预处理

表 1 行单份脐血干细胞移植的 18 例难治复发急性白血病患者移植前一般情况

例号	性别	年龄 (岁)	体重 (kg)	诊断	移植前骨髓白血病细胞比例 (%)	髓外病灶	基因异常	复杂核型
P1	女	27	65	AML	71	无	AML-ETO	否
P2	女	18	52	AML	91	有	无	否
P3	女	31	54	AML (MDS 转, 二次移植)	55	无	无	是
P4	男	45	78	AML	CR	无	FLT3, NPM	否
P5	女	32	51	AML	14	无	无	否
P6	女	32	76	T-ALL	CR	有	SET-CAN	否
P7	男	28	66	AML (MDS 转)	10	无	无	否
P8	男	59	66	AML (MDS 转)	12	无	无	是
P9	男	23	70	T-ALL	CR	无	SET-CAN	否
P10	男	29	70	AML	91	有	FLT3	否
P11	女	40	70	AML	91	无	FLT3	否
P12	女	34	60	AML	84	无	AML-ETO	否
P13	男	30	101	AML	CR	无	FLT3	否
P14	男	19	55	AML	CR	无	FLT3	否
P15	女	37	52	Ph <sup>+</sup> ALL	24	无	BCR-ABL	否
P16	男	33	51	AML	30	无	无	否
P17	男	9	36	AML	27	无	TP53	否
P18	男	42	58	AML (MDS 转)	93	有	HOX-A9	否

注: AML: 急性粒细胞白血病, ALL: 急性淋巴细胞白血病

理。患者 P18 加用激素冲击治疗,1 周后低氧血症纠正,逐步减停激素,应用白消安(0.8 mg/kg, 1 次/6 h,共8 次)骨髓治疗。为了更好地清除患者残留白血病细胞,参考患者既往化疗过程,在预处理中本研究加用了去甲氧柔红霉素,克拉屈滨等化疗药物进行个体化治疗。18 例患者均采用环孢素、吗替麦考酚酯预防移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)。为了减少对脐血移植后免疫重建的影响,18 例患者的预处理中均未加用抗人胸腺免疫球蛋白或抗人 T 细胞免疫球蛋白,见表 2。

围植入期间血清细胞因子水平的监测 10 例患者应用流式细胞仪微球芯片技术(北京旷博生物)常规监测血清细胞因子水平。对于病情平稳的患者,从-1d 开始每周 2 次检测血清细胞因子浓度,病情变化者每日监测。

植入评定及检测 造血重建标准:中性粒细胞(ANC)  $>0.5 \times 10^9/L$  持续 3 d 为中性粒细胞植入,  $PLT >20 \times 10^9/L$  连续 7 d 且脱离血小板输注为血小板植入。应用短串联重复-聚合酶链反应检测外周血植入物嵌合状态。

表 2 行单份脐血干细胞移植的 18 例难治复发急性白血病患者移植情况及转归

例号	预处理方案	HLA 配型	回输有核细胞数 ( $\times 10^7/kg$ )	回输 CD34 <sup>+</sup> 细胞数 ( $\times 10^6/kg$ )	PES	中性粒细胞植入时间 (d)	血小板植入时间 (d)	移植物抗宿主病	其他并发症	随访时间 (d)	转归
P1	Bu-Cy + FLAG	8/10	2.5	0.65	有	15	22	II	CMV 血症	1127	无病存活
P2	TBI-Bu-Cy + IDA	8/10	2.17	4.92	有	15	14	II	间质性肺炎, 肺部感染	199	死亡
P3	TBI-Bu + CLAG	7/10	2.23	1.09	有	未植入	未植入	-		8	败血症、PES 死亡
P4	Bu-Cy + FLU	7/10	2.28	1.07	有	25	未植入	III	CMV 血症	155	失访
P5	Bu-Cy + FLAG	8/10	2.76	1.41	有	28	62	I	CMV 血症	837	无病存活
P6	TBI-Cy	8/10	2.04	0.69	有	20	70	II	CMV 血症, 带状疱疹	746	无病存活
P7	Bu-Cy + FLAG	8/10	2.55	1.83	有	18	34	II	肺部感染	737	无病存活
P8	Bu-Cy + FLU	8/10	1.94		无	35	未植入	II	CMV 血症	102	复发死亡
P9	TBI + Cy + FLAG	8/10	1.19	0.95	有	31	70	I	CMV 血症	634	带瘤生存
P10	TBI + 局部放疗-Cy + IDA + FLAG	7/10	2.49	0.37	有	未植入	未植入	-		9	PES 死亡
P11	Bu-Cy + FLAG	10/10	1.01	1.15	无	18	30	I		138	4 个月复发死亡
P12	Bu-Cy + FLAG + VM26	7/10			有	未植入	未植入	-		11	败血症、PES 死亡
P13	TBI-Cy + FLAG	7/10	2.17	0.89	有	22	47	II	CMV 血症	428	无病存活
P14	Bu-Cy + FLAG	7/10	1.77	1.43	有	19	33	II	CMV 血症	378	无病存活
P15	TBI-Cy + FLAG	10/10	1.93	0.79	有	17	32	II	CMV 血症	332	无病存活
P16	Bu-Cy + FLAG	8/10	3.27	0.68	有	19	150	III	CMV 血症	249	无病存活
P17	Bu-Cy + FLAG	7/10	2.5	0.8	有	23	50	III	间质性肺炎, CMV 肺炎	144	死亡
P18	TMLI-Bu-Cy + FLAG	6/10	2.47	0.64	有	27	48	II	CMV 血症	179	无病存活

注:TBI:全身放疗,TMLI:全骨髓全淋巴结放疗,Bu:白消安,0.8 mg/kg,1 次/6h,-8 ~ -5 d,Cy:环磷酰胺,1.8g/( $m^2 \cdot d$ ),-3、-2 d,FLU:氟达拉滨,30 mg/( $m^2 \cdot d$ ),-8 ~ -5 d,FLAG:粒细胞集落刺激因子  $5\mu g/(kg \cdot d) \times 5 d$ ,+ 氟达拉滨  $30 mg/(m^2 \cdot d) \times 5 d$ ,+ 阿糖胞苷  $2g/(m^2 \cdot d) \times 5 d$ ,IDA:去甲氧柔红霉素,8 mg/( $m^2 \cdot d$ )  $\times 3d$ ,CLAG:G-CSF  $5\mu g/(kg \cdot d) \times 5 d$ ,+ 克拉屈滨  $5 mg/(m^2 \cdot d) \times 5 d$ ,+ 阿糖胞苷  $2 g/(m^2 \cdot d) \times 5 d$ ,VM26:替尼泊苷  $300 mg/m^2 \times 1 d$

## 结果

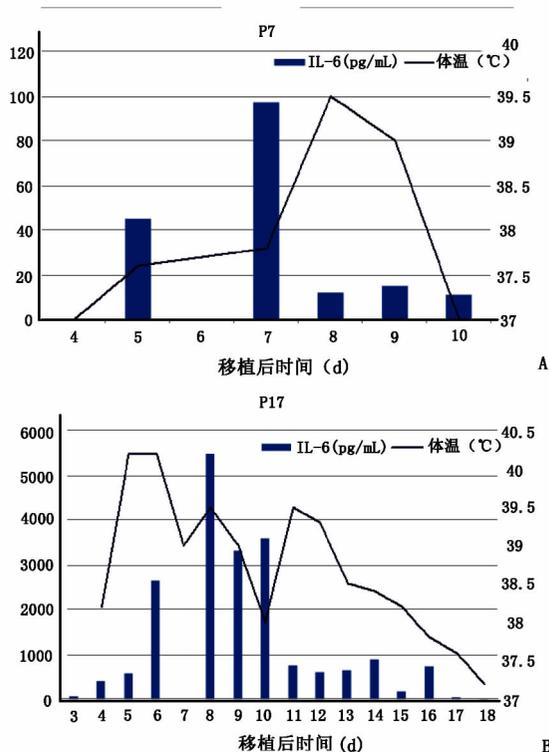
**植入、复发及移植相关死亡情况** 18例患者移植后除3例早期死亡外,余15例患者均获得造血重建,+42d髓系累计植入率为83%,中位植入时间20(15~35)d,移植后120d血小板累计植入率为83%,中位植入时间47.5(14~150)d。除P2在移植后+49d获得100%供者嵌合状态外,余14例患者均在移植后+28d获得100%供者嵌合状态。

植入的15例患者中复发4例(P6,P8,P9和P11),其中死亡2例(P8,P11)。P8移植前伴有肺损伤,P11合并血管炎,这2例患者在移植前都有较长时间的激素治疗史,直至脐血回输也没有完全停用。P8移植后继发植入不良,需要间断粒细胞集落刺激因子(G-CSF)维持骨髓增生,血小板未获得植入,移植后+60d流式细胞仪检测免疫学复发,+110d因复发死亡;P11移植后+82d复发,+135d因复发死亡。复发死亡的P8及P11均没有发生植入前综合征。P6及P9为急性T淋巴细胞白血病(T acute lymphoblastic leukemia,T-ALL),P6移植后4个月中枢神经系统复发,腰穿并鞘注阿糖胞苷、甲氨蝶呤治疗后缓解,目前无病生存25个月;P9移植后1年骨髓复发,目前带瘤生存20个月。

移植相关死亡共5例,3例在回输后早期死于败血症及植入前综合征,另外2例(P2和P17)分别于移植后199d、144d死于肺部感染。

**植入前综合征及细胞因子检测** 18例患者中16例发生植入前综合征(pre-engraftment syndrome,PES),发生率88%,其中2例复发,目前长期存活。16例患者中9例为单纯型,表现为发热伴有皮疹或皮肤充血潮红,其他7例表现为严重型,出现肠道、肝脏、肺等其他多个脏器受累。共13例患者常规监测血清细胞因子水平。单纯型的9例患者中,7例监测了IL-6水平,发现血清IL-6水平上升后持续时间比较短暂,一般24h后明显下降,形成一个锐利的高峰,中位峰值97(55~271)pg/mL。7例伴有其他脏器损害的患者中6例常规监测了血清IL-6水平,发现IL-6峰值水平明显升高,中位峰值2606(376~5492)pg/mL,且对单纯激素治疗反应差,呈多峰或者持续升高表现,见图1,其中3例患者加用IL-6单克隆抗体(托珠单抗,上海罗氏制药有限公司)治疗,1例应用抗人T细胞猪免疫球蛋白(武汉中生毓晋生物医药有限责任公司)治疗。3例患者,P3、P10和P12移植前骨髓原始细胞极高,分别为

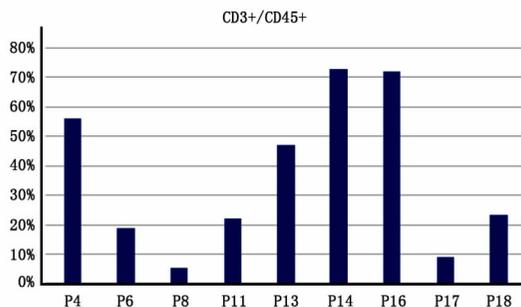
55%、91%和84%,在预处理期间均合并败血症,移植后早期死于PES后的多脏器功能衰竭,见表1、2。



注:A)患者P7移植后+5d IL-6开始升高,峰值低,对激素治疗反应良好,临床只表现为单纯发热伴皮疹,病程温和。B)患者P17在移植后+4d IL-6就明显升高,对激素、IL-6单克隆抗体、CD-25单克隆抗体、ATG等药物治疗反应迟钝,临床表现凶险,持续高热,伴有消化道出血。

图1 单份脐带血移植治疗难治复发急性白血病患者围植入期血清IL-6水平及体温变化情况

移植后T细胞重建 共9例患者移植后常规检测淋巴细胞亚群,复发的3例患者P6、P8和P11在移植后1个月的T淋巴细胞比例低下,CD3+T细胞占全部单个核细胞比例分别为19.52%、7.93%和22%,见图2。



注:复发的3例患者P6、P8和P11在移植后1个月的T淋巴细胞比例低下

图2 单份脐带血移植治疗难治复发患者移植后T淋巴细胞监测结果

**移植后相关并发症** 植活的15例患者中,12例患者出现了拷贝数在 $10 + e4/mL$ 以内的巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)血症,经抗病毒药物治疗后很快纠正。12例发生Ⅱ度移植物抗宿主病,表现为厌食及恶心呕吐,3例发生Ⅲ度移植物抗宿主病,其中P4表现为广泛红皮病伴有Ⅲ级肠道GVHD,另外2例,P16和P17,为植入前综合征迁延所致,表现严重腹泻。2例患者,P2和P17,出现间质性肺炎、巨细胞病毒肺炎,死于呼吸衰竭。没有患者出现肝脏GVHD。

**转归** 随访截止日期为2020年5月1日,18例患者中3例患者在植入之前发生早期死亡,获得植入的15例患者中复发死亡2例,移植相关死亡2例,存活11例,这15例患者移植后1年总生存率( $72 \pm 12\%$ ),无病生存率( $61.7 \pm 14\%$ ),见图3。全部18例患者移植后1年累计移植相关死亡率( $30.8 \pm 11.7\%$ ),累计复发死亡率( $13.3 \pm 8.8\%$ ),见图4。移植后的总生存与移植前骨髓是否达到完

全缓解相关,移植前未获得完全缓解的14例病人移植后1年的总生存率为( $49 \pm 13.6\%$ ),而移植前骨髓缓解的4例患者除1例失访外,移植后1年后全部存活,见图5。

## 讨论

脐血干细胞数量有限,脐血移植首先需要考虑的就是植入问题<sup>[1]</sup>。本研究的18例患者中位体重65 kg,多数患者移植前骨髓原始细胞比例较高,植入难度大。所有病例中除3例在移植后早期死亡外,剩余15例均获得中性粒细胞植入,中位粒细胞植入时间20 d, +28 d查骨髓嵌合率均为100%供者型。成功植入的患者中,实际最低回输脐血有核细胞 $1.01 \times 10^7/kg$ (HLA10/10),实际最低回输CD34+细胞中位数为 $0.65 \times 10^5/kg$ (HLA7/10),这说明筛选合适的脐带血干细胞及彻底清髓可以获得单份脐血干细胞在大体重AL患者的成功植入。在供者筛选过程中优先考虑CD34+细胞数量<sup>[2-4]</sup>,将CD34+细

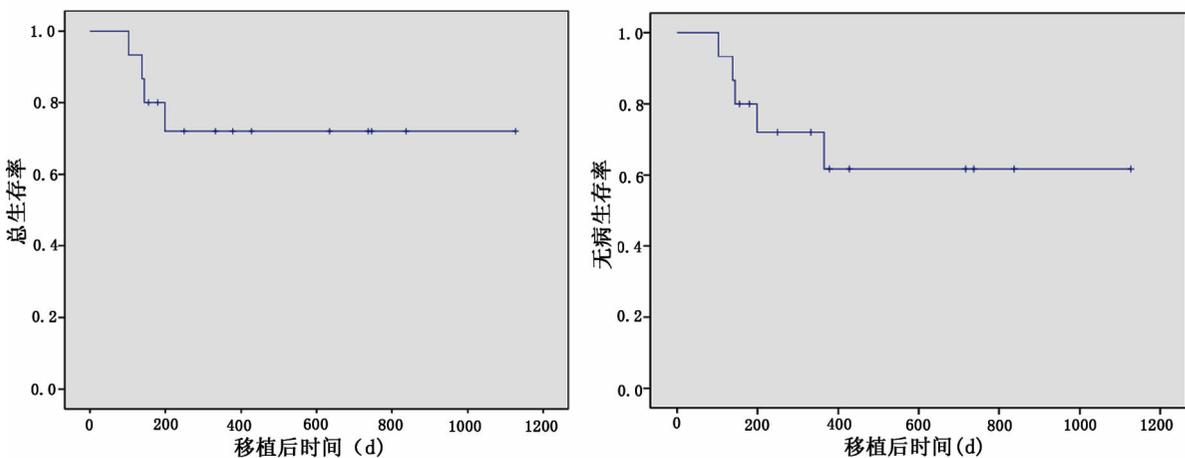


图3 单份脐血移植治疗难治复发急性白血病植入的15例患者1年总生存率及无病生存率

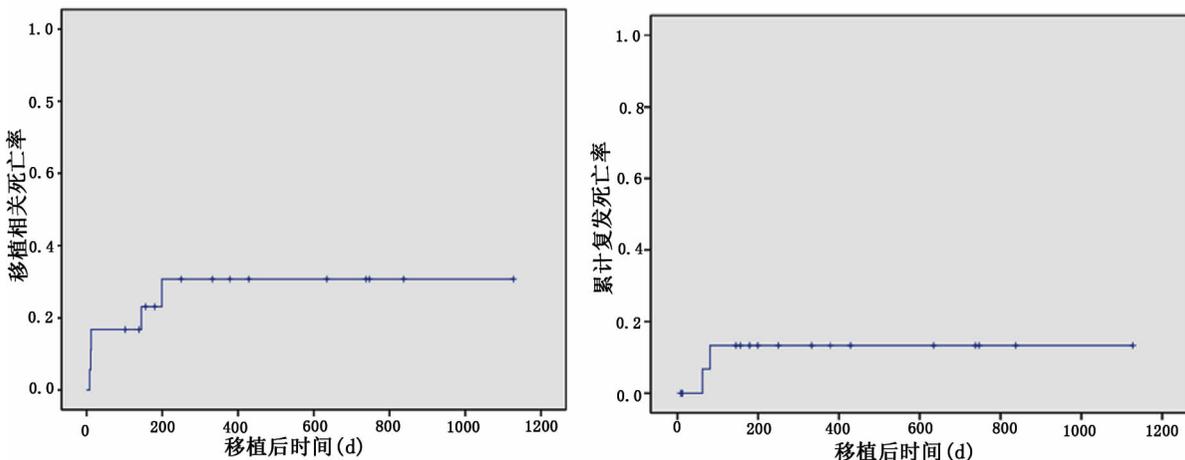


图4 单份脐血移植治疗难治复发急性白血病18例患者1年移植相关死亡率及复发死亡率

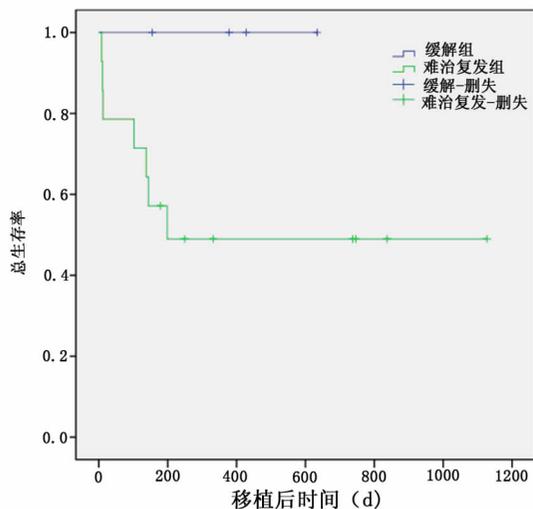


图5 移植前骨髓缓解组及未缓解组患者接受单份脐血干细胞移植治疗的1年总生存率

胞数  $> 1 \times 10^5 / \text{kg}$  (受者体重) 设定为干细胞入选的下限。此外, HLA 的配型结果也十分重要。那些 HLA 位点纯合的脐血, 在植入过程中不引入新位点, 因此较少发生排斥反应, 会更容易植入。脐血移植的预处理方案有其自身特色, 目前学者们已经对清除受者自身 T 细胞达成共识, 但对 ATG 的应用存在不同看法<sup>[3,5-7]</sup>。有学者尝试应用烷化剂, 或者回输前小剂量放疗, 或者采用塞替哌<sup>[4]</sup> 来快速清除受者体内残存的 T 细胞, 获得了良好的植入结果和较低的移植相关死亡率。本研究中多数患者移植前肿瘤负荷极高, 均接受了清髓方案预处理, 在 BUCY + FLU/TBI、TMLI + CY 的基础上, 加用患者既往曾经获得缓解的有效化疗药物, 这样个体化的预处理方案加强抗肿瘤清髓力度, 帮助脐血干细胞植入。

脐血干细胞具有强大的增生能力。患者 P2 在 +14 d 获得中性粒细胞植入, 但骨髓肿瘤细胞占 23%, 于 +19 d 停用全部免疫抑制剂, +35 d 患者骨髓达到形态学缓解, +49 d 患者骨髓达到完全脐血嵌合状态, 此后骨髓持续缓解。

复发一直是影响造血干细胞移植治疗疗效的重要因素, 对于移植前骨髓原始细胞比例极高的不缓解患者更是如此。本研究中全部 18 例患者中有 4 例 (P6, P8, P9 和 P11) 移植后复发, 复发率 22%。与未复发的患者相比, 复发的患者移植后 1 个月的 CD3+ 细胞比例明显降低, 提示复发可能与患者的免疫重建不良有关, 这几例患者预处理之前都持续应用激素治疗。关于免疫重建与复发的关系尚需更多数据支持。糖皮质激素在非脐血干细胞移植预处理中应用较为广泛, 在脐血移植的预处理过程中是

否与植入不良或者免疫重建不良相关, 尚需更多病例支持。移植后未发生 PES 的 2 例患者 (P8、P11) 复发死亡, 出现 PES 的患者仅有 2 例 (P6、P9) 复发, 经治疗后长期存活, 2 例移植后 30d 免疫功能重建低下者也未复发, 是否提示 PES 与低复发率相关还有待研究证实。

植入前综合征最早由 Takaue 在 2003 年提出, 发现在减低强度预处理的脐带血移植患者, 在中性粒细胞植入前发生了发热、皮疹以及液体滞留等表现, 类似于植入综合征。植入综合征主要诊断标准包括: ①非感染性发热,  $T > 38.3^\circ\text{C}$ ; ②皮疹面积  $> 25\%$ ; ③肺部浸润, 低氧血症。次要诊断标准包括: ①转氨酶升高 2 倍, 或者  $\text{TBIL} > 34.2 \mu\text{mol/L}$ ; ②肾功能损害; ③体重增加 2.5% 以上; ④短暂性脑功能障碍。其中符合 3 项主要标准, 或者 2 项主要标准 + 至少 1 项次要标准可以诊断。脐血移植后早期的细胞因子风暴已经被认为是 PES 的主要原因之一, 并且已经开始应用 IL-6 单克隆抗体治疗细胞因子风暴。有学者认为, 细胞因子风暴带来的毛细血管渗漏综合征 (capillary leak syndrome, CLS) 可能是发生 PES 的原因之一<sup>[8,9]</sup>。脐血移植过程中给予 G-CSF、脐血低温保存用二甲基亚砜 (DMSO) 和脐血诱导的促炎细胞因子分泌均能引起细胞因子风暴, 从而引起 CLS。CLS 是蛋白质和液体从血管系统逃逸到血管外空间, 可能是由于制备方案和使用有毒物质造成的细胞损伤, 并导致相关的细胞因子风暴。此外, 脐血中自然杀伤细胞 (NK) 的百分比远高于成人外周血<sup>[10,11]</sup>, CD56hi 细胞是 NK 细胞的一个亚群, 通过分泌 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、粒细胞-单核细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、IL-5、IL-10 和 IL-13 等细胞因子, 对其促炎作用起重要作用。本研究发现: ①发生 PES 患者 IL-6 水平升高有 2 种表现。在单纯发热皮疹的患者中 IL-6 升高表现为单峰, 24 h 后即下降, 且峰值偏低, 临床表现也比较温和, 而伴有其他脏器功能损害的患者, 血清 IL-6 水平升高持续数日, 峰值较高, 即使加用激素、IL-6 抗体, 甚至 ATG 治疗其血清 IL-6 水平也不会马上下降。这类患者临床表现极为凶险, 进展迅速, 早期即出现低氧血症、咯血, 大量腹泻、消化道出血, 浮肿、少尿等严重脏器功能损害表现。②出现全身多系统损伤表现的患者移植前骨髓肿瘤负荷偏高, 如患者 P10 除了骨髓原始细胞 91%, 还伴有全身髓外肉瘤表现, 这些患者在回输前后均出现纤溶亢进, 尿量减少等表现, 考虑为清

- thrombocytopenia[J]. *Thromb Res*,2016,141(3):11-16.
- 9 Singer M,Deutschman CS,Seymour CW,et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*,2016,315(8):801-810.
  - 10 Luca P,Jonathan Paul A,Jonathan B,et al. Understanding platelet dysfunction in sepsis[J]. *Intens Care Med*,2016,42(4):583-586.
  - 11 Venkata C,Kashyap R,Farmer JC,et al. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome[J]. *J Intensive Care*,2013,1(1):1-10.
  - 12 Crowther MA,Cook DJ,Meade MO,et al. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors[J]. *J Crit Care*,2005,20(4):348-353.
  - 13 Kahn F,Hurley S,Shannon O,et al. Platelets promote bacterial dissemination in a mouse model of streptococcal sepsis[J]. *Microbes Infect*,2013,15(10-11):669-676.
  - 14 Sharma B,Sharma M,Majumder M,et al. Thrombocytopenia in septic shock patients-a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome [J]. *Anaesth Intens Care*,2007,35(6):874-880.
  - 15 Vandijck DM,Blot SI,De Waele JJ,et al. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection[J]. *Heart Lung*,2010,39(1):21-26.
  - 16 Francesca I,Camilla T,Chiara D,et al. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities and parameters of sepsis severity[J]. *Intern Emerg Med*,2018,13(3):405-412.
  - 17 Innocenti F,Meo F,Giacomelli I,et al. Prognostic value of serial lactate levels in septic patients with and without shock[J]. *Intern Emerg Med*,2019,14(8):1321-1330.
  - 18 Levi Marcel. Platelets in Critical Illness[J]. *Semin Thromb Hemost*,2016,42(3):252-257.
  - 19 Burunsuzoglu B,Salturk C,Karakurt Z,et al. Thrombocytopenia: a risk factor of Mortality for patients with sepsis in the intensive care Unit[J]. *Turk Thorac J*,2016,17(1):7-14.
  - 20 Moreau D,Timsit JF,Vesin A,et al. Platelet count decline an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays [J]. *Chest*,2007,131(6):1735-1741.
  - 21 潘思梦,刘玉静,贺冀裕,等. 血小板相对变化度与脓毒症患者病情严重程度及预后的关系[J]. *中国临床医学*,2017,24(2):286-289.

(2019-10-15 收稿 2020-05-15 修回)

(上接第309页)

髓预处理后出现的全身血管内皮损伤,与随后出现的植入前综合征相重叠,造成严重的多脏器功能损伤。此外预处理期间出现的败血症也是不利因素之一。

本研究中顺利植活的15例患者主要以CMV血症为主要移植后并发症,GVHD表现轻微,胃肠道GVHD表现多为恶心、厌食,均未出现肝脏GVHD。

脐血干细胞具有强大的生命力,对于体重偏大的患者单份脐血干细胞移植同样可以顺利植入,获得血液学重建。移植前骨髓中原始细胞比例仍然是复发的主要影响因素。对于骨髓原始细胞比例高,伴/不伴有髓外病灶的高危难治患者,PES是移植相关死亡的重要原因,需要尽量延长预处理时间,避免溶瘤综合征与PES重叠。

#### 参考文献

- 1 Annalisa R,Myriam L,Maria PS,et al. Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using a myeloablative conditioning regimen [J]. *Haematologica*,2014,99(9):1509-1515.
- 2 褚先登,陈二玲,朱小玉,等. 非血缘脐血移植挽救治疗难治复发成人急性白血病的疗效分析[J]. *中华血液学杂志*,2018,39(2):105-109.
- 3 Zimin Sun,Huilan Liu,Chenhui Luo,et al. Better outcomes of modified myeloablative conditioning without antithymocyte globulin versus

myeloablative conditioning in cord blood transplantation for hematological malignancies: A retrospective (development) and a prospective (validation) study[J]. *Int J Cancer*,2018,143(3):699-708.

- 4 Mehta RS,Di Stasi A,Andersson BS,et al. The development of a myeloablative, reduced-toxicity, conditioning regimen for cord blood transplantation [J]. *Clinical lymphoma myeloma & leukemia*,2014,14(1):1-5.
- 5 Doris M,Ponce,Mary E,et al. In vivo T-cell depletion with myeloablative regimens on outcomes after cord blood transplantation for acute lymphoblastic leukemia in children [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2015,21(12):2173-2179.
- 6 Lindemans CA,Chiesa R,Amrolia PJ,et al. Impact of thymoglobulin prior to pediatric unrelated umbilical cord blood transplantation on immune reconstitution and clinical outcome[J]. *Blood*,2014,123(1):126-132.
- 7 Pascal L,Mohty M,Ruggeri A. Impact of rabbit ATG-containing myeloablative conditioning regimens on outcome of patients undergoing unrelated single-unit cord blood transplantation for hematological malignancies[J]. *Bone Marrow Transplant*,2015,50(1):45-50.
- 8 Lee YH,Rah WJ. Pre-engraftment syndrome: clinical significance and pathophysiology[J]. *Blood Res*,2016,51(3):152-154.
- 9 John E,Wagner Jr,Mary Eapen,et al. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers [J]. *N Engl J Med*,2014,371(18):1685-1694.
- 10 Gardiner CM,Meara AO,Reen DJ,et al. Differential cytotoxicity of cord blood and bone marrow-derived natural killer cells [J]. *Blood*,1998,91(1):207-213.
- 11 Kotlylo PK,Baenzinger JC,Yoder MC,et al. Rapid analysis of lymphocyte subsets in cord blood[J]. *Am J Clin Pathol*,1990,93(2):263-266.

(2020-05-21 收稿 2020-07-02 修回)