

小剂量骨髓联合外周血造血干细胞移植治疗 重型再生障碍性贫血 18 例临床研究

彭文 唐娜娜 王倩 肖青 唐晓琼 张红宾 王利 刘林 罗小华

重庆医科大学附属第一医院血液科,重庆 400016

摘要 目的:探讨小剂量骨髓联合外周血造血干细胞(PBSC)移植治疗重型再生障碍性贫血(SAA)的疗效及安全性。方法:纳入以小剂量骨髓(中位体积200 mL)联合PBSC移植治疗的18例SAA患者的临床资料,回顾分析其造血重建情况、移植物抗宿主病(GVHD)发生率、感染发生率及生存率等指标。结果:18例患者的中位年龄27(13~52)岁,男11例,女7例;SAA-I型15例,SAA-II型3例;单倍体相合供者15例,同胞全相合供者3例;预处理:氟达拉滨+环磷酰胺+抗人胸腺球蛋白方案2例,氟达拉滨+环磷酰胺+移植后环磷酰胺方案8例,氟达拉滨+环磷酰胺+抗人胸腺球蛋白+移植后环磷酰胺方案8例;采用环孢素或他克莫司+短疗程甲氨蝶呤联合吗替麦考酚酯预防GVHD。所有患者均获得造血重建,仅1例患者出现继发性移植物功能不良;10例(55.6%)出现总计19例次移植后感染,其中10例次为巨细胞病毒(CMV)或EB病毒(EBV)血症,6例次细菌感染;急性GVHD发生率为16.7%,其中I度1例,II度2例;慢性GVHD发生率为16.7%,均为轻度;中位随访26(2~64)个月,移植后2年总生存率为72.2%(95%CI:51.4~93.0)。5例患者死亡,4例死于肺部感染,1例死于颅内感染。结论:采用小剂量骨髓联合PBSC是SAA患者进行造血干细胞移植的有效且可行的移植物选择策略。

关键词 小剂量骨髓;外周造血干细胞;异基因造血干细胞移植;重型再生障碍性贫血

中图分类号 R556.5

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20240307

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with low-dose bone marrow and PBSCs in 18 patients with severe aplastic anemia

PENG Wen, TANG Na-na, WANG Qian, XIAO Qing, TANG Xiao-qiong, ZHANG Hong-bin, WANG Li, LIU Lin, LUO Xiao-hua. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: LUO Xiao-hua, E-mail: xiaohua-luo@163.com

Abstract Objective: We analyzed the outcome of patients with severe aplastic anemia (SAA) undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation who received both low-dose bone marrow and peripheral blood stem cells (PBSC), and assessed the efficacy and safety of this stem cell source. Methods: In this retrospective cohort study, we included patients with newly diagnosed SAA who received hematopoietic stem cell transplantation with low-dose bone marrow (median 200 mL, range 80-280 mL) and PBSC. The analysis focused on their hematopoietic reconstruction, incidence of graft-versus-host disease (GVHD), occurrence of infections, overall survival rate, and other relevant indicators. Results: The median age of the 18 patients was 27 years (range, 13-52). There were 11 males and 11 females. There were 15 cases of severe aplastic anemia type I (SAA-I) and 3 cases of type II (SAA-II). There were 15 cases of haploidentical donors and 3 cases of matched sibling donors. The conditioning regimen consisted of the following: Fludarabine/cyclophosphamide/anti thymocyte globulin regimen ($n = 2$), Fludarabine/cyclophosphamide and post-transplant cyclophosphamide regimen ($n = 8$), Fludarabine/cyclophosphamide/anti thymocyte globulin and post-transplant cyclophosphamide regimen ($n = 8$). Cyclosporine or tacrolimus in combination with methotrexate and mycophenolate mofetil was used to GVHD prophylaxis. All patients achieved durable engraftment, but one patient experienced secondary poor graft function. A total of 10 (55.6%) individual patients experienced infections after transplant. Of a total of 19 documented infection events, 10 were attributed to CMV or EBV reactivation, and 6 to bacterial infections. The incidence of acute GVHD was 16.7%, including one case of grade I and two cases of grade II, and that of mild chronic GVHD was 16.7%. The two-year overall survival rate was 72.2% (95% CI: 51.4-93.0). The mortality of 5 patients was attributed to infectious complications, including 4 cases of pulmonary infections and one case of intracranial infection. Conclusion: The combination of low-dose bone marrow and peripheral blood appears to be a potentially effective and feasible graft source for hematopoietic stem cell transplantation in SAA patients.

Key words Low-dose bone marrow; Peripheral blood stem cells; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Severe aplastic anemia

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是根治重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)最有效的方法之一。骨髓被证明是SAA患者进行造血干细胞移植的首选干细胞来源^[1],原因在于其对所有年龄组患者具有生存优势和较低的移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)风险。然而,近30年来选择外周血造血干细胞(peripheral blood hematopoietic stem cell, PBSC)进行allo-HSCT逐渐增多^[2],很大的原因是采集骨髓为有创的侵入性操作。最近的欧洲血液和骨髓移植协会(European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT)年度造血干细胞移植报告^[3]显示:2021年欧洲所有进行allo-HSCT的SAA患者中,53.8%(387/719)的供者选择骨髓作为移植物来源,43.5%(313/719)的供者选择PBSC作为移植物来源;来自中国血液和骨髓移植登记组(Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group, CBMTRG)报告^[4]2020~2021年所有进行allo-HSCT的SAA患者中,31.7%(910/2 869)的供者选择PBSC作为移植物来源,44.3%(1 271/2 869)的供者选择骨髓联合PBSC作为移植物来源。我国采用骨髓及PBSC的混合移植以结合二者优势的方式目前已获得了较高的生存率和生活质量,但这种联合需要采集供体大剂量(约1000 mL)骨髓^[5]而缺乏供者依从性。本研究实施采集小剂量骨髓联合PBSC混合移植的方式,获得了良好的临床效果。

资料与方法

1. 一般资料:选取2018年7月-2023年3月在重庆医科大学附属第一医院血液科以小剂量骨髓联合PBSC移植治疗的SAA患者18例,对其临床资料进行回顾性分析。纳入标准:符合SAA诊断,采用Camitta标准^[6]:①骨髓衰竭:骨髓细胞增生程度<正常的25%,如 \geq 正常的25%但<50%,则残存的造血细胞应<30%;②血常规需具备下述至少2条:中性粒细胞绝对计数< $0.5 \times 10^9/L$,血小板(PLT)< $20 \times 10^9/L$,网织红细胞绝对值< $20 \times 10^9/L$ 。SAA-I型定义为初诊时即达到SAA诊断标准者,SAA-II型定义为由非重型再生障碍性贫血(non-severe aplastic anemia, NSAA)进展达到SAA标准者^[7]。排除标准:患有先天性造血功能衰竭症、肿瘤、其他血液病或自身免疫性疾病者。本研究经医院伦理委员会批准[批号:2023年科研伦理(K2023-

272)]。

2. 供者情况:供者类型包括单倍体供者(haploidentical donor, HID)15例,同胞全相合供者(matched sibling donor, MSD)3例;15例HID均为亲缘供者,供受者位点6/12~11/12相合。供受者ABO血型相合移植13例,血型不相合5例。所有供者动员前检查丙型肝炎病毒、梅毒螺旋体及人免疫缺陷病毒均阴性,巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、微小病毒B19、水痘带状疱疹病毒及单纯疱疹病毒DNA检测均阴性,各脏器功能未见异常。

3. GVHD预防方案:主要采用以氟达拉滨(fludarabine, Flu)和环磷酰胺(cyclophosphamide, Cy)为经典的经典或改良预处理方案,联合或不联合抗人胸腺免疫球蛋白(anti-thymocyte globulin, ATG)。2例患者采用Flu/Cy/ATG方案,具体:Flu $30 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 5 \text{ d}$;Cy $60 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 2 \text{ d}$;ATG $10 \text{ mg}/\text{kg}$,分3 d用(-4~-2d)。8例患者采用Flu/Cy/ATG联合移植后环磷酰胺(post-transplant cyclophosphamide, PTCY)方案,具体:Flu $30 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 6 \text{ d}$;Cy $15 \sim 20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 6 \text{ d}$;ATG $5 \text{ mg}/\text{kg}$,分3 d用(-4~-2d);allo-HSCT后+3、+4 d给予Cy $40 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ (PTCY)强化GVHD预防。8例患者采用Flu/Cy联合PTCY方案,具体:Flu $30 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 6 \text{ d}$;Cy $15 \sim 20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 6 \text{ d}$;allo-HSCT后+3、+4 d给予Cy $50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ (PTCY)强化GVHD预防。所有患者均采用环孢素或他克莫司+短疗程甲氨蝶呤联合吗替麦考酚酯预防GVHD。

4. 造血干细胞回输:所有移植供体均连续6 d给予皮下注射粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) $5 \sim 10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 以动员造血干细胞,动员第5天首先采集小剂量骨髓(中位体积为200 mL),再通过血细胞分离器采集PBSC,动员第6天不采集骨髓,仅采集PBSC。采集后的骨髓及PBSC悬液分别按受者体重计算有核细胞计数和CD34⁺细胞计数,移植物在采集当天不经过其他处理直接输注到患者体内。

5. 感染预防及支持治疗:所有患者均在移植前进入百级层流病房住院,并预防性使用抗生素:左氧氟沙星、制霉菌片、复方磺胺甲恶唑,口服阿昔洛韦预防感染,静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)和米卡芬净强化感染预防;如移植过程中发现感染应及时予以相应治疗。使用美司钠预防出血性膀胱炎,水化、碱化预防肾脏毒性,前列

地尔、低分子肝素预防肝门静脉闭塞综合征。从造血干细胞输注后到供体植入期间,16例患者接受G-CSF联合重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)促进造血重建,2例患者仅接受rhTPO促进造血重建。所有患者在造血干细胞回输后,每周1~2次采用实时定量PCR监测CMV和EBV-DNA拷贝数。连续2次血液标本测定CMV-DNA >500拷贝/mL被认为是CMV血症并进行抗病毒治疗,直至巨细胞病毒血症检测阴性,且无任何器官受累证据。

6. 疗效评价:移植后定期进行血常规检测、骨髓细胞形态学分析。以脱氧核糖核酸短串联重复序列(short tandem repeat, STR)为检测植入的指标,供者细胞比例 >95%判定为完全嵌合。对于血型不合移植的患者进行ABO血型检测,随访血型转换情况。评价植入率、GVHD发生率、移植相关并发症的发生率、总生存(overall survival, OS)、无失败生存(failure-free survival, FFS)、移植相关死亡率(transplant-related mortality, TRM)等指标。粒细胞重建时间定义为连续3d外周血中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 的第1天。PLT重建时间定义为连续7d无输血支持下外周血 $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ 的第1天。移植物功能不良(poor graft function, PGF)定义为造血干细胞移植后供者完全嵌合状态下造血恢复延迟或恢复不完全,移植28d以后出现两系或三系细胞计数未达到植活标准并持续2周以上,并排除严重移植物抗宿主病、复发、感染及药物等原因。完全缓解(complete response, CR)定义为血红蛋白(Hb) >100 g/L、ANC > $1.0 \times 10^9/L$ 、PLT > $100 \times 10^9/L$,且没有克隆进化的证据。急慢性GVHD的诊断和分级采用EBMT-NIH-CIBMTR的专家共识标准判定^[8]。OS定义为从移植到任何原因死亡或到最后1次随访的时间。FFS定义为从移植到失败事件(原发或继发植入失败、死亡等)发生的时间。

7. 随访:随访资料来自门诊/住院病历及电话随访。所有患者在接受allo-HSCT后开始随访,中位随访时间为26个月,所有未发生死亡的患者至少随访6个月。随访截止日期为2023年9月23日。

8. 统计学分析:采用SPSS 26.0(R26.0.0)统计学软件,计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以中位数M(P25, P75)表示,进行正态分布检验及齐性检验分析。生存率统计采用Kaplan-Meier

生存曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 临床特征:本研究纳入的18例移植患者中位年龄为27(13~52)岁,其中男11例,女7例,见表1。移植前疾病类型为SAA-I型15例,均未行免疫抑制治疗(immunosuppressive therapy, IST),诊断至移植中位时间为25(13~54)d;SAA-II型3例,其中2例经环孢素联合泼尼松治疗有反应,但在后期维持治疗过程中丧失治疗反应并进展为SAA;1例采用艾曲泊帕、复方皂矾丸等治疗,缺乏治疗反应并迅速进展为输血依赖。15例(83.3%)患者为单倍体相合移植,3例(16.7%)为同胞全相合移植。所有患者均采用小剂量骨髓[200(80~280)mL]联合PBSC移植,见表2,输注的骨髓有核细胞为 $0.84(0.55 \sim 0.96) \times 10^8/kg$ 、总有核细胞为 $16.1(14.52 \sim 19.54) \times 10^8/kg$,输注的骨髓CD34⁺细胞为 $0.36(0.12 \sim 0.48) \times 10^6/kg$ 、总CD34⁺细胞为 $8.64(3.97 \sim 11.57) \times 10^6/kg$ 。

表1 18例SAA患者的一般情况及移植特征($n=18$)

项目	数据
年龄[例(%)]	
<18岁	1(5.6)
18~30岁	12(66.7)
31~40岁	2(11.1)
>40岁	3(16.7)
男性[例(%)]	11(61.1)
疾病类型[例(%)]	
SAA-I型	15(83.3)
SAA-II型	3(16.7)
供受者HLA匹配[例(%)]	
单倍体相合	15(83.3)
同胞全相合	3(16.7)
供受者ABO血型匹配[例(%)]	
匹配	13(72.2)
不匹配	5(27.8)
供受者亲缘关系[例(%)]	
父母/子女供体	11(61.1)
兄弟姐妹供体	7(38.9)
输注间充质干细胞	2(11.1)
预处理方案[例(%)]	
Flu + Cy + PTCY	8(44.4)
Flu + Cy + ATG + PTCY	8(44.4)
Flu + Cy + ATG	2(11.1)

注:HLA为人类白细胞抗原

表2 移植植物组成情况[M(P25,P75)]

项目	BM-NC/PB-MNC ($\times 10^8/\text{kg}$)	CD34 ⁺ cell ($\times 10^6/\text{kg}$)
BM	0.84(0.55,0.96)	0.36(0.12,0.48)
PB	15.49(13.73,18.71)	8.22(3.54,11.18)
总计	16.11(14.52,19.54)	8.65(3.97,11.57)

注:BM为骨髓采集物;PB为外周血采集物;MNC为单个核细胞;NC为有核细胞

2. 造血重建:所有患者造血干细胞移植后+28 d接受 STR 检查均为完全嵌合(STR > 95%)。中性粒细胞重建的中位时间为16(13~23)d,PLT重建的中位时间为13(9~41)d。5例血型不合移植的患者在随访过程中均实现血型转换。2例主侧血型不合(均为A供O)的患者在移植后1年随访时血型完全转换。3例次侧血型不合(分别为O供A、O供B、A供AB)的患者中2例在移植后8个月随访时达到完全血型转换,1例在移植后83 d死于CMV肺炎合并曲霉菌感染,该患者末次血型检测提示血型部分转换(A供AB,A端4+、B端双群)。所有患者均未出现植入失败。1例患者出现继发性移植植物功能不良,见表3,造血重建后再次出现持续血细胞减少:ANC < $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 、PLT < $20 \times 10^9/\text{L}$ 、Hb < 70 g/L且需要输血支持治疗,复查STR > 95%,最终该患者死于严重的颅内感染。所有患者移植后中位输注悬浮红细胞3(2~17)IU、PLT 4(1~11)IU。依据血常规的随访情况,移植后6个月及1年,所有存活患者,均处于CR状态。

3. 移植植物抗宿主病:造血干细胞移植后100 d内aGVHD的累积发生率为16.7%(3/18),其中I度1例、II度2例,所有患者均未出现III~IV度aGVHD,见表3。1例患者aGVHD表现为皮疹I度,予以甲泼尼龙处理后皮疹有所好转,但该患者因合并严重肺部CMV及曲霉菌感染而死亡。2例患者aGVHD表现为皮肤斑丘疹II度,积极予甲泼尼龙联合他克莫司处理2个月后好转。cGVHD发生率为16.7%(3/18),3例患者均为轻度cGVHD,其中1例为眼部慢性GVHD,予以口服甲泼尼龙及对症治疗好转;1例表现为皮肤色素脱失合并口腔溃疡,予以他克莫司联合芦可替尼治疗后病情逐渐改善;1例为局限性皮疹后转变为色素脱失,给予他克莫司治疗后好转。13例存活患者末次随访时均未再使用免疫抑制药物,体能状态均恢复并已经回归正常学习或工作。

4. 造血干细胞移植后感染:10(55.6%)例患者

表3 造血干细胞移植后造血重建、急性GVHD、感染和生存情况(n=18)

结果	数据
PGF[例(%)]	1(5.6)
原发性PGF	0
继发性PGF	1(5.6)
急性GVHD[例(%)]	3(16.7)
I级	1(5.6)
II级	2(11.1)
慢性GVHD[例(%)]	3(16.7)
发生感染人数[例(%)]	10(55.6)
感染例次(例)	19
严重感染例次(例)	5
病原类型[例(%)]	
细菌	6(33.3)
病毒	10(55.6)
真菌	3(16.7)
感染部位[例(%)]	
肺部	6(33.3)
中枢神经系统	1(5.6)
血流感染	5(27.8)
CMV病毒再激活[例(%)]	7(38.9)
CMV肺炎	2(11.1)
EBV病毒再激活[例(%)]	3(16.7)
EBV相关淋巴细胞增殖性疾病	1(5.6)
死亡原因[例(%)]	5(27.8)
肺部感染	4(22.2)
颅内感染	1(5.6)
总生存率[例(%)]	13(72.2)

注:GVHD为移植植物抗宿主病;PGF为移植植物功能不良

在移植后出现总计19例次感染,见表3,其中10例次为CMV及EBV病毒血症,6例次为细菌感染。7例患者出现CMV血症,中位时间为移植后51(27~122)d,采用膦甲酸钠抢先治疗后3例患者CMV-DNA在中位治疗13d后转阴。1例患者因疗效不佳调整为膦甲酸钠联合更昔洛韦治疗,在治疗105d后CMV-DNA转阴。1例患者经膦甲酸钠治疗后CMV病毒载量逐渐下降,但患者因合并EBV相关淋巴细胞增殖性疾病(EBV-related post-transplant lymphoproliferative disease, EBV-PTLD)和严重肺部感染而死亡。2例进展为CMV肺炎,其中1例给予膦甲酸钠、大剂量甲泼尼龙及IVIG治疗,另1例给予膦甲酸钠联合莱特莫韦治疗效果均不佳,2例患者分别死于CMV肺炎和CMV肺炎和/或合并肺部曲霉菌感染。3例患者出现EBV-DNA血症,其中2例在使用利妥昔单抗(CD20单抗)治疗后病毒转阴。1例在移植后1个月出现EBV-DNA阳性,予以

IVIG 和抗病毒治疗后病毒定量仍增高,进而出现双侧颈后淋巴结肿大,完善 CT 示双侧肺门、纵膈及双侧腋窝均多发淋巴结肿大,考虑进展为 EBV-PTLD。病程中该患者反复高热,予以利妥昔单抗、IVIG 及地塞米松等治疗仍无效,最终患者死于重症肺炎。随访过程中共有 5 例患者因严重感染导致死亡,包括 EBV-PTLD 合并严重肺部细菌感染 1 例、CMV 肺炎 1 例、CMV 肺炎合并肺部曲霉菌感染 1 例、双肺弥漫性细菌感染 1 例、颅内真菌感染 1 例。

5. 移植相关其他并发症:患者移植后出血性膀胱炎发生率为 11.1% (2/18), 2 例患者分别为 I 度(镜下血尿)和 II 度(肉眼血尿)。1 例患者出现移植后血栓性微血管病,在积极控制感染、调整免疫抑制药物以及利妥昔单抗的治疗后病情逐渐好转,3 个月后 PLT 成功恢复,至随访截止时该患者已停药并恢复正常造血。

6. 生存分析:患者中位随访期 26 (5 ~ 40) 个月。截止随访,18 例患者中 5 例死亡,中位死亡时间为移植后 72 (61 ~ 167) d, 13 例患者在中位随访 938 (193 ~ 1907) d 后存活,所有存活患者随访过程中均保持血常规正常并脱离输血。患者 TRM 为 27.8%, 感染是死亡唯一的原因,累计 2 年 OS、FFS 均为 72.2% (95% CI: 51.4 ~ 93.0), 见图 1。

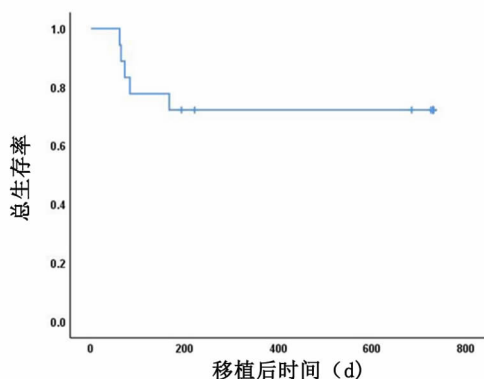


图 1 18 例 SAA 患者造血干细胞移植后总生存曲线

讨论

基于与全相合造血干细胞移植 (matched related donor-hematopoietic stem cell transplantation, MRD-HSCT) 相似的 OS 和 FFS, 单倍体造血干细胞移植 (haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, Haplo-HSCT) 已被我国专家共识列为 SAA 患者的一线治疗方案^[9~11]。严重感染和 GVHD 是影响 SAA 患者造血干细胞移植后生存率和生存质量的主要并发症^[5], 进一步提高移植后 SAA 患者的疗

效需要更优的策略来降低感染和 GVHD 的发生率。

SAA 患者首先推荐的移植物来源是骨髓, 但 2022 年 CBMTRG 的报告^[4] 显示: 国内造血干细胞来源主要为 G-CSF 动员的 PBSC 或者骨髓和 PBSC 的混合物。欧美国家基于骨髓在各个年龄组的生存优势和低 GVHD 风险选择其作为唯一的移植物来源^[1]。一项 2023 年美国单臂 2 期临床试验^[12] 显示, 一线单倍体相合骨髓移植的 OS 率为 92% (95% CI: 83 ~ 100)。部分移植中心采用 PBSC 移植, 可能是 PBSC 更易获取以及供者接受度高, PBSC 移植所获得的生存率也可达 80%, 但 II ~ IV 度 aGVHD > 30%, cGVHD 发生率也较高^[13~15]。本文采用小剂量骨髓联合 PBSC 移植的方式, 相较于大剂量的骨髓采集, 减少了供者的痛苦并增加骨髓采集依从性。结果表明, 小剂量骨髓联合 PBSC 对 SAA 患者有较好的疗效, 包括稳定的植入、低 GVHD 发生率和较好的生存率。对于缺乏人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 相合供者的 SAA 患者, 联合或不联合艾曲泊帕的免疫抑制治疗缓解率均超过 80%, 但存在复发和克隆进化风险^[16,17]。以 G-CSF 动员的大剂量骨髓 (约 1 000 mL) 联合 PBSC 作为初诊 SAA 治疗方案的报道显示^[18,19]: OS 超过 85%、II ~ IV 度 aGVHD 和 cGVHD 发生率约在 20% 和 10%。本移植方案 GVHD 风险较低, 有可接受的生存率和较好的生活质量, 没有复发和克隆进化风险, 但仍需进一步优化来提高生存率。

相较于 MRD-HSCT, Haplo-HSCT 存在 GVHD 发生率高的缺点。2017 年 Xu 等^[9] 基于登记的 SAA 移植结果发现 Haplo-HSCT 后 II ~ IV 级 aGVHD 和 3 年 cGVHD 的累积发生率均明显高于 MRD-HSCT 的患者, 且 Haplo-HSCT 是与 III ~ IV 级 aGVHD 相关的唯一独立危险因素。因此, 单倍体相合供体造血干细胞移植增加非恶性血液疾病患者治疗可能性的同时, 也需要尽可能减少 GVHD 的发生。EBMT-SAAWP 的一项荟萃分析显示: 2010 ~ 2019 年 SAA 患者单倍体移植后 II ~ IV 级 aGVHD 的总体发生率为 26.6% (95% CI: 23.0 ~ 30.1), cGVHD 发生率为 25.0% (95% CI: 18.9 ~ 31.1)^[20]。本研究中, 患者 II-IV 级 aGVHD 发生率为 11.1%、cGVHD 发生率为 16.7%, 未发生 III ~ IV 级 aGVHD 或中/重度 cGVHD, 表明少量骨髓联合 PBSC 共输注移植后发生 GVHD 风险可能较低。由于不同造血干细胞来源的独特 CD34⁺ 细胞数量、不同的自然杀伤细胞和 T 细胞亚型, 以及可能的其他细胞及细胞外成分, 少

量骨髓联合 PBSC 共输注时,可能通过影响 T 细胞的表型漂移、Treg 细胞和骨髓其他成分共同作用等减少 GVHD 的发生。另一方面,这也可能部分得益于其中一些患者采用了移植后 PTCY 预防 GVHD 的有效策略^[21, 22]。

移植后感染是影响 SAA 患者造血干细胞移植后疗效的重要并发症和主要死亡原因^[5]。预处理方案、铁过载以及移植前感染等均是移植后患者感染发生的重要危险因素^[23-25]。PTCY 可以使淋巴细胞重建减慢并增加 MRD-HSCT 和 Haplo-HSCT 中感染 CMV 的风险,超过 60% 的 SAA 患者在 PTCY-单倍体造血干细胞移植后发生 CMV 再激活^[26, 27]。本研究中 88.9% 的患者采用了 PTCY 方案,7 例患者发生 CMV 再激活,2 例发展为 CMV 肺炎并导致患者死亡。本研究患者包含 2 例移植前 IST 失败并大量输血的患者,其中 1 例移植后发生严重感染而死亡。同时,本研究中 4 例发生活动性感染患者因病情需要进行挽救性移植,其中 2 例移植后感染逐渐控制并获得长期生存,2 例移植后活动性感染加重而死亡。未来研究需要在移植过程中采取更合适的组合方案以保护宿主免疫微环境,同时促进免疫亚群重建。对于移植前输血较多的患者进行祛铁治疗,积极治疗移植前感染^[28]以及采用更加强有力的预防和治疗病毒和真菌感染的措施可能降低感染相关死亡的发生。

参考文献

- Bacigalupo A, Socie G, Schrezenmeier H, et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia; survival advantage for bone marrow in all age groups[J]. *Haematologica*, 2012, 97(8): 1142-1148.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(7): 1651-1664.
- Passweg JR, Baldomero H, Ciceri F, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023, 58(6): 647-658.
- Xu LP, Lu DP, Wu DP, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity in China 2020-2021 during the SARS-CoV-2 pandemic: a report from the Chinese blood and marrow transplantation registry group [J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(2): 136. e1-136. e7.
- Xu LP, Xu ZL, Wang SQ, et al. Long-term follow-up of haploidentical transplantation in relapsed/refractory severe aplastic anemia: a multi-center prospective study[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2022, 67(9): 963-970.
- 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(11): 881-888.
- Liu H, Zheng X, Zhang C, et al. Outcomes of haploidentical bone marrow transplantation in patients with severe aplastic anemia-II that progressed from non-severe acquired aplastic anemia [J]. *Front Med*, 2021, 15(5): 718-727.
- Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR task force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(11): 1401-1415.
- Xu LP, Jin S, Wang SQ, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 25.
- Xu ZL, Xu LP, Wu DP, et al. Comparable long-term outcomes between upfront haploidentical and identical sibling donor transplant in aplastic anemia: a national registry-based study[J]. *Haematologica*, 2022, 107(12): 2918-2927.
- Zhang XH, Chen J, Han MZ, et al. The consensus from The Chinese Society of Hematology on indications conditioning regimens and donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 2021 update[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 145.
- DeZern A, Zahurak ML, Symons HJ, et al. Alternative donor BMT with post-transplant cyclophosphamide as initial therapy for acquired severe aplastic anemia[J]. *Blood*, 2023, 141(25): 3031-3038.
- Yoo JW, Kim S, Lee JW, et al. High failure-free survival after unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation in pediatric severe aplastic anemia[J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28(2): 103 e1-103 e8.
- Lu Y, Sun RJ, Zhao YL, et al. Unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation achieved outcomes comparable with matched unrelated donor transplantation in young acquired severe aplastic anemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(9): 1881-1887.
- 张樱, 张桂新, 庞爱明, 等. 单倍体造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血 76 例疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(3): 202-210.
- Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al. Eltrombopag added to immunosuppression in severe aplastic anemia[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(1): 11-23.
- Geng C, Liu X, Chen M, et al. Comparison of frontline treatment with intensive immunosuppression therapy and HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for young patients with severe aplastic anemia - A meta analysis[J]. *Leuk Res*, 2020, 88: 106266.
- Li Y, Lu X, Wang N, et al. Comparisons of modified post-transplantation cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating Factor/Antithymocyte globulin regimens for haploidentical stem cell transplantation in patients with aplastic anemia[J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28(7): 396. e1-396. e9.
- Wu L, Zhou M, Li Y, et al. Prospective study of a modified post-transplantation cyclophosphamide regimen for severe aplastic anemia patients with HLA-Haploidentical transplantation[J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(7): 463. e1-463. e7.

- diaphragm function and increases oxidative stress but does not aggravate diaphragmatic atrophy in mechanically ventilated rats [J]. *Anesthesiology*, 2018, 128(4):784-795.
- 17 FitzMaurice TS, McCann C, Nazareth DS, et al. Characterisation of hemidiaphragm dysfunction using dynamic chest radiography: A pilot study [J]. *ERJ Open Res*, 2022, 8(1):00343-2021.
- 18 Haaksma ME, Smit JM, Boussuges A, et al. Expert consensus on diaphragm ultrasonography in the critically ill (exodus): A delphi consensus statement on the measurement of diaphragm ultrasound-derived parameters in a critical care setting [J]. *Crit Care*, 2022, 26(1):99.
- 19 Ma J, Zhang H, Pang X, et al. Diaphragmatic ultrasonography as a predictor of respiratory muscle fatigue in myasthenia gravis [J]. *Muscle Nerve*, 2024, 69(2):199-205.
- 20 Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, et al. Critical illness-associated diaphragm weakness [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(10):1441-1452.
- 21 AbuNurah HY, Russell DW, Lowman JD. The validity of surface emg of extra-diaphragmatic muscles in assessing respiratory responses during mechanical ventilation: A systematic review [J]. *Pulmonology*, 2020, 26(6):378-385.
- 22 Schepens T, Fard S, Goligher EC. Assessing diaphragmatic function [J]. *Respir Care*, 2020, 65(6):807-819.
- 23 Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, et al. Ers statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(6):1801214.
- 24 师华华, 刘天瑜, 张彦峰, 等. 重症超声联合中心静脉血氧饱和度可指导脓毒症休克患者液体复苏治疗 [J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(5):401-403.
- 25 李新宇. 严重脓毒症液体复苏治疗策略 [J]. *内科急危重症杂志*, 2012, 18(3):141-144.
- 26 Grassi A, Ferlicca D, Lupieri E, et al. Assisted mechanical ventilation promotes recovery of diaphragmatic thickness in critically ill patients: A prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):85.
- 27 Supinski GS, Morris PE, Dhar S, et al. Diaphragm dysfunction in critical illness [J]. *Chest*, 2018, 153(4):1040-1051.
- 28 Dong Z, Liu Y, Gai Y, et al. Early rehabilitation relieves diaphragm dysfunction induced by prolonged mechanical ventilation: A randomised control study [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1):106.
- 29 Dres M, de Abreu MG, Merdji H, et al. Randomized clinical study of temporary transvenous phrenic nerve stimulation in difficult-to-wean patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(10):1169-1178.
- 30 刘自双, 刘芳芳, 陈珊珊, 等. 全肠外营养加丙氨酰谷氨酰胺治疗重症肺炎并肠道功能衰竭患者的疗效 [J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(5):395-397.
- 31 Troesch B, Eggersdorfer M, Laviano A, et al. Expert opinion on benefits of long-chain omega-3 fatty acids (dha and epa) in aging and clinical nutrition [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9):2555.

(2024-02-01 收稿 2024-04-03 修回)

(上接第 234 页)

- 20 ElGohary G, El Fakih R, de Latour R, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(10):1906-1917.
- 21 Brodsky RA, Jones RJ, Fuchs EJ, et al. Haploidentical BMT for severe aplastic anemia with intensive GVHD prophylaxis including posttransplant cyclophosphamide [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(8):1770-1779.
- 22 Li Y, Wang N, Zhang X, et al. Post-transplantation cyclophosphamide as GVHD prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: recent advances and modification [J]. *Blood Rev*, 2023, 62:101078.
- 23 Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, et al. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis [J]. *Blood*, 2021, 137:3291-3305.
- 24 Zhao C, Bartock M, Jia B, et al. Post-transplant cyclophosphamide alters immune signatures and leads to impaired T cell reconstitution in allogeneic hematopoietic stem cell transplant [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):64.
- 25 Zhang X, Shi Y, Huang Y, et al. Serum ferritin is a different predictor from transfusion history for allogeneic transplantation outcome in patients with severe aplastic anemia [J]. *Hematology*, 2017, 23(5):291-298.
- 26 Arcuri LJ, Nabhan SK, Cunha R, et al. Impact of CD34 cell dose and conditioning regimen on outcomes after haploidentical donor hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for Relapsed/Refractory severe aplastic anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(12):2311-2317.
- 27 付安蝶, 吴佳颖, 朱晓健, 等. 不同供体异基因造血干细胞移植一线治疗 56 例极重型再生障碍性贫血的疗效及安全性观察 [J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(5):378-382.
- 28 Xu S, Wu L, Zhang Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of severe aplastic anemia patients with infection: a single-center retrospective study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(12):2532-2539.

(2024-02-26 收稿 2024-04-02 修回)