

# 霉酚酸酯和环孢素 A 及甲氨喋呤三联预防异基因造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病

牛小青<sup>1</sup> 鹿全意<sup>1</sup> 郭勇<sup>1</sup> 蔡玉贤<sup>1</sup> 张鹏<sup>1</sup>

[关键词] 移植;移植物抗宿主病;免疫抑制剂

[中图分类号] R617 [文献标志码] B [文章编号] 1004-2806(2006)01-0047-02

目前移植物抗宿主病 (GVHD) 仍是异基因造血干细胞移植后的一个严重并发症, 其中急性移植物抗宿主病 (aGVHD) 的发生更是影响着移植的成败, 随着 HLA 不全相合及无关供体的广泛应用, aGVHD 的发生率也随之升高<sup>[1]</sup>。近年来陆续报道采用霉酚酸酯 (MMF)、环孢素 A (CsA)、甲氨喋呤 (MTX) 三联方案预防 aGVHD, 现将我们采用此三联方案的结果报告如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

对 2002 年 12 月 ~ 2004 年 12 月我院 17 例血液病患者进行了异基因造血干细胞移植。其中男 10 例, 女 7 例, 中位年龄 27 (14 ~ 42) 岁。急性白血病 6 例, 慢性粒细胞白血病 6 例, 阵发性睡眠性血红蛋白尿 1 例, 系统性红斑狼疮 1 例, 非霍奇金淋巴瘤 1 例, 骨髓异常增生综合征 (MDS) - RAEB 2 例。

### 1.2 供体情况和干细胞动员及采集

同胞 HLA 全相合供体 10 例, HLA 5/6 位点相合供体 2 例 (为母子间移植), HLA 半相合供体 4 例 (为同胞、父女、母子间移植), 非血缘供体 1 例。供体动员采用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 或加粒单细胞集落刺激因子 (GM-CSF)  $5 \sim 10 \text{ ug} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 连续皮下注射 5 d, 于动员第 4、5 天应用 SPEC-TRA (COBE 公司) 血细胞分离机进行 PBSC 采集, 连续 2 次, 12 例另采集骨髓  $200 \sim 400 \text{ ml}$ 。输入 CD34<sup>+</sup> 细胞中位数为  $4.02 \times 10^6 / \text{kg}$  [ $(1.72 \sim 10.43) \times 10^6 / \text{kg}$ ]。

### 1.3 GVHD 预防

17 例患者均采用 MMF 加 CsA 加短程 MTX 方案, MMF 每次 1 g, 每日 2 次口服,  $0 \sim +28 \text{ d}$ ; CsA  $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 24 h 持续静脉滴注, -1 d 开始 (HLA 不相合时 -7 d 开始), 移植后第 2 周左右改为口服,  $4 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , +60 d 起每周减量 5%, 4 ~ 6 个月停药; MTX  $20 \text{ mg} (+1 \text{ d})$ ,  $10 \text{ mg} (+3, +6 \text{ 和 } +11 \text{ d})$ 。GVHD 评判参考文献

<sup>1</sup>厦门大学医学院附属中山医院血液科 (福建厦门, 361004)

[2]。

## 1.4 植入证据检测

采用染色体方法及 STR-PCR 方法检测。

## 2 结果

### 2.1 造血功能重建

所有患者均顺利造血重建, 中性粒细胞恢复到  $0.5 \times 10^9 / \text{L}$  及血小板恢复到  $20 \times 10^9 / \text{L}$  的中位时间分别为 +11 (+11 ~ +21) d 及 +12 (+11 ~ +30) d, +100 d 左右经检测均为 100% 供者型。

### 2.2 aGVHD 发生情况

aGVHD 的发生情况: 7 例 (41.2%) 发生 aGVHD, 其中 2 例 (11.8%, 1 例为 5/6 位点相合移植, 1 例为半相合移植) 度, 表现为头颈部皮疹; 3 例 (17.7%, 均为半相合移植) 度, 表现为头、颈、胸部皮疹及腹泻; 2 例 (11.8%, 1 例为同胞 HLA 全相合移植的患者, 1 例为非血缘间移植患者) ~ 度, 表现为全身皮疹伴水疱形成、腹泻、血便、胆红素明显增高、血小板减少。在 10 例同胞间 HLA 全相合移植中只有 1 例发生 aGVHD, 占 10%, 6 例 HLA 不相合移植中 5 例发生 aGVHD, 占 82.7%。7 例患者经用甲泼尼龙及抗 CD25 单抗治疗后均得到控制。

### 2.3 cGVHD 发生情况

11 例移植后超过 6 个月, 均发生慢性 GVHD (cGVHD), 局限型 9 例, 其中 8 例无 aGVHD 史, 广泛型 2 例, 有 aGVHD 史。局限型表现为双手皮疹或黏膜炎或眼干或轻度肝功能损害; 广泛型表现为全身皮疹、色素沉着伴有血小板减少、闭塞性细支气管炎。

### 2.4 感染情况

7 例 (41.2%) 出现早期 (移植后 30 d 内) 发热, 体温  $37.7 \sim 39.5$ , 2 例咽拭子培养为草绿色链球菌, 血培养均阴性, 考虑为呼吸道感染, 经抗感染治疗后均得到控制; 1 例于移植后 3 个月患带状疱疹, 经治疗好转; 1 例于移植后 5 个月患巨细胞病毒 (CMV) 肺炎, 经用更昔洛韦、大剂量丙种球蛋白治疗无效。

### 2.5 随访

中位随访时间 13 (2 ~ 24)个月, 14 例患者存活, 2例分别于移植后 16个月及 4个月死于闭塞性细支气管炎, 1例于移植后 5个月死于 CMV 感染间质性肺炎。无复发。

### 3 讨论

采用 CsA 联合 MTX 经典方案预防异基因造血干细胞移植后 aGVHD, 即使在 HLA 相合同胞间移植中, 其发生率仍约 38% ~ 68%<sup>[2-4]</sup>。MMF 是成功用于肾脏及心脏移植的新型免疫抑制剂, 它可选择性地抑制 T 和 B 淋巴细胞的增殖, 抑制细胞和体液免疫, 减轻移植排斥。我们对 17 例患者采用 MMF 加 CsA 加 MTX 方案预防 aGVHD, 移植后造血顺利恢复, 感染率为 41.2%, 与采用 CsA 联合 MTX 经典方案时的 60% ~ 80% 感染率<sup>[5]</sup> 比较无升高, 并且无早期严重感染发生; 本组 aGVHD 的发生率仍有 41.2%, 但同胞间 HLA 全相合移植后 aGVHD 仅为 10%, 而 6 例 HLA 不全相合移植患者中 5 例 (82.7%) 出现 aGVHD, 1 例非血缘间移植出现重度 aGVHD, 提示此三联方案与 CsA 加 MTX 经典方案比较能更好地预防同胞间 HLA 全相合移植的

aGVHD, 而对 HLA 不全相合及非血缘间移植的 aGVHD 控制不理想, 需进一步加强抗排斥治疗。cGVHD 发生率约 100%, 多数为局限型, 而且无白血病复发, 可能提示该方案不影响移植物抗白血病效应的发挥, 对生存质量影响较小。由于本组例数较少, 尚需进一步临床研究。

### 参考文献

- 1 陈育红, 黄晓军, 郭乃榄, 等. 异基因造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的发生及其危险因素的探讨. 中华血液学杂志, 2003, 24(2): 61 - 63.
- 2 Sullivan KM. Graft-versus-host disease In: Thomas ED, ed Hematopoietic cell transplantation 2nd edition Malden: Blackwell Science Lnc, 1999. 515 - 536
- 3 Cutler C, Antin J H. Peripheral blood stem cell for allogeneic transplantation: a review Stem Cell, 2001, 19: 108 - 117.
- 4 达万明. 急性移植物抗宿主病研究进展. 临床内科杂志, 1998, 15(6): 288 - 290.
- 5 曹履先, 主编. 临床骨髓移植. 北京: 军事医学科学出版社, 1999. 43 - 58

(收稿日期: 2005-05-25)

## 二尖瓣狭窄致溶血性贫血 1 例

赵娟<sup>1</sup>

[关键词] 二尖瓣狭窄; 贫血; 溶血性; 诊断

[中图分类号] R542.5 [文献标志码] D

[文章编号] 1004-2806(2006)01-0048-01

患者, 女, 53 岁。乏力, 面黄 2 月余, 患者于 2 月前无明显诱因出现全身乏力, 面色萎黄, 活动后加重, 休息后可稍微缓解, 并伴有胸闷、心悸、气短, 偶有恶心、呕吐, 呕吐物为黏液样物及胃内容物。时有咳嗽、咳痰, 痰中偶带血丝。曾在院外按缺铁性贫血给与口服铁剂治疗 1 个月, 未见效果。体检: 体温 36.6, 脉率 108 次 /min, 呼吸 24 次 /min, 血压 105/70 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。贫血貌, 睑结膜苍白, 巩膜黄染。双肺呼吸音清, 心律规整, 二尖瓣区可闻及隆隆样舒张期杂音。实验室检查: 血常规: Hb 51 g/L, Ret 0.031; 总胆红素 31.84 μmol/L, 直接胆红素 4.22 μmol/L, 间接胆红素 27.62 μmol/L, Ham 试验 (-), Coomb 试验 (-), CD55 99.62 (正常 >90), CD59 99.52 (正常 >90), CD87 95.14, LDH 251 U/L。外周血片: 成熟红细胞大小不等, 中心染色过浅。计数 100 个白细胞见有核红细胞 1 个。骨髓象: 骨髓增生活跃, 粒红比例 0.76:1, 红系增生活跃, 以晚幼红为主, 成熟

红细胞大小不等, 中心染色过浅。铁染色: 外铁少量; 内铁型 1%。心脏 B 超示风湿性心脏病, 二尖瓣中度狭窄并轻度反流, 二尖瓣口面积 1.2 cm<sup>2</sup>。入院后给予补充铁剂及抗感染治疗, 效果不明显。考虑贫血与二尖瓣狭窄有关。行二尖瓣狭窄球囊扩张术, 术后 7 d, Hb 109 g/L, 临床症状明显改善。术后 2 周, 贫血完全改善出院。随访 1 年, 未再出现贫血。

讨论 该患者二尖瓣狭窄并轻度反流, 当心肌收缩时, 左心室内压力突然升高, 在狭窄的二尖瓣口处红细胞破裂而发生溶血。红细胞机械性损伤所致溶血性贫血在心脏和大血管手术, 特别是人工心脏瓣膜置换术后时有发生。但单纯二尖瓣狭窄引起溶血性贫血者很少见, 且大多溶血程度轻, 贫血很轻。该病例提醒我们对于溶血原因不明确, 而单纯补铁和抗感染效果又不明显时, 要对患者进行全面检查, 如果患者有心脏瓣膜疾病, 就应该考虑到心脏瓣膜病引起机械性溶血性贫血的可能。

(收稿日期: 2005-09-12)

<sup>1</sup>山东省立医院血液科 (济南, 250021)