

临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20131127

外周血造血干细胞移植治疗急性白血病 50 例疗效分析

廖 欣, 王 利, 刘 林, 陈建斌, 王建渝, 张红宾, 肖 青, 唐晓琼, 陈礼平, 杨泽松
(重庆医科大学附属第一医院血液科, 重庆 400016)

【摘要】目的:评价外周血造血干细胞移植(peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)治疗急性白血病(acute leukemia, AL)的临床疗效, 比较异基因 PBSCT(allogeneic PBSCT, Allo-PBSCT)与自体 PBSCT(autologous PBSCT, Auto-PBSCT)在 AL 治疗方面的优缺点, 探讨移植预处理方案的选择及疗效。**方法:**回顾性分析我院从 2004–2012 年间收治的 50 例因 AL 行 PBSCT 的病例, 其中 21 例男性, 29 例女性, 行 Allo-PBSCT 及 Auto-PBSCT 的分别为 28 例及 22 例。分析移植疗效及并发症, 比较异基因及自体移植复发率、无病生存率(disease-free survival, DFS)及移植相关死亡率(transplant related mortality, TRM)的差异。分析预处理死亡及植入成功率。**结果:**50 例患者中除 2 例 MAC(马法兰+阿糖胞苷+环磷酰胺)方案预处理患者植入失败外, 其余 48 例获得造血重建, 移植成功率 96%, 中位白细胞植活时间($>0.5 \times 10^9$ 个/L)为 11.3 d(7–24) d, 中位血小板植活时间($>20 \times 10^9$ 个/L)为 14.3 d(5–44) d。异基因移植与自体移植相关死亡例数分别为 8 例、3 例, TRM 为 28.6%、15.0%; 累计 DFS 分别为 46.4%、35.0%; 累计复发率分别为 25.0%、55.0%。随访时间内异基因及自体移植的总存活率(overall survival rate, OS)为 57.1%、50.0%, 两者移植前处于首次化疗缓解(complete remission at first course, CR1)及非首次化疗缓解或未缓解状态的患者, 移植后 OS 分别为 61.5%、53.3%及 45.5%、55.6%; 累计 DFS 分别为 46.2%、46.7%及 27.3%、44.4%; 死亡率分别为 38.5%、46.7%及 54.5%、44.4%。**结论:**PBSCT 是治疗 AL 的有效手段, 特别是移植前状态处于 CR1 的患者移植效果更好。异基因移植后复发率较自体移植低, 长期 DFS 较高, 但移植相关并发症多, TRM 较高。预处理方案的优化是提高移植疗效的关键, 以马利兰/环磷酰胺方案为基础的预处理方案有较好的骨髓效果及耐受。

【关键词】外周血造血干细胞移植; 异基因; 自体; 急性白血病; 疗效

【中国图书分类法分类号】R733.71

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-01-06

Peripheral blood stem cell transplantation for patients with acute leukemia: clinical effects analysis in 50 cases

LIAO Xin, WANG Li, LIU Lin, CHEN Jianbin, WANG Jianyu, ZHAN Hongbin, XIAO Qing, TANG Xiaoqiong, CHEN Liping, YANG Zesong

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the therapeutic effect of peripheral blood stem cell transplantation(PBSCT) in the treatment of acute leukemia(AL), to discuss advantages and disadvantages of allogeneic PBSCT(Allo-PBSCT) and autologous PBSCT(Auto-PBSCT) and to choose the appropriate preparative transplantation regimen. **Methods:** All fifty patients with AL underwent PBSCT from 2004 to 2012 in our hospital were retrospectively analyzed including 21 male and 29 female. Twenty-eight patients were treated with Allo-PBSCT and 22 with Auto-PBSCT. Effects of transplantation and complications were analyzed. Differences in transplantation relapse rate, disease-free survival(DFS) and transplant related mortality(TRM) were compared. Preparative regimen related death and success rate were analyzed. **Results:** No pretreatment scheme related death was occurred except 2 cases of MAC(melphalan+Cytarabine+cyclophosphamide) preparative regimen implanted failure. Forty-eight patients engrafted successfully with transplant success rate of 96%. Median time of white blood cell $>0.5 \times 10^9$ /L was 11.3 d((7–24) d) and platelets $>20 \times 10^9$ /L was 14.3 d((5–44) d). Allo-PBSCT and Auto-PBSCT related death cases were 8 cases and 3 cases respectively with TRM of 28.6% and 15.0%, respectively. During the follow-up, accumulative DFS for Allo-PBSCT and Auto-PBSCT were 46.4% and 35.0% respectively; accumulative relapse rates were 25.0% and 55.0%, respectively. During follow-up, overall survival(OS) rates of Allo-PBSCT and Auto-PBSCT were 57.1% and 50.0%, respectively. Among patients under the condition of complete remission at first course(CR1) and complete remission after two or more course or non-remission before transplantation, OS rates were 61.5%, 53.3% and 45.5%, 55.6%; DFS were 46.2%, 46.7% and 27.3%, 44.4%; death rates were 38.5%, 46.7% and 54.5%, 44.4%, respectively after transplantation. **Conclusions:** PBSCT is effective in the treatment of AL. Effect is better for patients under the condition of CR1 before transplantation. Relapse rate

作者介绍: 廖 欣, Email: lxzzking0@sina.com,

研究方向: 血液系统疾病的基础与临床。

通信作者: 王 利, Email: liwangls@yahoo.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81250034)。

is lower, long-term DFS is higher and transplant related complications are more in Allo-PBSCT than in Auto-PBSCT. Optimization of preparative regimen is the key to improve transplantation efficacy, preparative regimen based on busulfan/cyclophosphamide regimen has a better effect of pulp and tolerance.

【Key words】peripheral blood stem cell transplantation; allogeneic; autologous; acute leukemia; effects

急性白血病(acute leukemia, AL)是骨髓造血干细胞的恶性克隆性疾病,临床以贫血、出血、感染及浸润为主要表现,自然病程仅几个月。FAB 协作组将 AL 分为急性髓系细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)及急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)。造血干细胞移植是目前治疗 AL 最主要且最有效的方法。由于外周血造血干细胞移植(peripheral blood stem cell transplantation, PB-SCT)的干细胞采集相对简便、安全,易于被供者接受,移植后造血和免疫功能重建快,感染、出血等并发症少,降低了这方面相关的死亡率及费用^[1],目前已成为造血干细胞移植的主要方式。现报道我院 2004–2012 年间收治的 50 例 AL 患者的植活时间、移植并发症、术后随访等情况,分析 PBSCT 治疗 AL 的并发症、无病生存(disease free survival, DFS)、复发及移植相关死亡(transplant related mortality, TRM),比较异基因与自体 PBSCT 治疗 AL 的疗效。

1 资料与方法

1.1 病例资料

我院自 2004 年到 2012 年间收治的行 PBSCT 的 AL 患者共 50 例,男性 21 例,女性 29 例,行异基因 PBSCT(allogeneic PBSCT, Allo-PBSCT)28 例,行自体 PBSCT(autologous PBSCT, Auto-PBSCT)22 例。所有患者中位年龄 40.1 岁(10~63 岁),其中 Allo-PBSCT 患者中位年龄 40.6 岁(10~58 岁),Auto-PBSCT 患者中位年龄 39.5 岁(19~63 岁)。通过临床表现、血象及骨髓象明确诊断,符合国内 AL 的诊断标准^[2],FAB 分型分别为 28 例异基因移植中 AML 24 例(包括 3 例 M1, 9 例 M2, 4 例 M4, 8 例 M5), ALL-L2 4 例;22 例自体移植中 AML 19 例(包括 1 例 M0, 1 例 M1, 10 例 M2, 1 例 M3, 2 例 M4, 4 例 M5), ALL-L2 3 例。移植前患者状态:Allo-PBSCT 患者中获得完全缓解(complete remission, CR)27 例,未缓解(non-remission, NR)1 例(FAB 分型为 M5),达到 CR 疗程中位数为 1.7 个(1~3 个);Auto-PBSCT 患者全部获得 CR,达到 CR 疗程中位数为 1.6 个(1~3 个)。

1.2 异基因移植供者来源

异基因移植供者均选择患者亲属,其中人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型全相合 21 例,5/6 相合 1 例,4/6 相合 6 例。

1.3 预处理方案

Allo-PBSCT 患者预处理方案包括:马利兰(busulfan, BU)/环磷酰胺(cyclophosphamide, CY)方案[BU 3.2 mg/(kg·d), × 4 d; CY 50 mg/(kg·d), × 4 d]10 例;改良 BU/CY 预处理方案[阿糖胞苷 2.0~3.0 g/(m²·d), × 2 d; Bu 3.2 mg/(kg·d), × 3 d; Cy 50 mg/(kg·d), × 2 d; 环己亚硝脲 200 mg/(m²·d), × 1 d]14 例; FBC 方案[BU 3.2 mg/(kg·d), × 3 d; CY 50 mg/(kg·d), × 3 d; 氟达拉滨 25~30 mg/(m²·d), × 4 d]3 例; MAC 方案[马法兰 140~160 mg/m²; 阿糖胞苷 1.0 g/m², × 2 次; CY 60 mg/kg, × 2 次]1 例。Auto-PBSCT 患者预处理方案包括:BU/CY 方案 8 例;改良 BU/CY 预处理方案 3 例;FBC 方案 1 例;MAC 方案 7 例;全身放射/CY 方案[全身放射 10 Gy, CY 60 mg/(kg·d), × 2 d]1 例;IBu 方案[去甲氧柔红霉素(idarubicin)60~90 mg/m²; BU 3.2 mg/(kg·d), × 4 d]2 例。

1.4 外周血造血干细胞动员及采集

采用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)动员外周血造血干细胞,剂量 G-CSF 5 μg/(kg·d),皮下注射,3~5 d。动员第 4、5 天用血细胞分离机采集外周血干细胞。

1.5 移植后并发症的处理

1.5.1 Allo-PBSCT 患者移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)的预防 GVHD 诊断见文献[2]。急性 GVHD 采用环孢素 A(cyclosporine A, CsA)+甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)+霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)为标准预防方案:①CsA 2.5 mg/(kg·d),静脉滴注,从-1 d 至胃肠道功能恢复,改为等剂量口服,每周监测 CsA 血清浓度;②MTX 15 mg/(m²·d),静脉注射, +1 d; MTX 10 mg/(m²·d), 静脉注射, +3 d, +6 d, +11 d;③MMF 1 g/d, 口服,从+1 d 至+30 d。对于 HLA 配型不全相合的患者,预处理过程中加用兔抗人胸腺细胞球蛋白(rabbit anti human thymocyte globulin, ATG)5~10 mg/kg。一旦出现急性 GVHD 则予甲泼尼龙(2 mg/kg)冲击治疗,无效者 CD25 单抗治疗。慢性 GVHD 以 CsA 加泼尼松联合治疗为主。

1.5.2 感染 以更昔洛韦及丙种球蛋白预防移植后巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染:更昔洛韦 5 mg/(kg·d),静脉滴注, +1 d 至+30 d;丙种球蛋白 400 mg/kg, 静脉滴注, 1 次/周, -7 d 至+30 d。每周监测 CMV-DNA。一旦温度>38.5℃即开始经验性抗感染治疗,并积极寻找病原微生物。

1.5.3 肝静脉闭塞病(hepatic venous occlusion disease, VOD)

低分子肝素钙 0.4 ml 皮下注射, 1 次/12 h, 在血小板未降低前静脉输注低分子右旋糖酐、前列地尔及复方丹参注射液预防 VOD。

1.5.4 输血治疗 当血红蛋白 $<70\text{ g/L}$ 时,输注红细胞悬液,血小板 $<20\times 10^9$ 个/L,或有出血倾向时输注血小板。ABO 血型主要不合的,早期输注同型红细胞,供者型血小板;后期则应根据患者血型转换情况来决定。所有输注的血液成分均经 25~30 Gy 射线照射,输注时用第 3 代白细胞滤器过滤,以预防 GVHD 和 CMV 感染。

1.5.5 其他 预处理同时辅以水化,碱化尿液,移植期间维生素 K1、还原性谷胱甘肽等保护肝功能,泰美尼克抑酸,苯妥英钠预防药物所致癫痫,昂丹司琼止吐等。

1.6 移植后造血重建的观察

以血常规骨髓象、血型检测、染色体检查及短串联重复序列(short tandem repeat,STR)检测作为造血功能重建指标。

1.7 植活标准

植活标准^[4]:①连续 3 d 中性粒细胞 $\geq 0.5\times 10^9$ 个/L,脱离血小板输注后血小板计数 $\geq 20\times 10^9$ 个/L;②Allo-PBSCT 供受者血型不同检测血型转变为供者型;③性别不同检测性染色体转变为供者型;④血型及性别均相同者检测 STR 基因型转变为供者型。植活失败标准:移植后 28 d 血象示全血细胞减少,中性粒细胞 $<(0.1\sim 0.5)\times 10^9$ 个/L 或移植后 21 d $<0.1\times 10^9$ 个/L;骨髓检查显示骨髓空虚或增生减低表示植入失败。

2 结 果

2.1 供者干细胞采集

48 例患者采集获得单核细胞数为 $9.09(3.26\sim 22.3)\times 10^8$ 个/kg,CD34 细胞计数 $3.47(2.01\sim 8.92)\times 10^6$ 个/kg(2 例未查到记录资料)。

2.2 造血重建

所有 Allo-PBSCT 患者经骨髓象、血型、性染色体及 STR 检测均提示植入成功,而 Auto-PBSCT 患者成功植入 20 例,2 例最后证实植入失败。总体获得造血重建 48 例,移植成功率 96%。中位粒细胞植活时间($>0.5\times 10^9$ 个/L)为 11.3(7~24) d,中位血小板植活时间($>20\times 10^9$ 个/L)为 14.3(5~44) d。

2.3 移植相关并发症观察

2.3.1 Allo-PBSCT GVHD 发生 GVHD 8 例,发生率 28.6%,其中急性 GVHD 4 例,均累及皮肤,出现胃肠道症状 2 例,予以甲泼尼龙治疗后 3 例好转,1 例因严重的胃肠道排斥死亡;另外慢性 GVHD 4 例,其中广泛型 2 例,局限型 2 例,均累及肺脏,1 例合并肺部 CMV 感染死亡。感染:查存在轻

微口腔念珠菌感染 8 例,右耳外耳道细菌感染 1 例,肺部 CMV 感染 2 例,肺结核 1 例,卡氏肺孢子菌 1 例,1 例肺部细菌感染 1 例,肺真菌感染 1 例,颅内真菌感染 1 例,另有感染源及感染部位不明确者 5 例。经治疗后大多数患者好转,但仍有 7 例死亡。VOD:出现中至重度 VOD 2 例,其中 1 例经治疗后好转,另 1 例死亡。出血性膀胱炎:出血性膀胱炎 7 例,治疗后 1 例死亡。其他并发症:肝功能损伤 10 例,保肝及抗 GVHD 治疗后好转;另急性肾功能不全、纯红细胞再生障碍性贫血及 EVANS 综合征各 1 例。

2.3.2 Auto-PBSCT 肺部感染 3 例,颅内真菌感染 1 例,感染性休克 1 例,尿路感染 1 例,口腔黏膜炎 6 例,肝功能损害 2 例,肾功能不全 1 例,出血性膀胱炎 1 例。

2.4 移植后随访情况

异基因移植与自体移植相关死亡例数分别为 8 例、3 例,TRM 为 28.6%、15.0%。Allo-PBSCT 后相关例数死亡中感染原因死亡 5 例(包括肺 CMV 感染 2 例,其中 1 例同时合并肺 cGVHD,肺结核 1 例,肺侵袭性真菌感染 1 例,重症感染合并急性肾衰竭 1 例),其余 3 例分别死于 aGVHD、VOD 及出血性膀胱炎。Auto-PBSCT 中 3 例均死于严重感染,包括肺部感染 1 例,颅内真菌感染 1 例及感染部位不明的感染性休克 1 例。48 例移植成功患者随访时间为 5~101 个月,随访时间内异基因和自体移植累计 DFS 分别为 46.4%、35.0%,累计复发率分别为 25.0%、55.0%(表 1)。

表 1 急性白血病异基因及自体 PBSCT 后 DFS、复发率及 TRM

Tab.1 DFS, relapse rate and TRM of Allo-PBSCT and Auto-PBSCT in AL

组别	例数(n)	累计 DFS (n, %)	累计复发 (n, %)	TRM (n, %)
Allo-PBSCT	28	13 (46.4)	7 (25.0)	8 (28.6)
Auto-PBSCT	20	7 (35.0)	10 (50.0)	3 (15.0)

分析移植疗效与患者移植前状态显示,随访时间内异基因移植的总存活(overall survival,OS)率为 57.1%,其中移植前首次化疗缓解(complete remission at first course,CR1)及非首次化疗缓解(complete remission after two or more courses, $\geq$ CR2)或 NR 状态的 OS 率分别为 61.5%、53.3%,累计 DFS 分别为 46.2%、46.7%,死亡率分别为 38.5%、46.7%;自体移植的 OS 率为 50%,移植前 CR1 及 $\geq$ CR2 或 NR 状态的 OS 率分别为 45.5%、55.6%;累计 DFS 分别为 27.3%、44.4%;死亡率分别为 54.5%、44.4%(表 2)。

表 2 不同移植方式后的总生存,无病生存及死亡情况

Tab.2 OS rate, DFS and death rate of Allo-PBSCT and Auto-PBSCT in AL

移植方式	移植前状态	例数(n)	OS率(n, %)	DFS(n, %)	死亡率(n, %)
Allo-PBSCT		28	16 (57.1)	13 (46.4)	12 (42.9)
	CR1	13	8 (61.5)	6 (46.2)	5 (38.5)
	$\geq$ CR2 或 NR	15	8 (53.3)	7 (46.7)	7 (46.7)
Auto-PBSCT		20	10 (50.0)	7 (35.0)	10 (50.0)
	CR1	11	5 (45.5)	3 (27.3)	6 (54.5)
	$\geq$ CR2 或 NR	9	5 (55.6)	4 (44.4)	4 (44.4)

3 讨 论

造血干细胞移植是目前治疗 AL 最主要且最有效的方法,特别是 Allo-PBSCT,是唯一可能治愈疾病的手段。本研究中,获得造血重建 48 例,移植成功率达 96.0%,随访时间内仍有 20 例患者 DFS,累计 DFS 达 41.7%,疗效明显高于传统的化疗。本研究移植成功患者中,随访时间内异基因及自体移植的累计复发率分别为 25.0%、50.0%,累计 DFS 分别为 46.4%、35.0%,TRM 分别为 28.6%、15.0%,符合国内外学者的研究结果^[4-5],但与之比较长期 DFS 较低,而复发率偏高,这可能与本研究样本数较少、移植病例的选择及治疗技术差异有关。总之异基因移植与自体移植各有利弊,前者移植后复发率较低,长期无病生存率较高,但移植相关并发症多,移植相关死亡率较高,且受到年龄及供体等因素限制,应用范围较后者受限。

对于 CR1 的患者,造血干细胞移植是首选的治疗方式。本研究异基因移植组的 OS 率为 57.1%,长期 DFS 为 46.4%,其中 CR1 期患者 13 例,OS 率为 61.5%,长期 DFS 为 46.2%, $\geq$ CR2 期或 NR 患者 15 例,OS 率为 53.3%,长期 DFS 为 46.7%,表明 AL-CR1 期的患者较 $\geq$ CR2 或 NR 的患者移植后复发率低,无病生存期长。我国学者对 143 例急性白血病患者行自体造血干细胞移植^[6],结果显示 CR1 期与 $\geq$ CR2 期患者累积复发率分别为 $(38.0 \pm 4.8)\%$ 与 $(49.2 \pm 12.3)\%$,5 年 DFS 分别为 $(51.8 \pm 4.6)\%$ 与 $(26.3 \pm 10.1)\%$,与本研究结果基本相符。

预处理方案对移植疗效起着至关重要的作用,高效低毒的预处理方案可有效提高 AL 的治疗效果,因此预处理方案的选择及优化是重点^[7]。早期移植预处理方案中,最经典的方案为 TBI/CY 方案,其疗效确切,尤其是对于 ALL 清髓效果好,但需相关放疗设备,同时增加间质性肺炎和继发性肿瘤的风险,目前已较少应用。而 Santos 等^[7]提出的“BU/CY”方案为基础的方案已成为最为应用的清髓性预处理方案,其避免了全身放射的副作用,且清髓效果好,患者耐受性好。北京大学人民医院血液病研究所应用改良 BU/CY 方案治疗 AL,尤其以此方案代替全身放射作为 AL 的预处理方案,取得了确切的疗效。相较于全身放射/CY,虽然出血性膀胱炎及肝损害发生率增加,但移植后 DFS 较高^[8]。HLA 配型不全相合的患者存在植入困难、免疫重建慢及 GVHD 严重等难题,我国学者^[9]研究改良 BU/CY 方案在单倍体移植中的疗效,结果显示该方案用于单

倍体移植是安全、有效的。本研究中大部分病例均采用以 BU/CY 方案为基础的预处理(包括 BU/CY 方案 18 例,改良 BU/CY 方案 17 例,FBC 方案 4 例),均未发生预处理相关死亡。对于 ALL,由于设备限制,多采用改良 BU/CY 方案,对于单倍体移植亦全部采用改良 BU/CY;对于年龄偏大或身体耐受较差者多采用减低预处理的 FBC 方案^[10]。另外早期移植患者较多采用 MAC 方案^[11],因疗效不理想现已不用。总之通过不断改良预处理方案,提高植入成功率,降低复发率,并减轻移植物抗宿主反应,是未来研究的发展方向。

对于 Allo-PBSCT, GVHD、各种病原体感染及 VOD 是造成移植相关死亡的主要原因。由于目前预防感染及 VOD 及技术较成熟,故普遍认为 GVHD 是影响患者预后的主要并发症。GVHD 是特异的免疫现象,是移植物中的免疫活性细胞与宿主的免疫抑制且存在组织不相融性抗原的组织之间的反应。急性 GVHD,特别是严重的急性 GVHD 一旦发生,治疗往往极其困难,因此强调预防的重要性。本研究采用经典 CsA+MTX+MMF 预防方案,8 例发生 GVHD,发生率 28.6%,予以泼尼松、CD25 单抗等免疫抑制剂治疗后,仅 1 例死于急性肠道 GVHD。GVHD 的发生机制尚未完全明确,研究表明^[12]外周血采集物中的 T 淋巴细胞是是否发生 GVHD 的关键,T 淋巴细胞越多,GVHD 发生率越高,因此认为 Allo-PBSCT 相较于传统的骨髓移植发病率高,所以尽可能的减少采集物中的淋巴细胞是减少 GVHD 发生的方法。但是 T 淋巴细胞亦是移植物抗白血病效应(graft versus leukemia effect, GVL)的关键,学者认为^[13]若移植物 T 细胞作用于白血病细胞则发挥 GVL,达到治疗目的,若移植物 T 细胞作用于受者组织细胞,则发生 GVHD,所以控制 GVHD 发生的同时尽量扩大 GVL 是目前干细胞移植领域的重点难点。我国学者^[14]总结分次逐量输注供者淋巴细胞,采用药物如地西他滨诱导患者 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞表达以及封闭患者 NK 细胞的抑制性受体,增强其杀伤白血病细胞的作用是目前使 GVHD 与 GVL 分离的一些策略。

本研究显示 Auto-PBSCT 具有 TRM 低的优点,但复发率高是主要缺陷。2009 年 NCCN 指南明确界定^[15],高危组患者宜首选 Allo-PBSCT,中危组患者 Allo-PBSCT、Auto-PBSCT 及化疗均可作为一线方案,需根据患者情况个体化选择治疗策略,低危组患者则宜选择化疗或 Auto-PBSCT。因此在把握自体移植适应症时,病例选择应严格控制在低中危组

病例。本研究的早期病例,选择移植方式主要根据有无合适供者与经济条件,有部分 CR2 的患者接受了自体移植。近年,则仅考虑低中危组患者接受自体移植,患者 DFS 明显提高。Gorin^[16]发现移植后输注白细胞介素-2 等免疫治疗有助于降低复发风险,提高 DFS。此外,Miller 等^[17]发现自体移植后采用 4-氢过氧环磷酰胺体外净化治疗的患者,其复发率明显较非净化患者低,说明自体移植后行移植物体外净化能进一步杀伤白血病细胞,降低 AL 复发率。

总的来说,PBSCT 是目前相对于传统化疗更有效的治疗 AL 的方法,Allo-PBSCT 因其更长的无病生存期及低复发率仍应作为首选,可取得较好疗效。但疾病复发及移植相关死亡仍是该治疗手段的制约因素,需进一步改善治疗手段,加强控制并发症。Auto-PBSCT 的高复发率限制了其应用,应严格掌握适应证,移植后的后续治疗可能有助于降低复发率。高效低毒的预处理方案亦是提高移植疗效的关键,临床中需依据患者年龄、身体状况、疾病类型以及移植方式个体化选择预处理方案。

参 考 文 献

- [1] Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral blood stem cells[J]. J Clin Oncol, 1995, 13(10): 2547-2555.
- [2] 张之南, 沈 悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 131-134.
- [3] Zhang Z N, Shen T. Hematopathy diagnosis and curative standard[M]. 3rd ed. Beijing: Science Press, 2007: 131-134.
- [4] 达万明. 外周血干细胞移植[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 163-164.
- [5] Da W M. Peripheral blood stem cell transplantation[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000: 163-164.
- [6] 刘启发, 张 钰, 魏永强, 等. 造血干细胞移植治疗恶性血液病疗效分析[J]. 肿瘤防治研究, 2004, 31(6): 356-358.
- [7] Liu Q F, Zhang J, Wei Y Q, et al. The effect's analysis of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for hematological malignancies[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2004, 31(6): 356-358.
- [8] Rodriguez T E, Stiff P J. Current treatment results of allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid and lymphoid leukemia[J]. Curr Hematol Rep, 2003, 2(4): 295-301.
- [9] 冯四洲, 魏嘉璘, 邹德惠, 等. 自体造血干细胞移植治疗急性白血病患者 143 例疗效分析[J]. 内科急危重症杂志, 2005, 11(3): 112-115.
- [10] Feng S Z, Wei J L, Zou D H, et al. Outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 143 patients with acute leukemia[J]. Journal of Internal Intensive Medicine, 2005, 11(3): 112-115.
- [11] Santos G W, Tutschka P J, Brookmeyer R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide[J]. N Engl J Med, 1983, 309(22): 1347-1353.
- [12] 周 洁, 郭乃槐, 郑 缓, 等. 异基因骨髓移植两种预处理方案的比较[J]. 中华血液学杂志, 1996, 17(2): 64-66.
- [13] Zou J, Guo N L, Zheng H, et al. Comparison of two conditioning regimens in allogeneic bone marrow transplantation[J]. Chinese Journal of Hematology, 1996, 17(2): 64-66.
- [14] 王智明, 王 琳, 徐丹丹, 等. 改良预处理方案在单倍体移植治疗恶性血液病中的应用[J]. 中国医药, 2010, 5(6): 527-529.
- [15] Wang Z M, Wang L, Xu D D, et al. Clinical study of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation as a treatment of hematopoietic malignancies[J]. China Medicine, 2010, 5(6): 527-529.
- [16] 吴秉毅, 郭坤元, 宋朝阳, 等. FBC 预处理方案在 HLA 半相合异基因外周血干细胞移植中的应用[J]. 中华血液学杂志, 2002, 23(4): 194-197.
- [17] Wu B Y, Guo K Y, Song C Y, et al. Application of FBC conditioning regimen in HLA haplotype peripheral blood stem cell transplantation[J]. Chinese Journal of Hematology, 2002, 23(4): 194-197.
- [18] 李敬东, 韩效林, 吴 隼, 等. MAC 预处理方案在自体造血干细胞移植中应 31 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(17): 3416-3417.
- [19] Li J D, Han X L, Wu S, et al. Clinical study of preparative regimen in peripheral hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chinese Journal of Misdiagnosis, 2006, 6(17): 3416-3417.
- [20] 夏凌辉, 邹 萍, 胡俊斌, 等. 异基因造血干细胞移植后慢性移植抗宿主病的临床分析[J]. 中华器官移植杂志, 2007, 28(7): 428-432.
- [21] Xia L H, Zou P, Hu J B, et al. Clinical study of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Organ Transplant, 2007, 28(7): 428-432.
- [22] Hess A D. Separation of GVHD and GVL[J]. Blood, 2010, 115(9): 1666-1667.
- [23] 黄 河, 刘丽珍. 异基因造血干细胞移植中 GVHD 与 GVL 分离策略[J]. 浙江大学学报(医学版), 2011, 40(5): 461-466.
- [24] Huang H, Liu L Z. Separation of GVHD and GVL in Allo-HSCT[J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2011, 40(5): 461-466.
- [25] 傅华睿, 黄 河. 哪些急性白血病患者适合造血干细胞移植? [J]. 中华移植杂志(电子版), 2010, 4(2): 127-131.
- [26] Fu H R, Huang H. Are all acute leukemia patients suitable for hematopoietic stem cell transplantation? [J]. Chinese Journal of Transplantation (Electronic Version), 2010, 4(2): 127-131.
- [27] Gorin N C. Autologous stem cell transplantation for adult acute leukemia[J]. Curr Opin Oncol, 2002, 14(2): 152-159.
- [28] Miller C B, Rowlings P A, Zhang M J, et al. The effect of graft purging with 4-hydroperoxycyclophosphamide in autologous bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia[J]. Exp Hematol, 2001, 29(11): 1336-1346.

(责任编辑: 冉明会)