



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.012

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.012

· 论著 ·

猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白联合 CD25 单抗用于恶性血液病单倍体移植中急、慢性移植物抗宿主病预防的临床分析

刘敏 雷荟融 成延娟 黄知平

【摘要】 目的 探讨猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白 (ALG) 联合 CD25 单抗在恶性血液病单倍体移植中预防急、慢性移植物抗宿主病 (GVHD) 的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析我院 2018 年 5 月 ~ 2020 年 6 月首次单倍体移植中行 ALG 联合 CD25 单抗预防 GVHD 的恶性血液病患者 18 例, 记录预防期间的不良反应、干细胞植入时间、急性移植物抗宿主病 (aGVHD) 和慢性移植物抗宿主病 (cGVHD) 的发生率、累及器官及治疗方法、巨细胞病毒 (CMV) 和 EB 病毒 (EBV) 激活率、感染发生率、嵌合状态、总生存 (OS) 率及无排异无复发生存 (GRFS) 率。**结果** 纳入患者使用 ALG 期间的不良反应包括皮疹、心慌、呼吸困难等, 通过激素及抗过敏治疗后均能有效缓解。所有患者均成功植入, 白细胞植入中位时间为 11 (9, 13) 天, 血小板植入中位时间为 12 (10, 16) 天。aGVHD 发生率为 33.3%, 其中 2 例为 III ~ IV 度 (11.1%), 10 例发生 cGVHD (55.6%), 其中 3 例为广泛性 (16.7%), 7 例为局限性 (38.9%)。6 例患者 (33.3%) 出现 EBV 血症, 7 例患者 (38.9%) 出现 CMV 血症, 5 例 (27.8%) 患者发生细菌感染, 其中深部真菌感染发生 2 例 (11.1%)。所有患者在 +1、+3、+6、+9、+12、+18 月行供受者嵌合度检测, 均为完全供者型。中位随访时间 384 (219, 530) 天, 死亡 2 例, 中位生存时间未达到, 总生存 (OS) 率 85.23%。**结论** ALG 联合 CD25 单抗在恶性血液病单倍体移植中预防 GVHD 是有效和安全的。

【关键词】 猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白; 单倍体移植; 移植物抗宿主病; 总生存

【中图分类号】 R459.9 **【文献标识码】** A

异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 是目前恶性血液系统疾病 [如急性白血病、骨髓增生异常综合征 (MDS) 等] 可能的治愈手段之一, 通过移植治疗, 可以将患者的 5 年总生存率提升至 55% 以上^[1], 同时降低高危患者的复发风险。近几年单倍体移植的开展解决了供者来源的问题, 但是急、慢性移植物抗宿主病 (GVHD) 的发生也随之增加, 严重影响了患者的生存质量。临床上一般使用抗人胸腺细胞免疫球蛋白 (ATG) 或后置环磷酰胺 (PTCy) 联合钙调磷酸酶抑制剂、甲氨蝶呤 (MTX) 等作为 GVHD 预防的标准方案, 国内多选择前者, 其中又以进口药物兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 (r-ATG) 为最常用, 国产 ATG 即猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白 (p-ATG 或 ALG) 在恶性血液病单倍体移植中行 GVHD 预防的研究鲜有报道。我科从 2018 年开始使用 ALG (武汉生物) 联合 CD25 单抗 (沈

阳三生, 商品名健尼哌) 用于单倍体移植患者 GVHD 的预防, 本研究通过探讨 ALG 预防 GVHD 的疗效和安全性, 为单倍体移植患者 GVHD 预防药物的选择提供临床依据。

对象与方法

1. 对象: 回顾分析我院 2018 年 5 月 ~ 2020 年 6 月首次单倍体移植中行 ALG 联合 CD25 单抗预防 GVHD 的恶性血液病患者 18 例, 其中男 10 例, 女 8 例, 中位年龄 38.5 (21.0, 55.0) 岁。18 例 GVHD 患者的原发疾病包括急性髓系白血病 (AML)、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、MDS, 见表 1。本研究经我院伦理委员会审核批准, 移植前所有患者均获得完全缓解, 且在移植前行术前讨论及签署知情同意书。

2. 方法

(1) 预处理方案: 采用以白消安 (Bu)/环磷酰胺 (Cy) 为主体的清髓预处理。AML 为 BuCy + 阿糖胞苷 (Ara-C); ALL 为 BuCy + 依托泊苷 (VP-16); MDS 为地西他滨 + BuCy。

基金项目: 湖北省卫生健康委员会面上项目 (WJ2019M081)
 作者单位: 434020 湖北荆州, 长江大学附属荆州市中心医院血液内科
 通讯作者: 黄知平, E-mail: 15090727839@163.com

表 1 18 例使用 ALG 联合 CD25 单抗预防 GVHD 的单倍体移植患者基本情况

编号	性别	年龄(岁)	诊断	干细胞来源	HLA 配型
1	男	47	AML	PB	7/10
2	女	48	AML	PB	5/10
3	男	55	AML	PB	5/10
4	男	50	AML	PB	6/10
5	女	31	ALL	PB	7/10
6	男	52	AML	PB	6/10
7	男	28	MDS-EB- II	PB + BM	5/10
8	男	55	AML	PB + BM	5/10
9	男	23	ALL	PB	7/10
10	女	31	AML	PB + BM	5/10
11	男	25	ALL	PB + BM	6/10
12	女	53	ALL	PB	7/10
13	女	28	ALL	PB	6/10
14	女	29	AML	PB	7/10
15	男	47	AML	PB	5/10
16	女	28	AML	PB	8/10
17	女	21	MDS-EB- II	PB	7/10
18	男	46	MDS-EB- II	PB	8/10

表 2 使用 ALG 联合 CD25 单抗预防 GVHD 的单倍体移植患者植入及生存时间

编号	单个核细胞 ($\times 10^8/\text{kg}$)	CD34 ($\times 10^6/\text{kg}$)	白细胞植入 时间(d)	血小板植入 时间(d)	生存时间 (d)
1	4.18	5.90	12	13	722
2	9.50	9.60	22	106	681
3	5.00	4.70	8	9	562
4	13.00	13.00	11	11	547
5	15.40	9.30	9	10	524
6	6.47	6.60	9	10	506
7	15.85	9.30	12	30	435
8	7.70	5.50	9	10	403
9	5.11	6.36	13	15	398
10	13.90	6.30	15	16	370
11	5.53	5.12	11	20	353
12	6.24	5.38	12	17	349
13	10.06	7.62	10	10	287
14	11.30	10.20	9	11	221
15	8.70	7.80	9	10	213
16	15.70	11.40	10	14	188
17	10.00	10.20	13	11	174
18	15.21	11.70	15	14	140

(2) 预防 GVHD 的方法: -4 d ~ -1 d 输注 ALG ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 0 d、+4 d 分别予以输注 CD25 单抗($50 \text{ mg}/\text{d}$)2 剂, 第 1 剂在输注干细胞前 2 h 执行, 每剂输注时间 30 min。-1 d 开始服用他克莫司胶囊。+1 d、+3 d、+6 d、+11 d 予以甲氨蝶呤静脉滴注。+7 d 服用霉酚酸酯, 1 个月后停用。

(3) 随访指标: 随访时间由输注干细胞当天截至 2020 年 6 月, 随访内容包括预防期间的不良反应、干细胞植入时间、急性移植物抗宿主病(aGVHD)和慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的发生率、累及器官及治疗方法、巨细胞病毒(CMV)和 EB 病毒(EBV)激活率、感染发生率、嵌合状态、总生存(OS)率及无排异无复发生存(GRFS)率。

3. 统计学分析: 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以例数和百分比表示。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。

结 果

1. 预防期间不良反应发生情况: 使用 ALG 预防 GVHD 期间, 3 例患者出现躯干部红色皮疹伴瘙痒, 1 例出现呼吸困难, 1 例出现血压增高, 4 例出现畏寒、发热, 体温最高至 39.7°C , 行吸氧、静滴激素及钙剂等抗过敏处理后均快速缓解。

2. 使用 ALG 联合 CD25 单抗预防 GVHD 的单倍体移植患者干细胞植入及生存时间: 18 例患者的白细胞植入中位时间为 11(9, 13)天, 血小板植入中位时间为 12(10, 16)天。见表 2。

3. GVHD 的发生率、累及器官及治疗方法: 18 例患者中, 6 例发生 aGVHD(33.3%), 其中 2 例为 III ~ IV 度(11.1%); 10 例发生 cGVHD(55.6%), 其中 3 例为广泛性(16.7%), 7 例为局限性(38.9%)。所有患者治疗后均缓解, 具体治疗方法见表 3。

表 3 发生 GVHD 患者的临床特征及治疗方法

类型	例数	累及器官	治疗方法
aGVHD			
I ~ II 度	3	皮肤	甲强龙
III ~ IV 度	2	皮肤 + 肠道	1 例为甲强龙 + CD25 单抗; 1 例激素耐药, 为 MTX + 霉酚酸酯 + CD25 单抗
cGVHD			
局限性	7	皮肤	甲强龙
广泛性	3	皮肤 + 口腔 + 肝脏/眼部/肺部	甲强龙 + 他克莫司

4. 病毒激活率: 6 例(33.3%)患者出现 EBV 血症, 7 例(38.9%)患者出现 CMV 血症。

5. 感染发生率: 5 例(27.8%)患者发生细菌感染, 其中深部真菌感染 2 例(11.1%)。

6. 嵌合状态: 所有患者在移植后 +1、+3、+6、+9、+12、+18 月行供受者嵌合度检测, 均为完全供者型。

7. 随访情况: 随访至 2020 年 6 月, 18 例患者的中位随访时间为 384(219, 530)天, 中位生存时间未达到, OS 率为 85.23% (95% CI 51.89% ~ 96.18%)。死亡 2 例, 分别为中枢神经系统感染及移植相关血栓性微血管病。2 年的 GRFS 率为 41.91% (95% CI 18.78% ~ 63.62%)。

讨 论

在过去 50 年里,超过 100 万患者接受了 HSCT,虽然供体移植物抗白血病效应和大剂量放化疗为移植成功提供保障,但是 GVHD 作为造血干细胞移植主要的并发症之一,始终是 HSCT 需要解决的热点问题^[2]。相关文献报道 aGVHD 的发生率约 30%~80%,主要累及皮肤、肝脏及胃肠道,导致红疹、转氨酶增高、黄疸、腹泻等,cGVHD 发生率约 20%~60%,累及皮肤、眼、口腔、肺、筋膜、生殖器等,严重影响患者的生存质量^[3-5]。CIBMTR 登记的 2018~2019 年美国行 HSCT 的患者中,aGVHD 作为致患者 100 天内死亡的重要因素之一,在各类型移植患者中分别占 13% (同胞全合)、8% (单倍体)、16% (无关供者)。在 GVHD 预防方案里,ATG 的加入可以降低急、慢性 GVHD 发生率。在一项纳入了 356 例 AML 或 MDS 患者的回顾性分析研究中,139 例采用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 动员后的外周血干细胞 (PBSC) 作为移植物,47 例使用 ATG 预防,92 例未使用,结果显示 ATG 组 III~IV 度 aGVHD 及 cGVHD 发生率均低于对照组,同时两组复发及感染相关死亡率比较差异无明显统计学意义^[6]。ATG 为人淋巴细胞免疫动物后从其血清中提取的多克隆性免疫球蛋白,通过结合淋巴细胞表面抗原来激活补体介导的细胞毒性作用,从而直接杀伤 T 淋巴细胞,ATG 还可以使调节性 T 细胞 (Treg) 数量扩增,诱导 NK/T 细胞、促进 B 细胞凋亡,与树突状细胞 (DC) 表面抗原 CD38、CD11c、CD123、CD83、CD36、CD40 及 HLA-DR 紧密结合后影响 DC 的细胞功能,介导白细胞-内皮相互作用的细胞表面分子,更快速、更完全地下调 LFA-1 (CD11a),阻止排异及缺血灌注损伤反应的启动,减轻 GVHD 及排异反应,达到免疫调节的目的^[7-8]。ATG 的类型根据免疫动物的不同分为 3 种:马 ATG、兔 ATG 和猪 ATG,后者因为使用的是人胸导管淋巴细胞免疫猪之后获得,所以也称为 ALG。ALG 比 ATG (后文均表示兔 ATG) 的免疫抑制强度弱,王筱啸等^[9]在体外淋巴毒试验中发现,ATG 和 ALG 对健康志愿者外周血中淋巴细胞的杀伤作用随稀释滴度的增加逐渐下降,相同浓度下,ATG 比 ALG 的效价高 2 倍,具有更强的淋巴细胞清除作用。“北京方案”的核心为 G-CSF + ATG,在中国异基因移植专家共识里面也是推荐兔 ATG^[10]或具有相似清除 T 淋巴细胞效力的 ATG-F^[11]用于 GVHD 预防,AML、MDS 等的单倍体移植文献中更是鲜有使用 ALG 行 GVHD 预防,在 PubMed 数据库中以关键词“Thymoglobulin”、“antithymocyte globulin”、“Rabbit Anti-Thymocyte Globulin”、“porcine

antilymphocyte globulin”、“allogeneic Stem Cell transplantation”、“GVHD”进行检索,通过标题和摘要对检索的文献进行筛查并分类,绝大部分 HSCT 文献 (约 489 篇) 使用的是 ATG,ALG 用于单倍体 HSCT 中 GVHD 预防的仅有针对重度再生障碍性贫血的文献,且数量极少,约 7 篇,没有白血病、骨髓增生异常综合征等移植的相关证据。在本研究中,我们使用了 ALG 进行 GVHD 预防,因担心 ALG 的免疫抑制强度不够,出现植入失败或严重的 GVHD,遂联合了 CD25 单克隆抗体。CD25 单抗为白细胞介素 2 受体拮抗剂,能够清除活化的 T 淋巴细胞。Chen 等^[12]在 13 例高危白血病患者单倍体移植中使用 CD25 单抗联合环孢素、甲氨蝶呤、霉酚酸酯用于 GVHD 预防,结果显示没有患者发生 II~IV 度 aGVHD,且存活超过 12 个月未复发的患者表现出有限的慢性皮肤 GVHD,可见 CD25 可有效降低单倍体移植中严重的 GVHD,考虑原因为 CD25 单抗选择性地消除或减少同种异体反应性 T 细胞的数量,从而预防 GVHD 或减轻 GVHD 的严重程度。Zhang 等^[13]的研究中纳入了 110 例高危白血病患者行单倍体移植,予 ATG 联合 CD25 单抗预防 GVHD,结果显示 II~IV、III~IV aGVHD 的累积发生率分别为 28.6% 和 14.3%,而有限和广泛 cGVHD 的累积发生率为 19.4% 和 13.8%。所有结果与对照组中同胞全合移植的结果相同,可见 ATG 联合 CD25 单抗可以进一步降低 GVHD 的发生率。本研究中,2 年 aGVHD 发生率比上述文献数据稍低,但 cGVHD 发生率明显增加,考虑可能为 ALG 半衰期 (11 d) 短于 ATG (30 d),T 淋巴细胞恢复更快。

然而,淋巴细胞清除效果越强,其移植后免疫重建时间就越长,复发风险、感染风险、EBV、CMV 等激活风险及移植后淋巴增殖性疾病 (PTLD) 发生率也会越高。余国攀等^[14]研究发现 allo-HSCT 中 ATG 预防 GVHD 组 EBV 感染率为 57.6%,PTLD 发生率为 16.2%,而未使用 ATG 组 EBV 感染率为 10.3%,PTLD 发生率为 8.0%,两组数据有明显统计学差异,提示 ATG 预防是 allo-HSCT 后患者 EBV 感染的危险因素之一,其感染率与 ATG 预防剂量呈正相关。本研究在恶性血液病的单倍体移植中使用 ALG 替代 ATG,再联合 CD25 单抗预防 GVHD,并与国内文献分析数据对比,结果显示感染发生率特别是病毒感染发生率比使用 ATG 更低,25 个月 OS 率达 85.2%,2 年 GRFS 率为 41.91%,提示此组合方案在恶性血液病中行 GVHD 预防安全有效。但本研究为单臂试验,且样本量稍小,后期还需增加样本量通过单中心随机临床研究来对比兔 ATG 预防 GVHD 数据。



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.013

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.013

· 论著 ·

非布司他与别嘌醇治疗慢性肾脏病合并高尿酸血症的疗效及安全性比较

苏晓娟 李芳 宋颖 袁颖

【摘要】 **目的** 比较非布司他与别嘌醇在治疗慢性肾脏病 (CKD) 患者合并高尿酸血症 (HUA) 的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月 ~ 2019 年 1 月我院收治的 CKD 合并 HUA 患者 104 例,随机分为观察组 (52 例) 及对照组 (52 例)。观察组患者使用非布司他治疗,剂量为 20 ~ 40 mg/d,对照组患者使用别嘌醇治疗,剂量为 100 ~ 200 mg/d,均治疗 24 周。分析比较两组患者治疗前后肾功能相关指标 [血尿酸 (SUA)、血肌酐 (SCr)、估算的肾小球滤过率 (eGFR)、胱抑素 C (Cys-C)]、炎症相关指标 [C 反应蛋白 (CRP)、红细胞沉降率 (ESR)、白细胞介素 6 (IL-6)]、心功能相关指标 [心肌钙蛋白 T (cTnT)、N 末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP)] 水平、临床疗效及药物不良反应情况。**结果** 治疗后观察组患者 UA、SCr、Cys-C、CRP、ESR、NT-proBNP 水平均低于同组治疗前,eGFR 高于同组治疗前;对照组患者 UA、Cys-C、CRP、ESR、NT-proBNP 水平均低于同组治疗前 ($P < 0.05$)。治疗后观察组患者 UA 水平低于同期对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。两组均未出现明显的心血管不良事件及药物不良反应。**结论** 与别嘌醇相比,非布司他降尿酸的作用更强,同时能保护肾功能及改善炎症状态。

【关键词】 非布司他; 别嘌醇; 慢性肾脏病; 高尿酸血症**【中图分类号】** R589.7 **【文献标识码】** A

随着生活水平的提高及检测手段的进步,高尿酸血症 (HUA) 的发生率呈逐年增高趋势,已成为继高血

压、高血糖、高血脂之后的“第四高”。有研究显示血尿酸 (SUA) 和黄嘌呤氧化酶 (XO) 可以通过促进炎症、损害内皮功能、加速氧化应激和激活肾素-血管紧张素系统 (RAS) 促进肾脏纤维化^[1-2]。循证医学的证据表明通过降 SUA 水平能够有效减少肾脏疾病的发病率,并且能够延缓肾脏疾病的进展,因此慢性肾脏病

基金项目:复旦大学附属中山医院厦门医院课题 (KYYJ201918)

作者单位:361006 福建厦门,复旦大学附属中山医院厦门医院老年病科(苏晓娟、李芳、宋颖);上海市复旦大学附属中山医院老年病科(袁颖)

通讯作者:袁颖,E-mail:yuan.ying@zs-hospital.sh.cn

参 考 文 献

- [1] Dietger N, Helen B, Yoshiko A, et al. Dissemination, Trends and Potential to Improve Activity By Telemedicine from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT) [J]. *Blood*, 2019, 134(1):2035.
- [2] 张会,申徐良,苏飞跃. 芦可替尼治疗移植抗宿主病的研究进展 [J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(7):499-501.
- [3] Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of Graft-Versus-Host Disease [J]. *Dermatol Clin*, 2019, 37(4):569-582.
- [4] Dignan FL, Clark A, Amrolia P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease [J]. *Br J Haematol*, 2012, 158(1):30-45.
- [5] Dignan FL, Amrolia P, Clark A, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease [J]. *Br J Haematol*, 2012, 158(1):46-61.
- [6] Ravinet N, Cabrespine A, Socié G, et al. Impact of Thymoglobulin by Stem Cell Source (Peripheral Blood Stem Cell or Bone Marrow) After Myeloablative Stem Cell Transplantation From HLA 10/10-Matched Unrelated Donors: A Report From the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire [J]. *Transplantation*, 2016, 100(8):1732-1739.
- [7] Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond [J]. *Leukemia*, 2007, 21(7):1387-1394.
- [8] Nishihori T, Al-Kadhimi Z, Hamadani M, et al. Antithymocyte globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation: benefits and limitations [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(4):435-447.
- [9] 王筱啸,王军祥,赵越,等. 抗人胸腺细胞免疫球蛋白与抗人 T 淋巴细胞免疫球蛋白体外淋巴细胞杀伤效价的比较 [J]. *实用医院临床杂志*, 2014, 11(4):58-61.
- [10] 许兰平. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识 (I)-适应证、预处理方案及供者选择 (2014 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8):775-780.
- [11] 谢晓恬,何薇,石苇,等. 抗人 T 淋巴细胞球蛋白和兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白治疗儿童再生障碍性贫血的效应对比研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(4):294-298.
- [12] Chen HR, Ji SQ, Wang HX, et al. Humanized anti-CD25 monoclonal antibody for prophylaxis of graft-vs-host disease (GVHD) in haploidentical bone marrow transplantation without ex vivo T-cell depletion [J]. *Exp Hematol*, 2003, 31(11):1019-1025.
- [13] Zhang R, Shi W, Wang HF, et al. Idarubicin-intensified haploidentical HSCT with GvHD prophylaxis of ATG and basiliximab provides comparable results to sibling donors in high-risk acute leukemia [J]. *BMT*, 2017, 52(9):1253-1260.
- [14] 余国攀,刘启发,孙竞,等. 不同剂量 ATG 对造血干细胞移植患者 EB 病毒感染影响研究 [C]. *中华医学会. 中华医学会第十二次全国血液学学术会议论文集*, 2012:219.

(收稿日期:2021-08-06)

(本文编辑:余晓曼)