



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.016

· 论著摘要 ·

异基因造血干细胞移植后重度肠道急性移植物抗宿主病 8 例 诊治探讨

刘金霞 王荣孝 曹建柱 庞宇慧 李建英 吴维海 张耀臣

[关键词] 造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 肠道

[中图分类号] R55 [文献标识码] A

急性移植物抗宿主病(aGVHD)是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的主要并发症和死亡原因^[1],且肠道是aGVHD攻击最严重的靶器官之一。肠道aGVHD一旦发生,患者极其痛苦,临床症状重,治疗难度大,易合并感染、消化道出血等并发症,甚至危及生命。本文对allo-HSCT后发生消化道出血的8例重度肠道aGVHD患者的临床资料进行分析,以期总结经验,提高肠道aGVHD的诊治能力。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入2020年3月~2021年6月在我院行亲缘allo-HSCT术后发生消化道出血的重度肠道aGVHD患者8例,其中男6例,女2例,年龄14~44岁,中位年龄20.50(16.50,25.75)岁;受者体重有核细胞计数(10.87 ± 2.50) $\times 10^8/\text{kg}$,CD34⁺细胞计数(4.15 ± 1.58) $\times 10^6/\text{kg}$;人类白细胞抗原(HLA)配型5/10相合6例,7/10相合2例;父供子6例,兄供弟1例,女供母1例;急性髓系白血病(AML)4例,急性淋巴细胞白血病(ALL)1例,重型再生障碍性贫血(SAA)2例,骨髓增生异常综合征(MDS)1例;肠道aGVHDⅢ度3例,Ⅳ度5例。皮肤、肝脏、胃肠道aGVHD均按aGVHD国际联盟(MAGIC)分级标准^[2]中aGVHD相关内容进行诊断及分级。本研究已通过我院伦理审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法

(1)预处理方案:SAA患者采用氟达拉滨(Flu)+环磷酰胺(Cy)+抗人T细胞免疫球蛋白或抗人T细胞猪免疫球蛋白(ATG)治疗;MDS患者采用白消安(BU)+Cy+FLu+ATG治疗;AML、ALL患者均采用全身照射(TBI)+Flu+Cy+ATG+阿糖胞苷(Arac)+Me-司莫司汀(CCNU)治疗。

(2)aGVHD预防方案:他克莫司(FK506)或环孢素(CSA)+甲氨蝶呤(MTX)+吗替麦考酚酯(MMF)+重组抗CD25人源化单克隆抗体。使用方法:从预处理开始给予FK506 0.02 mg·kg⁻¹·d⁻¹静脉滴注,逐渐改为2 mg 每日2次口服;CSA 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹每日分2次静脉滴注;MMF 0.5 g 每日2次静脉滴注,+30 d停药;MTX 15 mg·(m²)⁻¹·d⁻¹+1 d静脉注射,10 mg·(m²)⁻¹·d⁻¹+3 d、+6 d、+11 d静脉滴注;重组抗CD25人源

化单克隆抗体 50 mg + 1 d、+11 d 静脉滴注。

(3)肠道aGVHD诊断方法:依据肠道aGVHD诊断标准^[3]分以下3种模式诊治:①拟诊:HLA半相合allo-HSCT患者中性粒细胞植活后出现腹痛、腹泻,伴或不伴发热症状,除外感染、药物不良反应、血栓性微血管病等,拟诊肠道aGVHD,在维持CSA或FK506有效浓度基础上给予甲泼尼龙琥珀酸钠1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹经验性治疗;②临床诊断:在拟诊基础上,影像学腹部CT检查结果出现多发性弥漫分布的肠壁黏膜改变(变薄或变厚),抑或多发弥漫分布的肠管扩张;超声检查结果表现以回盲部为主的阶段性增厚;腹部核磁共振检查结果可见肠壁增厚小血管增加;粪便涂片微生物学检查结果为伴有菌群失调。临床诊断为胃肠道aGVHD后,开展抢先治疗,加用二线药物,每日评估疗效,判定糖皮质激素治疗失败患者视时机减停糖皮质激素;③确诊:胃肠内镜镜检查结合胃肠道黏膜组织病理学检查是确诊胃肠道aGVHD的关键,是诊断胃肠道aGVHD的“金标准”。肠道aGVHD内镜表现总结为黏膜大致正常、血管纹理模糊或消失、弥漫性黏膜充血、水肿和脆性增加,重者出现糜烂、溃疡,甚至黏膜脱落或出血;病理学表现提示隐窝上皮细胞凋亡、缺失,隐窝结构破坏,上皮和黏膜固有层不同程度的淋巴细胞浸润。在拟诊基础上,肠内镜及组织病理学检查均符合肠道aGVHD改变,确定诊断为肠道aGVHD。确诊后应开展精准目标治疗,根据aGVHD疗效考虑二线药物使用次数及是否需要换用另一种二线药物。

(4)干细胞移植类型及造血重建情况:所有患者均采用骨髓加外周血干细胞联合输注。外周血干细胞回输后第1天为+1 d,以后依次递推。血小板、粒系植活标准:在脱离血小板输注后且未输注血小板前提下连续7 d血小板计数均 $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 的第1 d为血小板植活时间;连续3 d中性粒细胞计数绝对值均 $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 的第1 d为粒系植活时间。

(5)观察指标:每周二、周五检测患者的血常规、肝功能(ALT、AST、总胆红素)、电解质(钾、钠、氯、钙、磷、镁)、血清白蛋白、巨细胞病毒(CMV)、EB病毒(EBV)、微小病毒B19定量至移植后4个月。观察患者移植后粒系、血小板植活情况及时间,皮肤、肝脏、肠道aGVHD发生情况、分度及时间,腹痛、腹泻、恶心呕吐、便血等症状出现时间,记录患者CMV血症、EBV血症、低白蛋白血症、低钾血症、肠道菌群失调、腹腔积液、感染性发热、低血容量性休克、凝血功能异常、消化道出血发生情

况。出现腹泻后 2 日内完成粪便涂片镜检监测肠道菌群,以后 2 周 1 次,同时检查腹部 B 超、腹部 CT 或腹部 MRI、凝血功能(活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、纤维蛋白原),出现便血时立即检查凝血功能。记录患者预后情况。

3. 统计学处理:符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,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。

结 果

1. 造血重建及肠道 aGVHD 发生情况:8 例患者粒系植活平均时间为 (14.00 ± 3.74) d,其中 2 例患者血小板未植活,其余 6 例患者血小板植活中位时间为 $+14.00(13.25, 14.00)$ d。肠道 aGVHD 平均发生时间为 (27.38 ± 7.78) d;症状出现平均时间:腹痛为 (27.88 ± 7.53) d,腹泻为 (27.88 ± 7.85) d,恶心呕吐为 (27.38 ± 6.48) d,便血为 (33.63 ± 5.63) d。5 例患者 +14 d 检测 REG3a 为肠道 aGVHD 高风险,其中 4 例并发肝脏 aGVHD(I 度 1 例,II 度 2 例,III 度 1 例),平均发生时间为 (26.75 ± 9.78) d。7 例患者并发皮肤 aGVHD(II 度 4 例,III 度 2 例,IV 度 1 例),平均发生时间为 (20.33 ± 5.39) d。8 例患者在出现 aGVHD 应用免疫抑制剂后均发生 CMV 血症及 EBV 血症,其中 6 例在肠道 aGVHD 后出现,出现 CMV、EBV 血症时间分别为 (39.63 ± 6.97) d、 (41.13 ± 15.12) d。8 例患者均发生低白蛋白血症、低钾血症、肠道菌群失调,3 例出现腹腔积液,4 例出现感染性发热,1 例出现低血容量性休克,于补液后被纠正;6 例患者均出现凝血功能异常,其中纤维蛋白原降低 2 例,活化部分凝血活酶时间延长 3 例,凝血酶原时间延长 1 例。8 例患者均合并消化道出血,治疗后 6 例完全缓解(CR),1 例并发菌血症,1 例并发脑出血。

2. 肠道 aGVHD 的治疗方案及疗效:8 例患者中拟诊肠道 aGVHD 3 例,经腹部 CT 临床诊断肠道 aGVHD 3 例,确诊 2 例。8 例患者均给予无菌流质饮食,同时肠外静脉营养,口服蒙脱石散、洛哌丁胺、双歧杆菌三联活菌、苈连肠安胶囊。消化道出血后禁食水,加用奥美拉唑(洛赛克)、生长抑素静脉滴注,口服凝血酶、云南白药,PLT 计数 $<30 \times 10^9/L$ 时输注血小板。8 例患者均加用二线治疗药物,诊断肠道 aGVHD 后治疗 3 天均评估为进展(PD)。其中 6 例患者先出现皮肤、肝脏 aGVHD,在静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、口服芦可替尼 5 mg/d 治疗的基础上出现肠道 aGVHD,在诊断肠道 aGVHD 第 1 天加用二线药物:巴利昔单抗 $20 \text{ mg} + 1 \text{ d} + 3 \text{ d}$,治疗 7 天评估 6 例患者均为 PD,治疗 28 天评估:2 例为 CR,1 例为无反应(NR),3 例部分缓解(PR);继续进行治疗的 1 例 NR 患者并发嗜血细胞综合征,应用芦可替尼、妥珠单抗、静注人免疫球蛋白、地塞米松等药物一过性好转后继发尿肠球菌血症死亡,3 例 PR 患者达 CR,6 例 PD 患者中 CR 5 例(83.3%),死亡 1 例(16.7%)。另 2 例患者在诊断肠道 aGVHD 的第 1 天加用甲泼尼龙琥珀酸钠 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗,治疗 7 天评估病情未达 PR 加用二线药物巴利昔单抗,治疗 28 天评估:1 例(50%)CR,1 例(50%)NR,NR 患者停用 CSA 换用 FK506 静脉滴注,加用芦可替尼及输注间充质干细胞后仍无效,因失血性休克死亡。最终 8 例患者 CR 6 例(75%),死亡 2 例(25%)。6 例 CR 患者中位随访时间为 14(5,29)个月,总生存率为 100%。

讨 论

肠道 aGVHD 是 allo-HSCT 后常见并发症,可与皮肤、肝脏 aGVHD 同时发生,也可单独出现,病死率较高。如何提高肠道 aGVHD 诊治能力值得临床探讨。本研究中 8 例患者均出现低白蛋白血症、低钾血症,3 例肠镜检查显示肠黏膜水肿,1 例低血容量性休克及 3 例腹腔积液,提示肠道 aGVHD 患者营养不良,易发生低蛋白血症、电解质紊乱继发相关并发症,因此输注白蛋白及肠外营养维持水、电解质平衡非常重要。Jenq 等^[4]研究发现,肠道微生物多样化水平低的患者发生 GVHD 后激素治疗失败率及相关死亡率较高,总生存期(OS 期)降低。本研究中 8 例患者均有肠道菌群失调,治疗 3 天后均评估为 PD,2 例患者为一线及二线药物均治疗无效考虑激素耐药,另 6 例可能与 aGVHD 从出现腹泻至进展为 III ~ IV 度的病情发展过程有关,不能完全评估为激素耐药。HSCT 术后如何维持肠道微生物多样性保持微生态平衡值得临床探索研究。

GVHD 发生的病理生理学标志是针对受体抗原的同种异体供体 T 细胞应答,当供体 T 细胞识别受体抗原呈递细胞上的同种抗原时,可出现 aGVHD^[5],因此我们认为白细胞植入是肠道 aGVHD 的必备条件。III ~ IV 度肠道 aGVHD 进展迅速,早期识别并干预和治疗尤为重要,一旦诊断成立立即采用一线治疗并每日评估疗效适时二线治疗是肠道 aGVHD 的治疗要素。本研究中 6 例患者一线应用糖皮质激素治疗皮肤、肝脏 aGVHD,出现肠道 aGVHD 后立即联合二线药物治疗,CR 率为 83.3%。2 例患者肠道 aGVHD 给予一线糖皮质激素,治疗 7 天评估未达 PR 加用二线药物治疗,CR 率为 50%。Allo-HSCT 自中性粒细胞植活至移植后 +100 d 内发生恶心、呕吐、食欲不振及腹痛、水样腹泻、便血及肠梗阻等胃肠道 aGVHD 临床症状,应拟诊为胃肠道 aGVHD,立即给予一线糖皮质激素治疗,尽可能完善腹部 CT、胃肠镜及病理检查,对于临床诊断或确诊者尤其是腹泻进展迅速或便血者,在未合并严重感染前提下,建议及时加用二线药物,治疗疗程需根据患者腹泻及感染情况个体化制订,每日评估是否有效及是否需换用另一种二线药物,目的是迅速有效控制病情,避免出现不可逆转的肠道组织病理改变而危及生命。

总之,临床确诊肠道 aGVHD 困难,可分为 3 种模式诊断治疗,拟诊经验治疗和临床诊断抢先治疗既可认为是预防,也可认为是治疗。预防和治疗的整合即“防治治疗”及确诊精准治疗可使肠道 aGVHD 患者及早得到治疗,减少病死率,改善预后。

参 考 文 献

- [1] 郭秋霞,王志刚. 营养状况对单倍体造血干细胞移植预后影响[J]. 临床军医杂志,2020,48(12):1418-1420,1423.
- [2] 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.
- [3] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(III)-急性移植抗宿主病 2020 年版[J]. 中华血液学杂志,2020,41(7):529-537.
- [4] Jenq RR, Taur Y, Devlin SM, et al. Intestinal Blautia is associated with reduced death from graft-versus-host disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015,21(8):1373-1383.
- [5] 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.

(收稿日期:2021-08-03)

(本文编辑:余晓曼)