

## 单倍体相合造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血进展

王丽, 吴亚妹, 曹永彬, 李晓红, 徐丽昕, 汪海涛, 高亚会, 吴晓雄  
解放军总医院第一附属医院 血液科, 北京 100048

**摘要:** 同胞及无关供者全相合造血干细胞移植是治疗重型再生障碍性贫血 (severe aplastic anemia, SAA) 的一线治疗方案, 但该治疗供者匮乏, 免疫抑制剂治疗部分无效、复发率高。单倍体相合造血干细胞移植近年发展迅速, 疗效已接近全相合移植。单倍体相合造血干细胞移植扩大了移植供源, 抓住了最佳治疗时机, 使广大患者获益。本文综合目前国内外相关研究进展及临床治疗经验, 对单倍体相合造血干细胞移植治疗 SAA 的研究进展进行综述。

**关键词:** 重型再生障碍性贫血; 造血干细胞移植; 单倍体

**中图分类号:** R 556.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2017)03-0274-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.03.024  
**网络出版时间:** 2017-02-17 15:22:31 **网络出版地址:** http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170217.1522.002.html

### Advances in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia

WANG Li, WU Yamei, CAO Yongbin, LI Xiaohong, XU Lixin, WANG Haitao, GAO Yahui, WU Xiaoxiong

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding author: WU Xiaoxiong. Email: xiongwuxiao@sohu.com

**Abstract:** Matched sibling donor (MSD) or matched unrelated donor (MUD) hematopoietic stem cell transplantation is the front-line therapy for severe aplastic anemia. When MSD or MUD is not available, then intensive immunosuppressive therapy (IST) is indicated. However, IST has a high relapse rate due to lack of response. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (Haplo-HSCT) has been developing so rapidly that they could now replace the transplantation from identical siblings with similar efficacy. The application of Haplo-HSCT terminate the era of donor shortage and bring benefit to the patients. This review will focus on the progress of the therapeutic effect of Haplo-HSCT in the treatment of SAA.

**Keywords:** severe aplastic anemia; hematopoietic stem cell transplantation; haploid

重型再生障碍性贫血 (severe aplastic anemia, SAA) 是一种严重的骨髓造血衰竭性疾病, 具有病情重、进展快、死亡率高的特点。年龄 < 50 岁的患者, 同胞全相合造血干细胞移植 (matched sibling donor-hematopoietic stem cell transplantation, MSD-HSCT) 或无关供者全相合造血干细胞移植 (matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation, MUD-HSCT) 是一线治疗方案, 长期生存率可达 90% ~ 95%<sup>[1]</sup>。无全相合供者的 SAA 患者考虑免疫抑制剂治疗, 但该方法造血功能恢复慢, 治疗后存在无效、复发及克隆性改变缺点<sup>[2]</sup>, 虽总生存率可达 70% ~ 90%, 但长期无疾病进展率仅维持在 20% ~ 40%。SAA 患者一线治疗选择免疫抑制剂, 如治疗失败将面临更为棘手的救治, 第二周期的免疫抑制剂治疗有效率仅为 15% ~ 25%。随着移植方案的改进、支持治疗的改善、供者筛选技术的提高, 单倍体相合造血干细胞移植 (haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, Haplo-HSCT) 逐渐开展, 其降低了植入失败 (graft failure, GF)、移植物抗宿主病 (graft-versus-

host disease, GVHD)、移植相关并发症的发生率, 成为无全相合供者 SAA 患者的有效挽救治疗选择。

#### 1 Haplo-HSCT 的开展及在 SAA 中的应用

HSCT 是治疗恶性或非恶性血液病的重要手段, 缺乏同胞全相合供者、免疫抑制剂治疗失败、病情紧急无法等待无关全相合供者患者的治疗是目前临床治疗的困境。Haplo-HSCT 有如下优点: 1) 供者来源广; 2) 可根据供者年龄、身体状况等选择合适供者; 3) 可随时进行供者来源的细胞治疗; 4) 可获得合适数量和质量的移植物<sup>[3-4]</sup>。不仅应用于恶性血液病, 亦应用于 SAA, 供者 T 淋巴细胞是 GVHD 的主要效应细胞, 国外一般采用体外去除 T 细胞及在预处理里应用全身放疗 (total body irradiation, TBI) 方式进行 Haplo-HSCT, 其疗效参差不齐<sup>[4-7]</sup>。近年国内也有多个单中心小样本报道 Haplo-HSCT 治疗 SAA, 均使用经粒细胞集落刺激因子动员后的外周血干细胞与骨髓干细胞混合移植<sup>[8-11]</sup>, 部分研究中心应用脐带间充质干细胞或脐血作为第三方细胞输注<sup>[12]</sup>, 均未使用 TBI 及体外去除 T 细胞, 植入率都在 90% 以上, 2 年 OS 为 65% ~ 85%, 安全性及疗效逐渐稳定。但 Haplo-HSCT 仍存在较高的 GVHD、移植相关并发症、植入不良或 GF 发生率且长期预后是棘手问题。

#### 2 Haplo-HSCT 治疗 SAA 疗效

随着移植方案的改进、支持治疗的改善、供者筛选技术的提高, 多研究中心发现 Haplo-HSCT 的疗效与 MUD-HSCT 和 MSD-HSCT 无明显差异<sup>[10,13-14]</sup>。卢静等<sup>[15]</sup>报道了单

收稿日期: 2016-10-09

基金项目: 部委级资助项目; 全军医学科技青年培育项目 (16QN0138)

Supported by the Medical Science and Technique Training Foundation for Youths of the Chinese People's Liberation Army (16QN0138)

作者简介: 王丽, 女, 硕士, 医师。研究方向: 造血衰竭性疾病临床及基础。Email: wangli\_jn@163.com

通信作者: 吴晓雄, 男, 博士, 主任医师, 主任。Email: xiongwuxiao@sohu.com

中心前瞻性研究HLA相合同胞供者造血干细胞移植(MSD-HSCT)、亲缘半相合造血干细胞移植(Haplo-HSCT)、无关供者造血干细胞移植(MUD-HSCT)和脐血造血干细胞移植(UCB-HSCT)4种不同移植方式治疗重型再生障碍性贫血造血以及预后的差异,UCB-HSCT造血重建率明显低于其他移植方式,但MSD-HSCT、Haplo-HSCT、MUD-HSCT和UCB-HSCT 5年预期生存率分别为70.0%、81.0%、88.9%和77.8%,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。北京大学人民医院血液科统计了国内13个中心101例免疫抑制剂治疗无效的SAA患者,均行Haplo-HSCT挽救治疗,与同期48例接受MSD-HSCT患者相比,虽aGVHD和cGVHD均高于后者,但Ⅲ~Ⅳ度aGVHD及3年OS无统计学差异<sup>[16]</sup>。近期我中心报道了56例行HSCT治疗的SAA患者(Haplo-HSCT 38例/MSD-HSCT 18例),Haplo-HSCT患者1年OS率高达86%,两种方法干细胞植入时间( $P=0.58$ )、Ⅲ~Ⅳ度aGVHD发生率( $P=0.73$ )、广泛性cGVHD发生率( $P=0.95$ )、重度TRT发生率( $P=0.83$ )、1年OS( $P=0.58$ )差异无统计学意义<sup>[17]</sup>。

### 3 降低剂量预处理(RIC)方案

既往增加预处理强度会降低免疫介导的排斥反应,但传统的预处理方案中高强度的放化疗常增加严重的预处理相关毒性。故减轻清髓药物剂量,同时增强免疫抑制,是未来预处理方案的研究方向。

**3.1 环磷酰胺剂量探讨** 传统高剂量环磷酰胺(200 mg/kg)虽能改善植入失败的困境,但会带来致命的不良反应<sup>[18-19]</sup>。Tolar等<sup>[20]</sup>对61例SAA患者行HSCT,按环磷酰胺使用剂量的不同,分为4组(150 mg/kg、100 mg/kg、50 mg/kg、0 mg/kg),发现50~100 mg/kg为环磷酰胺的最佳安全治疗剂量。Kang等<sup>[21]</sup>对57例患者行HSCT,其中减量环磷酰胺组(120 mg/kg)与传统环磷酰胺组(200 mg/kg)比较,Ⅲ~Ⅳ度aGVHD发生率(3.5% vs 14.8%,  $P=0.29$ )降低,广泛性cGVHD的发生率(17.2% vs 14.3%,  $P=0.75$ )升高。本中心采用减毒(reduced intensity conditioning, RIC)预处理方案(环磷酰胺100 mg/kg)应用于Haplo-HSCT治疗38例SAA患者,移植相关并发症发生率降低,Ⅲ~Ⅳ度aGVHD发生率为13%,广泛性cGVHD发生率为11%,1年OS为89%<sup>[17]</sup>。

**3.2 联合免疫抑制剂方案探讨** Haplo-HSCT的成功需要受者体内最大程度的免疫抑制以及超大剂量的造血干/祖细胞跨越HLA不合的屏障<sup>[22]</sup>。因此,预处理方案中加入强有效的免疫制剂必不可少。兔抗人免疫球蛋白具有较强免疫抑制作用,可抑制甚至清除T细胞和NK细胞。福达拉滨(Flu)是一种嘌呤类似物,具有免疫抑制及抗肿瘤的作用。新型免疫抑制剂阿伦单抗(抗CD52单克隆抗体)广泛分布在人体所有的淋巴细胞上,但不在造血干祖细胞表达,能产生淋巴细胞溶解作用,同时又不影响造血干细胞,可以通过抗体依赖的细胞毒和补体介导的细胞溶解过程杀死一切表达CD52分子的细胞,最初应用于淋巴细胞系肿瘤的治疗,可产生较好的淋巴细胞溶解作用。因其强大的免疫抑制作用,有研究中心已将其作为造血干细胞移植预处理方案药物之一。在强烈免疫抑制剂联合应用的基础上,可减

少环磷酰胺的使用剂量,降低预处理相关毒性,促进干细胞植入,取得较好疗效<sup>[23-28]</sup>。

### 4 去除T淋巴细胞移植

供受者之间HLA抗原不合导致宿主抗移植反应以及移植植物抗宿主反应是Haplo-HSCT面临的主要障碍,造成上述问题的主要效应细胞是移植植物中存在同种反应性T细胞。因此,去除移植植物中的反应性T细胞和(或)B细胞是Haplo-HSCT的一个研究方向<sup>[3]</sup>。Im等<sup>[4]</sup>对21例SAA患者行Haplo-HSCT,采用氟达拉滨、抗胸腺免疫球蛋白、环磷酰胺及低剂量TBI预处理方案,体外去除CD3<sup>+</sup>T细胞和CD19<sup>+</sup>T细胞后,1例(4.8%)患者发生GF,Ⅱ~Ⅳ度aGVHD和广泛性cGVHD的发生率分别为30%和10%,3年OS为94%。体外去除T细胞的Haplo-HSCT具有移植后免疫重建延迟、感染发生率高及复发率高的局限,且该方法需要特殊仪器设备,费用消耗大。近年来,国内多中心采用非体外去除T细胞的模式进行Haplo-HSCT,此模式中采用BU和(或)CY联合ATG方案,移植植物使用经粒细胞集落刺激因子动员后外周血干细胞与骨髓干细胞混合物,既能通过粒细胞集落刺激因子体内诱导供者免疫耐受,又联合ATG实现体内去T细胞诱导免疫耐受,干细胞植入率达100%,3年OS为65%~89%<sup>[10,16,29-30]</sup>。此移植方式简单,易于操作,治疗SAA也取得了与MSD-HSCT相似疗效。

### 5 移植后应用大剂量环磷酰胺

造血干细胞因高表达乙醛脱氢酶而对高剂量环磷酰胺耐受,移植后3 d和4 d应用环磷酰胺(50 mg/kg),不影响造血干细胞植入,但能选择性去除同种反应性的供者淋巴细胞从而诱导免疫耐受<sup>[31]</sup>。Luznik等<sup>[32]</sup>首次报道了Haplo-HSCT后3 d和4 d应用环磷酰胺(50 mg/kg),发现环磷酰胺可以灭活反应性T细胞。Esteves等<sup>[33]</sup>应用RIC预处理方案对16例SAA患者行Haplo-HSCT,移植后3 d和4 d应用环磷酰胺(50 mg/kg),OS率为67.1%。郭智等<sup>[34]</sup>应用Haplo-HSCT治疗10例SAA患儿,在移植后3 d使用环磷酰胺(50 mg/kg),发现造血干细胞植入良好,重度移植植物抗宿主病的发生率显著降低,在儿童SAA的治疗上取得令人鼓舞的成绩。

### 6 结语

目前Haplo-HSCT已成为MSD-HSCT/MUD-HSCT以外治疗SAA的一种重要手段。国内外研究表明,其疗效与MSD-HSCT相当,解决了供者来源不足的问题。当前流行的RIC移植方案旨在降低移植相关毒性前提下应用大量免疫抑制剂以确保干细胞植入,免疫抑制剂的种类和使用剂量各中心无统一标准。总之,随着移植体系的完善,Haplo-HSCT疗效将极大提高,造福广大SAA患者。

### 参考文献

- 1 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(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.
- 2 Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from

- a matched family donor versus immunosuppressive therapy [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (12): 1784-1791.
- 3 黄晓军, 吴德沛, 刘代红. 实用造血干细胞移植 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 558-580.
  - 4 Im HJ, Koh KN, Seo JJ. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia [J]. *Korean J Pediatr*, 2015, 58 (6): 199-205.
  - 5 Woodard P, Cunningham JM, Benaim E, et al. Effective donor lymphohematopoietic reconstitution after haploidentical CD34+-selected hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 33 (4): 411-418.
  - 6 Lacerda JF, Martins C, Carmo JA, et al. Haploidentical stem cell transplantation with purified CD34+ cells after a Chemotherapy-Alone conditioning regimen in heavily transfused severe aplastic anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11 (5): 399-400.
  - 7 Koh KN, Im HJ, Kim BE, et al. Haploidentical haematopoietic stem cell transplantation using CD3 or CD3/CD19 depletion and conditioning with fludarabine, cyclophosphamide and antithymocyte globulin for acquired severe aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2012, 157 (1): 139-142.
  - 8 Wu Y, Cao Y, Li X, et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells for severe aplastic anemia: successful engraftment and mild GVHD [J]. *Stem Cell Res*, 2014, 12 (1): 132-138.
  - 9 Gao L, Li Y, Zhang Y, et al. Long-term outcome of HLA-haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion for adult severe aplastic anemia after modified conditioning and supportive therapy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49 (4): 519-524.
  - 10 Xu LP, Liu KY, Liu DH, et al. A novel protocol for haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47 (12): 1507-1512.
  - 11 Wang Z, Zheng X, Yan H, et al. Good outcome of haploidentical hematopoietic SCT as a salvage therapy in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49 (12): 1481-1485.
  - 12 吴亚妹, 曹永彬, 李晓红, 等. 间充质干细胞联合单倍体异基因造血干细胞移植治疗 27 例重型再生障碍性贫血临床疗效 [J]. *解放军医学院学报*, 2014, 35 (12): 1191-1195.
  - 13 Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, et al. Comparison of matched-sibling donor BMT and unrelated donor BMT in children and adolescent with acquired severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45 (10): 1508-1513.
  - 14 陈欣, 魏嘉璘, 黄勇, 等. 替代供者异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血 19 例疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (1): 9-12.
  - 15 卢静, 吴德沛, 胡绍燕, 等. 不同方式异基因造血干细胞移植治疗 63 例重型再生障碍性贫血患者的预后比较 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36 (8): 633-636.
  - 16 Xu LP, Wang SQ, Wu DP, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study [J]. *Br J Haematol*, 2016, 175 (2): 265-274.
  - 17 王丽, 吴亚妹, 曹永彬, 等. 采用改良 FC/ATG 预处理方案的单倍体相合及 HLA 全相合造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的临床疗效分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24 (6): 1817-1823.
  - 18 Marsh JC, Ball SE, Cavenagh JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147 (1): 43-70.
  - 19 Passweg JR, Marsh JC. Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010, 2010 (1): 36-42.
  - 20 Tolar J, Deeg HJ, Arai S, et al. Fludarabine-based conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in severe aplastic anemia: early results of a cyclophosphamide dose deescalation study show life-threatening adverse events at predefined cyclophosphamide dose levels [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18 (7): 1007-1011.
  - 21 Kang HJ, Hong KT, Lee JW, et al. Improved Outcome of a Reduced Toxicity-Fludarabine, Cyclophosphamide, plus Antithymocyte Globulin Conditioning Regimen for Unrelated Donor Transplantation in Severe Aplastic Anemia: Comparison of 2 Multicenter Prospective Studies [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22 (8): 1455-1459.
  - 22 Reisner Y, Hagin D, Martelli MF. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives [J]. *Blood*, 2011, 118 (23): 6006-6017.
  - 23 Ashizawa M, Akahoshi Y, Nakano H, et al. A combination of fludarabine, half-dose cyclophosphamide, and anti-thymocyte globulin is an effective conditioning regimen before allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99 (3): 311-317.
  - 24 Anderlini P, Acholonu SA, Okoroji GJ, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and antithymocyte globulin for matched related and unrelated allogeneic stem cell transplant in severe aplastic anemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52 (1): 137-141.
  - 25 Kudo K, Muramatsu H, Yoshida N, et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50 (10): 1312-1315.
  - 26 Samarasinghe S, Steward C, Hiwarkar P, et al. Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in paediatric aplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy: a United Kingdom multicentre retrospective experience [J]. *Br J Haematol*, 2012, 157 (3): 339-346.
  - 27 Chaudhry M, Ali N. Reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation: looking forward to an international consensus [J]. *Blood Res*, 2015, 50 (2): 69-70.
  - 28 Ngwube A, Hayashi RJ, Murray L, et al. Alemtuzumab based reduced intensity transplantation for pediatric severe aplastic anemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62 (7): 1270-1276.
  - 29 Liu Y, Tang SQ, Huang WR, et al. [Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of severe aplastic anemia in children] [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2013, 21(4): 985-989.
  - 30 Zhu H, Luo RM, Luan Z, et al. Unmanipulated haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for children with severe aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174 (5): 799-805.
  - 31 吴秉毅. HLA 单倍体相合造血干细胞移植现状 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32 (1): 16-18.
  - 32 Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(6): 641-650.
  - 33 Esteves I, Bonfim C, Pasquini R, et al. Haploidentical BMT and post-transplant Cy for severe aplastic anemia: a multicenter retrospective study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50 (5): 685-689.
  - 34 郭智, 董春, 刘晓东, 等. 单倍体异基因造血干细胞移植后大剂量环磷酰胺诱导免疫耐受治疗儿童重型再生障碍性贫血 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20 (32): 4818-4824.