

· 临床论著 ·

自体外周造血干细胞移植治疗继发进展型 多发性硬化的疗效与安全性*

苏力^{1a} 冀冰心^{1a} 董会卿^{1b} 惠吴函^{1a} 张普^{1b} 徐娟^{1a*} (首都医科大学宣武医院^{1a}血液科, ^{1b}神经内科, 北京 100053)

摘要 目的: 评价自体外周造血干细胞移植(APBSCT)治疗继发进展型多发性硬化(MS)的疗效及安全性。**方法:** 回顾性分析 2001-2010 年在首都医科大学宣武医院接受 APBSCT 治疗的 41 例继发进展型 MS 患者的临床资料。女性 31 例, 男性 10 例, 年龄 24~56 岁, 中位年龄 36 岁。所有患者连续 5 d 皮下注射粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 动员造血干细胞。应用细胞分离机采集外周血单个核细胞(PBMC), 对 28 例患者应用 CliniMACS 免疫磁珠系统分选 CD34⁺ 细胞, 将 PBMC 或 CD34⁺ 细胞置 -80℃ 冰箱冻存。患者采用 BEAM[becenun(camustine); etoposide(teniposide); cytosine arabinoside; melphalan] 预处理方案: 卡莫司汀 300 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 1 \text{ d}$; 替尼泊苷 150 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 4 \text{ d}$; 阿糖胞苷 200 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 4 \text{ d}$; 美法仑 140 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 1 \text{ d}$ 。预处理后经静脉回输低温保存复苏的自体 CD34⁺ 细胞或 PBMC。应用扩充神经功能残疾量表评判患者 APBSCT 后神经系统功能的恢复程度, 根据不良事件常用术语标准 3.0 版评判 APBSCT 的不良反应。**结果:** 2 例患者失访。39 例患者治疗后随访 6~100 个月, 平均 51 个月, 其中 16 例缓解, 8 例稳定, 15 例移植后复发且病情进展。100 个月累计疾病无进展生存率为 55.5%。预处理后 41 例患者的中性粒细胞均 $<0.5 \times 10^9/\text{L}$, 血小板均 $<25 \times 10^9/\text{L}$ 。经支持治疗后所有患者均获得造血重建; 37 例发生腹泻; 3 例发生替尼泊苷过敏反应; 26 例发生感染, 其中发热性中性粒细胞减少 19 例, 会阴肛门周围皮肤软组织脓肿 2 例, 败血症 2 例, 肺部真菌感染、静脉置管处皮肤感染和消化道感染各 1 例; 6 例发生植入综合征; 无移植相关死亡。**结论:** APBSCT 是治疗继发进展型 MS 较安全有效的方法, 但使用期间应严密观察可能出现的不良反应。

关键词 多发性硬化; BEAM 预处理; 自体外周造血干细胞移植; 疗效; 安全性

中图分类号: R 744

文献标识码: A

文章编号: 1008-5734(2010)3-0153-04

Efficacy and safety of autologous peripheral blood stem cell transplantation in treatment of patients with secondary progressive multiple sclerosis

Su Li^{1a}, Ji Bingxin^{1a}, Dong Huiqing^{1b}, Hui Wuhan^{1a}, Zhang Pu^{1b}, Xu Juan^{1a} (^{1a} Department of Hematology, ^{1b} Department of Neurology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China)

ABSTRACT Objective: To retrospectively analyze the efficacy and safety of autologous peripheral blood stem cell transplantation (APBSCT) in treatment of patients with secondary progressive multiple sclerosis (MS). **Methods:** Between 2001 and 2010, 41 patients with secondary progressive multiple sclerosis in Xuanwu Hospital of Capital Medical University entered the study. They comprised 31 women and 10 men with mean age of 36 years. All patients received SC G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for five days to mobilize hematopoietic stem cells. Peripheral blood mononuclear cells were collected by cell separator, and CD34⁺ cells selected by CliniMACS in 28 cases. The mononuclear cell or CD34⁺ cells were stored at -80℃ in refrigerator. The patients received a BEAM conditioning regimen comprising becenum (camustine) 300 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 1 \text{ d}$, etoposide (teriposide) 150 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 4 \text{ d}$, cytosine arabinoside 200 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 4 \text{ d}$, and melphalan 140 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 1 \text{ d}$. After the conditioning regimen, the CD34⁺ cells or PBMC preserved at low temperature were restored, and were infused intravenously. The degree of recovery in the neurological function after APBSCT was evaluated with EDSS and the adverse reactions were evaluation with Common Terminology Criteria for Adverse Events V 3.0. **Results:** Two patients were lost to follow-up. The follow-up duration to 39 patients after APBSCT ranged from 6 to 100 (mean 51) months. Of them, 16 patients' state was improved, 8 stable, and 15 recurrence and progression. The cumulative 100-month progression-free survival rate was 55.5%. The adverse reactions due to APBSCT were as follows: after the conditioning regimen, the neutrophils and platelet counts in 41 patients were $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ and $<25 \times 10^9/\text{L}$, respectively, and hematopoietic reconstitution was achieved after supportive treatment in all

* 基金项目: 北京市教育委员会科技发展计划面上项目(Km200810025001)

** 通讯作者: 徐娟, 女, 医学博士, 主任医师, 教授, Tel: 010-83198476, E-mail: xujuandail@x263.net

patients, 37 patients developed diarrhea; 3 patients presented with tenipede-induced anaphylaxis; 26 patients experienced infections, including 19 cases of neutropenia with fever, 2 cases of soft tissue abscess, 2 cases of septicemia, 1 case of pulmonary fungal infection, 1 case of skin infection, and 1 case of alimentary tract infection. Six patients developed engraftment syndrome. There was no death associated with APBSCT. **Conclusion:** APBSCT is a relatively effective and safe therapy for the secondary progressive multiple sclerosis; however, closely observing the possible occurrence of adverse reactions during the use of APBSCT is necessary.

KEY WORDS multiple sclerosis; BEAM regimen; autologous peripheral blood stem cell transplantation; efficacy; safety

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是以中枢神经系统慢性炎性脱髓鞘为特征的自身免疫性疾病,应用免疫抑制剂、免疫调节剂和单克隆抗体治疗可使许多 MS 患者减少复发次数,减轻病情,但多数患者不能达到长期缓解病情的效果。自体外周血造血干细胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation, APBSCT) 是通过大剂量放化疗预处理清除患者体内具有自身免疫活性的淋巴细胞,并通过回输自体外周血造血干细胞,使患者重建自身免疫耐受的免疫系统,达到长期缓解疾病的疗效。自 1997 年首次应用 APBSCT 治疗 MS 至今,世界范围内已有约 600 例 MS 患者接受此项治疗,3 年疾病无进展生存率约为 60% ~ 70%^[1]。但是 APBSCT 的不良反应较为严重,并存在移植相关死亡,这使 APBSCT 的应用受到限制。

首都医科大学宣武医院 2001 - 2010 年共为 41 例继发进展型 MS 患者进行了 APBSCT 治疗,我们收集了这些患者的临床资料并进行回顾性分析,初步评价 APBSCT 治疗继发进展型 MS 的疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

符合欧洲骨髓移植组 (EBMT)《自体造血干细胞移植治疗多发性硬化指南》^[2]规定的移植适应证的患者 41 例,男性 10 例,女性 31 例,年龄 24 ~ 56 岁,中位年龄 36 岁,均经临床和 MRI 检查确诊为继发进展型 MS。初次患病到 APBSCT 的病程为 7 ~ 336 个月,平均 60 个月,疾病最重时扩充神经功能残疾量表 (expanded disability status scale, EDSS) 评分为 4.5 ~ 9.0 分 (EBMT 规定为 3.0 ~ 6.5 分,本研究扩大至 9.0 分),平均 7.0 分。心电图均正常,心脏彩色多普勒超声检查提示射血分数 > 60%; 肺功能正常;血清丙氨酸氨基转移酶 < 2 倍正常值;全身无感染灶存在。移植前所有患者均接受激素治疗及静脉输注丙种球蛋白,其中 2 例曾接受硫嘌呤、7 例曾接受干扰素治疗,但病情仍有进展。移植前患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 APBSCT 所有患者均连续 5 d 皮下注射粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 动员造血干细胞。应用细胞分离机 (Baxter CS 3000) 采集外周血单个核细胞 (PBMC), 每次循环血量为 10 000 mL, 共采集 2 次。有 28 例患者应用 CliniMACS 免疫磁珠分选系统 (Miltenyi Biotec Clini MACS) 对采集的 PBMC 进行 CD34⁺ 细胞分选。PBMC 或 CD34⁺ 细胞置 -80℃ 冰箱保存。

预处理采用 BEAM [becenun (camustine); etoposide (teniposide); cytosine arabinoside; melphalan] 预处理方案: 卡莫司汀 300 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 1 \text{ d}$; 替尼泊苷 150 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 4 \text{ d}$; 阿糖胞苷 200 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 4 \text{ d}$; 美法仑 140 $\text{mg}/\text{m}^2 \times 1 \text{ d}$ 。预处理后经外周静脉回输复苏的低温冻存 CD34⁺ 细胞或 PBMC。移植过程在层流病房进行,回输造血干细胞后用青霉素类或喹诺酮类抗菌药预防感染,造血抑制期间用 G-CSF 促进粒细胞恢复,用恩丹西酮类药物预防和治疗呕吐,移植后不再给予免疫抑制剂。

1.2.2 疗效评估 应用 EDSS 评判 APBSCT 后患者神经系统的恢复程度。由神经内科医生在移植前、移植后 6 个月以及每年对接受移植的 MS 患者进行 EDSS 评分^[3]。①临床缓解:移植前 EDSS 评分 > 5.0 分者移植后 EDSS 评分减少 ≥ 0.5 分或移植前 EDSS 评分 ≤ 5.0 分者移植后 EDSS 评分减少 ≥ 1.0 分;②疾病进展:移植前 EDSS 评分 > 5.0 分者移植后 EDSS 评分增加 ≥ 0.5 分或移植前 EDSS 评分 ≤ 5.0 分者移植后 EDSS 评分增加 ≥ 1.0 分;③疾病稳定:移植前后 EDSS 评分变化 < 0.5 分;④无进展生存:临床缓解 + 疾病稳定。

1.2.3 不良反应判断 根据不良事件常用术语标准 3.0 版 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0, CTCAE 3.0) 评判 APBSCT 的不良反应。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理。生存分析应用 Kaplan-meier 方法。

2 结果

41 例患者均完成 APBSCT, 无移植相关死亡发生。

2.1 APBSCT 后神经功能评价

APBSCT 后 6 个月开始对患者进行神经系统障碍恢复情况评估并行规律随访。2 例患者失访。39 例患者随访 6 ~ 100 个月, 平均 51 个月。39 例中 16 例临床缓解, 8 例病情稳定, 15 例移植后复发且疾病进展; APBSCT 后 100 个月累计疾病无进展生存率为 55.5% (图 1)。

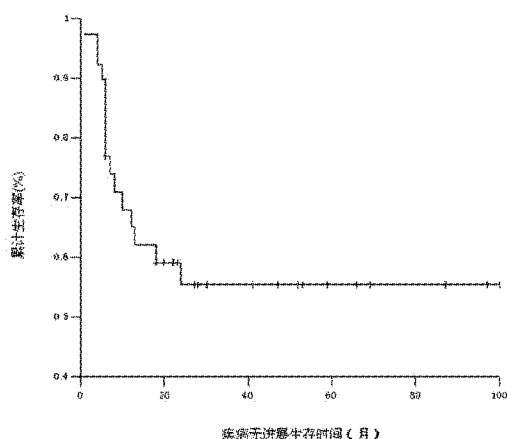


图 1 MS 患者 APBSCT 治疗后疾病无进展生存率

Fig 1 Progression-free survival rate after the treatment of APBSCT in patients with MS

2.2 APBSCT 的主要不良反应

2.2.1 抑制造血功能 BEAM 方案预处理后, 所有患者中性粒细胞均 $< 0.5 \times 10^9/L$, 血小板均 $< 25 \times 10^9/L$ (表 1), 经支持治疗后, 所有患者均获得造血重建, 外周血中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为移植后 12 d (9 ~ 13 d), 血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的中位时间为移植后 14 d (10 ~ 20 d)。

2.2.2 消化道症状 主要表现为腹泻、恶心、呕吐、口腔黏膜炎和血清丙氨酸氨基转移酶升高 (表 1)。41 例患者中有 37 例发生不同程度的腹泻, 表现为频繁黄色稀便或稀水样便, 伴轻度腹痛, 粪便常规检查多无异常。不良反应 2 级以上需要持续补液维持水电解质平衡的腹泻患者 19 例, 其中 18 例经对

症治疗后逐渐缓解; 1 例不良反应为 4 级者持续腹泻, 并出现黏液血便, 血压下降, 粪便常规检查发现红细胞、白细胞和球菌/杆菌比例失衡, 给予输血和新鲜冻干血浆、万古霉素等抗感染和大量补液等治疗后逐渐缓解。丙氨酸氨基转移酶升高的患者经过保肝治疗后均恢复正常。

2.2.3 感染 26 例患者在中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9/L$ 时体温 $\geq 38.5^\circ C$, 其中 19 例无明确感染体征和微生物学证据, 属于发热性中性粒细胞减少, 2 例为会阴肛门周围皮肤软组织脓肿, 2 例为败血症, 1 例为肺部真菌感染, 1 例为静脉置管处皮肤感染, 1 例为消化道感染。所有出现感染的患者用广谱抗菌药治疗后, 均随造血功能的恢复而痊愈。

2.2.4 药物过敏反应 3 例患者在初次或第 2 次输注替尼泊苷时出现药物过敏反应, 其中 2 例出现皮肤潮红、出汗、心动过速和轻度烦躁, 停用替尼泊苷并给予地塞米松后缓解, 随后再次缓慢输注替尼泊苷未再出现过敏反应; 另 1 例发生血压下降, 停药、补液和抗过敏治疗后缓解, 其后改用依托泊苷预处理, 未再出现过敏反应并顺利完成预处理。

2.2.5 植入综合征 6 例患者在预处理后 8 ~ 12 d, 中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 时出现发热, 体温 38 ~ 40 $^\circ C$, 伴皮疹, 被诊断为植入综合征 (engraftment syndrome)。短期应用糖皮质激素治疗后缓解。

3 讨论

APBSCT 主要用于治疗恶性血液病和淋巴瘤, 其机制为通过大剂量化疗预处理杀灭体内肿瘤细胞。但 APBSCT 也可严重抑制造血系统和免疫系统, 还可能影响其他系统。目前, 国际上许多移植中心将 APBSCT 用于常规治疗无效的 MS 患者, 该方法初期治疗移植相关病死率为 5% ~ 6%, 近 5 年下降至 1% ~ 2% [4-5]。首都医科大学宣武医院 2001 - 2010 年采用 APBSCT 治疗 MS 患者 41 例, 未发生移植相关死亡, 表明 APBSCT 治疗 MS 具有一定的疗效。

表 1 APBSCT 的主要不良反应 [例数 (%)]

Tab 1 Main adverse reactions of APBSCT

不良反 应分级	血液系统			消化系统				
	血红蛋白	白细胞	血小板	腹泻	恶心	呕吐	口腔黏膜炎	血清 ALT 升高
0	0(0)	0(0)	0(0)	4(9.8)	0(0)	2(4.9)	19(46.3)	25(61.0)
1	0(0)	0(0)	0(0)	18(48.6)	16(39.0)	13(31.7)	22(53.7)	10(24.4)
2	36(88.0)	0(0)	0(0)	17(41.5)	24(58.5)	25(61.0)	0(0)	6(14.6)
3	3(7.0)	0(0)	0(0)	1(2.4)	1(2.4)	1(2.4)	0(0)	0(0)
4	2(5.0)	41(100.0)	41(100.0)	1(2.4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

和安全性。

APBSCT 治疗 MS 的关键是预处理,主要分为全身放疗(TBI)+化疗预处理和单纯化疗预处理。TBI 的疗效肯定,但包括神经系统毒性在内的不良反应也很明显^[6]。本组患者疾病无进展生存率为 55.5%,与应用 TBI+化疗预处理的疗效相似,但避免了 TBI 的不良反应。近期对 APBSCT 治疗 MS 的疗效分析也发现,应用 TBI+化疗预处理的移植结果并未显示更多的优势^[1,7]。

应用 BEAM 方案较严重的不良反应是腹泻,与应用美法仑和替尼泊苷有关^[8]。美法仑剂量超过 100 mg/m² 时可出现严重的腹泻,此时患者处于粒细胞缺乏期,极易合并感染,需要密切观察患者病情,及早补液,维持水电解质平衡,并应用抗菌药物预防感染。BEAM 方案的另一个较特殊的不良反应是药物过敏,本组患者中过敏病例均发生在输注替尼泊苷期间,过敏反应严重者可出现血压下降。过敏反应较轻的患者应暂停化疗,应用糖皮质激素缓解过敏反应,此后再次缓慢输注替尼泊苷,或在输注替尼泊苷的同时输注氢化可的松 200 mg。严重过敏反应的患者应换用依托泊苷完成预处理。应用替尼泊苷前常规给予地塞米松并减慢输注速度,可明显减少过敏反应的发生。

本组 2 例发生会阴肛门周围软组织感染的患者均存在下肢肌力差和自主活动障碍。由于许多 MS 患者都有神经系统功能障碍,移植过程中常出现腹泻,又因会阴肛门周围部位护理比较困难,因此易出现软组织感染。APBSCT 过程中应协助患者进行床上运动,锻炼肌力,注意卫生,可减少感染的发生。

本组患者中有 6 例发生植入综合征,临床表现为粒细胞开始恢复时出现高热和皮疹,但均未出现非心源性肺水肿等症状,经糖皮质激素短疗程治疗后缓解。APBSCT 后发生植入综合征的概率不高,一旦出现有可能导致多器官衰竭等严重后果,甚至有病死率达 8% 或更高的报道^[9]。预处理方案中的烷化剂、预处理后应用 G-CSF 等均是植入综合征的易感因素。

APBSCT 治疗 MS 虽存在一定风险,但在移植前认真评价 MS 患者的身体状况,移植中预防和治疗并发症,可以使患者安全地完成治疗。本组 MS 患者均为常规治疗无效后接受 APBSCT,疗效统计显示 100 个月疾病无进展生存率为 55.5%,提示 APBSCT 是继发进展型 MS 较有效的治疗方法。目前国内外各移植中心 APBSCT 治疗 MS 的报道均为小样本非随机对照临床观察,需要增加样本量才能对 APBSCT 治

疗 MS 进行更深入的安全性和疗效评价。

参考文献

- [1] Rogojan C, Frederiksen JL. Hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2009,120(6):371-382.
- [2] Comi G, Kappos L, Clanet M, *et al.* Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charcot Foundation BMT-MS Study Group[J]. *J Neurol*, 2000,247(5):376-378.
- [3] Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, *et al.* Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database[J]. *Mult Scler*, 2006,12(6):814-823.
- [4] Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis[J]. *Lancet Neurol*, 2008,7(7):626-636.
- [5] Capello E, Vuolo L, Gualandi F, Van Lint MT, *et al.* Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis: benefits and risks[J]. *Neurol Sci*, 2009, Suppl 2:S175-177.
- [6] Nash RA, Bowen JD, McSweeney PA, *et al.* High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis[J]. *Blood*, 2003,102(7):2364-2372.
- [7] Loh YS, Hwang WY, Ratnagopal P. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple sclerosis[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2007, 36(6):421-426.
- [8] Samuels BL, Bitran JD. High-dose intravenous melphalan: a review[J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(7):1786-1799.
- [9] Edenfield WJ, Moores LK, Goodwin G, *et al.* An engraftment syndrome in autologous stem cell transplantation related to mononuclear cell dose[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000,25(4):405-409.

(收稿日期:2010-03-20)

(本文编辑:李菁锦)