

造血干细胞移植治疗自身免疫病

(附 2 例报告并文献复习)

余金德 张伟京 苏航 肖秀斌 达永 何祥林 仲凯励

(军事医学科学院附属医院肿瘤二科, 北京 100039)

摘要 目的: 观察讨论造血干细胞移植治疗自身免疫性疾病的安全性、适应症、疗效。方法: 2003 年 4 月—7 月我科收治的 2 例自身免疫性疾病合并恶性淋巴瘤患者, 应用自体外周血干细胞移植 (APBSCT) 治疗, 2 例患者均得到随访。结果: 造血干细胞移植术后意外发现 2 例患者的自身免疫病 (系统性红斑狼疮、银屑病) 均得到缓解, 随访至 2004 年 11 月, 例 1 已缓解 16 个月, 例 2 已缓解 20 个月。结论: 造血干细胞移植治疗自身免疫性疾病是可行的、安全的, 但如何提高疗效、降低移植后复发、减少移植相关并发症是其需要深入探讨的课题。

关键词 造血干细胞移植 自身免疫性疾病 恶性淋巴瘤 银屑病 SLE

自身免疫性疾病 (Autoimmune Disease, AD) 是指免疫系统丧失了对自身组织 (抗原) 的耐受性, 以致其淋巴细胞对自身组织出现免疫反应并导致组织损伤的疾病。特别是难治性自身免疫性疾病具有病情进展迅速, 预后差, 有时类似恶性疾病^[1]。全淋巴区放疗 (TLI)、环孢素 A (CsA)、环磷酰胺 (CY)、硫唑嘌呤

及肾上腺皮质激素等方法是治疗绝大部分 AD 的主要武器,但对部分疾病如重症红斑狼疮 (SLE)、系统硬化症 (SSc)、难治性类风湿关节炎 (RA)、重型银屑病 (Ps) 等治疗依然束手无策。AD 由于参与病态免疫的 T、B 淋巴细胞来源于共同的淋巴系干/祖细胞,因此被认为是一组异常干/祖细胞增殖分化的多克隆 T、B 淋巴细胞病。应用造血干细胞移植 (HSCT) 摧毁病态免疫,重建正常免疫细胞体系,可能是治愈 AD 的有效措施之一,并初步收到了一定的疗效。Tyndall A (1999) 报告世界 12 个国家 22 个中心临床实验进行了 APBSCT 治疗 74 例难治性的重症 AD,缓解率为 81%,移植相关病死率在 8%—9%。我科在 2003 年 4 月—7 月应用自体外周血干细胞移植 (APBSCT) 治疗了 2 例自身免疫性疾病伴发恶性淋巴瘤患者,现报告如下:

1、病例介绍

例 1,患者,女,20 岁。1999 年因颜面蝶形红斑,脱发,头皮、双上肢反复出现多个皮下结节,各关节酸痛,有雷诺氏现象,无光敏感,就诊于上海中山医院,确诊为“红斑狼疮”(当时未做皮肤活检),给予糖皮质激素治疗 3 年,疗效不显著。2002 年 7 月就诊于北京协和医院,血象、肝肾功、尿常规、总补体效价 (CH50、C3)、蛋白电泳正常,PPD 5^u 皮试 (-);抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 检测 (-),抗心磷脂抗体 (-),抗盐水可提取性核抗原抗体 (-);免疫球蛋白 IgG18.10g/L (正常 7.00-17.00),IgA、IgM 正常;ANA 阳性 (1:320),DNA-Farr 阳性 (21.8%),DNA-IF 阳性 (1:40)。做右肘皮下结节活检,病理报告:皮肤 T 细胞非霍奇金淋巴瘤。2002 年 9 月—2003 年 4 月在我院后行 6 个周期化疗 (BACOP 4 cycle, CHOP 2 cycle),恶性淋巴瘤得到完全缓解,颜面蝶形红斑、各关节酸痛、雷诺氏现象等虽暂时缓解,但反复发作,于 2003 年 7 月行外周血干细胞移植巩固治疗恶性淋巴瘤。外周血干细胞动员方案采用 CTX (2g/m² 分两天用)+E-ADM (100mg/m² 分两天用)+G-CSF (惠尔血 300ug/日,自白细胞最低点的当日采集结束)联合动员,动员化疗第 9 天开始使用惠尔血,于化疗第 13 天 (惠尔血动员第 5 天)开始应用 CS3000plus 血细胞分离机连续三日采集外周血干细胞 150ml,循环血量 10000ml/次,总计 CD34⁺细胞 7.91×10⁶/Kg;采集后冻存在-86℃超低温冰箱内备用。预处理方案采用 TBI (总量) 8Gy (2Gy 2 次/日, -d5、-d4) 后入层流病房内,应用 CTX 60mg/kg/day (-d3, -d2),预处

理结束后休息 1d，将冻存的干细胞解冻、复苏、返输给患者。患者移植后第 7 天，面部蝶形红斑消退，头皮、双上肢皮下结节消失，无关节酸痛，查体正常，顺利出院。随访至 2004 年 11 月已 16 个月，病情仍处于完全缓解。

例 2，患者，男，39 岁，患银屑病 15 年，经多种治疗方法一直未愈，躯干及四肢皮肤有散在的圆形皮疹，四五个成群，表面上有脱屑。2002 年 7 月因左侧扁桃体肿大在空军总医院行扁桃体摘除术，术后病理确诊“左侧扁桃体非霍奇金淋巴瘤，弥漫大 B 细胞性”。在外院行 1 个周期化疗（CHOP 1 cycle），2002 年 9 月—2003 年 1 月在我院行 5 个周期化疗（BACOP 3 cycle, proMACE/CytaBOM 2 cycle），恶性淋巴瘤得到完全缓解，化疗后银屑病虽有暂时缓解，但很快复发，于 2003 年 4 月行外周血干细胞移植巩固治疗恶性淋巴瘤。外周血干细胞动员方案采用 CTX（ $2\text{g}/\text{m}^2$ 分两天用）+E-ADM（ $80\text{mg}/\text{m}^2$ 分两天用）+G-CSF（惠尔血 $300\text{ug}/\text{日}$ ，自白细胞最低点的当日至采集结束）联合动员，动员化疗第 9 天开始使用惠尔血，于化疗第 14 天（惠尔血动员第 6 天）开始应用 CS3000plus 血细胞分离机连续三日采集外周血干细胞 150ml ，循环血量 $10000\text{ml}/\text{次}$ ，总计 $\text{CD}34^+$ 细胞 $4.82\times 10^6/\text{Kg}$ ， $\text{MNC}4.98\times 10^8/\text{Kg}$ ，采集后冻存在 -86°C 超低温冰箱内备用。行 TLI（总量） 8Gy （ 2Gy 2 次/日，-d8、-d7）后入层流病房内，应用 CTX $1.8\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ （-d3，-d2）+VP-16（总量） 1.2g （分 6 次用，q12hrs，-d6，-d5，-d4），预处理结束后休息 1d，将冻存的干细胞解冻、复苏、返输给患者。移植后第 10 天皮肤红斑、脱屑开始好转，移植后第 21 天皮肤完整，无红斑及脱屑，病情缓解 2 个月后逐渐全身皮肤出现多处红斑、脱屑，尤以双手掌明显，经空军总医院皮肤科会诊后，考虑为银屑病（进展期），行光疗及心理干预治疗 1 月无效，患者遂放弃治疗，移植后 6 月病情开始逐渐好转，随访至 2004 年 11 月已 20 个月，目前患者仅臀部皮肤大约 2cm 范围的色素沉着斑，已临床痊愈。

2、讨论

近年来，全球大约已有 500 多例 AD 患者接受了 APBSCT 治疗，其中多数为一些常规治疗无效的难治性 SLE、SS 和 RA 等病例，银屑病（Ps）的病例报道较少。Cooley 等^[2]用 HSCT 治疗的 4 例血液系统恶性肿瘤患者中有 3 例同时患有银屑病，结果在血液系统恶性肿瘤得以缓解的同时意外发现银屑病也缓解。虽然因为当时回输的干细胞没有净化，8—24 个月后，银屑病又都复发，但至少说明

了 HSCT 可以治疗银屑病。2001 年 Chakrabarti 等^[3]还尝试了用异基因 HSCT 治疗 1 例银屑病。该患者 50 岁，皮疹泛发全身，对一般治疗、免疫抑制疗法等无反应。经异基因 HSCT 后 21 个月仍然处于缓解状态。文献报道^[1,4]，随着 HSCT 治疗 SLE 病例的增多，显示该技术的安全性及有效性令人欣慰。其作用机制有以下可能：一是大剂量免疫抑制剂的应用对 SLE 起到了缓解作用。自身免疫性疾病的发病需要多种成熟血细胞参与抗原的递呈、识别反应，而大剂量化疗应用使其功能发生障碍，甚至调亡，从而抑制了炎症反应，有效清除重要脏器内炎症细胞的浸润，逆转重要脏器的损害。这可能是患者临床症状迅速缓解的病理基础^[5]。二是 HSCT 后约半年开始免疫重建，包括细胞免疫和体液免疫，CD4/CD8 淋巴细胞比例的倒置，自然抑制细胞的增多及 T 细胞池的改变等，被认为是治疗自身免疫性疾病并使其长期缓解的主要机理^[6]。理论上同种异体造血干细胞移植（allo-HSCT）是最有希望根治 AD 的方法。接受预处理后，受体的效应 T 细胞已大部分被清除，免疫系统基本上被摧毁；移植后，供者健康的干细胞在受体内逐渐建立起新的免疫系统。且供者 T 细胞对受体残留的效应 T 细胞起到清除和抑制的作用，有助于免疫系统重建后病情的长期稳定，降低复发的可能性^[7]。但因为供者来源、治疗经费、GVHD、安全性等问题，欧洲抗风湿协会（EULAR）及血液骨髓移植协作组（EBMT）首先推荐自体移植^[8]，主张①异基因移植治疗 AD：选择有同基因双胞胎供者或有血液学疾病需要移植的 AD 患者。②自体移植用于需要强烈免疫抑制治疗，可逆性脏器损伤的早期严重 AD 患者；不主张对已经多疗程免疫抑制治疗的终末期患者进行移植治疗。但是自体移植存在一个最主要的缺点是活化过程中除了造血干细胞活跃增生之外，效应 T 细胞也大量增殖，复发率高。总之，HSCT 治疗 AD 虽处于初步尝试阶段，但可肯定有一定的疗效。移植后病情的复发可能有以下四方面原因：自身攻击的淋巴细胞克隆继续存活；自身反应的淋巴细胞克隆再回输；移植的干细胞有缺陷；受者原有自身抗原的刺激。Musso 等^[9]的治疗结果提示干细胞回输后使用 ATG，可清楚残留于移植植物中或经预处理后仍存活在体内的淋巴细胞，预防复发。我们报告的 2 例患者均是患自身免疫性疾病若干年后伴发恶性淋巴瘤，恶性淋巴瘤得以缓解的同时自身免疫性疾病也得到缓解，比较客观符合国内外的报道情况；例 2 病例移植后第 10 天皮肤红斑、脱屑开始好转，病情缓解 2 个月后银屑病复发，移植后 6 月病

情开始好转。可能与以下因素有关：1、患者在常规化疗时，全身皮疹也有消退，但化疗停止后即复发，而移植后第 10 天病情好转，可能与移植预处理方案使用超大剂量放、化疗有关；2、HSCT 后约半年开始免疫重建，故患者移植后 6 月病情再次好转。从目前的实验研究和临床应用现状来看，HSCT 治疗 AD 效果是肯定的，特别对于 SLE 的疗效，但如何提高疗效、降低移植后复发、减少移植相关并发症是其需要深入探讨的课题。作为一种新疗法，HSCT 为重症及迁延不愈的 AD 患者带来了希望。

参考文献

- [1]:Kozak T,Ryvhlík I.Developments in hematopoietic stem-cell transplantation in the treatment of autoimmune disease.Isr Med Assoc J,2002,4:261-271.
- [2]:Cooley HM,Snowden JA,Grigg AP,et al.Outcome of rheumatoid arthritis and psoriasis following autologous stem cell transplantation for hematologic malignancy.Arthritis Rheum,1997,40:1714-1715.
- [3]:Chakrabarti S,Handa SK,Bryon RJ,et al.Will mixed chimerism cure autoimmune diseases after a nonmyeloablative stem cell transplant? Transplantation,2001,72:340-342.
- [4]:Bingham ST,Snoefen JA,Emerg P.Autologous blood stem cell transplantation as therapy autoimmune disease.Ann Intern Med,2000,32:615-321.
- [5]:欧刚健,孙凌云,杨永公,等.自身骨髓移植治疗系统性红斑狼疮初探.中华内科杂志,2001,40(4):229.
- [6]:Van Bakkum DW.Autologous stem cell therapy for treatment of autoimmune disease.Exp Hematol,1998,26:831.
- [7]:Robert A Brodsky,Michelle Petri,Richard J Jones.Hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus.Rheum-Dis-Clin North-Am,2000,26(2):377-387.
- [8]:Tyndall A,Gratwohl A.Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune disease:a consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism(EULAR) and the European Group for Blood and marrow transplantation(EBMT).Bone Marrow Transplant,1997,19:643-645.

[9]:Musso M, Porretto F, Crescimanno A, et al. Bone Marrow Transplant, 1998;21 (suppl):s51.