DOI:10.16016/j.1000-5404.202108044

227 例异基因造血干细胞移植后迟发性出血性膀胱炎危险因素分析

熊艺颖,蔡 铎,陈建斌,罗小华,唐晓琼,王 欣,肖 青,张红宾,王 利 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院血液内科

[**摘要**] **目的** 探讨异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后迟发性出血性膀胱炎(late-onset hemorrhagic cystitis, LOHC)发生的危险因素。**方法** 回顾性分析2016-2020年在本院行allo-HSCT的227例患者资料,对造血重建的215例患者进行相关单因素和多因素分析,并进行生存分析和亚组分析。**结果** 72例(31.7%)患者在移植后中位31(8~80)d中发生LOHC,中位持续时间为24(3~100)d。单因素和多因素分析显示,供受性别不合、强化预处理方案(包含氟达拉滨/克拉屈滨+阿糖胞苷,FA/CA)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)DNA阳性以及急性移植物抗宿主病(acute graft-versus-host disease, aGVHD)会显著增加LOHC的发生率(*P*值分别为0.025、<0.001、0.021和0.028)。LOHC的发生会降低患者的总生存期(overall survival, OS;*P*=0.035),且合并aGVHD患者的OS比无LOHC及aGVHD的患者差(*P*=0.005)。针对急性白血病(acute leukemia, AL)的亚组分析显示,移植前疾病处于CR1的患者LOHC发生率较低(*OR*=2.964, 95%*CI*:1.255~7.003,*P*=0.013)。**结论** 供受性别不合、强化预处理方案(包含FA/CA)、CMV-DNA阳性以及aGVHD的发生是LOHC发生的危险因素。

[**关键词**] 异基因造血干细胞移植;迟发型出血性膀胱炎;危险因素
[**中图法分类号**] R617; R694.3; R733.7 [**文献标志码**] A

Risk factors for late-onset hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: analysis of 227 cases

XIONG Yiying, CAI Duo, CHEN Jianbin, LUO Xiaohua, TANG Xiaoqiong, WANG Xin, XIAO Qing, ZHANG Hongbin, WANG Li Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the risk factors of late-onset hemorrhagic cystitis (LOHC) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** We retrospectively analyzed 227 patients who underwent allo-HSCT in our hospital from 2016 to 2020. Univariate and multivariate analyses were performed in 215 patients with hematopoietic reconstitution for the clinical factors related to LOHC, and survival analysis and subgroup analysis were also carried out. **Results** LOHC occurred in 72 (31.7%) patients at a median 31 (8~80) d after allo-HSCT, for a median duration of 24 (3~100) d. The results of univariate and multivariate analyses indicated that gender incompatibility in donors and recipients, intensified conditioning regimen with fludarabine/cladribine and cytarabine, cytomegalovirus (CMV)-DNA positive and acute graft-versus-host disease (aGVHD) significantly increased the incidence of LOHC (*P* = 0.025, <0.001, 0.021 and 0.028, respectively). The LOHC patients had a lower overall survival (OS) rate than

[**基金项目**] 重庆市渝中区科委重点项目(20190121);重庆市科卫联合医学科研项目重点项目(2018ZDXM001);重庆市科委基础研究与前沿探索项目(cstc2018jcyjAX0688)

[**通信作者**] 王 利,E-mail:liwangls@yahoo.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

those without ($P=0.035$), moreover, those with aGVHD simultaneously had worse OS rate than those without ($P=0.005$). Subgroup analysis of acute leukemia (AL) showed that patients in first complete remission (CR1) before allo-HSCT had a lower incidence of LOHC than others ($OR=2.964$, 95%CI: 1.255~7.003, $P=0.013$). **Conclusion** Gender incompatibility in donors and recipients, intensified conditioning regimen (including FA/CA), CMV-DNA positive and aGVHD are independent risk factors for LOHC.

[**Key words**] allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; late-onset hemorrhagic cystitis; risk factors

Supported by the Key Project of Science and Technology Commission of Yuzhong District, Chongqing (20190121), the Key Project of Joint Medical Scientific Research of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission (2018ZDXM001), and the Project of Basic Research and Frontier Exploration of Chongqing Science and Technology Commission (cstc2018jcyjAX0688). Corresponding author: WANG Li, E-mail: liwangls@yahoo.com

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)目前仍然是治愈某些血液病的重要手段,其疗效受很多因素影响,尤其是一些移植相关并发症[1-2]。出血性膀胱炎(hemorrhagic cystitis, HC)是allo-HSCT中常见的并发症之一,近年国内外报道的发生率为5.6%~40%[3-9]。其临床症状包括血尿、尿频、尿急、尿痛、排尿困难、排尿时灼烧感和尿失禁、腹部或耻骨上疼痛、尿梗阻、肾或膀胱损害[10],严重者致使患者生活质量显著下降,甚至危及患者生命。HC的治疗尚无标准程序,主要以水化、碱化尿液为基础,部分患者可行抗病毒治疗,严重者需要行膀胱持续冲洗,甚至外科干预。

HC的发病原因尚不明确,近年研究表明,早发型HC可能与血小板减少、预处理中烷化剂的使用以及全身照射放疗等相关,而迟发性HC(late-onset HC, LOHC)与HLA相合程度、移植后的病毒感染、急性移植物抗宿主病(acute graft-versus-host disease, aGVHD)的发生等多种因素相关[3-4, 11-13],由于各中心诊断标准以及移植过程差异,危险因素分析结果各异,尚有许多存在争议的危险因素有待进一步验证。本研究对本院2016-2020年接受allo-HSCT治疗的患者资料进行了回顾性分析,主要关注LOHC的发生情况,旨在分析可能影响LOHC发生的因素,以期找到新的危险因素,为临床治疗提供依据,从而提高allo-HSCT的治疗质量。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2016-2020年于重庆医科大学附属第一医院血液内科接受allo-HSCT治疗的227例患者的临床资料。其中男性120例,女性107例,移植时的中位年龄31(12~65)岁。基础疾病包括:急性白血病(acute leukemia, AL)162例,其中急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)103例,急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)55例,急性混合细胞白血病4例;骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)16例,慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)6例,重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)27例,多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)7例,淋巴瘤7例,嗜血细胞综合征和阵发性睡眠性血红蛋白尿各1例。移植类型包括:单倍体移植153例,亲缘全相合移植61例,无关供者移植13例(HLA全相合5例,9/10相合8例)。本研究获得本院临床科研伦理委员会批准审批(2021-397)。

1.2 预处理及GVHD的预防

血液肿瘤疾病的预处理以BUCY(白消安+环磷酰胺)为主,部分患者联合FA[氟达拉滨(fludarabine, FLU)+阿糖胞苷]/CA(克拉屈滨+阿糖胞苷)、地西他滨(decitabine, DEC)、去甲氧柔红霉素(idarubicin, IDA)、依托泊苷(etoposide, VP-16)或司莫司汀。部分MM患者采用改良FC[FLU+环磷酰胺(cyclophosphamide, CY)]+马法兰(melphalan, MEL)进行预处理。SAA的预处理方案为改良FC,联合兔抗人胸腺细胞球蛋白(anti-human thymocyte globulin, ATG)/抗人T细胞兔免疫球蛋白(aTG-Fresenius, ATG-F)和/或后置CY。

GVHD的预防以环孢素A(cyclosporin A, CsA)/他克莫司(tacrolimus, FK506)+短程甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)+吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)为基础。HLA不全相合者,联合ATG/ATG-F或者后置CY;HLA全相合者,不使用或者加用减低剂量的ATG/ATG-F。

1.3 病毒感染的预防及监测

常规予以更昔洛韦,序惯膦甲酸钠预防病毒感染,造血重建稳定后调整为阿昔洛韦;移植后1个月内,每周输注丙球0.4 g/kg,之后根据病情间断输注。移植后每周监测EBV、CMV DNA定量;出现血尿或者尿路刺激症状时,即时监测CMV-DNA,同时筛查BK病毒、

腺病毒和JC病毒。

1.4 HC的防治和疗效判断

预防:预处理开始即予以补液水化、碱化尿液;使用CY的0、4、8、12 h予以美司钠解救(每日总量为CY日剂量的1~1.5倍)。治疗:加强水化、碱化尿液,利尿、解痉、止痛治疗;部分患者加强抗病毒治疗;Ⅲ、Ⅳ度HC,可行膀胱持续冲洗,部分患者予以地塞米松膀胱灌注等治疗,合并aGVHD者同时接受抗排异治疗。尿路刺激症状消失且无肉眼、镜下血尿者,为完全缓解(complete remission,CR)。

1.5 定义

移植后粒系、巨核系及造血重建的定义参照文献[14]。原发性植入失败的定义参照文献[2,15]。HC参照文献[14,16]定义为持续血尿,伴下尿路刺激症状,排除泌尿系结石、感染、肿瘤,血管内溶血及妇科疾病等。根据血尿的严重程度分度[14, 17-18]:镜下血尿为Ⅰ度,肉眼血尿为Ⅱ度,肉眼血尿伴血凝块为Ⅲ度,肉眼血尿伴血凝块致尿路梗阻则为Ⅳ度。LOHC是指预处理结束1周后发生的HC[17-18]。参照文献[19]诊断aGVHD并分级。CMV-DNA或EBV-DNA阳性定义为DNA定量>10^3copies/mL。

总生存期(overall survival,OS)定义为移植后至因任何原因导致的死亡或末次随访日。无进展生存期(progress free survival,PFS)定义为移植后至疾病进展、复发或末次随访日。

1.6 统计学分析

采用SPSS 25.0统计软件。计量资料以中位数(范围)表示,计数资料以例(%)表示。计量资料组间比较采用t检验,计数资料采用χ^2检验或者Fisher精确检验。二分类变量的相关性分析采用Spearman检验。χ^2检验用于单因素分析,采用Logistics回归模型进行多因素分析。主要终点事件为OS和PFS,采用Kaplan-Meier曲线分析,选用Log-Rank检验,生存曲线交叉时选用Tarone-Ware检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 造血重建

227例患者输注的干细胞采集物中$CD34^+$细胞的中位数为6.71(1.01~33.86)×10^6/kg,其中215例造血重建,粒系重建的中位时间为13(7~30)d,巨核系重建的中位时间为14(8~40)d。余下12例患者因植入失败或植入不良早期死亡或行二次移植,未纳入因素分析。

2.2 LOHC

2.2.1 LOHC的发生及临床特征 227例患者中,有72例(31.7%)在移植后中位31(8~80)d发生LOHC,中位持续时间为24(3~100)d,其中Ⅰ级6例(8.3%),Ⅱ级22例(30.6%),Ⅲ级36例(50.0%),Ⅳ级8例(11.1%)。在72例HC患者中,有17例(23.6%)发生aGVHD,有27例(37.5%)CMV-DNA阳性,31(43.1%)例EBV-DNA阳性,49例送检BK病毒有8例(16.3%)阳性,18例送检JC病毒有1例(5.6%)阳性。70例患者经治疗后获得CR,余下2例在未缓解的情况下分别死于重症肺炎和颅内出血。

2.2.2 危险因素分析 不管是移植后35 d内LOHC的发生($r=-0.037$,$P=0.584$),还是整体LOHC的发生情况($r=-0.008$,$P=0.902$)都与患者造血重建无显著相关。对造血重建的215例患者进行LOHC的危险因素分析。根据是否发生LOHC分为LOHC组($n=68$)和non-LOHC组($n=147$),结合文献报道及本研究的临床资料,选择19个因素进行单因素和多因素分析(表1)。BK病毒、JC病毒等未定期监测,故未纳入分析。结果显示供受性别、预处理方案包含FA/CA、CMV-DNA阳性以及aGVHD的发生与HC的发生相关(P值分别为0.047、0.001、0.016和0.008,表1)。同时,对应用ATG/ATG-F且造血重建的162例患者进一步分析显示,使用ATG还是ATG-F以及是否减量使用(ATG<7.5 mg/kg或ATG-F<15 mg/kg)对LOHC的发生无影响(P值分别为0.707和0.353)。

进一步多因素分析结果显示,预处理方案包含FA/CA、CMV-DNA阳性以及aGVHD的发生是LOHC发生的危险因素(P值分别为<0.001、0.021和0.028);供受性别对LOHC的发生也有显著影响($P=0.025$),其中女供男相对于男供男而言,显著增加了LOHC的发生风险($OR=3.902$,95%CI:1.524~9.987,$P=0.005$,表2)。

2.3 生存分析

215例患者造血重建后中位随访20.4(1.1~67.2)个月,26例(12.1%)出现疾病进展或复发,32例(14.9%)死亡,其中4例因疾病进展死亡,18例死于感染,8例死于出血,余下2例的死亡原因分别为Ⅳ度肠道aGVHD和肝衰竭。5年PFS率为84.2%(95%CI:81.1%~87.3%),5年OS率为81.7%(95%CI:78.6%~84.8%,图1A)。LOHC组和non-LOHC组的5年PFS率分别为85.7%(95%CI:80.9%~90.5%)和83.7%(95%CI:79.9%~87.5%),5年的OS率为74.2%(95%CI:68.3%~80.1%)和85.1%(95%CI:81.5%~88.7%),两组的PFS差异无统计学意义($P=0.778$),但LOHC组的OS率显著低于non-HC组($P=0.035$,图1B)。不管是单纯发生aGVHD或LOHC,还是aGVHD合并LOHC的患者,PFS差异均无统计学意义($P>0.05$,图1C),但aGVHD合并LOHC患者的OS要比没有aGVHD和LOHC的差($P=0.005$,图1D)。

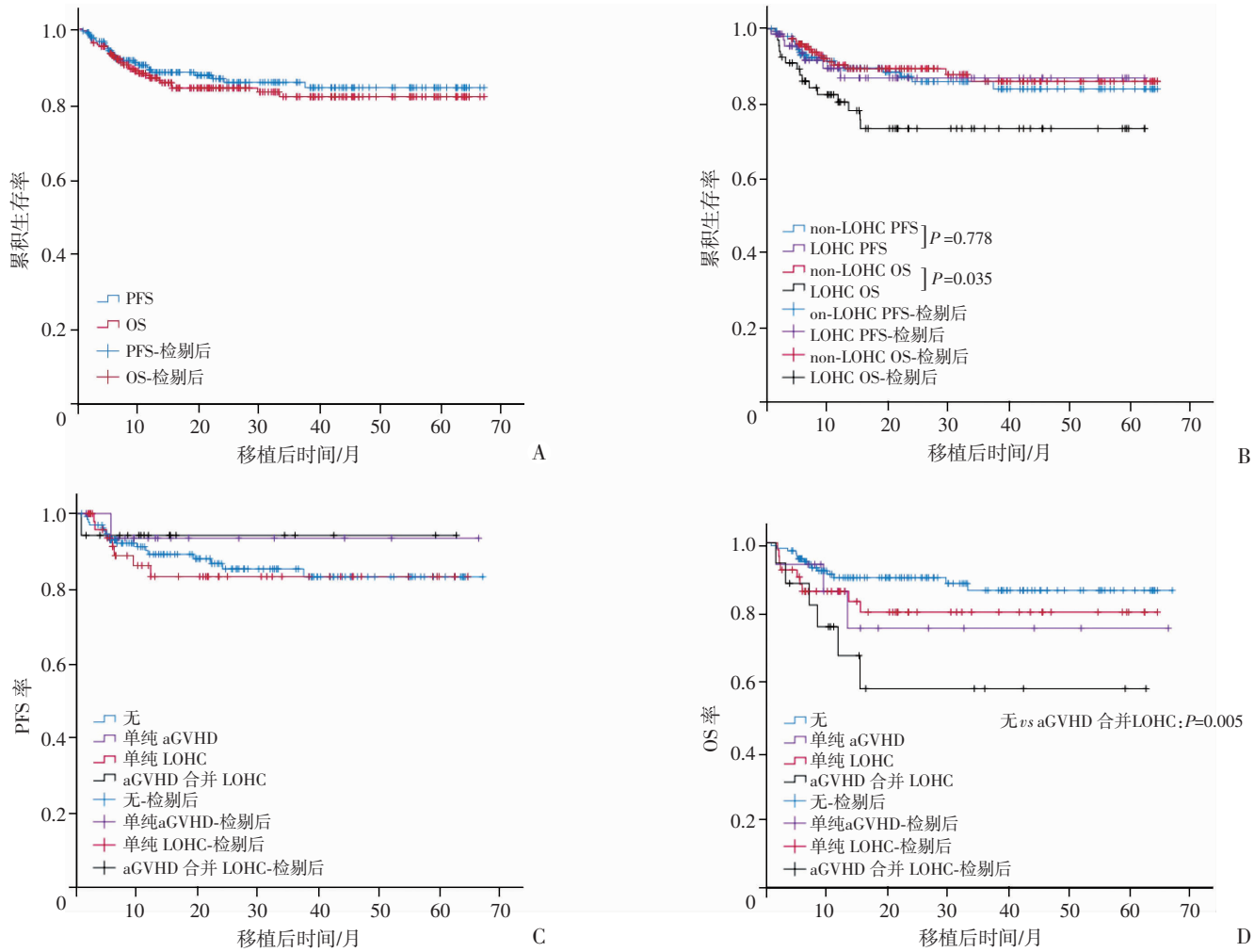
表 1 215 例造血重建患者 HC 发生的单因素分析[例(%),中位数(范围)]

临床特征	LOHC 组(n=68)	non-LOHC 组(n=147)	P 值
性别			0.700
男	38(55.9)	78(53.1)	
女	30(44.1)	69(46.9)	
年龄/岁			0.289
≤18	11(16.2)	21(14.3)	
>18~45	44(64.7)	83(56.5)	
>45	13(19.1)	43(29.3)	
疾病			0.730
AL	51(75.0)	106(72.1)	
MDS	3(4.4)	12(8.2)	
SAA/PNH	7(10.3)	17(11.6)	
其他	7(10.3)	12(8.2)	
移植类型			0.219
单倍体	49(72.1)	92(62.6)	
同胞全相合	14(20.6)	47(32.0)	
无关供者	5(7.4)	8(5.4)	
供受性别			0.047
男供女	24(35.3)	46(31.3)	
女供女	6(8.8)	23(15.6)	
女供男	16(23.5)	16(10.9)	
男供男	22(32.4)	62(42.2)	
血型相合			0.877
是	41(60.3)	87(59.2)	
否	27(39.7)	60(40.8)	
预处理方案			
BU			0.419
有	61(89.7)	126(85.7)	
无	7(10.3)	21(14.3)	
FA/CA			0.001
有	36(52.9)	43(29.3)	
无	32(47.1)	104(70.7)	
VP-16			1.000
有	3(4.4)	7(4.8)	
无	65(95.6)	140(95.2)	
DEC			0.620
有	15(22.1)	37(25.2)	
无	53(77.9)	110(74.8)	
预防 GVHD			
CsA	39(57.4)	84(57.1)	0.977
FK506	29(42.6)	63(42.9)	
ATG/ATG-F			0.549
有	53(77.9)	109(74.1)	
无	15(22.1)	38(25.9)	
后置 CTX			0.288
有	12(14.0)	18(12.2)	
无	56(82.4)	129(87.8)	
移植物 $CD34^+$细胞/$\times10^6\cdot kg^{-1}$	6.72(1.56~18.70)	6.75(1.01~33.86)	0.163
重建时间/d			
粒系	14(9~24)	13(7~30)	0.675
巨核系	14(9~40)	14(8~40)	0.561
CMV-DNA			0.016
阳性	26(38.2)	33(22.4)	
阴性	42(61.8)	114(77.6)	
EBV-DNA			0.154
阳性	30(44.1)	50(34.0)	
阴性	38(55.9)	97(66.0)	
aGVHD			0.008
有	17(15.0)	16(10.9)	
无	51(75.0)	131(89.1)	

表 2 215 例造血重建患者 HC 发生的多因素分析

临床特征	回归系数	标准误	*Wald*	*OR*	95%*CI*	*P* 值
供受性别			9.367			0.025
男供女	0.486	0.380	1.631	1.626	0.771~3.427	0.202
女供女	−0.160	0.556	0.083	0.852	0.286~2.535	0.773
女供男	1.361	0.480	8.060	3.902	1.524~9.987	0.005
男供男[a]						
FLU/CLA+Ara-C	1.293	0.340	14.515	3.645	1.874~7.091	<0.001
CMV-DNA	0.789	0.341	5.357	2.202	1.129~4.296	0.021
aGVHD	0.919	0.417	4.841	2.506	1.106~5.679	0.028

a:作为参照



A:总体 PFS 和 OS;B:LOHC 和 non-LOHC 组患者的 PFS 和 OS;C、D:根据患者 aGVHD 及 LOHC 发生情况行 PFS(C)和 OS(D)分析

图 1 215 例造血重建患者的生存分析

2.4 LOHC 亚组分析

在 68 例造血重建的 LOHC 患者中,Ⅰ~Ⅱ度有 27 例(39.7%),Ⅲ~Ⅳ度有 41 例(60.3%),LOHC 的严重程度对其 PFS 和 OS 无影响(*P* 值分别为 0.545 和 0.609,图 2)。共有 17 例(25.0%)发生 aGVHD,Ⅰ度以上 aGVHD(10 例)的发生对 LOHC 患者的 PFS 无显著影响(*P*=0.221),但会显著降低 LOHC 患者的 OS(*P*=0.040,图 3)。

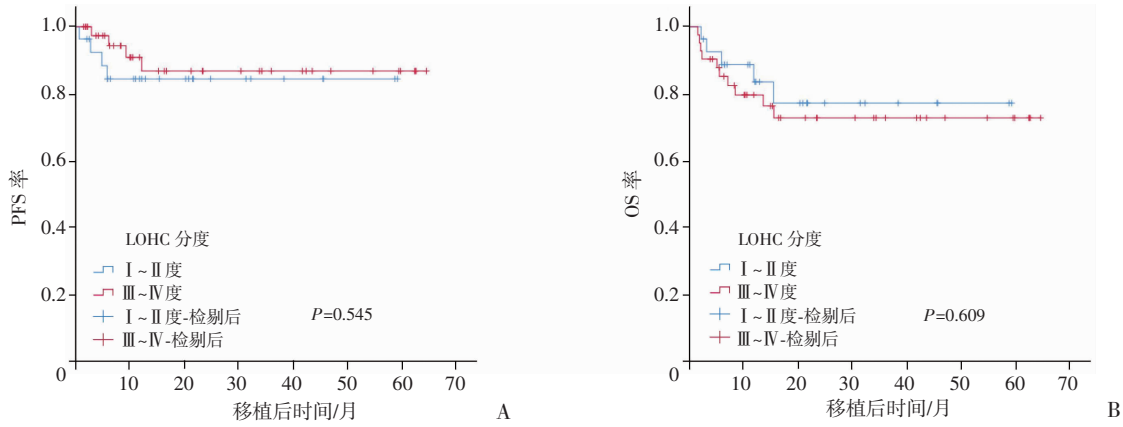


图 2 不同程度 LOHC 患者的 PFS(A)和 OS(B)分析

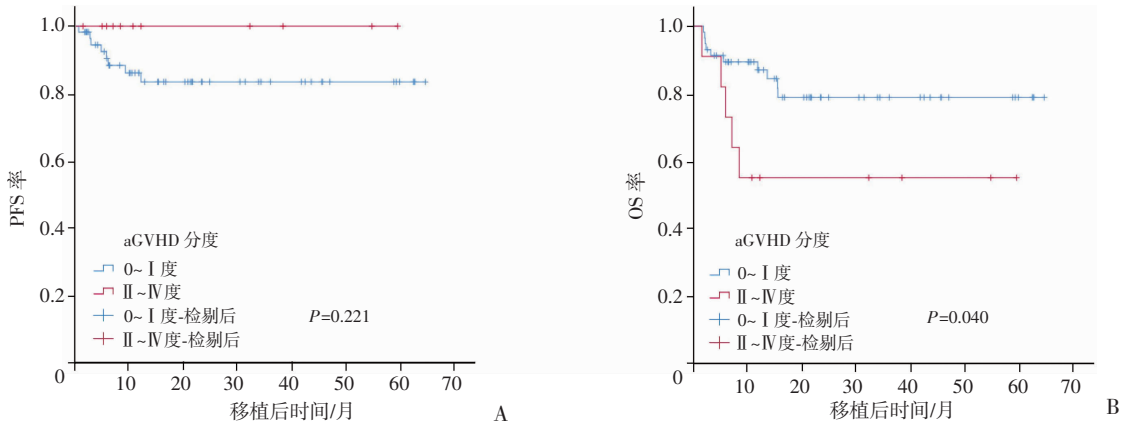


图 3 aGVHD 程度对 68 例造血重建的 LOHC 患者的 PFS(A)和 OS(B)的影响

2.5 SAA 亚组分析

23 例 SAA 患者移植后造血重建,中位随访 22.5(2.8~66.5)个月,有 7 例(30.4%)发生 LOHC,无患者复发。移植类型为单倍体或同胞全相合、外周造血干细胞移植或联合骨髓移植对 LOHC 的发生均无显著影响(P 值分别为 1.000 和 0.667)。是否发生 LOHC 对移植后造血重建的 SAA 患者的 OS 差异无统计学意义(P=0.513,图 4)。

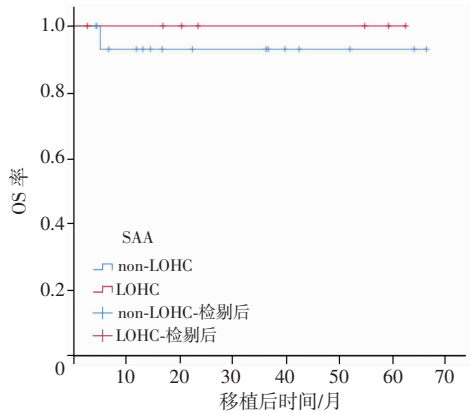


图 4 23 例造血重建的 SAA 患者的 OS 分析

2.6 AL 亚组分析

157 例 AL 患者造血重建,中位随访 19.9(1.1~67.2)个月,有 51 例(32.5%)发生 LOHC。移植前的中位化疗疗程为 3(1~18)周,移植前疾病处于 CR1 的 AL 患者 LOHC 发生率较低(OR=2.964,95%CI:1.255~7.003,P=0.013)。LOHC 的发生对移植后造血重建的 AL 患者的 PFS 差异无统计学意义(P=0.505),但 OS 显著低于 non-LOHC 组(P=0.024,图 5)。

3 讨论

随着 HSCT 在血液病治疗中的广泛应用,如何防治移植并发症成为临床关注重点,作为移植后常见并发症之一的 HC 也逐渐被重视。不同研究中心报道的 LOHC 发生率有差异,多在 20.0%~40.0%之间[3-4, 7-9, 11, 20-21],本研究 LOHC 的发生率为 31.7%,与文献报道相似。LOHC 的发生与多种因素相关,目前已明确 LOHC 与 CMV、BK 病毒等感染以及 aGVHD 相关,但仍有一些因素存在争议。

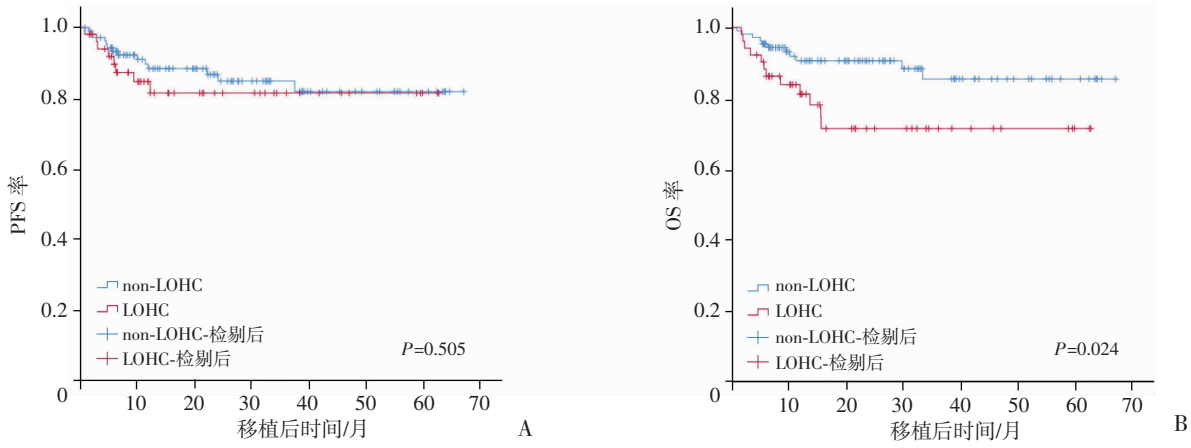


图 5 157 例造血重建的 AL 患者的 PFS(A)和 OS(B)分析

3.1 性别、年龄和 LOHC 的关系

国内外研究发现在儿童 allo-HSCT 患者中，LOHC 的发生与性别、年龄是否<6 岁等因素显著相关[9, 21-22]。而成人患者中，年龄、性别是否对 LOHC 的发生有显著影响，仍然存在争议。ARAI 等[23]回顾性分析了 249 例接受 allo-HSCT 患者的临床资料，发现年龄>45 岁会显著增加 LOHC 风险($P=0.02$)。LUNDE 等[17]对 1321 例 allo-HSCT 患者的回顾性分析的单因素显示，患者为男性、年龄≤20 岁与 LOHC 的发生相关(P 值均<0.01)，多因素分析在未纳入预处理强度、年龄的情况下仍然提示男性是 HC 发生的高危因素($P=0.01$)。国内多数研究表明患者年龄、性别以及供受性别是否相合与 LOHC 的发生无关[8, 11, 13]。本研究未发现年龄及患者性别与 LOHC 的发生相关，但对于男性患者，女性供者会增加其 LOHC 的发生风险($OR=3.902$,95%CI:1.524~9.987,$P=0.005$)。研究表明，女性供者可能增加 GVHD 的风险，降低移植患者预后，这与其采集的移植物中含有针对 H-Y 抗原的抗体有关系，但具体机制不明[24]。本研究女供男较男供男 LOHC 发生率高，考虑也是与性别差异之间的免疫因素影响有关。

3.2 疾病与 LOHC 的关系

患者原发疾病是否对移植后 LOHC 的发生有显著影响，目前仍无定论。有研究表明，非恶性疾病或者高危恶性疾病是移植后 LOHC 发生的高危因素($P<0.01$)[17]。邓兰兰等[9]对 276 例行 allo-HSCT 的患儿的分回顾性分析结果显示，单因素分析显示基础疾病是影响 LOHC 发生的危险因($P<0.05$)，但经多因素分析，并无相关意义。郑凤美等[13]对移植前的疾病状态进行再分层研究，但并未发现高危和标危组间的 LOHC 发生率有显著差异。本研究在针对所有疾病的多因素及单因素分析中，均未见疾病差异与 LOHC 的发生显著相关。但在 AL 的亚组分析中，发现移植前疾病处于 CR1 的 AL 患者 LOHC 发生率较低($OR=2.964$,95%CI:1.255~7.003,$P=0.013$)。基础疾病以及移植前疾病状态，可能影响后续预处理方案的选择，再加上移植、感染等相关因素的相互影响，可能削弱了其对 LOHC 作用，相关结果还需进一步扩大样本量研究。

3.3 预处理药物与 LOHC 的关系

CY、BU 是目前清髓性预处理方案的主要组成药物，前者的代谢产物可与膀胱黏膜结合，引起膀胱黏膜内层形成溃疡，基底膜及周围血管损伤，导致 HC[25]；后者可直接损伤膀胱黏膜；两者联合预处理时，体内的谷胱甘肽和细胞色素 P450 显著减少，使两种药物代谢变缓，进一步加重对膀胱黏膜的损伤[9]。除此之外，许多化疗药物，比如异环磷酰胺、VP-16 等的代谢产物均可导致尿道黏膜上皮细胞损伤。这些预处理相关化疗药物的使用，不仅与早发型 HC 相关，还可能与早期发生的 LOHC 相关[26]。本研究多数患者预处理以 BUCY 为基础，故结果并未提示 BU 或 CY 的应用会增加 LOHC 的发生风险，但包含 FA/CA 的强化预处理方案会显著增加 LOHC 的风险($OR=3.621$,95%CI:1.862~7.043,$P<0.001$)，可能与强化预处理方案的毒性、严重的骨髓抑制及免疫等因素相关，具体机制有待进一步研究。

3.4 病毒感染、aGVHD 与 LOHC 的关系

绝大多数研究表明 CMV、BK 病毒感染以及

aGVHD 是 LOHC 发生的独立危险因素[3, 9, 11-12, 23, 27]。早期研究表明,CMV 感染是 LOHC 发生的危险因素,其可能机制为病毒复制导致病毒尿、移植后宿主对尿上皮细胞的异源免疫导致血尿[23]。国外研究针对病毒相关 LOHC 研究多聚焦于 BK 病毒,allo-HSCT 的患者约有 50%尿中可检出 BK 病毒[4, 28],载量超过 1×10^7 copies/mL 是 BK 相关 HC 的诊断标准之一,其敏感性为 86%,特异性为 60%[18]。BIELORAI 等[29]的研究结果认为,CMV 感染并不直接引起 HC,而是通过促进 BK 病毒的扩增,导致 HC 的发生,GVHD 或 CMV 血症的存在可能有助于低拷贝数的 BK 病毒感染相关 HC 的发生。本研究单因素及多因素结果均显示 CMV-DNA 阳性和 aGVHD 的发生是 LOHC 的独立危险因素,与国内外报道相符。由于本研究尚未规律监测 BK 病毒载量,故未将其纳入因素分析,但是随着病毒感染的重视,后期拟将 BK 病毒 DNA 定量监测作为移植后常规监测项目。

除此之外,有些研究表明 LOHC 可能还与移植类型、HLA 相合程度及 ATG 的使用相关[8, 30]。本研究并未发现移植类型、ATG/ATG-F 的使用或者相关药物的剂量与 LOHC 相关,后续有待扩大样本量及进一步分层研究来验证。

3.5 LOHC 对生存的影响

LOHC 的发生是否对患者的生存有显著影响,仍存在争议[3, 8, 17]。本研究生存分析结果显示 LOHC 的发生对患者的 PFS 虽无显著影响($P=0.778$),但可显著降低其 OS($P=0.035$)。Ⅰ度以上 aGVHD 的发生会显著降低 LOHC 患者的 OS($P=0.040$),且 aGVHD 合并 LOHC 患者的 OS 比没有 aGVHD 和 LOHC 的更差($P=0.005$)。提示为了提高患者的 OS,需要高度重视 LOHC 以及 aGVHD。移植前疾病处于 CR1 的 AL 患者,造血重建后的 LOHC 发生率较低($OR=2.964$, 95%CI: 1.255~7.003,$P=0.013$),而 LOHC 的发生显著降低了 AL 患者的 OS($P=0.024$)。提示计划 allo-HSCT 的 AL 患者,最好在 CR1 的状态下行 allo-HSCT,并且为了提高移植质量,治疗期间应当更加注重 LOHC 的监测和防治。

综上,本研究发现供受性别不合、强化预处理方案(包含 FA/CA)、CMV-DNA 阳性以及 aGVHD 的发生是 LOHC 发生的危险因素;LOHC 的发生会降低患者的 OS 率;与无 aGVHD 或 LOHC 的患者相比,aGVHD 合并 LOHC 的患者 OS 更差。提示为了减少 LOHC 的发生,延长患者 OS,需注意以下几方面:①当患者为男性时,选择男性供者对预防 HC 发生是有利因素,当然还需兼顾其他因素;②对于拟行 allo-HSCT 的 AL 患者,应尽量在 CR1 状态时进行移植;③移植中注意选择适当的预处理方案,对于强化预处理的患者,尤其警惕 LOHC 的发生,加强防治;④积极预防及监测 CMV 感染和 aGVHD 的发生。

参考文献:

[1] OTTAVIANO G, CHIESA R, FEUCHTINGER T, *et al*. Adoptive T cell therapy strategies for viral infections in patients receiving haematopoietic stem cell transplantation[J]. Cells, 2019, 8(1): E47. DOI:10.3390/cells8010047.

[2] XIONG Y Y, FAN Q, HUANG F, *et al*. Mesenchymal stem cells versus mesenchymal stem cells combined with cord blood for engraftment failure after autologous hematopoietic stem cell transplantation: a pilot prospective, open-label, randomized trial[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(2): 236-242. DOI:10.1016/j.bbmt.2013.11.002.

[3] 李莹,杨隽,许晓倩,等. 异基因造血干细胞移植后出血性膀胱炎发生危险因素分析[J]. 内科理论与实践, 2020, 15(5): 52-57. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2020.05.009.
LI Y, YANG J, XU X Q, *et al*. Analysis of the risk factors for hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Intern Med Concepts Pract, 2020, 15(5): 52-57. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2020.05.009.

[4] ATILLA E, CAN A, USLU A, *et al*. Prospective analysis of hemorrhagic cystitis and BK viremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Turk J Haematol, 2020, 37(3): 186-192. DOI:10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0296.

[5] ARANGO M, CARDONA D. Hemorrhagic cystitis after haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide: protective effect of MESNA continuous infusion[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(8): 1492-1496. DOI:10.1016/j.bbmt.2020.04.028.

[6] YANG W B, DU Y Q, QU Z, *et al*. Multivariate analysis of factors for failed continuous bladder irrigation in hemorrhagic cystitis patients after hematopoietic stem cell transplantation[J]. BMC Urol, 2020, 20(1): 184. DOI: 10.1186/s12894-020-00757-5.

[7] MO X D, ZHANG X H, XU L P, *et al*. Treatment of late-onset hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the role of corticosteroids[J]. Ann Hematol, 2018, 97(7): 1209-1217. DOI: 10.1007/s00277-018-3290-0.

[8] JIANG H M, GENG L Q, WAN X, *et al*. Incidence and risk factors of late-onset hemorrhagic cystitis after single umbilical cord blood transplantation with myeloablative conditioning regimen[J]. Int J Hematol, 2021, 114(3): 381-389. DOI:10.1007/s12185-021-03168-w.

[9] 邓兰兰, 邱坤银, 廖雄宇, 等. 儿童异基因造血干细胞移植术后迟发性出血性膀胱炎的病因学研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(4): 1167-1173. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.04.037.
DENG L L, QIU Y K, LIAO X Y, *et al*. Etiological study of late onset hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children[J]. J Exp Hematol, 2018, 26(4): 1167-1173. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.04.037.

[10] IMLAY H, XIE H, LEISENRING W M, *et al*. Presentation of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Blood Adv, 2020, 4(4): 617-628. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000802.

[11] 武倩, 周芳, 宋宁霞, 等. 异基因造血干细胞移植后出血性膀胱炎的临床特征及高危因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(3): 187-190. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.004.
WU Q, ZHOU F, SONG N X, *et al*. Clinical features and risk factors of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Hematol, 2019, 40(3): 187-190. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.004.

[12] 张兵, 扈臣媛, 于迪, 等. 影响异基因造血干细胞移植后出血性膀胱炎恢复的多因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(3): 976-982. DOI:10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.03.055.
ZHANG B, HU C Y, YU D, *et al*. Multivariate analysis of factors influencing recovery from hemorrhagic cystitis after allo-HSCT[J]. J Exp Hematol, 2019, 27(3): 976-982. DOI:10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.03.055.

[13] 郑凤美, 陈育红, 陈欢, 等. 亲属单倍型与同胞全合异基因造血干细胞移植后患者出血性膀胱炎的临床特征比较[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(8): 656-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.002.
ZHENG F M, CHEN Y H, CHEN H, *et al*. Comparison of clinical features of hemorrhagic cystitis after haploidentical and matched sibling donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Hematol, 2017, 38(8): 656-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.002.

[14] EL-ZIMAITY M, SALIBA R, CHAN K, *et al*. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: donor type matters[J]. Blood, 2004, 103(12): 4674-4680. DOI:10.1182/blood-2003-08-2815.

[15] POTTINGER B, WALKER M, CAMPBELL M, *et al*. The storage and re-infusion of autologous blood and BM as back-up following failed primary hematopoietic stem-cell transplantation: a survey of European practice[J]. Cytotherapy, 2002, 4(2): 127-135. DOI: 10.1080/146532402317381839.

[16] GORCZYNSKA E, TURKIEWICZ D, RYBKA K, *et al*. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(10): 797-804. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.06.007.

[17] LUNDE L E, DASARAJU S, CAO Q, *et al*. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(11): 1432-1437. DOI:10.1038/bmt.2015.162.

[18] CESARO S, DALIANIS T, HANSSEN RINALDO C, *et al*. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK Polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(1): 12-21. DOI: 10.1093/jac/dkx324.

[19] PRZEPIORKA D, WEISDORF D, MARTIN P, *et al*. 1994 consensus conference on acute GVHD grading[J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6): 825-828.

[20] BEJANYAN N, BRUNSTEIN C G, CAO Q, *et al*. Delayed immune reconstitution after allogeneic transplantation increases the risks of mortality and chronic GVHD[J]. Blood Adv, 2018, 2(8): 909-922. DOI:10.1182/bloodadvances.2017014464.

[21] 谢云霞, 王昱, 黄晓军, 等. 儿童及青少年血液病患者单倍型造血干细胞移植后合并出血性膀胱炎临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(10): 833-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.009.
XIE Y X, WANG Y, HUANG X J, *et al*. Clinical analysis

of hemorrhagic cystitis in children and adolescents with hematological diseases post haplo-hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Hematol, 2018, 39(10): 833-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.009.

[22] RIACHY E, KRAUEL L, RICH B S, *et al*. Risk factors and predictors of severity score and complications of pediatric hemorrhagic cystitis[J]. J Urol, 2014, 191(1): 186-192. DOI:10.1016/j.juro.2013.08.007.

[23] ARAI Y, MAEDA T, SUGIURA H, *et al*. Risk factors for and prognosis of hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation: retrospective analysis in a single institution[J]. Hematology, 2012, 17(4): 207-214. DOI:10.1179/1607845412Y.0000000010.

[24] 于文静, 王昱, 许兰平, 等. 供受者性别组合对急性白血病单倍体相合造血干细胞移植预后的影响[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5):398-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.010.
YU W J, WANG Y, XU L P, *et al*. Influence of donor-recipient sex matching on outcomes of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia[J]. Chin J Hematol, 2018, 39(5):398-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.010.

[25] 郭道远, 刘林. 造血干细胞移植术后出血性膀胱炎的诊治[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(16): 2510-2512. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2016.16.023.
GUO D Y, LIU L. Diagnosis and treatment of hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Mod Med Health, 2016, 32(16): 2510-2512. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2016.16.023.

[26] 邓兰兰, 周敦华. 造血干细胞移植术后出血性膀胱炎的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2015, 38(6): 522-525. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2015.06.014.
DENG L L, ZHOU D H. Research progress of hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Int J Blood Transfus Hematol, 2015, 38(6): 522-525. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2015.06.014.

[27] 孙春红, 王晓宁, 罗敏娜, 等. 异基因造血干细胞移植后并发出血性膀胱炎的危险因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(2): 610-614. DOI: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2021.02.048.
SUN C H, WANG X N, LUO M N, *et al*. Analysis of the risk factors for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Exp Hematol, 2021, 29(2): 610-614. DOI: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2021.02.048.

[28] SEBER A, SHU X O, DEFOR T, *et al*. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT[J]. Bone Marrow Transplant, 1999, 23(1): 35-40. DOI:10.1038/sj.bmt.1701523.

[29] BIELORAI B, SHULMAN L M, RECHAVI G, *et al*. CMV reactivation induced BK virus-associated late onset hemorrhagic cystitis after peripheral blood stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2001, 28(6): 613-614. DOI:10.1038/sj.bmt.1703187.

[30] COPELAN O R, SANIKOMMU S R, TRIVEDI J S, *et al*. Higher incidence of hemorrhagic cystitis following haploidentical related donor transplantation compared with matched related donor transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4): 785-790. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.142.

(**收稿**:2021-08-08;**修回**:2021-09-16)

(编辑 汪勤俭)