维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)02－0302－03

两次输注自体干细胞移植治疗血液肿瘤 4 例报告

娄世锋，陈　林，陈　姝，周　慷，罗　云，邓建川

(重庆医科大学第二临床学院血液科，重庆　400010)

【摘　要】目的：观察两次干细胞输注在自体外周血干细胞移植(APBSCT)中对中性粒细胞及血小板减少的影响，观察其对患者并发感染和出血的影响。方法：对 4 例血液肿瘤患者经化疗＋G－CSF 动员并采集外周血干细胞，预处理后分别于 0、＋3 天回输外周血干细胞采集物，观察外周血 ANC、BPC 及移植相关并发症和血液制品支持治疗情况。结果：用 Cy＋AraC＋G－CSF 动员可获足够 CD34＋细胞，患者 ANC 低于 0.5×10^9/L 为 5～12 天，BPC 持续低于 20×10^9/L 仅为 3～4 天，仅 1 例因输血小板发热，仅 1 例因口腔出血点输血小板 1 单位，移植费用降低。结论：两次干细胞输注在自体干细胞移植中可缩短粒细胞及血小板减少时间，并减少感染和出血，降低支持治疗费用。

【关键词】自体外周血干细胞移植；淋巴瘤；多发性骨髓瘤

【中国图书分类法分类号】R733　　【文献标识码】B　　【收稿日期】2004－07－23

Autologous peripheral blood stem cell transplantation with tandem transfusion of stem cells in treating hematological malignant disease － A report of 4 cases

LOU Shifeng, et al

(*Department of Hematology, the Second College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To observe the effect of autologous peripheral blood stem cells transplantation (APBSCT) on neutropenia and thrombocytopenia when tandem transfusion of stem cells is given. *Methods*: 4 patients with hematological disease were mobilized with Cy＋AraC＋G－CSF before peripheral blood stem cells(PBSC) were collected. Peripheral blood stem cells transfusion were on 0 day and 3rd day after conditioning regimens. *Results*: The sufficient number of CD34＋ cells could be collected. Neutropenia lasted 5－12days, while severe thrombocytopenia(BPC≤20×10^9/L) lasted only 3－4 days. *Conclusion*: APBSCT with tandem transfusion of stem cells result in shortening period of neutropenia and thrombocytopenia, less occurrence of neutropenic fever and severe bleeding, and reduction of cost.

【Key words】Autologous peripheral blood stem cells transplantation(APBSCT); Lymphoma; Multiple myeloma

自体外周血干细胞移植术(AutoPBSCT)已成功应用于血液肿瘤和部分实体肿瘤的治疗，其疗效优于常规化疗。虽然外周血自体干细胞移植较骨髓移植更快恢复造血，但仍然存在感染和出血的风险，主要发生于移植过程中持续的中性粒细胞减少和血小板减少时期。使用造血刺激因子缩短血细胞减少或缺乏期只能获得有限的疗效。John F 等在异基因外周血自体干细胞移植中通过在 0，＋3 天输注 CSF 动员的外周单个核细胞可在短期内提升中性粒细胞，显著减少感染和血小板支持数量[1]。该法在 AutoPBSCT 的应用尚未见报道。对 4 例血液肿瘤患者实施了两次输注自体干细胞移植术，结果提示对自体干细胞移植术中患者感染和出血的风险控制有较好的作用。

1　病例和方法

1.1　观察对象

4 例恶性血液肿瘤，其中 2 例 B 细胞淋巴瘤，2 例多发性骨髓瘤。例 1，女，32 岁，B 细胞淋巴瘤 III_B 期，腹腔巨大肿块 φ＞20cm 伴颈部淋巴结肿大(2cm×3cm)，肝脾未及，LDH485IU/L，腹腔肿块病理活检确诊，免疫组化为 CD20＋＋＋，CD79a＋＋，Ki－67＋＋＋；例 2，女，48 岁，B 细胞淋巴瘤 IV_B 期，颈淋巴结肿大 2.5cm×3cm，肝脾未及，血象正常，骨髓见淋巴瘤细胞占 40%，免疫组化 CD20＋＋，CD45＋，LDH280IU/L，经 2 疗程 CHOP 方案治疗效差；例 3，女，57

作者介绍：娄世锋(1964－　)，男，副教授，硕士，主要研究方向：白血病。

维普资讯 http://www.cqvip.com

岁,多发性骨髓瘤复发,骨髓瘤细胞21%,血清蛋白电泳β球蛋白17.8%,免疫球蛋白正常;例4,男,68岁,多发性骨髓瘤复发,锁骨包块合并多处溶骨破坏,骨髓瘤细胞16%,IgG26g/L。2例骨髓瘤患者均为MP或VAD方案4~6疗程治疗缓解后复发病例。

1.2 干细胞动员、采集与冻存

4例患者均采用大剂量化疗+G-CSF/IL-11动员方案。除68岁多发性骨髓瘤患者用环磷酰胺3g/d×2天外,其余3例使用环磷酰胺2g/d×2天、阿糖胞苷2g/d×2天,化疗完毕或在骨髓抑制期皮下注射G-CSF150~300μg qd,IL-11 1.5mg qd。至WBC>20×10^9/L,单个核分类>0.2时用COBE Spectra血细胞分离机采集外周血单个核细胞,采集细胞抽样作单个核细胞计数并用流式细胞仪计数CD34+细胞。每个患者采集两次以上。采集的干细胞/祖细胞按1:1(v/v)比例与冻存液混合,置-80℃保存。回输前于37℃水浴快速复苏,并作台盘兰拒染计算回收率。

1.3 预处理方案

恶性淋巴瘤预处理方案为CAM(Cy 3g/d,-5,-4天;Ara-c 3g/d,-4,-3天;Melphalan140mg/m^2-2天),多发性骨髓瘤预处理方案为Melphalan 140mg~200mg/m^2-2天。

1.4 回输干/祖细胞

高剂量化疗结束后48h(0天)及+3天分别回输干细胞。第0天要求回输足够数量的CD34+细胞,并选择各次采集物中CD34+细胞含量最高者。余下单个核细胞作为干/祖细胞于第+3天回输给患者。

1.5 支持治疗

患者均行全环境保护,住层流病房,成份输血维持Hb≥80g/L,当血小板<20×10^9/L并伴出血倾向时输注血小板。所有血制品经预先辐照。粒细胞缺乏期发热使用广谱抗生素,必要时抗真菌治疗。

1.6 疗效标准

淋巴瘤疗效标准参照文献[3],多发性骨髓瘤疗效标准参照文献[4]。

2 结 果

2.1 干细胞/祖细胞采集、回输

4例患者干细胞/祖细胞采集、回输情况见表1,均获足够的单个核及CD34+细胞数。细胞复苏回收率88%~98%。动员期间均出现粒细胞、血小板减少,WBC最低值0.8×10^9/L,患者均可耐受。

2.2 造血重建

4例患者外周血粒细胞变化见图1,两例淋巴瘤患者因预处理强度相对较大,中性粒细胞绝对计数(ANC)在干细胞回输时基数较低,+3天回输干细胞后观察到一个短暂的外周血ANC峰值;另两例多发性骨髓瘤患者干细胞回输时ANC基数高,但观察到ANC下降延迟。各例ANC≥0.5×10^9/L分别为移植后10、13、15、17天,但ANC低于0.5×10^9/L实际为5~12天。BPC≥20×10^9/L分别为+11,+12,+12,+13天,但持续低于20×10^9/L仅为3~4天。除1例预防性输注血小板1单位(机采)外,4例均未予其他血液制品支持,降低了支持治疗费用。



图1 4例患者外周血粒细胞变化

2.3 移植不良反应

4例患者住层流病房12~19天,其间除例1输血小板后发热1天,余均无发热及感染表现。例4出层流病房后1周并发间质性肺炎,痰培养示毛孢子菌属感染,处理后治愈。除例1口腔出现少许出血点外,无明显出血表现。

2.4 疗效

例1移植后CT发现腹腔巨大肿块仍残留1.5×2.5cm包块。余3例均取得完全缓解。例1于3个月后因腹腔肿块继续化疗。2例多发性骨髓瘤患者移植后口服反应停治疗,现无病生存7^+月、2^+月。

表1 4例患者干细胞/祖细胞采集、回输情况

病例	年龄	疾病	0天		+3天	
			单个核	CD34+	单个核	CD34+
1	32	淋巴瘤	5.3×10^{10}	4.2×10^9	1.3×10^{10}	1.0×10^9
2	48	淋巴瘤	4.1×10^{10}	1.2×10^9	3.2×10^{10}	1.0×10^9
3	68	MM	3.1×10^{10}	3.9×10^8	2.2×10^{10}	1.2×10^8
4	57	MM	5.3×10^9	1.2×10^8	1.07×10^9	2.4×10^7

维普资讯 http://www.cqvip.com

3 讨 论

自体外周血干细胞移植术(AutoPBSCT)对多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤的疗效比较肯定,一般认为其疗效显著优于化疗。本文 2 例复发、难治多发性骨髓瘤经 AutoPBSCT 后获 CR,证实该方法对部分难治、复发病例可能有效。按文献报道,MM 患者经 AutoPBSCT 治疗缓解后最终易复发,本文对移植后 CR 患者口服反应停维持治疗,患者病情稳定,但须扩大病例并进一步观察。

目前认为外周血干细胞移植术较骨髓移植更快获得造血重建,但仍然存在较长的粒缺期和血小板减少期,患者仍有感染和出血的较大风险,尤其是老年或骨髓有一定损伤(如化疗、骨髓病变)的患者。使用造血刺激因子缩短血细胞减少或缺乏期只能获得有限的疗效。许多学者应用体外扩增的办法获得一定数量的自体干/祖细胞对患者进行支持治疗也有一定疗效,但这些方法通常费时而且获得的细胞通常是单一系列并且数量有限[2]。John F 等在异基因外周血自体干细胞移植中通过在 0,+3 天输注经 G-CSF 动员的外周单个核细胞可在短期内提升中性粒细胞,显著减少感染和血小板支持数量[1]。对 4 例血液肿瘤患者实施了两次外周血干细胞输注的 AutoPBSCT,结果提示可以减少粒细胞缺乏的时间,并显著减少感染、出血和对血液制品的依赖,大大降低了移植费用。两例 MM 患者前期化疗较多,年龄偏大,骨髓造血恢复较慢,但仍然无细菌感染和出血,提示两次外周血干细胞输注可能改善患者的一般状况。观察结果表明本方法主要在粒缺期前段时期短暂增加粒细胞数量或延迟粒细胞下降速度,而使用造血刺激因子主要可促进造血恢复,故推测两者合用可最大限度缩短粒缺期。

理论上多次输注自体外周血干细胞可能导致肿瘤复发增多,但实际应用中却有较大争议。有文献报道即便用纯化的自体 CD34+细胞作移植对防止 MM 复发并无改善,说明肿瘤复发主要原因不一定来自移植物。在有限的病例中没有发现复发增多的情况,但需进一步扩大病例观察。

参 考 文 献

[1] John F, DiPersio, Hanna Khoury, et al. Innovations in Allogeneic Stem-Cell Transplantation[J]. Seminars in Hematology, 2000;37(1):s233-41.

[2] Reichle A, Zaiss M, Rothe G, et al. Autologous tandem transplantation: almost complete reduction of neutropenic fever following the second transplantation by ex vivo expanded autologous myeloid postprogenitor cells[J]. Bone Marrow Transplantation, 2003;32:299-305.

[3] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 科学出版社, 1998;342.

[4] 唐晓文, N Mormeau, N Milpied, et al. 选择性 CD34+细胞和非选择性自体外周血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的比较研究[J]. 中华血液学杂志, 2001;22:370-373.

(上接第 301 页)

殖,因而有可能抑制 PVR 的形成,但其临床运用需要进一步研究。

参 考 文 献

[1] 司徒镇强,吴军正,主编. 细胞培养[M]. 西安:世界图书出版公司,1996;68-79.

[2] Herold C, Ocker M, Ganslmayer M, et al. Ciprofioxacin induces apoptosis and inhibits proliferation of human colorectal carcinoma cells[J]. Br J Cancer, 2002;86(3):443-448.

[3] Holtom P, Pavkovic S, Bravos P, et al. Inhibitory effects of the quinolone antibiotics trovafioxacin, ciprofioxacin, and levofioxacin on osteoblastic cells in vitro[J]. J Orthop Res, 2000;18(5):721-727.

[4] Arne F, Stuart F. 4-Quinolone drugs affect cell cycle progression and function of human lymphocytes in vitro[J]. Antimicrobial Agents and Chemo-therapy, 1987;31(5):768-773.

[5] Wentzell L, Maxwell A. The complex of DNA gyrase and quinolone drugs on DNA forms a barrier to the T7 DNA polymerase replication complex[J]. J Mol Biol, 2000;304(5):779-791.

[6] Hussy P, Maass G. Effect of 4-quinolones and novobiocin on calf thymus DNA polymerase primase complex, topoisomerases Ⅰ and Ⅱ, and growth of mammalian lymphoblasts [J]. Antimicrob agents chemother, 1986;29(6):1073-1078.

[7] Rosen J, Schluter G, Williams G. Lack of effects of ciprofloxacin and the topoisomerase Ⅱ inhibitors, m-AMSA and nalidixic acid, on DNA repair in cultured rat liver cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1996;140(2):254-263.

[8] Arne F, Anders B. Effects of ciprofloxacin on eucaryotic pyrimidine nucleotide biosynthess and cell growth[J]. Antimicrob agents chemother, 1987;31(5):774-779.