血液疾病

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003535

移植后淋巴增殖性疾病患者的临床分析

王聪聪，朱丽丹，刘　嘉，唐书翰，高世春，刘焕凤，陈　婷，秦先念，孔佩艳，张　诚，高　力，张　曦，高　蕾
（陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心，重庆　400037）

【摘　要】目的：分析移植后淋巴增殖性疾病（post-transplant lympho-proliferative disease，PTLD）的临床特点，探讨该病发生的危险因素。**方法：**选取陆军军医大学第二附属医院2017年1月至2023年12月病理诊断为PTLD的患者10例为研究组。分析10例PTLD患者的移植预处理方案、抗胸腺细胞球蛋白（anti-themocyte globulin，ATG）使用情况、供/受者EB病毒（Epstein-Barr virus，EBV）感染情况等因素对PTLD发生及转归的影响。按照1∶4比例个体匹配，选取同时期同一移植中心40例造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）患者为对照组，比较2组一般情况及检查检验指标，对PTLD的相关风险因素进行logistic回归分析。**结果：**本研究10例PTLD患者主要表现为发热及淋巴结肿大：颈部4例，腹股沟、耳后、腹腔各1例；回肠、肺脏、肝脏淋巴组织增生各1例。病理类型以单形性变为主，共8例，多形性变2例。B细胞来源9例，以高增殖活性B细胞淋巴瘤为主，可疑T细胞来源1例。logistic回归分析显示免疫抑制剂使用时间和供者EB病毒水平与PTLD发生相关：PTLD组免疫抑制剂使用时间低于对照组［131.50（61.00，197.75）d vs. 244.50（142.00，424.00）d，Z=2.547，P<0.05］，PTLD组供者EBV DNA阳性比例显著高于对照组（75.0% vs. 17.4%，χ^2=5.888，P<0.05）；患者年龄、疾病诊断、移植预处理方案、供受者关系、供受者血型、人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）相合程度、移植物抗宿主病（graft versus host disease，GVHD）预防方案、ATG使用情况、巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）/BK病毒（BK virus，BKV）/JC病毒（JC virus，JCV）水平、移植前后EB病毒水平、GVHD与PTLD发生无明显相关性（P>0.05）。发生PTLD后，R-CHOP（利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松龙）治疗组生存时间长于未治疗和非R-CHOP治疗组［（345.13±110.84）d vs.（9.00±7.51）d/21.00 d，P<0.05］。**结论：**供者EB病毒DNA水平和免疫抑制剂使用时间与PTLD发生呈现相关性，提示移植前需监测供者EB病毒水平，阳性供者应给予相应治疗；移植后发生PTLD患者首先会减停免疫抑制剂，所以会造成免疫抑制剂使用时间长是PTLD发生保护性因素的假象。发生PTLD后，及时进行R-CHOP方案治疗能明显改善患者预后及生存时间。

【关键词】移植后淋巴增殖性疾病；造血干细胞移植；EB病毒
【中图分类号】R551.2　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2024-04-22

Clinical analysis of patients with post-transplant lymphoproliferative disease

Wang Congcong，Zhu Lidan，Liu Jia，Tang Shuhan，Gao Shichun，Liu Huanfeng，Chen Ting，Qin Xiannian，Kong Peiyan，Zhang Cheng，Gao Li，Zhang Xi，Gao Lei
（*Medical Center of Hematology，The Second Affiliated Hospital of Army Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To analyze the clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disease（PTLD）and explore the risk factors for its occurrence. ***Methods*：**Ten patients with pathologically diagnosed PTLD at the Second Affiliated Hospital of Army Medical University between January 2017 and December 2023 were selected as the study group. The effects of transplant preconditioning protocol，anti-thymocyte globulin（ATG）usage，and Epstein-Barr virus（EBV）infection in donors/recipients on the occurrence and outcome of PTLD were analyzed. Using a 1∶4 individual matching ratio，40 patients with hematopoietic stem cell transplantation（HSCT）during the same period at the same transplantation center were selected as the control group. General information and laboratory indicators were compared between the two groups. Logistic regression analysis was conducted on the risk factors of PTLD. ***Results*：**The main manifestations of 10 PTLD patients in this study were fever and lymphadenectasis，including 4 cases in cervical lymph nodes，1 case in inguinal lymph nodes，1 case in retroauricular lymph nodes，and 1 case in celiac lymph nodes. In addition，there was 1 case each of lymphoid hyperplasia in the ileum，lung，and liver. The pathological types were mainly monomorphic changes（8

作者介绍：王聪聪，Email：2322037997@qq.com，研究方向：造血干细胞移植。
通信作者：高　蕾，Email：gaolei7765@tmmu.edu.cn。
基金项目：重庆市科卫联合医学科研项目面上资助项目（编号：2023MSXM131）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20240716.1703.002（2024-07-17）

cases), followed by polymorphic changes (2 cases). Nine cases were derived from B cells, mainly high-proliferative activity B-cell lymphoma, and 1 case was suspected to be derived from T cells. Logistic regression analysis showed that the number of days of immunosuppressant use and the level of EBV in donors were associated with the occurrence of PTLD. The median number of days of immunosuppressant use was significantly lower in the PTLD group than in the control group [131.50 (61.00, 197.75) d vs. 244.50 (142.00, 424.00) d, Z=2.547, P<0.05]. The proportion of EBV DNA-positive donors was significantly higher in the PTLD group than in the control group (75.0% vs. 17.4%, χ^2=5.888, P<0.05). The occurrence of PTLD was not significantly correlated with patient age, disease diagnosis, transplant preconditioning protocol, donor-recipient relationship, donor-recipient blood type, human leukocyte antigen (HLA) matching degree, graft versus host disease (GVHD) prevention plan, ATG usage, CMV/BK/JC virus levels, EBV levels before and after transplantation, and GVHD (P>0.05). After the occurrence of PTLD, the survival time of patients in the R-CHOP (rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone) treatment group was significantly higher than that in the untreated and non-R-CHOP treatment groups [(345.13 ± 110.84) d vs. (9.00 ± 7.51) d/21.00 d, P<0.05]. ***Conclusion***: The level of EBV DNA in donors and the duration of immunosuppressant use are associated with the occurrence of PTLD, suggesting that the level of EBV in donors should be monitored before transplantation, and positive donors should be given corresponding treatment. After the occurrence of PTLD, patients usually have immunosuppressants reduced or discontinued, which creates the misconception that prolonged use of immunosuppressant is a protective factor for the occurrence of PTLD. Timely R-CHOP treatment can significantly improve the prognosis and survival time of patients with PTLD.

【Key words】post-transplant lymphoproliferative disease; hematopoietic stem cell transplantation; Epstein-Barr virus

移植后淋巴增殖性疾病（post-transplant lymphoproliferative disease, PTLD）发生于实体器官移植（solid organ transplantation, SOT）或造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation, HSCT）后，其发生与EB病毒（Epstein-Barr virus, EBV）感染及免疫抑制等因素密切相关[1]，是一组异质性淋巴系统增殖性疾病。临床可表现为广谱抗生素治疗无效的发热、肝脾大、淋巴结肿大，亦可表现出乏力、盗汗和体质量下降等肿瘤消耗症状[2]。PTLD虽是移植后少见的并发症，但进展快，死亡率高[3]。本文将回顾性分析本中心10例明确病理诊断的PTLD患者及与其1∶4比例匹配的同时期同一移植中心40例未发生PTLD造血干细胞移植患者临床资料，探索PTLD发病危险因素和临床特点，为PTLD的防治提供可供借鉴的临床经验。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取陆军军医大学第二附属医院2017年1月至2023年12月病理诊断为PTLD的患者10例为研究组。按照1∶4比例匹配，选取同一移植中心40例HSCT患者为对照组，比较2组基线水平及移植相关指标差异。对照组病例选取方法为：通过病例系统找出本移植中心研究组病例移植日期前后3个月内所有移植病例，对所有选出病例进行编号。在编号范围内选取4个随机数字即为对照组病例编号，若对照病例移植供者信息等关键要素缺失则顺延至下一随机数字。其中2022年研究组4例病例移植时间前后3个月包含2022年全年，对照组16例选取范围为2022年全年本移植中心的造血干细胞移植患者。本研究为观察性临床研究，获得本院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

收集患者年龄、性别、原发病诊断、移植日期、供受者社会关系、供受者血型关系、人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）相合程度、预处理方案、移植物抗宿主病（graft versus host disease, GVHD）预防方案、免疫抑制剂使用天数、是否使用抗胸腺细胞球蛋白（anti-themocyte globulin, ATG）、移植到发生PTLD时间、是否发生GVHD、患者移植后巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）/BK病毒（BK virus, BKV）/JC病毒（JC virus, JCV）水平、供者EB病毒DNA水平、患者移植前/后EB病毒DNA水平、诊断PTLD时EB病毒DNA水平。描述确诊PTLD患者病理特征、治疗方案及预后。检测CMV/BK/JC病毒、EB病毒DNA标本为静脉血或尿，阳性标准为陆军军医大学第二附属医院检验系统阈值（巨细胞病毒DNA定量<400 IU/mL, EB病毒核酸<400 IU/mL, BK病毒核酸<5 000 copies/mL, JC病毒核酸<5 000 copies/mL）。

1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0软件对本次研究收集数据进行分析。符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）描述，组间比较采用t检验，不符合正态分布的计量资料用中位数（下四分位数，上四分位数）描述，组间比较采用Wilcoxon秩和检验；计数资料用例（频率）描述，组间比较采用卡方检验；采用logistic回归分析PTLD发生的独立影响因素。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 PTLD患者的一般资料分析

本研究10例PTLD患者移植到发病时间：中位时间103.00（81.75，384.50）d，最短69 d，最长1 047 d，众数69 d。PTLD组男性占比（3/10）低于对照组（23/40），平均年龄为（32.90±12.92）岁，低于对照组的（33.17±16.26）岁，但组间比较显示，以上差异均无统计学意义（χ^2=2.424，P=0.164；t=0.050，P=0.961），见表1。

表1 PTLD组和对照组基线资料对比（n，%；$\bar{x}\pm s$）

变量		PTLD组	对照组	χ^2/t值	P值
性别	男	3（30.0）	23（57.5）	2.424	0.164[a]
	女	7（70.0）	17（42.5）		
年龄（岁）		32.90±12.92	33.17±16.26	0.050	0.961

注：a，采用Fisher检验进行组间比较

2.2 PTLD患者的病理特点分析

本研究10例PTLD患者主要表现为发热及淋巴结肿大：颈部4例，腹股沟、耳后、腹腔各1例；回肠、肺脏、肝脏淋巴组织增生各1例。病理类型以单形性变为主（8例），多形性变2例。B细胞来源9例，以高增殖活性B细胞淋巴瘤为主，可疑T细胞来源1例。主要免疫组化标记特点如表2所示。

表2 10例PTLD患者病理特点总结

指标	阳性	阴性	缺失	阳性占比（%）
MUM1	6	1	3	60
CD3	1	8	1	10
CD10	2	6	2	20
CD20	7	2	1	70
Ki-67	9	0	1	90
C-MYC	3	2	5	30
Bcl-2	6	2	2	60
Bcl-6	3	4	3	30

2.3 PTLD组与HSCT组人口统计学特征和实验室指标分析

PTLD组免疫抑制剂使用时间[131.50（61.00，197.75）d]低于对照组[244.50（142.00，424.00）d]，组间差异有统计学意义（Z=2.547，P<0.05）；PTLD组供者EBV DNA阳性占比为75.0%，明显高于对照组的17.4%（χ^2=5.888，P<0.05）；其他因素，如年龄、性别、诊断、供受者关系、血型、HLA相合程度、预处理方案、ATG用药、CMV/BK/JC病毒DNA水平、移植后EB病毒DNA水平、GVHD均未显示出与PTLD发生相关，差异无统计学意义（P>0.05）。详见表3、表4。

表3 PTLD组和对照组人口统计学特征和实验室指标对比[n，%；M_d（P_{25}，P_{75}）]

变量	PTLD	对照组	$t/Z/\chi^2$值	P值
年龄	32.90±12.92	33.17±16.26	0.050	0.961
免疫抑制剂使用时间（d）	131.50（61.00，197.75）	244.50（142.00，424.00）	2.547	0.011
预处理方案			0.198	0.880[a]
BU/CY	1（10.0）	3（7.5）		
BU/CY/ATG	4（40.0）	14（35.0）		
ACNU/A-arc/BU/CY/ATG	5（50.0）	23（57.5）		
是否用ATG药			0.068	1.000[a]
否	1（10.0）	3（7.5）		
是	9（90.0）	37（92.5）		
CMV病毒			3.766	0.070[a]
否	6（60.0）	11（27.5）		
是	4（40.0）	29（72.5）		
BK病毒			0.288	0.723[a]
否	5（50.0）	15（40.5）		
是	5（50.0）	22（59.5）		
JC病毒			0.573	0.718[a]
否	7（70.0）	21（56.8）		
是	3（30.0）	16（43.2）		
供者EB病毒DNA			5.888	0.042[a]
否	1（25.0）	19（82.6）		
是	3（75.0）	4（17.4）		
移植前EB病毒DNA			1.243	0.277[a]
否	7（77.8）	31（91.2）		
是	2（22.2）	3（8.8）		
移植后EB病毒DNA			0.644	0.414

续表

变量	PTLD	对照组	$t/Z/\chi^2$值	P值
否	3(30.0)	7(18.4)		
是	7(70.0)	31(81.6)		
供受者HLA匹配情况			0.169	1.000[a]
半相合	8(80.0)	30(75.0)		
非血缘全相合	1(10.0)	6(15.0)		
同胞全相合	1(10.0)	4(10.0)		
供受者血型关系			2.685	0.405[a]
双侧不合	1(10.0)	4(10.0)		
次侧不合	4(40.0)	7(17.5)		
主侧不合	2(20.0)	8(20.0)		
相合	3(30.0)	21(52.5)		
GVHD预防方案			0.110	1.000[a]
环孢素+甲氨蝶呤+骁悉	2(20.0)	10(25.0)		
他克莫司+甲氨蝶呤+骁悉	8(80.0)	30(75.0)		
是否发生GVHD			0.020	1.000[a]
否	5(50.0)	19(47.5)		
是	5(50.0)	21(52.5)		
诊断			3.340	0.303[a]
AA	2(20.0)	3(7.5)		
ALL	2(20.0)	12(30.0)		
AML	4(40.0)	22(55.0)		
MDS	1(10.0)	1(2.5)		
急性混合细胞白血病	1(10.0)	2(5.0)		

注：a，采用Fisher检验进行组间比较

表4 PTLD组和对照组病毒含量对比[$M_d(P_{25},P_{75})$]

组别	CMV病毒水平	BK病毒水平	JC病毒水平	供者EB病毒DNA水平	移植前受者EB病毒DNA水平	移植后受者EB病毒DNA水平
PTLD组	11 000.00（9 380.00,22 775.00）	500 000 000.00（117 225 000.00,500 000 000.00）	19 500 000.00（16 000 000.00,-）	2,310.00（1 270.00,-）	15 365.50（431.00,-）	1 380.00（645.00,641 000.00）
对照组	4 200.00（1 710.00,15 150.00）	500 000 000.00（55 750 000.00,500 000 000.00）	56 800 000.00（127 000.00,420 750 000.00）	2 715.00（1 360.00,9 650.00）	1 650.00（1 430.00,-）	23 100.00（5 180.00,139 000.00）
Z值	1.600	0.316	0.112	0.354	0	0.998
P值	0.110	0.752	0.911	0.724	1	0.318

2.4 10例PTLD治疗效果分析

PTLD患者治疗后有3例存活，占30.0%，移植到发病时间的中位数为103.00 d。治疗方案中6例为R-CHOP方案，存活3例皆为该治疗方案，本研究中R-CHOP方案治疗后存活率50%；3例因病情进展迅速或患者、家属放弃未进一步治疗；1例为非R-CHOP方案。发生PTLD后，R-CHOP治疗组生存时间显著高于未治疗和非R-CHOP治疗组[(345.13±110.84) d vs. (9.00±7.51) d/21.00 d，P<0.05]。详见表5、图1。

2.5 logistic回归分析PTLD的相关影响因素

单因素logistic回归分析显示，免疫抑制剂使用天数是PTLD发生的独立保护因素（β<0，OR<1），供者EB病毒DNA阳性是PTLD发生的独立危险因素（β>0，OR>1）。详见表6。

表5 各组生存时间差异性分析

组别	生存时间	中位生存时间	Log Rank	P值
未治疗	9.00±7.51	2.00±0.82	6.976	0.031
R-CHOP	345.13±110.84	232.00±81.97		
非R-CHOP	21.00	21.00		

将免疫抑制剂使用天数和供者EB病毒DNA同时纳入回归模型进行多因素logistic回归分析，结果显示二者对PTLD的发生均无显著影响。考虑由于病例数较少，而混杂因素及其它影响PTLD发生的因素又很多，导致多因素logistic回归分析无统计学意义。

表 6　PTLD 单因素 logistic 回归分析

变量		*B*	SE	*Wald*	*P*	*OR*（95%CI）
免疫抑制剂使用时间		−0.007	0.004	4.386	0.036	0.993（0.986，1.000）
供者 EBV DNA	否					
	是	2.657	1.279	4.314	0.038	14.250（1.162，174.801）

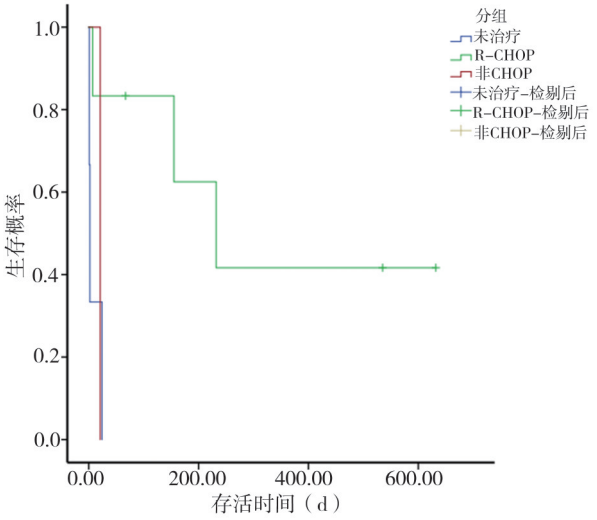


图 1　各组生存曲线

3　讨　论

随着 HSCT 技术的进步及临床广泛的推广应用，许多血液病患者可获得长期无病生存。而 PTLD 是 HSCT 后发生的严重并发症之一，其发病与患者免疫功能抑制和 EBV 感染相关[3]。病情进展迅速，短期内可出现多脏器功能不全，早期死亡率高，是威胁生命的严重并发症。因此尽早识别 PTLD 患者并及早进行干预有助于提升 HSCT 患者的整体预后和生存。

3.1　发病情况

陈静和桑蝶[2]研究报道：PTLD 通常发生在移植后 6 个月内，中位发病时间为移植后 70~90 d，超过 80% 的病例发生在异基因造血干细胞移植后的第 1 年。本研究 10 例 PTLD 患者 8 例发生在异基因造血干细胞移植后的第 1 年，发病时间 103.00（81.75，384.50）d，众数 69 d，与陈静和桑蝶报道基本相符。

3.2　临床表现

PTLD 可侵犯全身各个系统，临床表现多样。最常见的临床表现为持续发热、浅表淋巴结无痛性肿大、肝脾肿大、扁桃体肿大、咽炎及神经系统（如抽搐等）症状[4]。部分患者可仅表现为淋巴结肿大，而无其他明显症状。本研究 10 例 PTLD 患者均有发热症状，7 例表现为淋巴结肿大：颈部 4 例，腹股沟、耳后、腹腔各 1 例；回肠、肺脏、肝脏淋巴组织增生各 1 例。其中 1 例颈部淋巴结迅速增大，压迫呼吸道致使患者通气功能受限，是致其死亡的重要原因。10 例 PTLD 疾病分期 2 期 1 例，3 期 2 例，4 期 7 例。

3.3　病理类型

PTLD 是一组异质性疾病，包含多种病理学类型，组织病理结果是其诊断的金标准。2008 年世界卫生组织将 PTLD 分为早期病变、多形性 PTLD（多种细胞存在，且 B 细胞常为 EB 病毒阳性）、单形性 PTLD（B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤和 NK 细胞淋巴瘤）及霍奇金淋巴瘤型 PTLD。2018 年，世界卫生组织对 PTLD 分类进行了更新，新增了黏膜相关淋巴组织滤泡增生（MALT 淋巴瘤）和结外边缘区淋巴瘤[5]。有研究报道单形性 PTLD 和 B 细胞来源的淋巴瘤占大多数[6]。本研究 10 例有病理的 PTLD 患者 8 例为单形性 PTLD（以高增殖活性 B 细胞淋巴瘤为主），2 例为多形性 PTLD，与上述研究报道相符。

3.4　危险因素

PTLD 的主要危险因素是免疫抑制和 EBV 感染[7]，其他危险因素包括：HLA 配型不合、应用 ATG、原发病为重型再生障碍性贫血、二次移植、发生急慢性 GVHD、CMV 阳性等[8-10]。

本研究单因素 logistic 回归分析显示：免疫抑制剂使用天数是 PTLD 发生的独立保护因素（β<0，*OR*<1），考虑移植后发生 PTLD 患者首先会减停免疫抑制剂，所以会造成免疫抑制剂使用时间长是 PTLD 发生保护性因素的假象。供者 EB 病毒 DNA 阳性是 PTLD 发生的独立危险因素（β>0，*OR*>1），符合中华医学会 2022 年发布的专家共识：供、患者 EBV IgG 状态不合（尤其供+/受−）是 PTLD 移植前的危险因素[3]。

本研究多因素 logistic 回归分析结果显示二者对 PTLD 的发生均无显著影响。考虑由于病例数较少，而混杂因素及其他影响 PTLD 发生的因素又很多，导致多因素 logistic 回归分析无统计学意义。进一步的验证研究需要联合多中心纳入更多的病例数据进行统计分析。

本研究PTLD组与同时期HSCT组临床数据分析结果提示：供者EBV DNA阳性是PTLD发生的独立危险因素。提示本课题组在进一步临床工作中应加强对供者EBV DNA的重视程度，建议把供者EBV DNA检测纳入供者移植前常规检查。对于EBV DNA阳性的供者：其一，对于有多个供者选择的受者，可以降低EBV DNA阳性供者的优先级，供者降级如何实施仍需要进一步的研究和数据支持。其二，对于无备选供者的受者，可以采取抗病毒和提升免疫力治疗，EBV DNA检测转阴后再行进一步移植。

3.5 发病机制

HSCT后需要接受免疫抑制治疗，长期的免疫抑制状态会削弱免疫系统的功能，针对EB病毒的特异性T细胞免疫被清除或严重免疫抑制时机体更容易受到外来病原体的入侵，特别是EBV、CMV等感染。EB病毒是一种在人群中普遍存在的双链DNA疱疹病毒，世界上90%以上的成年人感染过EB病毒[11]。EBV感染在PTLD的发病中起到重要作用，在免疫抑制状态下，它更容易活化、侵入B细胞并诱导其异常增殖，进而形成淋巴组织增生或肿瘤性病变，组织结构往往表现为B淋巴细胞的高度增生。其发生分子病理机制目前报道的有MYC失调以及JAK/STAT、MAP激酶和NOTCH通路基因的突变等[12]，但都是根据临床病理或实验结果推断证明其与PTLD的发生存在相关性，无明确的因果关系，即无明确的PTLD发生发展的分子病理机制。

在进一步研究中，应当着重探究明确PTLD的分子机制及其作用通路，探究导致PTLD发生的高危基因（突变）及蛋白通路，从而构建移植后淋巴增殖性疾病发生发展的完整路径，为开展有效的精准治疗提供更全面、精准的理论依据。

3.6 预防治疗及预后

由于EB病毒阳性是PTLD的主要危险因素，因此早期监测EB病毒含量可以对PTLD的发生进行预警[13]。发现EB病毒含量超过阈值及时行抗病毒及提升免疫力治疗。

PTLD的主要治疗策略包括免疫抑制剂减量、利妥昔单抗、化疗、放疗、手术切除局部病灶、EB病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞、供者淋巴细胞输注和免疫治疗等[14-16]。其中利妥昔单抗±免疫抑制剂减量是PTLD的一线治疗[17]。EBV特异性细胞毒性T淋巴细胞（EBV-specific cytotoxic T lymphocytes，EBV-CTLs）、供者淋巴细胞输注（donor lymphocyte infusion，DLI）、利妥昔单抗±化疗等治疗为难治型/复发患者提供更多可能[18-19]。

有研究报道移植前使用利妥昔单抗可降低高危患者EBV再激活和发生PTLD风险[20]。一项中国人民解放军总医院27例PTLD患者单中心回顾性分析结果提示基于利妥昔单抗的治疗是一种安全有效的策略[21]。国外有研究结果证明在PTLD中使用R-CHOP方案能使患者获益[22]。这与本研究结果相符：R-CHOP治疗组生存时间显著高于未治疗和非R-CHOP治疗组[（345.13 ± 110.84）d vs.（9.00 ± 7.51）d/21.00 d，$P<0.05$]。详见表5、图1。

细胞免疫是机体清除感染EBV细胞的主要途径，因此，EBV特异性细胞毒性T淋巴细胞（EBV-specific cytotoxic T lymphocytes，EBV-CTLs）是一种有潜力的治疗EBV-PTLD的方法，临床上也可采用EBV特异细胞毒性T细胞和供者淋巴细胞输注（donor lymphocyte infusion，DLI）的治疗方法[2]。利妥昔单抗治疗无效的EBV-PTLD患者，接受EBV-CTL输注后，总反应率为68%，完全缓解率为57%[19]。研究表明，EBV-PTLD患者接受DLI后总反应率为73%，完全缓解率为56.7%[23]。

PTLD是HSCT后少见但严重的并发症，进展迅速，如不能得到及时诊治，有研究报道死亡率可高达60%~80%[3]。本研究PTLD组患者死亡率70.0%，与报道相符。

4 结 语

缺陷和不足：本研究PTLD组仅10例患者，PTLD是HSCT后的罕见病，发病率低是其研究组数量少的重要原因；在早期的诊断治疗中由于对PTLD的认识不足，本中心有相当一部分临床怀疑PTLD者因为种种原因没有取病理进一步检查明确，是病例数少的另一个原因。病例数少，个体差异大，样本误差大，不能很好反映PTLD的特征。虽然运用1∶4比例个体匹配的方法选取同期40例未发生PTLD造血干细胞移植患者临床资料扩大数据样本进行对比分析，有统计学意义的阳性结果仍然很少，很多根据既往报道和临床经验对PTLD发生有明显相关因素的指标没有统计学意义，考虑主要原因是样本量小、样本误差大，不能很好反映PTLD患者的总体特征。在进一步的研究中：一要提高对PTLD的认识，临床怀疑PTLD的患者尽可能完善病理诊断。二要进行多中心联合研究，联合更多移植中心，纳入更多PTLD病例，以更大的样本量结合统

计学方法更加准确地描述PTLD的临床和病理特征。

尽管PTLD发病率低，但是死亡率高，临床进展迅速，部分病例从怀疑诊断到死亡仅数天，抑或死亡分析时才考虑诊断为PTLD。因此，需加强对PTLD的认识，注意识别高危因素，早发现、早诊断、早治疗。相信随着淋巴瘤治疗的快速进展，PTLD的治疗效果也将会有长足的进步。

参 考 文 献

[1] 陈 奥，练巧燕，张建恒，等. 移植后淋巴增殖性疾病研究进展[J]. 中华移植杂志（电子版），2021，15（5）：307-312.

Chen A，Lian QY，Zhang JH，et al. Progress on post transplant lymphoproliferative disorder[J]. Chin J Transplant Electron Ed，2021，15（5）：307-312.

[2] 陈 静，桑 蝶. 移植后淋巴细胞增殖性疾病的研究现状及进展[J]. 中国临床医生杂志，2023，51（8）：898-902.

Chen J，Sang D. Research status and progress of lymphoproliferative diseases after transplantation[J]. Chin J Clin，2023，51（8）：898-902.

[3] 中华医学会血液学分会，中国医师协会血液科医师分会. 造血干细胞移植后EB病毒相关淋巴增殖性疾病中国专家共识（2022年版）[J]. 中华血液学杂志，2022，43（9）：716-725.

Chinese consensus on the diagnosis and management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorders after hematopoietic stem cell transplantation（2022）[J]. Chin J Hematol，2022，43（9）：716-725.

[4] Pegoraro F，Favre C. Post-transplantation lymphoproliferative disorder after haematopoietic stem cell transplantation[J]. Ann Hematol，2021，100（4）：865-878.

[5] Aguilera N，Gru AA. Reexamining post-transplant lymphoproliferative disorders：newly recognized and enigmatic types[J]. Semin Diagn Pathol，2018，35（4）：236-246.

[6] Amengual JE，Pro B. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorder[J]. Blood，2023，142（17）：1426-1437.

[7] Abbas F，El Kossi M，Shaheen IS，et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders：current concepts and future therapeutic approaches[J]. World J Transplant，2020，10（2）：29-46.

[8] Fujimoto A，Hiramoto N，Yamasaki S，et al. Risk factors and predictive scoring system for post-transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant，2019，25（7）：1441-1449.

[9] Lindsay J，Othman J，Heldman MR，et al. Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disorder：update on management and outcomes[J]. Curr Opin Infect Dis，2021，34（6）：635-645.

[10] Kinzel M，Dowhan M，Kalra A，et al. Risk factors for the incidence of and the mortality due to post-transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic cell transplantation[J]. Transplant Cell Ther，2022，28（1）：53.e1-53.53.e10.

[11] DeStefano CB，Desai SH，Shenoy AG，et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders[J]. Br J Haematol，2018，182（3）：330-343.

[12] Leeman-Neill RJ，Soderquist CR，Montanari F，et al. Phenogenomic heterogeneity of post-transplant plasmablastic lymphomas[J]. Haematologica，2022，107（1）：201-210.

[13] Zaffiri L，Chambers ET. Screening and management of PTLD[J]. Transplantation，2023，107（11）：2316-2328.

[14] Samant H，Vaitla P，Kothadia JP. Posttransplant lymphoproliferative disorders[J]. StatPearls Publishing，2023.

[15] Zimmermann H，Nitsche M，Pott C，et al. Reduction of immunosuppression combined with whole-brain radiotherapy and concurrent systemic rituximab is an effective yet toxic treatment of primary central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder（pCNS-PTLD）：14 cases from the prospective German PTLD registry[J]. Ann Hematol，2021，100（8）：2043-2050.

[16] Kim BK，Kang HJ，Hong KT，et al. Successful preemptive therapy with single-dose rituximab for Epstein-Barr virus infection to prevent post-transplant lymphoproliferative disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transpl Infect Dis，2019，21（6）：e13182.

[17] Atallah-Yunes SA，Salman O，Robertson MJ. Post-transplant lymphoproliferative disorder：update on treatment and novel therapies[J]. Br J Haematol，2023，201（3）：383-395.

[18] Liu L，Liu QF，Feng SZ. Management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Ther Adv Hematol，2020，11：2040620720910964.

[19] Prockop S，Doubrovina E，Suser S，et al. Off-the-shelf EBV-specific T cell immunotherapy for rituximab-refractory EBV-associated lymphoma following transplantation[J]. J Clin Invest，2020，130（2）：733-747.

[20] Van Besien K，Bachier-Rodriguez L，Satlin M，et al. Prophylactic rituximab prevents EBV PTLD in haplo-cord transplant recipients at high risk[J]. Leuk Lymphoma，2019，60（7）：1693-1696.

[21] Zhu CY，Zhao SS，Wang XK，et al. Outcome of rituximab-based treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation：a single-center experience[J]. Ann Transplant，2019，24：175-184.

[22] Trappe R，Oertel S，Leblond V，et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder（PTLD）：the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial[J]. Lancet Oncol，2012，13（2）：196-206.

[23] Doubrovina E，Oflaz-Sozmen B，Prockop SE，et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Blood，2012，119（11）：2644-2656.

（责任编辑：周一青）