血液疾病 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003543

移植相关血栓性微血管病的危险因素及疗效分析

刘 嘉，朱丽丹，高世春，刘焕凤，王 路，张 诚，高 力，张 曦，孔佩艳，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：**研究移植相关血栓性微血管病（transplantation-associated thrombotic microangiopathy，TA-TMA）的临床特征、高危风险因素、治疗方案对TA-TMA的早期诊断以及治疗效果的价值。**方法：**选择2019年1月至2023年6月在陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心诊断的40例TA-TMA患者作为研究对象，同时选取同一时间段未发生TA-TMA异基因造血干细胞移植的患者120例，回顾性分析TA-TMA患者临床特征、高危风险因素、治疗反应、生存情况等。**结果：**二元logistic回归分析结果显示单倍体移植、巨细胞病毒感染、急性移植物抗宿主病、钙调抑制剂浓度增高是TA-TMA发生的高危风险因素（$P<0.05$）；将40例TA-TMA患者的治疗方案分为2组：含血浆置换治疗方案26例（方案1），不含血浆置换治疗方案14例（方案2）。结果显示方案1存活8例（30.8%），方案2存活2例（14.3%），2组疗效差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**单倍体造血干细胞移植、巨细胞病毒感染、急性移植物抗宿主病是TA-TMA发生的高危风险因素，本研究结果显示含或不含血浆置换方案疗效无显著统计学差异，建议依据患者病情、TA-TMA指南推荐进行治疗选择，后续亟需进一步探索更优的治疗方案，从而改善TA-TMA患者预后，提高患者生存率。

【关键词】造血干细胞移植；移植相关血栓性微血管病；危险因素；疗效
【中图分类号】R457.7 【文献标志码】A 【收稿日期】2024-05-11

Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: risk factors and treatment outcome

Liu Jia, Zhu Lidan, Gao Shichun, Liu Huanfeng, Wang Lu, Zhang Cheng, Gao Li, Zhang Xi, Kong Peiyan, Gao Lei
(*Medical Center of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University*)

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the effect of the clinical features, high-risk factors, and treatment regimens of transplantation-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) on the early diagnosis and treatment outcome of TA-TMA. ***Methods***: A total of 40 patients with TA-TMA who were diagnosed in Hematology Medical Center, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, from January 2019 to June 2023 were enrolled as subjects, and 120 patients who did not experience TA-TMA after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation during the same period of time were also enrolled. A retrospective analysis was performed for the clinical features, high-risk factors, treatment response, and survival status of TA-TMA patients. ***Results***: The binary logistic regression analysis showed that haploidentical transplantation, cytomegalovirus infection, acute graft-versus-host disease, and increased concentrations of calcium regulatory inhibitors were high-risk factors for TA-TMA ($P<0.05$). According to the treatment regimen, 40 patients with TA-TMA were divided into regimen 1 group with 26 patients (with the treatment regimen of plasma exchange) and regimen 2 group with 14 patients (without the treatment regimen of plasma exchange). The results showed the survival of 8 patients in the regimen 1 group (30.8%) and 2 patients in the regimen 2 group (14.3%), and there was no significant difference in treatment outcome between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion***: Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, cytomegalovirus infection, and acute graft-versus-host disease are high-risk factors for TA-TMA. The results of this study show no significant difference in treatment efficacy between the treatment regimens with or without plasma exchange. It is recommended to select treatment regimens according to the patient's conditions and TA-TMA treatment guidelines, and it is urgent to further explore better treatment regimens to improve the prognosis and survival rate of TA-TMA patients.

【**Key words**】hematopoietic stem cell transplantation; transplantation-associated thrombotic microangiopathy; risk factors; treatment outcome

作者介绍：刘 嘉，Email：liujia0917@tmmu.edu.cn，研究方向：造血干细胞移植。
通信作者：孔佩艳，Email：peiyankong@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：2023ZDXM022）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240717.0955.012（2024-07-18）

移植相关血栓性微血管病（transplantation-associated thrombotic microangiopathy，TA-TMA）是造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）术后严重并发症，通常发生在移植后20~100 d，也可在移植后早期（+4 d）或晚期（移植后2年）发生。临床表现为血管内皮损伤所致的微血管病性溶血、血栓形成以及相应器官功能损害，后者主要包括肾功能损害及神经系统损害[1]。本研究回顾性分析本中心2019年1月至2023年6月诊断TA-TMA患者相关临床数据及治疗方案，以期总结分析TA-TMA临床特征、发病高危因素和可能最优治疗方案，从而降低TA-TMA发生率、提高其治疗有效率，进而为TA-TMA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2019年1月至2023年6月在本中心诊断的40例TA-TMA患者，选取同一时间段在本中心行异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）未发生TA-TMA的患者120例作为对照组，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3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。

收集患者资料，包括年龄、性别、诊断、移植方式、诊断TA-TMA前是否并发移植物抗宿主病（graft-versus-host disease，GVHD）、诊断时是否合并巨细胞病毒感染、高血压、肾功能损害、神经系统症状以及诊断时的检验指标（血红蛋白、血小板、乳酸脱氢酶、外周血红细胞碎片、肌酐、尿蛋白等）。

1.2 TA-TMA诊断标准

符合CTN（2005）、IWG（2007）、Cho等（2010）、Jodele等（2015）任一诊断标准即可诊断（表1）。

1.3 TA-TMA的治疗方案

停用钙调抑制剂及mTOR受体抑制剂，积极控制诱因，包括感染、移植物抗宿主病等，治疗上首选血浆置换，如血浆置换治疗无效，考虑难治性TA-TMA，则加用CD20单抗、去纤苷或依库珠单抗治疗。

1.4 疗效标准

完全缓解（complete remission，CR）：同时满足外周血破碎红细胞消失、精神症状改善、乳酸脱氢酶正常；未缓解（no remission，NR）：实验室指标没有改善，仍然依赖红细胞和（或）血小板输注支持，或死于TA-TMA；部分缓解（partial remission，PR）：既不满足CR又不满足NR则定义为PR[2]。

1.5 统计学方法

资料处理与统计分析统计软件用SPSS 26软件进行。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）描述，组间比较采用t检验，不符合正态计量资料用四分位数[M_d（P_{25}，P_{75}）]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；采用二元logistic回归分析影响TA-TMA发生的相关因素。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 TA-TMA患者的一般资料分析

入组患者包括试验组40例（TA-TMA）和同期对照组120例（未诊断TA-TMA）。40例TA-TMA患者中位年龄14.5（6，59）岁，其中男性25例（62.5%），女性15例（37.5%），中位发病时间为移植后62.5（9，515）d；恶性血液病30例（75%），非恶性血液病10例（25%）；单倍体移植23例（57.5%）、无关供者移植14例（35.0%）、同胞间全相合移植3例（7.5%）。试验组120例患者中位年龄18.5（3，58）岁，其中男性74例（61.7%），女性46例（38.3%）；恶性血液病104例（86.7%），非恶性血液病16例（13.3%）；单倍体移植60例（50.0%）、无关供者移植32例（26.7%）、同胞间全相合移植28例（23.3%），见表2。

2.2 TA-TMA患者的临床特征分析

本研究40例TA-TMA患者在诊断前有21例并发急性GVHD，16例并发巨细胞病毒感染，21例患者钙调抑制剂浓度过高；诊断后有18例出现高血压，37例出现神经系统症状，36例出现肾功能异常，19例出现蛋白尿，40例患者均出现乳酸脱氢酶升高，24例患者尿常规查见红细胞。

2.3 logistic回归分析TA-TMA相关风险因素

单因素logistic回归分析显示，巨细胞病毒感染、钙调抑制剂浓度是TA-TMA发生的独立危险因素（P<0.05）（表3）；多因素二元logistic回归分析数据显示单倍体移植、巨细胞病毒感染、aGVHD、钙调抑制剂浓度增高是TA-TMA发

表1 移植相关性血栓性微血管病国际诊断标准

诊断标准	外周血破碎红细胞	LDH	肾功	Coombs试验	血小板减少	血红蛋白	血清结合珠蛋白	终段补体激活
CTN（2005）	≥2个/高倍视野	升高	肌酐高于正常值2倍或肌酐清除率降低50%	阴性	-	-	-	-
IWG（2007）	>4%	突然/持续升高	-	-	持续/进行性减少	下降/输血需求增加	减低	-
Cho等（2010）	≥2个/高倍视野	升高	-	阴性	持续/进行性减少	下降	减低	-
Jodele等（2015）	有	升高	尿蛋白≥300 mg/L	-	减少	下降/输血需求增加	-	sC5b-9升高

生的高危风险因素（P<0.05）；性别与 TA-TMA 发生无关（表 4）。

2.4 生存及疗效分析

40 例患者诊断 TA-TAM 后，首先停用钙调抑制剂或 mTOR 受体抑制剂。之后，40 名 TA-TMA 患者的治疗方案分为 2 组，方案 1 为含血浆置换治疗方案，方案 2 为不含血浆置换治疗方案，对 2 组治疗方案进行卡方检验以及生存分析，结果显示方案 1 存活人数 8 人，死亡人数 18 人，90 d 总生存率（overallsurvival，OS）为 30.8%（95%CI=25.56%~53.97%），方案 2 存活人数 2 人，死亡人数 12 人，90 d OS 为 14.5%（95%CI=8.78%~38.64%），P>0.05，提示 2 种治疗方案疗效率差异无统计学意义（图 1）。

表 2 2 组患者基线资料

项目	试验组（n=40）	对照组（n=120）	χ^2/t 值	P 值
性别			0.093	0.081
男	25	74		
女	15	46		
年龄（岁）	14.5（6，59）	18.5（3，58）	0.052	0.140
诊断			1.325	0.153
急性髓系白血病	8	52		
急性淋巴细胞白血病	14	31		
再生障碍性贫血	8	10		
骨髓增生异常综合征	2	13		
急性混合细胞白血病	1	1		
淋巴瘤	2	4		
多发性骨髓瘤	1	0		
慢性粒单核细胞白血病	1	1		
噬血细胞综合征	1	2		
阵发性睡眠性血红蛋白尿	1	0		
WANs 综合征	1	0		
地中海贫血	0	6		
移植类型			1.963	0.670
同胞间全相合	3	28		
同胞间单倍体相合	23	60		
无关供者移植	14	32		

表 3 单因素二元 logistic 回归分析结果

变量	β	SE	$Wald$	P	OR（95%CI）
性别	−0.035	0.377	0.009	0.925	0.965（0.461，2.020）
移植方式	−0.530	0.275	3.728	0.054	0.588（0.343，1.008）
CMV	−0.981	0.395	6.157	0.013	0.375（0.173，0.814）
aGVHD	−0.611	0.369	2.748	0.097	0.543（0.264，1.118）
CNI 浓度	−0.987	0.375	6.935	0.008	0.373（0.179，0.777）

注：移植方式 1，同胞间全相合；移植方式 2，单倍体；移植方式 3，无关供者；CNI，钙调抑制剂

表 4 多因素二元 logistic 回归分析结果

变量	β	SE	$Wald$	P	OR（95%CI）
性别	0.346	0.419	0.682	0.409	1.413（0.622，3.209）
移植方式 1	−19.512	40 192.970	0.000	1.000	0.000（0.000）
移植方式 2	−1.548	0.737	4.411	0.036	0.213（0.050，0.902）
移植方式 3	−0.428	0.458	0.874	0.350	0.652（0.266，1.599）
CMV	1.202	0.441	7.428	0.006	3.326（1.402，7.894）
aGVHD	0.887	0.438	4.107	0.043	2.428（1.030，5.725）
CNI 浓度	1.025	0.404	6.442	0.011	2.787（1.263，6.152）

注：移植方式 1，同胞间全相合；移植方式 2，单倍体；移植方式 3，无关供者；CNI，钙调抑制剂

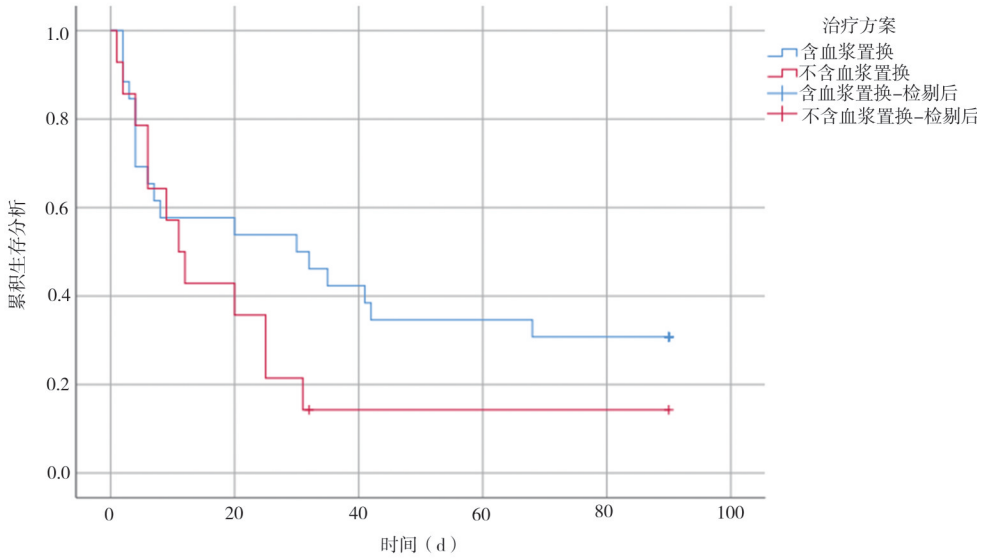


图1　2组患者总生存情况

3　讨　论

TA-TMA是造血干细胞移植后少见严重并发症，主要有以下四大临床表现：微血管病性溶血（血红蛋白下降、外周血红细胞碎片>2%~5%、LDH升高、网织红细胞比例升高、胆红素升高）、血小板减少（血小板聚集导致器官损害以及消耗性血小板降低）、器官功能损害（肾功能损害、神经系统功能损害、消化系统损害、呼吸系统损害）、发热（非感染性发热）。其中，肾功损害表现为肌酐升高甚至急性肾功能衰竭，蛋白尿及顽固高血压（需2种及以上降压药才能控制）往往早于肌酐水平的升高。神经系统损害表现为神经系统症状或精神症状，可表现为皮质盲、癫痫，可间歇性发作。消化系统损害表现为腹痛、腹胀、腹泻，甚至消化道出血，需和肠道移植物抗宿主病及感染鉴别，肠镜病理发现毛细血管内纤维素-血小板血栓形成有助于诊断。呼吸系统损害：低氧呼吸功能衰竭、肺动脉高压、胸腔积液[3-4]。本研究50例患者有高血压、神经系统症状、肾功能异常、血尿/蛋白尿、乳酸脱氢酶升高等表现，与文献报道一致。

TA-TMA发生率报道差异性较大（0.5%~25%），allo-HSCT后发生率高于自体造血干细胞移植（auto-HSCT）[5-6]。其发病机制核心在于各种原因导致的血管内皮损伤，目前认为内皮损伤源自“双重打击”。第1次打击：预处理期间及移植早期各种危险因素引起血管内皮细胞损伤，包括感染、放化疗、移植物抗宿主病、PICC置管、生长因子等；第2次打击：在血管内皮细胞损伤基础上，补体系统激活、血小板聚集、微血管血栓形成，最终导致微血管病性溶血、血小板减少、器官损伤，包括严重感染、急性移植物抗宿主病、抗移植抗宿主病药物、全身放疗等[7]。

TA-TMA的早期诊断极为困难，待出现典型的临床表现再明确诊断时，疾病的病理生理环节通常已经很难阻断，往往预后较差。顽固性高血压、尿蛋白≥30 mg/dL及乳酸脱氢酶升高可早于TA-TMA典型表现10~14 d出现，因此出现以上表现，应高度警惕TA-TMA。目前国内外对于TA-TMA的治疗首先是停用钙调抑制剂及mTOR受体抑制剂，然后积极控制诱因，包括感染、移植物抗宿主病等，治疗上首选血浆置换，如血浆置换治疗无效，考虑难治性TA-TMA，则加用CD20单抗治疗[8-10]。本研究中40例TA-TMA患者18例出现高血压，19例出现蛋白尿，40例患者均出现乳酸脱氢酶升高，且出现时间均早于TA-TMA典型临床表现（肾功异常、神经系统症状等），与国内外报道一致[11-13]。在2015年Jodele S等[7]关于TA-TMA诊断标准中提到sC5b-9升高是诊断TA-TMA的一个重要指标，同时它也是TA-TMA预后不良因素以及高危或重度TA-TMA诊断标准之一。本研究由于检查受限、患者因素等原因，大部分患者未进行sC5b-9检测，故未为对本研究患者sC5b-9检测结果进行统计学分析。

本研究通过二元logistic回归分析发现移植方式、巨细胞病毒感染、aGVHD以及钙调抑制剂浓度增高是TA-TMA发生的高危风险因素，与国内外文献报道结果相似[14]。也有文献报道高龄、血肌酐升高、蛋白尿≥30 mg/dL或低蛋白血症、破碎红细胞细

胞计数大于5~10/HPF、sC5b9升高、有合并症（如感染、弥漫性肺泡出血、消化道出血）可能是TA-TMA预后不良的重要因素[15-17]。本研究尚并未发现上述因素与TA-TMA预后相关。TA-TMA的早期诊断及治疗对于改善患者预后相当重要，如患者具有TA-TMA危险因素，出现顽固性高血压、尿蛋白≥30 mg/dL及乳酸脱氢酶升高，应高度怀疑是否并发TA-TMA，早期对这一部分患者进行干预治疗，这样才可能进一步改善TA-TMA患者预后。本研究将治疗方案分为2组（血浆置换组、不含血浆置换组），卡方检验结果以及生存分析显示，2种治疗方案疗效率差异无统计学意义，可能与本研究样本量较小有关。

TA-TMA的治疗首先强调停用钙调抑制剂和mTOR抑制剂，祛除诱发因素。在此基础上行血浆置换治疗及药物治疗。本研究40例患者分析发现血浆质量对患者预后没有明显影响。此外，在二线治疗方面，国内外研究推荐还可以使用去纤苷、依库珠单抗进行治疗。Jodele S等[18]的1项关于依库珠单抗治疗高危TA-TMA前瞻性临床研究中，入组高危TA-TMA患者21例，诊断后6个月生存率为71%，1年生存率为62%，15例存活患者中，有11例患者器官功能完全恢复。本研究中仅1例患者使用去纤苷治疗，无患者使用依库珠单抗，故未将此2种药物纳入疗效分析统计。

针对TA-TMA，发现高危因素、筛选早期诊断标准、探索新型治疗药物组合将是未来重点研究的方向。上述诊治措施的综合应用，必将改善患者预后，提高患者生存率和生活质量。

参 考 文 献

[1] 韩 悦. 我如何治疗移植相关性血栓性微血管病[J]. 中华血液学杂志，2020，41(4)：272-275.
Han Y. How I treat transplant-associated thrombotic microangiopathy[J]. Chin J Hematol，2020，41(4)：272-275.

[2] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组. 造血干细胞移植相关血栓性微血管病诊断和治疗中国专家共识（2021年版）[J]. 中华血液学杂志，2021，42(3)：177-184.
Hematopoietic stem cell Application Group，Hematology Society，Chinese Medical Association. Chinese consensus on the diagnosis and management of transplant-associated thrombotic microangiopathy(2021)[J]. Chin J Hematol，2021，42(3)：177-184.

[3] Epperla N，Li A，Logan B，et al. Incidence，risk factors for and outcomes of transplant-associated thrombotic microangiopathy[J]. Br J Haematol，2020，189(6)：1171-1181.

[4] Dvorak CC. TA-TMA：state of the art for diagnosis and treatment[J]. Blood Adv，2020，4(1)：217.

[5] Ho VT，Cutler C，Carter S，et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary：thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant，2005，11(8)：571-575.

[6] Laskin BL，Goebel J，Davies SM，et al. Small vessels，big trouble in the kidneys and beyond：hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy[J]. Blood，2011，118(6)：1452-1462.

[7] Jodele S，Laskin BL，Dandoy CE，et al. A new paradigm：diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury[J]. Blood Rev，2015，29(3)：191-204.

[8] 莫晓冬，许兰平，刘代红，等. 急性移植物抗宿主病患者发生移植相关血栓性微血管病的危险因素及预后分析[J]. 中华内科杂志，2013，52(2)：156-160.
Mo XD，Xu LP，Liu DH，et al. The risk factors and prognosis of transplant-associated thrombotic microangiopathy following acute graft-versus-host disease[J]. Chin J Intern Med，2013，52(2)：156-160.

[9] Matsui H，Arai Y，Imoto H，etal. Risk factors and appropriate therapeutic strategies for thrombotic microangiopathy after allogeneic HSCT[J]. Blood Adv，2024，8(7)：1698.

[10] Elfeky R，Lucchini G，Lum SH，et al. New insights into risk factors for transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric HSCT[J]. Blood Adv，2020，4(11)：2418-2429.

[11] Schoettler ML，Carreras E，Cho B，et al. Harmonizing definitions for diagnostic criteria and prognostic assessment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy：a report on behalf of the European society for blood and marrow transplantation，American society for transplantation and cellular therapy，Asia-Pacific blood and marrow transplantation group，and center for international blood and marrow transplant research[J]. Transplant Cell Ther，2023，29(3)：151-163.

[12] Young JA，Pallas CR，Knovich MA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy：theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis[J]. Bone Marrow Transplant，2021，56(8)：1805-1817.

[13] Guo MT，Qi JQ，Hou QX，et al. Risk factors for transplant-associated thrombotic microangiopathy(TA-TMA)：a systematic review and meta-analysis[J]. Expert Rev Hematol，2023，16(3)：191-203.

[14] 徐一帆，魏 岩，郭佳媛，等. 基于不同预后风险模型对移植相关血栓性微血管病的疗效及预后分析[J]. 中国实验血液学杂志，2023，31(5)：1501-1508.
Xu YF，Wei Y，Guo JY，et al. Efficacy and prognosis of transplant-associated thrombotic microangiopathy based on different prognostic risk models[J]. J Exp Hematol，2023，31(5)：1501-1508.

[15] 陈 峰，吴德沛. 造血干细胞移植相关的血栓性微血管病的诊断和治疗[J]. 中国实用内科杂志，2023，43(6)：453-456.
Chen F，Wu DP. Diagnosis and treatment of transplant-associated thrombotic microangiopathy[J]. Chin J Pract Intern Med，2023，43(6)：453-456.

[16] Schoettler ML，Bhatt H，Vasu S. A systematic review of diagnostic，prognostic，and risk blood and urine biomarkers of transplant-associated thrombotic microangiopathy[J]. Front Immunol，2022，13：1064203.

[17] Jodele S，Dandoy CE，Sabulski A，et al. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy risk stratification：is there a window of opportunity to improve outcomes?[J]. Transplant Cell Ther，2022，28(7)：392.e1-392.e9.

[18] Jodele S，Dandoy CE，Aguayo-Hiraldo P，et al. A prospective multi-institutional study of eculizumab to treat high-risk stem cell transplantation-associated TMA[J]. Blood，2024，143(12)：1112-1123.

（责任编辑：李青颖）