

·论著·

国内首例同胞脐血移植治疗  
儿童骨髓增生异常综合征

吴南海<sup>1</sup>, 栾佐<sup>1</sup>, 杨平地<sup>2</sup>, 徐世侠<sup>1</sup>, 黄宁<sup>1</sup>, 黄友章<sup>2</sup>, 龚小军<sup>1</sup>, 屈素清<sup>1</sup>, 胡晓红<sup>1</sup>

(中国人民解放军海军总医院 1. 儿科; 2. 血液科, 北京 100037)

**[摘要]** 目的 探讨脐血移植对儿童骨髓增生异常综合征(MDS)的治疗效果。方法 一例12岁MDS患儿行HLA相合的同胞脐血移植,预处理采用BU/CY+ATG方案:马利兰(BU) 1 mg/kg,每6h一次,用2d;环磷酰胺(CY)每日50 mg/kg,用4d;抗胸腺球蛋白(ATG) 100 mg/d,用4d。输入脐血有核细胞 $2.57 \times 10^7/\text{kg}$ , $\text{CD}_{34}^{+}$ 细胞 $1.18 \times 10^5/\text{kg}$ 。移植后应用环孢菌素A(CsA)+骁悉(MMF)+甲基泼尼松龙(MP)。移植后应用惠尔血、白介素11及重组红细胞生成素以加速造血重建。结果 +21 d粒系植入,+48 d血小板植入,+28 d患者骨髓DNA指纹图示完全嵌合状态。随访11个月,患者各项检查正常,未发生急、慢性GVHD。结论 本例为国内大陆首例成功脐血移植治疗MDS,为今后儿童MDS的治疗积累了经验。

[中国当代儿科杂志,2003,5(6):509-511]

**[关键词]** 造血干细胞移植;脐血;骨髓增生异常综合征;儿童

**[中图分类号]** R457.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2003)06-0509-03

Treatment of Childhood Myelodysplastic Syndrome by Sibling Cord Blood Transplantation : the First Case Report in China

Nan-Hai WU, Zuo LUAN, Ping-Di YANG, Shi-Xia XU, Ning HUANG, You-Zhang HUANG, et al. Department of Pediatrics, Naval General Hospital, Beijing 100037, China (Email: WZDAY-2@63.net)

**Abstract:** **Objective** To explore the efficacy of cord blood stem cell transplantation (CBSCT) for treatment of myelodysplastic syndrome (MDS) in children. **Methods** A 12-year-old child with MDS received the treatment of HLA-matched sibling CBSCT. The pre-treatment regimen was "BU/CY+ATG" [busulfan (BU) with the dosage of 1 mg/kg, once every 6 hrs, and 8 times in all; cyclophosphamide (CY) with the dosage of 50 mg/kg daily for 4 days and antihuman thymocyte globulin (ATG) with the dosage of 100 mg daily for 4 days]. After pre-treatment,  $2.57 \times 10^7/\text{kg}$  of cord blood nucleated cells and  $1.18 \times 10^5/\text{kg}$  of  $\text{CD}_{34}^{+}$  positive cells were transplanted into the child with MDS. The combination of cyclosporine A, mycophenolate mofetil and ET methylprednisolone was administrated for prevention of graft versus host disease (GVHD). After transplantation the patient was given a combination of granulocyte colony-stimulating factor, interleukin 11 and erythropoietin to promote reconstitution of hematopoiesis. **Results** The reconstitution time of granulocyte cell and platelet were respectively 21 days and 48 days. Microsatellite DNA fingerprinting showed a full donor chimerism on day 28 after transplantation. In an 11-month-follow-up, the patient did not develop GVHD and other transplantation-related complications. **Conclusions** It is the first case report in China on the successful treatment of MDS by CBSCT, which can provide guidelines for the future treatment of childhood MDS.

[Chin J Contemp Pediatr, 2003, 5(6):509-511]

**Key words:** Hematopoietic stem cell transplantation; Cord blood; Myelodysplastic syndrome; Child

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组由于造血干细胞突变而引起的恶性克隆增殖性疾病,以骨髓无效造血、三系细胞减少和形态异常为特征。近年

来,随着对MDS认识的深入及其诊断标准的完善,儿童病人有增多趋势;与此同时,人们对MDS的治疗也进行了各种探索,但迄今为止MDS的疗效仍

[收稿日期] 2003-05-28; [修回日期] 2003-08-20  
[作者简介] 吴南海(1963-),男,硕士,副主任医师。主攻方向:小儿血液病。  
[通讯作者] 吴南海,北京市阜成路6号海军总医院儿科,邮编:100037。

不能让人满意。我们最近为1例儿童MDS病人进行同胞脐血移植治疗,取得满意疗效,现报告如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料

男,12岁。因面色苍白伴皮肤出血点4年10月于2002年5月12日入院。1997年7月出现皮肤出血点、鼻衄,面色苍白,查血常规Hb 87 g/L,PLT  $35 \times 10^9/L$ ,WBC  $4.3 \times 10^9/L$ 。经骨髓细胞形态学、小巨核酶标检查及骨髓干细胞培养等确诊为骨髓增生异常综合征难治性贫血型(MDS-RA)。确诊后用强的松、复方皂矾丸、康力隆、丙酸睾丸酮、丙种球蛋白、干扰素等治疗。贫血时轻时重,反复出现皮肤出血点,血色素波动于48 g/L~92 g/L,血小板 $20 \sim 50 \times 10^9/L$ ,近2年白细胞下降至 $4.0 \times 10^9/L$ 以下。此次入院查体:贫血貌,轻度柯兴面貌,少许皮肤出血点,浅表淋巴结无肿大,心肺无异常,肝脾肋下未触及。血常规:Hb 79 g/L,PLT  $19 \times 10^9/L$ ,WBC  $2.8 \times 10^9/L$ ,网织红细胞3.18%;骨髓象检查:增生活跃-明显活跃,M/E=1.25:1,三系均见明显病态造血,幼稚细胞0.035;骨髓染色体检查无异常。诊断仍为MDS-RA,根据新的WHO分类标准,该患儿属难治性血细胞减少伴多系增生异常(RCMD)亚型<sup>[1]</sup>要求移植治疗。

### 1.2 供者

患儿胞弟。母亲再孕一男婴,于预产期前1周剖宫产留取脐带血做HLA配型,结果:患者:A2,24;B48,50;DRB1\*07,\*09;脐血:A2,24;B48,50;DRB1\*07,\*09。脐血HLA-A、B、DR位点与患儿完全相合;且ABO血型一致,均为A型。脐血未去红细胞和血浆,全血冻存于液氮中备用,冻存前脐血中含有核细胞 $2.57 \times 10^7/kg$ ,CD34<sup>+</sup>细胞 $1.18 \times 10^5/kg$ (kg指受者体重,受者体重为48 kg)。

### 1.3 移植方案

1.3.1 预处理 采用BU/CY+ATG方案:马利兰(BU)1 mg/kg,每6 h一次,用2 d(-7~-6 d);环磷酰胺(CY)每天50 mg/kg,用4 d(-5~-2 d);抗胸腺球蛋白(ATG)100 mg/d,用4 d(-4~-1 d)。

1.3.2 移植抗宿主病(GVHD)预防 采用CsA+MMF+MP:环孢菌素A(CsA),按常规剂量(每天2~3 mg/kg)从-1 d开始用,定期检查CsA全血浓度,+90 d之内维持在250~350 ng/ml;骁悉(MMF),-7 d开始应用,共6周:1.0 g/d  $\times 14$  d(-7~-+7 d),0.75 g/d  $\times 14$  d(+8~+21 d),0.5 g/d

$\times 7$  d(+22~+28 d),0.25 g/d  $\times 7$  d(+29~+35 d);甲基泼尼松龙(MP),+1 d开始应用,共4周:80 mg/d  $\times 4$  d(+1~+4 d),160 mg/d  $\times 5$  d(+5~+9 d),120 mg/d  $\times 3$  d(+10~+12 d),80 mg/d  $\times 9$  d(+13~+21 d),+22~+28 d逐渐减停。

1.3.3 肝静脉闭塞症(VOD)预防 -7~+28 d应用能量合剂、还原型谷胱甘肽及果糖等保肝治疗,因血小板低,未用肝素。

1.3.4 BU/CY不良反应的预防 服BU前1 d开始口服苯妥英钠预防惊厥,至BU用完后再服1 d,共用4 d;第1天,200 mg,一日三次;后3 d,100 mg,一日三次。用CY同时给予美斯那(剂量为CY1.5倍),水化碱化尿液以及强迫利尿预防CY引起的出血性膀胱炎。

1.3.5 病毒感染及间质性肺炎(IP)预防 -9~-1 d应用无环鸟苷200 mg/d;白细胞降至0时,给予丙种球蛋白7.5 g/d,隔日1次;造血重建后再给予丙氧鸟苷100 mg/d  $\times 7$  d。

1.3.6 感染的预防 青霉素、丁胺卡那霉素、头孢曲松、马斯平、泰能、依曲康唑、大扶康等交替、联合使用。移植前10 d~移植后42 d行全环境保护。

### 1.4 支持治疗

1.4.1 细胞因子的应用 格拉诺赛特、惠尔血,250~300  $\mu g/d$ ,皮下注射,+7 d开始;重组人红细胞生成素(利血宝),3 000单位,每周3次,皮下注射,+7 d开始,共用10次;白介素11 1.5 mg/d,皮下注射,+1 d开始,共用15 d。

1.4.2 成分血输注 血小板低于 $20 \times 10^9/L$ 时,输注单采血小板;血红蛋白低于80 g/L时,输压积红细胞1~2单位,维持Hb在100 g/L左右。血小板和红细胞输注前均经<sup>60</sup>Co 25 Gy照射。

## 2 结果

### 2.1 移植后血象变化

+6 d白细胞降至0,持续3 d;+17 d白细胞 $>1.0 \times 10^9/L$ ,+21 d白细胞 $>2.0 \times 10^9/L$ ,ANC $>0.5 \times 10^9/L$ ,粒系植入;输血小板10次,每次10单位,+44 d停止输注血小板,+48 d,血小板 $>20 \times 10^9/L$ ,血小板植入;+75 d,血小板 $>100 \times 10^9/L$ ;+90 d,白细胞、血小板、血色素恢复正常。

### 2.2 骨髓象

+28 d,骨髓增生明显活跃,粒红=0.20:1,幼稚细胞2.5%,全片见4个巨核细胞,未见病态造血;+90 d,骨髓增生活跃,粒红=2.2:1,幼稚细胞

1%,全片见16个巨核细胞,各系各阶段造血细胞形态无特殊。

### 2.3 移植证据检测

取+28 d骨髓与移植前骨髓做移植证据检测,经PCR扩增共检测4个微卫星位点(D5S818、D20S161、D17S1293、D3S1359),结果:D5S818移植前后2条微卫星基因均不同,D3S1359移植前后2条微卫星基因均不同,D20S161移植前后1条微卫星基因不同,D17S1293移植前后1条微卫星基因不同。结论:呈完全嵌合状态,植入成功。

### 2.4 移植合并症

无急性GVHD,VOD,IP和出血性膀胱炎等并发症。+34 d发生锁骨下静脉导管感染,经拔除导管、抗感染治疗,感染顺利控制;无其他严重感染及出血等并发症。

### 2.5 随访

+180 d白细胞 $6.9 \times 10^9/L$ ,血小板 $223 \times 10^9/L$ ,色素144 g/L。移植后随访11个月,一般情况良好,血象、骨髓象正常,肝肾功能正常,未发生慢性GVHD。

## 3 讨论

MDS以中老年人群发病较多,近年来发现儿童患者逐渐增多,MDS的治疗已成为摆在儿科血液工作者面前的一大课题。过去,MDS的主要治疗方法有皮质激素、雄性激素、诱导分化剂、化疗以及细胞因子治疗等,疗效均不理想。近年来研究表明,MDS是一种造血系统恶性克隆性疾病,造血干细胞移植是唯一有希望治愈MDS的方法<sup>[2]</sup>。对于MDS的移植治疗时机有不同观点:一些学者认为,对于MDS的难治性贫血伴原始细胞增多(RAEB)和难治性贫血伴原始细胞增多在转变中(RAEB-T)亚型宜及早移植,而难治性贫血(RA)和难治性贫血伴环形铁粒幼细胞增多(RAS)亚型可先行雄激素及支持治疗,一旦有明显白细胞减少、异常染色体出现或干细胞培养呈明显白血病生长特性等,考虑移植<sup>[3]</sup>。Runde等<sup>[4]</sup>认为,一旦确诊MDS,应尽早家族中寻找HLA相合供者,特别是年龄小于40岁、RA/RAS型的患者,应在多次输血或机会性感染导致异体免疫或机体铁负荷过多前进行移植。新的WHO分类标准,将RA、RAS 2型中伴有顽固性白细胞和(或)血小板减少者作为一种新的疾病实体,命名为难治性血细胞减少伴多系增生异常(refractory cytopenia with multilineage dysplasia,RCMD)亚型<sup>[1]</sup>。该患儿除贫血外,伴有顽固性血小板减少,后期白细胞也减少,

骨髓象存在三系明显病态造血,幼稚细胞0.035,骨髓染色体检查无异常,符合RCMD。就目前MDS治疗而言,RA和RCMD的治疗原则是一致的。

我们认为,既然造血干细胞移植是唯一根治MDS的方法,儿童患者一旦确诊MDS,在经济条件允许,又有合适供者情况下,应及早进行移植,以争取好的疗效;而非移植治疗仅能改善症状,病人经长时间的治疗,不仅有可能增加移植难度,还要冒转型或转变为白血病的危险。MDS各型中,RA/RAS移植疗效较好,正在转化或已转为白血病者疗效差;从诊断到移植的间隔时间也是影响治疗结果的重要因素,时间长者疗效差<sup>[3-5]</sup>。本例移植获得较好效果,我们认为与患儿MDS的分型、供者为同胞脐血HLA位点全相符合、移植前一般情况良好、各脏器功能无明显损害以及输血次数少(仅2次)等因素有关。另外,我们在GVHD预防中将骁悉(MMF)提前到-7 d开始应用,可能起到了更有效防治GVHD发生和促进植入的作用。因近年来研究表明,移植治疗中细胞因子风暴(cytokine storm)的启动可开始于预处理对受者的细胞组织损伤,预处理开始即给予免疫抑制剂,在理论上可以阻止细胞因子风暴的启动,较启动后再进行治疗理应达到事半功倍的效果。

复习文献,造血干细胞移植治疗MDS的报道逐年增多,脐血移植治疗儿童MDS近年来也开始出现,但大陆迄今未见脐血移植成功治疗骨髓增生异常综合征的报道。我国目前干细胞来源困难,骨髓库尚未达实用规模,本例脐血移植治疗的成功无疑为今后儿童MDS的治疗积累了经验。

### [参 考 文 献]

- [1] 陈协群. 髓系造血组织肿瘤 WHO 分类介绍 [J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(11): 609 - 610.
- [2] 孙洁, 黄河. 造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征 [J]. 国外医学 输血及血液学分册, 2002, 25(1): 57 - 60.
- [3] 楼方定. MDS 的化疗与骨髓移植治疗 [J]. 医师进修杂志, 1997, 20(5): 238 - 240.
- [4] Runde V, de Witte T, Arnold R, Gratwohl A, Hermans J, van Biezen A, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 1998, 21(3): 255 - 261.
- [5] 曾慧兰, 译. 非血缘供者骨髓移植治疗 MDS 及继发性急性髓细胞白血病: 一项欧洲骨髓移植调查 [J]. 德国医学, 2000, 17(1): 6 - 7.

(本文编辑:谢岷)