

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2006150

论著·临床研究

HLA 不全相合无关供者或单倍体外周血干细胞移植治疗 X 连锁无丙种球蛋白血症

聂玲 苏涛 杨开泰 赵俩 胡健 杨双汇 徐雅靖 付斌

(中南大学湘雅医院血液内科, 湖南长沙 410008)

[摘要] 异基因造血干细胞移植是目前可治愈 X 连锁无丙种球蛋白血症 (XLA) 的唯一方法。该研究病例 1 为 4 岁男性患儿, 行 HLA 不全相合无关供者外周血干细胞移植; 病例 2 为儿童期起病的 24 岁男性患者, 合并原发皮肤肢端 CD8⁺T 细胞淋巴瘤, 行单倍体外周血干细胞移植。两者均采用减低毒性的清髓性预处理方案, 并用后置环磷酰胺、兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白、甲氨蝶呤和环孢素预防移植物抗宿主病 (GVHD)。病例 1 +11 d (移植后为“+”) 中性粒细胞及血小板均植入, +90 d 供者嵌合下降, 经供者淋巴细胞输注后于 +150 d 恢复。病例 2 移植后 +20 d 中性粒细胞植入, +87 d 血小板植入, +30 d 为完全供者嵌合。两患者的相关指标 (IgG、IgM、IgA 和外周血中 CD19⁺B 细胞比例) 分别于移植后 2 个月内、1 年余恢复正常。两患者均未发生急性 GVHD, 病例 1 供者淋巴细胞输注后出现局限性慢性皮肤 GVHD, 经治疗后好转。该研究首次报道采用 HLA 不全相合无关供者或单倍体外周血干细胞移植联合后置环磷酰胺方案, 配合改进的预处理方案成功治疗 2 例 XLA 患者, 为供者的选择提供了新的途径。 [中国当代儿科杂志, 2020, 22(8): 821-827]

[关键词] X 连锁无丙种球蛋白血症; HLA 不全相合无关供者; 单倍体; 外周血干细胞移植; 后置环磷酰胺; 儿童

Peripheral blood stem cell transplantation from HLA-mismatched unrelated donor or haploidentical donor for the treatment of X-linked agammaglobulinemia

NIE Ling, SU Tao, YANG Kai-Tai, ZHAO Liang, HU Jian, YANG Shuang-Hui, XU Ya-Jing, FU Bin. Department of Hematology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Fu B, Email: fu.bin@csu.edu.cn)

Abstract: Allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) is currently the only curative option for patients with X-linked agammaglobulinemia (XLA). In this study, patient 1 aged 4 years who underwent allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (allo-PBSCT) from HLA-mismatched unrelated donor; patient 2 aged 24 years (childhood onset) with primary cutaneous acral CD8⁺T cell lymphoma who underwent allo-PBSCT from haploidentical relative donor. Both were treated by reduced toxicity myeloablative conditioning with post-transplantation cyclophosphamide (PTCy), anti-thymocyte globulin (ATG), methotrexate (MTX) and cyclosporine (CsA) for graft-versus-host-disease (GVHD) prophylaxis. In patient 1, neutrophil and platelet engraftment were observed on day 11 post-transplantation; the donor chimerism dropped on day 90 post-transplantation, and recovered on day 150 with donor lymphocyte infusion (DLI). In patient 2, neutrophil and platelet engraftment were observed on days 20 and 87 post-transplantation respectively, with complete donor chimerism on day 30 post-transplantation. The serum levels of IgG, IgM and IgA and the percentage of CD19⁺B cells in peripheral blood of patients 1 and 2 returned to normal within 2 months and more than 1 year after transplantation respectively. There was no evidence of acute GVHD for the two patients. Patient 1 developed a limited type of skin chronic GVHD after DLI, which disappeared after anti-GVHD treatment. This is the first report of successful treatment for two XLA patients using PTCy with allo-PBSCT from HLA-mismatched unrelated donor or haploidentical donor, combining with improved conditioning, which expands the pool of eligible donors for patients with XLA. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(8): 821-827]

Key words: X-linked agammaglobulinemia; HLA-mismatched unrelated donor; Haploid; Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation; Post-transplantation cyclophosphamide; Child

[收稿日期] 2020-06-23; [接受日期] 2020-07-13

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金 (81800125)。

[作者简介] 聂玲, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 付斌, 男, 副主任医师。Email: fu.bin@csu.edu.cn。

X连锁无丙种球蛋白血症(X-linked agammaglobulinemia, XLA)是由于Bruton酪氨酸激酶(bruton tyrosine kinase, *BTK*)基因突变导致前B细胞进一步成熟为B细胞的过程发生障碍引起的原发性免疫缺陷病,是X连锁隐性遗传病。因B细胞生成异常,免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)缺乏,患儿免疫力低下,主要表现为反复发作的感染,导致终末脏器损伤;而长期慢性感染可诱发恶性肿瘤^[1]。XLA合并恶性肿瘤的发生率为1.5%~6%,最常见的肿瘤为淋巴增殖性肿瘤和胃肠癌^[2],这些严重的并发症往往导致患儿生活质量降低,生存时间缩短。XLA的标准治疗方案是每月行丙种球蛋白替代治疗。而替代治疗存在价格昂贵、血制品药物短缺、需终生维持等不足。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是目前唯一可治愈XLA的治疗方案,但至今研究病例较少,全世界仅10余例^[3-9],主要选择人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)相合的供者和脐血进行移植。对于有移植指征但是缺乏HLA相合供者的XLA患者来说,治疗选择有限。近年来我们中心^[10]和其他研究者^[11]采用后置环磷酰胺(post-transplantation cyclophosphamide, PTCy)方案联合单倍体干细胞移植治疗儿童重型再生障碍性贫血和重型地中海贫血均获成功。基于上述儿童非恶性血液病移植领域的研究成果,在缺乏合适HLA相合供者的情况下,我们考虑是否可以将单倍体干细胞移植联合PTCy方案应用于XLA患者。同时,为了确保移植成功,我们也调整了预处理方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例1:患儿男,4岁,因反复发热3年余入院。患儿出生5个月后反复出现高热,发热持续3~5d,每次间隔1~2月。曾诊断为“肺部感染、脓毒症”。入院前1年因脓毒症于我院儿科住院期间查血常规示中性粒细胞减少;免疫全套示IgG<0.33g/L, IgA<66.7mg/L, IgM<41.7mg/L;外周血CD19⁺B细胞比例为0.02%;骨髓涂片示粒系晚幼粒以下阶段少见;EB病毒DNA、巨细胞病毒DNA均阴性。免疫缺陷疾病相关基因检测结果

显示该患儿存在*BTK*基因c.1815_1819delinsTCAC TGAACACATTGCCCAAG(p.E605Dfs*3)移码突变,最终确诊为XLA。后间断予丙种球蛋白替代治疗,仍有反复发热,咳嗽咳痰。HSCT合并症评分(hematopoietic cell transplantation comorbidity index, HCT-CI)为0分。患儿无相关家族史。

病例2:男性患者,24岁,因反复发热23年余,全身皮疹2年余入院。患者出生6个月后反复出现发热、咳嗽,咳脓痰、流脓涕,腹痛、腹泻,曾诊断为“上呼吸道感染、肺部感染、肠炎、反应性关节炎、阑尾炎、脓胸、肺结核、支气管扩张”。入院前2年患者开始反复出现颜面部红斑、丘疹,后蔓延至双手指端,下颌、耳后、颈部、臀部、双侧肘部及双足,皮疹融合并增厚。入院前1年查IgG<0.33g/L, IgA<66.7mg/L, IgM<41.7mg/L;外周血CD19⁺B细胞比例为0;EB病毒DNA、巨细胞病毒DNA均阴性。免疫缺陷疾病相关基因检测结果显示该患者存在*BTK*基因c.1902G>C(p.W634C)半合子突变。肺功能检查示中重度混合性肺通气功能障碍,肺弥散功能重度下降。皮疹处先后行4次活检,最终诊断为XLA合并原发皮肤肢端CD8⁺T细胞淋巴瘤。每月予丙种球蛋白替代治疗后IgG可升至正常。但皮疹仍反复发作,伴有咳嗽咳痰。HCT-CI评分为3分。移植前血常规、骨髓细胞形态学检查均正常。患者无相关家族史。

两患者家庭均反复咨询并被告知异基因外周造血干细胞移植的风险,已签署《异基因造血干细胞移植同意书》。

1.2 针对269个免疫疾病相关基因的外显子和侧翼序列的高通量测序检查

采集患者及其父母、病例2患者同胞姐姐外周血样2~5mL,患者标本采用二代测序(next generation sequencing, NGS)方法检测(基因的平均测序深度约300×);父母及同胞供者行Sanger测序验证。

1.3 供者来源和移植物

病例1供者为中华骨髓库无关男性供者,HLA 9/10相合(HLA-A位点不合),ABO血型为O型供O型。病例2供者为HLA半相合同胞姐姐,HLA 5/10相合,ABO血型为B型供B型。两例患者移植均采用粒细胞集落刺激因子动员的外周造血干细胞。

1.4 嵌合状态的检测

采用短串联重复序列结合聚合酶链反应检测患者的嵌合率。

1.5 预处理方案

两例患者均采用氟达拉滨 (Flu) / 白消安 (Bu) / 环磷酰胺 (Cy) / 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 (ATG) 为主的减低毒性的清髓性预处理方案。在经典清髓性 Bu/Cy 方案基础上降低了 Cy 的剂量, 同时加入 Flu 和 ATG 抑制免疫反应, 诱导免疫耐受。具体方案如下: 病例 1 预处理方案为 Flu 30 mg/(m²·d), -8~-4 d (移植前为“-”); Bu 4 mg/(kg·d), 维持 3 h, -7~-5 d; 阿糖胞苷 (Ara-C) 3 g/(m²·d), -8 d; Cy 25 mg/(kg·d), -3~-2 d; ATG 2 mg/(kg·d), -11~-9 d。病例 2 预处理方案为 Flu 40 mg/(m²·d), -8~-4 d; Bu 3.2 mg/(kg·d), 维持 3 h, -8~-5 d; Cy 25 mg/(kg·d), -3~-2 d; ATG 2.5 mg/(kg·d), -12~-9 d。

1.6 移植物抗宿主病的预防

采用 PT_{Cy} 方案预防移植物抗宿主病 (graft-versus-host-disease, GVHD)。病例 1 采用 Cy 60 mg/(kg·d), +3~+4 d (移植后为“+”); 甲氨蝶呤 (MTX) 15、10、10、10 mg/(m²·d), 分别于 +1、+2、+5、+11 d; 环孢素 (CsA) 4 mg/(kg·d), +6 d 开始用, 先静脉滴注, 后改为口服。病例 2 采用 Cy 50 mg/(kg·d), +3~+4 d; MTX 和 CsA 用法同病例 1。

1.7 造血重建的标准

中性粒细胞植入: 中性粒细胞计数 >0.5 × 10⁹/L 且持续 3 d 的第 1 天为粒细胞植入时间。血小板植入: 在未输注血小板的情况下, 血小板计数 >20 × 10⁹/L 持续 7 d 的第 1 天为血小板植入时间。

1.8 干细胞输注

预处理结束后, 患者输注外周血造血干细胞。病例 1 输注单个核细胞 (包括单核细胞、淋巴细胞和 CD34⁺ 造血干细胞) 25.5 × 10⁸/kg, 其中 CD34⁺ 细胞数 8.86 × 10⁶/kg。病例 2 输注单个核细胞 16.4 × 10⁸/kg, 其中 CD34⁺ 细胞数 7.38 × 10⁶/kg。

1.9 支持治疗

预处理开始即予预防性抗细菌、抗真菌治疗。抗真菌先予伏立康唑, 输干细胞后改为米卡芬净; -9 d 予更昔洛韦预防性抗病毒治疗, 输干细胞后改为阿昔洛韦。移植后第 1 个月的 +1、+11、

+22 d 分别静脉输注丙种球蛋白 0.4 g/kg。血红蛋白 <60 g/L 输注滤白浓缩红细胞; 血小板数 <20 × 10⁹/L 输注滤白单采血小板。+6 d 加用重组人粒细胞集落刺激因子及重组人血小板生成素刺激造血至造血重建。

2 结果

2.1 BTK 基因检测结果

测序结果发现, 2 例患者均检测到 BTK 基因半合子突变。病例 1 携带 c.1815_1819delinsTCACTGAACACATTGCCCAAG(p.E605Dfs*3) 变异, 为移码突变。该变异不属于多态性位点, 在人群中发生频率极低; 在 HGMD 数据库 (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) 中未见报道; 根据美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 指南^[12] 判定为致病性突变。病例 2 携带已知致病性的 c.1902G>C(p.W634C)^[13] 错义突变。经家系验证, 2 例患者的母亲均携带相应位点的杂合变异, 父亲及病例 2 的同胞姐姐相应位点为野生型 (图 1)。

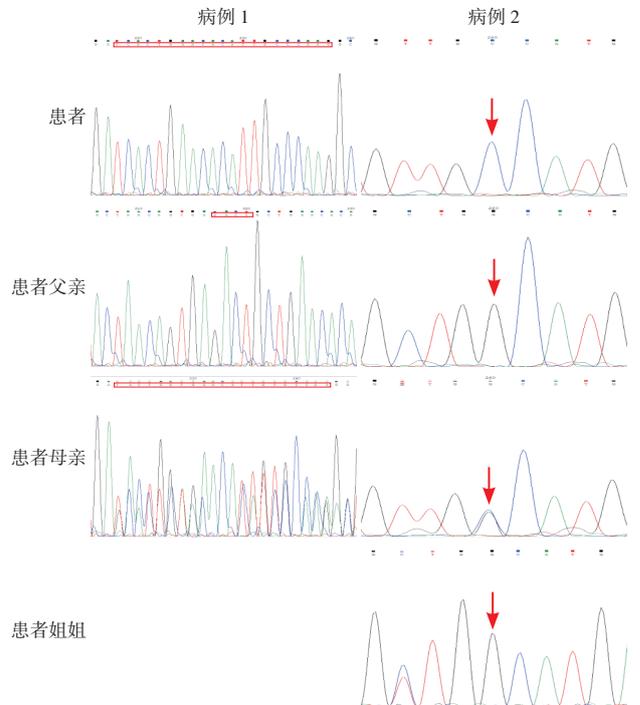


图 1 2 例患者及其家族成员 BTK 基因 Sanger 测序图 病例 1 BTK 基因检出 c.1815_1819delinsTCACTGAACACATTGCCCAAG 移码突变, 突变位点如方框所示, 患儿父亲该位点正常, 患儿母亲该位点杂合突变; 病例 2 BTK 基因检出 c.1902G>C 错义突变, 突变位点如箭头所示, 患者父亲及姐姐该位点均正常, 母亲该位点杂合突变。

2.2 移植后造血重建及植活指标

病例1 +11 d 中性粒细胞及血小板均植入。
+43 d 检测为完全供者嵌合状态；+90 d 供者嵌合下降，于 +100、+113、+126 d 共行3次供者淋巴细胞输注（donor lymphocyte infusion, DLI），首次输入单个核细胞 $0.5 \times 10^8/\text{kg}$ ，后2次分别输入 $1.0 \times 10^8/\text{kg}$ ；+150 d 时再次恢复完全供者嵌合。

病例2 +20 d 中性粒细胞植入，+87 d 血小板植入，+30 d 检测为完全供者嵌合状态。

2.3 移植相关并发症

病例1 +42 d 出现巨细胞病毒 DNA 阳性，继续予阿昔洛韦抗病毒治疗，+49 d 复查巨细胞病毒 DNA 阴性，后一直稳定至今。

病例2 +38 d 出现巨细胞病毒 DNA 阳性，改阿昔洛韦为更昔洛韦抗病毒治疗1周后转阴；+58 d 出现双侧手指关节、髌关节、膝关节、踝关节肿胀疼痛，考虑免疫因素所致，予激素治疗后好转；+67 d 出现肉眼血尿，考虑出血性膀胱炎，予水化、碱化利尿、激素治疗后好转。

2.4 移植后 GVHD 的发生

病例1 未发生急性 GVHD，因嵌合下降行 DLI 后于 +140 d 出现局限性皮肤型慢性 GVHD，经芦可替尼、CsA 和泼尼松治疗后控制。病例2 未发生急性或慢性 GVHD。

2.5 移植后免疫重建

病例1 +31 d 停止丙种球蛋白输注，IgG、IgM 和 IgA 均恢复正常，患者嵌合下降期间，Ig 各数值均较前有所下降，恢复为完全供者嵌合后，数值再次恢复正常，移植前后 Ig 的变化详见图2。外周血中 CD3⁺T 细胞比例、CD19⁺B 细胞比例分别于 +42、+56 d 恢复正常。

病例2 +31 d IgM 恢复正常，+49 d 后未再输注丙种球蛋白，患者 IgG 一直维持正常，+476 d IgA 恢复正常，移植前后 Ig 的变化详见图3。外周血中 CD3⁺T 细胞比例、CD19⁺B 细胞比例分别于 +61、+328 d 恢复正常。2例患者移植前后外周血中 CD19⁺B 细胞比例变化见图4。

2.6 随访

病例1 随访2年4个月余，+7个月因“支气管炎”抗感染治疗，并输注1次丙种球蛋白，后未再出现感染，现已停用GVHD治疗药物。病例2 随访2年2个月，+49 d 后至今未再输注丙种球

蛋白，+22月已停用所有移植相关药物，出院至今未再发生感染。2例患者均已恢复正常生活。

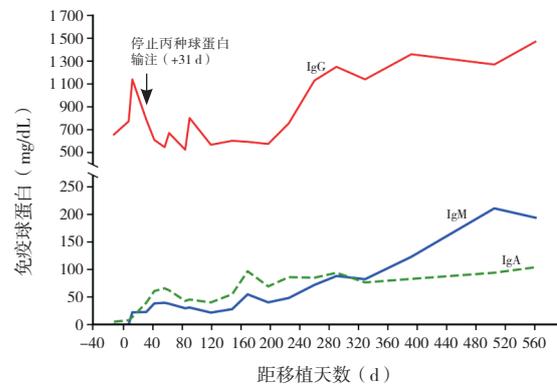


图2 病例1移植前后免疫球蛋白的变化

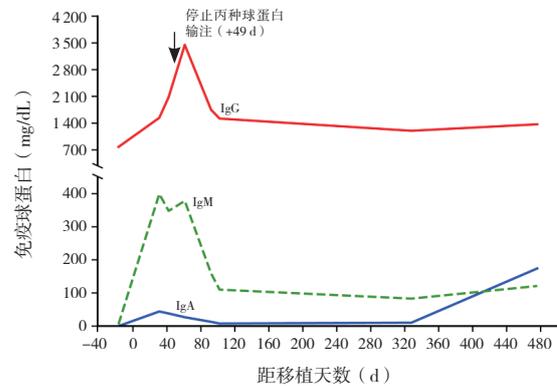


图3 病例2移植前后免疫球蛋白的变化

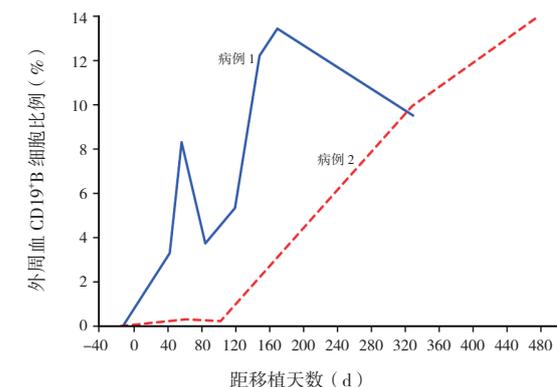


图4 2例患者移植前后外周血 CD19⁺B 细胞比例的变化

3 讨论

XLA 是原发性免疫缺陷病，每月行丙种球蛋白替代治疗可减少感染的发生，但不能完全纠正免疫缺陷。由于静注人丙种球蛋白主要成分为

IgG, 缺乏 IgA, 即使予以足量替代治疗, 患者仍反复出现呼吸道感染, 高达 48%~59% 的患者在治疗过程中出现慢性鼻窦炎; 92% 的患者在诊断 25 年后可能出现慢性肺病^[14-16], 而后者是导致 XLA 患者死亡的主要原因^[14,17]。本研究中的 2 例患者确诊后予替代治疗, 仍反复出现咳嗽、咳痰, 表明丙种球蛋白的替代治疗并不完美, 应积极探索其他的治疗方案。

HSCT 可以治愈原发性免疫缺陷病, 但 GVHD

及 10%~15% 移植相关病死率限制了 HSCT 在 XLA 中的应用^[4,18]。2005 年前 9 例 XLA 患者进行了移植, 7 人次植入失败; 随着 HSCT 技术的进步, 近 5 年 5 例患者移植均获成功 (表 1)。接受移植的患者主要表现为反复出现危及生命的感染和 / 或合并血液系统恶性肿瘤, 予丙种球蛋白替代治疗后病情不能缓解。发展中国家的 XLA 患者, 如果因经济困难, 无法承受终生 Ig 维持治疗, 也可以谨慎地选择 HSCT 治疗^[8]。

表 1 异基因造血干细胞移植治疗 XLA 患者的详细报道

研究	病例数	预处理方案	供者	移植术	GVHD 预防	完全供者嵌合	ANC 植入时间	IgG 正常时间	B 细胞恢复	GVHD 发生
黄晓军等 ^[3]	1	① Cy/5 Gy ② Bu/Cy/CD3 单抗	MSD	① BM ② BM	CsA	+60 d	+20 d	<90 d	NA	有
	1	Bu/Cy/CD3 单抗	MSD	BM	CsA	+30 d	+13 d	<90 d	NA	无
Howard 等 ^[4]	3	无	MSD	BM 和 CB	无	无	无	无	无	无
	3	无	MSD	BM 和 CB	CsA/MMF	无	无	无	无	无
万鼎铭等 ^[5]	1	Bu/Cy/CD3 单抗	MUCB	CB	CsA/MMF/MTX	+100 d	+30 d	+360 d	+360 d	无
Abu-Arja 等 ^[6]	1	ETP/Cy/12 Gy	MSD	PBSC	TAC/MTX	+30 d	+30 d	+180 d	+360 d	有
Ikegame 等 ^[7]	1	Flu/Cy/ATG/3 Gy	MSD	PBSC	CsA/MMF	+11 d	+11 d	+350 d	>360 d	有
Vellaichamy Swaminathan 等 ^[8]	1	TT/Flu/Treo	MSD	BM	TAC/MTX	+17 d	NA	+150 d	+120 d	有
	1	① Flu/Bu ② TT/Flu/Treo	MSD	① BM ② PBSC	TAC/MTX	+17 d	NA	+180 d	+120 d	无
van Zelm 等 ^[9]	1	ETP/ 13.2 Gy	MUD	PBSC	CsA/MTX	+140 d	+14 d	+120 d	+300 d	有
本研究	1	Flu/Bu/Ara-C/ Cy/ATG	MMUD	PBSC	PTCy/ MTX/CsA	+150 d	+11 d	+31 d	+56 d	有
	1	Flu/Bu/Cy/ATG	Haploid	PBSC	PTCy/ MTX/CsA	+30 d	+20 d	+42 d	+328 d	无

注: [NA] 信息不全; [Bu] 白消安; [ATG] 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白; [CsA] 环孢素; [Ara-C] 阿糖胞苷; [ETP] 依托泊甙; [Flu] 氟达拉滨; [TT] 噻替派; [Treo] 苏消安; [Gy] 全身放疗的剂量单位; [Cy] 环磷酰胺; [MMF] 吗替麦考酚酯; [TAC] 他克莫司; [MTX] 甲氨蝶呤; [PTCy] 后置环磷酰胺; [CB] 脐血; [PBSC] 外周血干细胞; [BM] 骨髓; [MSD] HLA 相合同胞供者; [MUCB] HLA 不全相合非血缘脐血; [MUD] HLA 相合无关供者; [MMUD] HLA 不全相合无关供者; [Haploid] 亲缘单倍体供者; [GVHD] 移植术抗宿主病; [ANC] 中性粒细胞。

目前接受移植治疗的 XLA 患者均选择 HLA 全相合的供者或脐血移植。国际上尚无 HLA 不合供者治疗 XLA 的报道。既往研究表明, HLA 不合的供者发生植入失败和 GVHD 的风险增高, 移植相关病死率高^[19-20]。因此, 部分缺乏合适的 HLA 全相合供者的 XLA 患者丧失了移植的机会。近年来, 我们中心采用单倍体干细胞移植治疗儿童良性血液病成功为这些患者带来了新的希望^[10]。本研究在国际上首次采用亲缘的单倍体和不全相合的无关供者外周血干细胞移植治疗 XLA。为了植入顺利, 预处理方案的设计至关重要。Howard 等^[4]报道了 6 例 XLA 患者因未行预处理治疗, 导致供

体植入均失败, 表明成功的植入需要更为积极的免疫抑制治疗。国内报道 1 例 XLA 患者, 预处理方案为 Cy/ 全身放疗, 第 1 次移植失败; 第 2 次增强预处理方案后移植成功, 作者认为由于 XLA 患者 T 细胞数量及功能正常, 第 1 次预处理方案强度太弱而导致植入失败^[3]。因此, 预处理方案要达到一定强度, 但 XLA 是非恶性血液病, 且患者移植前脏器功能可能受损, 传统清髓性预处理方案 Bu/Cy 毒性太大, 移植相关病死率较高。为此, 我们降低了 Cy 的剂量, 加入 Flu 等药物, 设计了 Flu/Bu/Cy/ATG 为主的减低毒性的预处理方案。我们中心采用类似方案作为儿童重型再生障碍性贫血

血患者单倍体干细胞移植治疗的预处理方案,患者均可获得稳定植入^[10]。基于我们既往的经验和文献复习,我们采用了该方案治疗 XLA 患者,病例 2 顺利植入,病例 1 在移植后 3 个月虽然出现了嵌合下降,经 DLI 治疗后又恢复了完全供者嵌合,避免了二次移植。病例 2 移植前肺功能重度受损,仍能耐受该方案。而且由于中性粒细胞快速植入,IgG 水平迅速恢复,外周血 CD19⁺B 细胞比例逐渐上升,患者免疫力得以部分恢复,2 例患者移植后发生的感染可控,降低了移植相关病死率。随访至今未出现严重感染事件。与既往研究相比(表 1),该方案对于造血和免疫重建均具有优势。

HLA 不合供者的另一个高风险因素是 GVHD 发生率会增高,同时研究证实单倍体干细胞移植的患者输注外周血干细胞,急性 GVHD 的发生率明显增高^[21-22]。PTCy 方案已经普遍用于恶性血液病的单倍体干细胞移植,大剂量 Cy 通过杀伤异体反应性 T 细胞可有效降低 GVHD 的发生^[23],但在儿童良性血液病中研究数据很少。近期研究发现,PTCy 联合 ATG 可进一步降低 HLA 不全相合的外周血干细胞移植的 GVHD 发生率^[24]。另一项研究在 PTCy、CsA 基础上加用 MTX 或吗替麦考酚酯(MMF),结果显示,前者急性 GVHD 的发生率降低^[25],提示低剂量 MTX 可能与 PTCy 协同诱导免疫耐受。基于以上文献复习,本研究设计了 PTCy 联合 ATG、MTX 和 CsA 的预防 GVHD 强化方案。该方案在国际上首次用于 XLA 患者。2 例患者移植后均未发生任何级别的急性 GVHD,仅病例 1 在 DLI 后出现了局限性的皮肤慢性 GVHD,提示 PTCy 联合 ATG 和低剂量 MTX 可能协同加强了对 GVHD 的控制。这种联合作用的机制有待进一步研究。2 例患者出现部分或全部 PTCy 最常见的不良反应:出血性膀胱炎和巨细胞病毒感染,但均为可控。当然,我们也需要进一步积累病例,延长随访时间来验证该方案的疗效和安全性。

总之,本研究成功采用亲缘的单倍体和 HLA 不全相合的无关供者外周血干细胞移植治疗 XLA,极大地拓展了 XLA 患者供者的来源;PTCy 联合 ATG 的方案成功诱导 XLA 患者移植后免疫耐受,为其提供了安全有效的 GVHD 预防方案。在今后的工作中,我们应进一步探索哪些 XLA 患者适合行 HSCT 治疗,何时是移植的最佳时机,以及

设计符合目前我国国情的 XLA 治疗方案。

[参 考 文 献]

- [1] Staines Boone AT, Torres Martínez MG, López Herrera G, et al. Gastric adenocarcinoma in the context of X-linked agammaglobulinemia: case report and review of the literature[J]. *J Clin Immunol*, 2014, 34(2): 134-137.
- [2] Shillitoe B, Gennery A. X-linked agammaglobulinaemia: outcomes in the modern era[J]. *Clin Immunol*, 2017, 183(10): 54-62.
- [3] 黄晓军,石红霞,郭乃槐,等. 异基因骨髓移植治疗 Bruton 病[J]. *中华血液学杂志*, 2002, 23(10): 528-530.
- [4] Howard V, Myers LA, Williams DA, et al. Stem cell transplants for patients with X-linked agammaglobulinemia[J]. *Clin Immunol*, 2003, 107(2): 98-102.
- [5] 万鼎铭,刘长凤,王桂菊,等. HLA 不全相合非血缘脐血移植治疗无丙种球蛋白血症一例报告[J]. *中华血液学杂志*, 2005, 26(7): 401-403.
- [6] Abu-Arja RF, Chernin LR, Abusin G, et al. Successful hematopoietic cell transplantation in a patient with X-linked agammaglobulinemia and acute myeloid leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(9): 1674-1676.
- [7] Ikegame K, Imai K, Yamashita M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for X-linked agammaglobulinemia using reduced intensity conditioning as a model of the reconstitution of humoral immunity[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9: 9.
- [8] Vellaichamy Swaminathan V, Uppuluri R, Patel S, et al. Treosulfan-based reduced toxicity hematopoietic stem cell transplantation in X-linked agammaglobulinemia: a cost-effective alternative to long-term immunoglobulin replacement in developing countries[J]. *Pediatr Transplant*, 2020, 24(1): e13625.
- [9] van Zelm MC, Pumar M, Shuttleworth P, et al. Functional antibody responses following allogeneic stem cell transplantation for TP53 mutant pre-B-ALL in a patient with X-linked agammaglobulinemia[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 895.
- [10] Xu L, Fu B, Wang W, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for severe acquired aplastic anemia: a case-control study of post-transplant cyclophosphamide included regimen vs. anti-thymocyte globulin & colony-stimulating factor-based regimen[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(6): 940-942.
- [11] Anurathapan U, Hongeng S, Pakakasama S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe thalassemia patients from haploidentical donors using a novel conditioning regimen[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(6): 1106-1112.
- [12] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [13] Väliäho J, Faisal I, Ortutay C, et al. Characterization of all possible single-nucleotide change caused amino acid

- substitutions in the kinase domain of Bruton tyrosine kinase[J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(6): 638-647.
- [14] Lougaris V, Soresina A, Baronio M, et al. Long-term follow-up of 168 patients with X-linked agammaglobulinemia reveals increased morbidity and mortality[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.03.001. Online ahead of print.
- [15] Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2006, 85(4): 193-202.
- [16] Howard V, Greene JM, Pahwa S, et al. The health status and quality of life of adults with X-linked agammaglobulinemia[J]. *Clin Immunol*, 2006, 118(2-3): 201-208.
- [17] Hurst JR, Workman S, Garcha DS, et al. Activity, severity and impact of respiratory disease in primary antibody deficiency syndromes[J]. *J Clin Immunol*, 2014, 34(1): 68-75.
- [18] Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better?[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 602-610. e1-e11.
- [19] Kasamon YL, Bolaños-Meade J, Prince GT, et al. Outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical blood or marrow transplantation with high-dose post-transplantation cyclophosphamide in older adults[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(28): 3152-3161.
- [20] Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome[J]. *Blood*, 2004, 104(7): 1923-1930.
- [21] Bradstock KF, Bilmon I, Kwan J, et al. Single-agent high-dose cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in human leukocyte antigen-matched reduced-intensity peripheral blood stem cell transplantation results in an unacceptably high rate of severe acute graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(5): 941-944.
- [22] Bashey A, Zhang MJ, Mccurdy SR, et al. Mobilized peripheral blood stem cells versus unstimulated bone marrow as a graft source for T-cell-replete haploidentical donor transplantation using post-transplant cyclophosphamide[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(26): 3002-3009.
- [23] Robinson TM, O'donnell PV, Fuchs EJ, et al. Haploidentical bone marrow and stem cell transplantation: experience with post-transplantation cyclophosphamide[J]. *Semin Hematol*, 2016, 53(2): 90-97.
- [24] Salas MQ, Prem S, Atenafu EG, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplant with anti-thymocyte globulin and post-transplant cyclophosphamide in acute myeloid leukemia[J]. *Eur J Haematol*, 2019, 103(5): 510-518.
- [25] Medina D, Estacio M, Rosales M, et al. Haploidentical stem cell transplant with post-transplantation cyclophosphamide and mini-dose methotrexate in children[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2020. DOI: 10.1016/j.hemonc.2020.01.003. Online ahead of print.

(本文编辑: 王颖)