

• 临床探讨 •

造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤的效果研究

杨莉洁, 冯 娟, 纵春涛, 郝彩霞, 雷 鑫, 梁 娜, 董红娟[△]

(第四军医大学西京医院血液内科, 西安 710032)

摘要:目的 探讨造血干细胞移植在恶性淋巴瘤综合治疗中的临床应用效果。方法 收集 2010 年 2 月至 2013 年 1 月该院造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤患者 82 例, 评价临床疗效, 根据随访 36 个月生存结果, 进行因素对比分析。结果 经随访 36 个月以上, 患者 3 年生存率为 59.56%, 生存者的 B 系非霍奇金淋巴瘤(NHL)、I 或 II 期、B 类症状比例高于死亡者; 骨髓侵犯、国际预后指数(IPI)≥3 分者比例低于死亡者; 生存期者乳酸脱氢酶(LDH)升高、碱性磷酸酶(ALP)升高、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)升高者比例低于死亡者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 自体移植者中性粒细胞恢复时间、血小板恢复时间少于异体移植者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 所有患者的消化道不良反应发生率为 89.02%, 骨髓抑制率为 79.2%, 发生心脏毒性 2 例, 肝功能异常 1 例, 口腔黏膜反应 3 例, 肾功能异常 1 例, 消化道出血 1 例。结论 造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤疗效影响因素较多, 且存在不良反应, 疗效与造血干细胞来源无关。

关键词: 恶性淋巴瘤; 造血干细胞移植; 非霍奇金淋巴瘤

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.06.037 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)06-0837-03

恶性淋巴瘤是起源于淋巴结或结外组织、器官的一种恶性肿瘤, 可分为霍奇金淋巴瘤(HD)与非霍奇金淋巴瘤(NHL)两大类, 各年龄段均可发病, 患者以无痛性淋巴结肿大、发热、盗汗等为主要临床表现^[1]。全世界每年新增恶性淋巴瘤患者约 40 万例, 国内恶性淋巴瘤发病率正处于快速增长阶段^[2-3]。恶性淋巴瘤进展速度快, 病死率较高, 主要治疗方法包括化疗、放疗、营养支持、成分输血等。造血干细胞移植是治疗恶性淋巴瘤的重要疗法, 按照来源又可分为自体造血干细胞移植与异体造血干细胞移植两种, 主要通过留存自体正常或疾病缓解期或异体健康人群造血干细胞, 待患者接受大剂量化疗后, 进行回输治疗, 可延长患者生存期^[4-5]。但临床实践证实, 造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤患者预后存在较大差异, 疗效影响因素较多, 总结经验非常必要。因此, 本研究对造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤效果进行研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 2 月至 2013 年 1 月本院造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤患者 82 例, 其中男 50 例, 女 32 例; 年龄 8~64 岁, 平均(35.5±7.2)岁; 确定移植到确诊时间 3~127 个月, 平均(9.2±2.5)个月; NHL 64 例(B 细胞性 32 例、T/NK 细胞性 32 例), HD 18 例; Ann Arbor 分期 I~II 期 32 例、III~IV 期 50 例; 首发症为淋巴结肿大 35 例, 腹痛 8 例, 鼻阻 8 例, 咽痛 2 例, 皮肤软组织结节/肿块 2 例, 其他 27 例; 淋巴结内发病 41 例, 结外发病 40 例, 不明部位 1 例; 国际预后指数(IPI)低危 35 例, 中危 22 例, 高危 25 例; 有合并症 13 例; 联合生物免疫治疗 8 例, 分子靶向治疗 11 例, 手术治疗 12 例, 放疗 51 例, 部分患者联合多种治疗方法。异体移植治疗 22 例, 其中男 13 例、女 9 例; NHL 17 例(B 细胞性 7 例、T/NK 细胞性 10 例), HD 5 例; 自体移植 60 例, 其中男 47 例、女 13 例, NHL 47 例、HD 13 例。纳入标准: (1) 年龄 < 65 岁, 移植前均接受基础化、放疗; (2) 可耐受大剂量治疗; (3) 接受过诱导化疗; (4) 依从性好^[6]。IPI 评分: (1) 年龄 > 60 岁、分期 III 或 IV 期、≥2 个结外病变、全身状态评分 ≥2 分、血清乳酸脱氢酶(LDH)水平升高, 以上 1 项符合计 1 分; (2) 0~1 分为低危, >1~3 为中危, >3~5 分为高危。

1.2 方法 82 例患者中, 20 例采用 TBI 方案, 50 患者采用 BEAM 方案, 1 例采用 CBV 方案, 9 例采用 BU-CY 方案, 2 例采用 BUMEL 方案。32 例 B 细胞性 NHL, 其中 15 例在以上预处理基础上联合美罗华[375 mg/(m²·d)]。移植时, 给予重组人粒细胞集落刺激因子以预防感染, 必要时预防性输注血小板, 输注红细胞纠正贫血。所有血制品均经过 15~25 Gy 照射。同时给予抗菌药物预防病毒、真菌、细菌感染。对于 22 例异体造血干细胞移植者, 常规应用免疫抑制剂。所有患者, 均给予甲氨蝶呤 10 mg/m², 第 1、3、6、11 天, 环孢素 A 3 mg/kg, 静脉滴注, 1 次/日, 同时检测血药浓度, 根据药物浓度调整使用剂量, 将血药浓度控制在 200~250 mg/mL。随访至 2015 年 12 月。

1.3 疗效判定^[7] 通过寿命表法分析患者总生存期。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验或非参数检验, 计数资料以率或例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存者与死亡者预后病理影响因素分析 随访 36 个月以上, 3 年生存者有 49 例, 生存率为 59.56%。生存者 B 系 NHL、I 或 II 期、B 类症状比例高于死亡者, 骨髓侵犯、IPI ≥3 分者比例低于死亡者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 生存者与死亡者预后相关指标比较 生存期者 LDH、碱性磷酸酶(ALP)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)升高者比例低于死亡者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。不同干细胞来源与预后无关($P > 0.05$)。自体移植者中性粒细胞恢复时间为(9.6±1.4)d、血小板恢复时间为(12.9±6.4)d, 低于异体移植者的(12.8±4.0)、(17.4±9.1)d, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 不良反应 消化道不良反应发生率为 89.02%(73 例)、骨髓抑制率为 79.2%(65 例)。此外还出现, 心脏毒性 2 例, 肝功能异常 1 例, 口腔黏膜反应 3 例, 肾功能异常 1 例, 消化道出血 1 例。

[△] 通信作者, E-mail: dhongjuanyahoo@163.com。

表 1 生存者与死亡者预后病理影响因素分析(n)

预后	n	男	>55 岁	城镇	B 系 NHL	I 或 II 期	B 类症状	淋巴结起病	大肿块	骨髓侵犯	IPI≥3 分
生存	49	30	23	30	22	21	17	20	10	0	5
死亡	33	20	17	19	10*	11*	6*	20	4	4*	11*

注:与生存者相比,* $P<0.05$ 。

表 2 生存者与死亡者预后生化指标与干细胞类型比例对比

预后	n	LDH 升高	ALP 升高	Hb 升高	LYM 升高	β_2 -MG 升高	自体造血干细胞	异体造血干细胞
生存	49	17	10	1	2	23	31	18
死亡	33	21*	13*	3	3	31*	29	4

注:Hb 为血红蛋白;LYM 为淋巴细胞计数;与生存者相比,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

淋巴瘤相对于急性白血病、多发性骨髓瘤预后更好,其发病机制、临床表现与白血病存在显著差异,并且淋巴瘤预后影响因素较多^[8]。近年来,随着抗菌药物、血制品等支持治疗技术水平进步,造血干细胞移植治疗技术逐渐得到普及,开始成为急性白血病及多发性骨髓瘤的主要治疗方法之一,成功率较高^[9]。大量研究显示,对于淋巴瘤患者,缓解后行造血干细胞移植治疗较常规化疗可明显延长生存期。一项前瞻性随机试验显示,急性髓系白血病患者 6 个疗程造血干细胞移植治疗后,2 年无病生存率明显上升,差异有统计学意义($P>0.05$)^[10]。国内也有许多研究也得出相似的结论,NCCN 指南将造血干细胞移植作为年龄<65 岁恶性血液疾病一线治疗方案^[11]。本研究中,患者 3 年生存率达到 59.56%,达到较理想水平。

需注意的是,造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤预后影响因素较多,研究显示生存者出现 B 系 NHL、I 或 II 期、B 类症状的比例高于死亡者,骨髓侵犯、IPI 分 ≥ 3 者比例低于死亡者;生存期者 LDH、ALP、 β_2 -MG 升高者比例低于死亡者,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示预后因素受临床分期、临床表现、侵犯情况、高危因素、器官功能、免疫等因素有关。未得出疗效与年龄、性别、造血干细胞来源等因素有关的结论,可能与纳入患者例数不足有关。许多研究显示,造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤疗效还与移植时机等因素有关,对于诱导期达到 CR1 的患者移植效果更理想,这可能与此类患者恶性肿瘤细胞增殖能力、恶性特征更弱有关^[12-13]。

自体干细胞中可能含有一定量的肿瘤细胞,故需采用照射处理,照射处理不可避免对干细胞功能带来一定负面影响。回输造血干细胞也有一定的风险,感染风险较高,在治疗时,半隔离状态可能增加患者心理负担,给治疗带来负面影响^[14]。

本研究未得出造血干细胞来源可影响预后的结论。有报道称,自体造血干细胞移植较异体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤可明显降低移植相关病死率,异体干细胞移植也可能引起免疫排斥反应。自体造血干细胞移植更适用于 Burtitt 淋巴瘤、某些初始耐药、异体造血干细胞移植复发患者,对于高危淋巴瘤患者,应首选异体干细胞,否则即使采用自体造血干细胞移植获益也非常有限^[15]。我国骨髓库建设速度仍相对缓慢,远远无法满足临床需求,许多患者无法获得异体造血干细胞。故淋巴瘤初期治疗后先存储自体造血干细胞非常必要,以避免复发时无其他干细胞来源导致无干细胞可用。异体造血干细胞移植患者发生免疫排斥反应(TRM)风险较高,可能与清髓预处理有关。近年来,在造血干细胞治疗中,降低预处理药物

剂量和非清髓预处理越来越普遍,有报道显示这种措施可使患者获益,降低 TRM 发生率,不会影响患者远期生存率,但也有报道称降低预处理剂量和非清髓预处理可增加复发/进展率^[16]。低预处理药物剂量和非清髓预处理更适用于年龄偏高、体能状态较差者,以使患者可获得异体移植。

综上所述,在恶性淋巴瘤综合治疗中使用造血干细胞移植疗效影响因素较多,自体及异体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤各有优缺点,并不能明显影响患者远期生存率,且造血干细胞移植无法杜绝不良反应。

参考文献

[1] 文钦,李忠俊,张曦,等.以自体造血干细胞移植为中心的序贯疗法在恶性淋巴瘤治疗中的应用[J].中国输血杂志,2011,24(1):21-22.

[2] 陈洁,王健民,章卫平,等.恶性淋巴瘤患者自体造血干细胞移植前后淋巴细胞绝对数与预后的关系[J].中华血液学杂志,2010,31(8):510-514.

[3] 华晓莹,曹祥山,董伟民,等.大剂量放化疗联合自体造血干细胞移植序贯白细胞介素-2 治疗高危恶性淋巴瘤效果观察[J].白血病·淋巴瘤,2014,23(4):232-234.

[4] 刘心,周素岑,张海涛,等.自体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤 15 例临床分析[J].现代肿瘤医学,2013,21(6):1330-1332.

[5] 张华,谭跃,李虎生,等.自体外周血造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤远期疗效[J].华夏医学,2014,27(4):28-32.

[6] Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC plus autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur[J]. Br J Haematol, 2012, 158(3):355-362.

[7] 刘昊,郭智.自体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤后大剂量白细胞介素 2 过继免疫对长期生存的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(6):1132-1136.

[8] 王莉,范磊,缪扣荣,等.自体造血干细胞移植治疗 81 例恶性淋巴瘤患者临床分析[J].中华血液学杂志,2014,35(4):328-331.

[9] 赵彩娟,孙婷,邹秉含,等.骨髓移植与外周血造血干细胞移植治疗恶性血液病疗效的 Meta 分析[J].解放军医学院学报,2016,37(5):446-456.

[10] 赵小利,李文君,丁洁,等.异基因造血干细胞移植治疗急

性髓系白血病的预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2015,23(1):173-177.

[11] 刘焕凤,张曦,高蕾,等. 双次自体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤的临床分析[J]. 重庆医学,2011,40(30):3042-3043.

[12] 邵兰兰,肖秀斌,仲凯励,等. 自体造血干细胞移植不同预处理方案治疗恶性淋巴瘤 100 例临床观察[J]. 中国实验血液学杂志,2012,20(3):598-602.

[13] 李斌,梁玉环,梁惠如. 自体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤 18 例临床分析[J]. 内科,2015,10(4):520-521.

[14] Budde LE, Guthrie KA, Till BG, et al. Mantle cell lymphoma international prognostic index but not pretransplantation induction regimen predicts survival for patients with mantle-cell lymphoma receiving high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation[J]. J Clin Oncol,2011,29(22):3023-3029.

[15] Al KM, De Almeida JR, Guyatt GH, et al. Autologous stem celltransplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2012,104(1):18-28.

[16] 蔡坤,王昭前,庞海云. 自体造血干细胞移植对恶性淋巴瘤患者血清微量元素及乳酸脱氢酶活性的影响研究[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(8):83-85.

(收稿日期:2016-07-15 修回日期:2016-10-09)

• 临床探讨 •

APACHE II 评分与 BISAP 评分在急性胰腺炎患者中的临床意义

陈 芳

(中国人民解放军第一五九中心医院检验科,河南驻马店 463000)

摘 要:**目的** 探讨急性生理功能和慢性健康状况(APACHE II)评分与急性胰腺炎严重程度床边指数(BISAP)评分在急性胰腺炎中的临床价值,并对这两种评分系统进行比较。**方法** 对 2013 年 10 月至 2015 年 10 月 66 例被确诊的急性胰腺炎患者进行回顾性分析,按严重程度分为轻症急性胰腺炎组(MAP 组)29 例,中度重症急性胰腺炎(MSAP)组 17 例,重症急性胰腺炎(SAP)组 20 例;根据患者出院时的结局,分为生存组 54 例和死亡组 12 例,对两组患者的 APACHE II 评分和 BISAP 评分进行比较,并计算受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积。**结果** (1)APACHE II 评分在 MAP、MSAP 和 SAP 组组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),在生存组和死亡组组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$);(2)BISAP 评分在 MAP、MSAP 和 SAP 组组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),在生存组和死亡组组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$);(3)评价疾病严重度的 BISAP、APACHE II 评分的 ROC 曲线下面积分别为 0.849(95%CI:0.753~0.912)、0.773(95%CI:0.673~0.873);评价预后方面的 BISAP 评分和 APACHE II 评分的 ROC 曲线下面积分别为 0.832(95%CI:0.753~0.912),0.720(95%CI:0.615~0.825),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** BISAP 评分用于评估急性胰腺炎患者严重程度和预后的准确性高于 APACHE II 评分系统,并且简单易行,可在临床推广使用。

关键词:急性胰腺炎; APACHE II 评分; BISAP 评分
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.06.038 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)06-0839-03

急性胰腺炎是临床常见的急腹症,其中有 20% 左右易转化成为重症胰腺炎,其进展迅速,易引起局部及全身感染,病死率很高^[1]。目前仍常用淀粉酶和 CT 检测来预测急性胰腺炎的严重程度及预后,但是上述指标不利于动态检测,对病情判断的特异性差^[2]。临床有多种评分系统来对急性胰腺炎进行预测和判断,以提高救治的成功率。本研究通过急性生理功能和慢性健康状况(APACHE II)评分系统和急性胰腺炎严重程度床边指数(BISAP)评分系统来对 66 例急性胰腺炎患者进行分析,以评估这两种评分系统在急性胰腺炎发生、发展过程中及预后的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2013 年 10 月至 2015 年 10 月就诊的 66 例急性胰腺炎患者,男 40 例,女 26 例;年龄 17~78 岁,平均(50.0±16.0)岁。急性胰腺炎的诊断符合中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组制订的中华急性胰腺炎诊治指南^[3]。根据 2013 年亚特兰大标准分型^[4]:轻症急性胰腺炎患者(MAP)29 例,中度重症急性胰腺炎患者(MSAP)17 例,重症急性胰腺炎患者(SAP)20 例。根据患者出院时的结局,分为死亡组 12 例,存活组 52 例。排除入本院资料不全、发病 2 d 后入院或从其他医院转来但缺乏最初发病的确切资料的患者,以

及有心血管疾病、合并其他感染性疾病、代谢性疾病患者。

1.2 方法 APACHE II 评分根据 APACHE II 评分表进行。BISAP 评分由尿素氮(>25 mg/dL)、意识障碍昏迷量表(格拉斯哥量表)评分最高为 15 分,表示意识清楚;12~<15 分轻度意识障碍;9~<12 分为中度意识障碍;9 分以下为昏迷)、系统性炎症反应综合征(SIRS)、年龄(>60 岁)和胸腔积液 5 项指标构成。以上 5 项项目,24 h 内出现 1 项记 1 分,总分为 5 项指标得分总和。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 APACHE II 评分和 BISAP 评分的比较 APACHE II 评分和 BISAP 评分在 MAP、MSAP 和 SAP 3 组组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 生存组与死亡组 APACHE II 评分和 BISAP 评分比较 APACHE II 评分和 BISAP 评分在生存组与死亡组组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两种评分预测急性胰腺炎严重度和预后的受试者工作特征(ROC)曲线 评价疾病严重度的 BISAP、APACHE II 评分