

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.19.008

ABO 血型不相合对异基因造血干细胞移植治疗 HPS 后急性移植物抗宿主病的影响

苏瑞蕊,付 丽,王 磊,苏建荣,董 鹏[△]

(首都医科大学附属北京友谊医院输血科,北京 100050)

摘 要:目的 回顾性分析 ABO 血型不相合对异基因造血干细胞移植治疗噬血细胞综合征(HPS)后急性移植物抗宿主病的影响。方法 选取 2013—2017 年于该院血液科行异基因造血干细胞移植治疗 HPS 的患者 32 例,统计移植后急性移植物抗宿主病的发生率。结果 ABO 血型相合组 16 例患者中 11 例在移植后出现急性移植物抗宿主病,ABO 血型不相合组 16 例患者中 13 例在移植后出现急性移植物抗宿主病,差异无统计学意义($P>0.05$)。ABO 血型不相合组中主要不相合 6 例、次要不相合 6 例、主次要不相合 1 例,三者之间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 ABO 血型不相合对异基因造血干细胞移植治疗 HPS 后急性移植物抗宿主病的发生率并无影响。

关键词:ABO 血型不相合; 异基因造血干细胞移植; 噬血细胞综合征; 急性移植物抗宿主病

中图法分类号:R457.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)19-2869-04

Influence of ABO-incompatibility on acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treating hemophagocytic syndrome

SU Ruirui, FU Li, WANG Lei, SU Jianrong, DONG Peng[△]

(Department of Blood Transfusion, Affiliated Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China.)

Abstract: Objective To retrospectively analyze the influence of ABO-incompatibility on acute graft-versus-host disease (aGVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treating hemophagocytic syndrome(HPS). **Methods** Thirty-two patients with HPS treated by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the hematology department of this hospital during 2013—2017 were selected. Then the occurrence rate of aGVHD was performed the statistics. **Results** Among 16 cases in the ABO-compatibility group, 11 cases appeared aGVHD after transplantation, while among 16 cases in the ABO-incompatibility group, 13 cases appeared aGVHD after transplantation, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). In the ABO-incompatibility group, 6 cases were major incompatible, 6 cases appeared minor incompatible, 1 case was major and minor incompatible, the difference among them had no statistical difference ($P>0.05$). **Conclusion** ABO-incompatibility has no influence on the occurrence rate of aGVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treating HPS.

Key words: ABO-incompatibility; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; hemophagocytic syndrome; acute graft-versus-host disease

噬血细胞综合征(HPS)又称噬血细胞性淋巴细胞增多症(HLH),于 1939 年被首次报道,是由多种致病因素导致淋巴细胞和组织细胞的非恶性增生性疾病,可分泌大量炎症因子引起严重的炎症,导致多器官、多系统受累并进行性加重伴免疫功能紊乱^[1]。根据发病原因不同, HPS 分为原发性 HPS 和继发性 HPS 两大类。对于有移植适应证的 HPS,当常规治疗效果达到缓解状态时,及早开展异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)治疗,通过免疫重建或造血重建以期获得治愈或者长期生存^[2]。

HPS 患者在接受 Allo-HSCT 治疗前需要明确供

受者 ABO 血型,往往会出现供受者 ABO 血型不相合的情况。虽然 ABO 血型不相合并不会阻碍 Allo-HSCT 治疗,但对急性移植物抗宿主病(aGVHD)的影响目前尚无定论。移植物抗宿主病(GVHD)是移植后最严重的并发症,也是主要致死原因,且其严重程度直接影响移植的预后。本文对本院血液科接受 Allo-HSCT 治疗的 32 例 HPS 患者进行分析,探讨供受者 ABO 血型不相合对 aGVHD 的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集本院 2013 年 1 月 1 日

至 2017 年 12 月 31 日接受 Allo-HSCT 治疗的 HPS 患者 32 例,其中 ABO 血型相合 16 例(ABO 血型相合组),ABO 血型不相合 16 例(ABO 血型不相合组),均符合 HLH-2004 诊断标准^[3]。两组中位年龄为 25.50 岁,均为男 10 例,女 6 例。移植前治疗,根据 HLH-2004 方案进行^[3]。

1.2 方法 ABO 血型鉴定使用 IH-1000 全自动血型分析仪采用微柱凝胶法对每份标本进行 ABO 血型正反定型检测。A 型和 B 型反定型红细胞试剂由 BIO-RAD 公司生产,ABO/RhD 正定型微柱凝胶卡由瑞士达亚美公司生产。

1.3 植活标准及植入证据 白细胞植活标准为中性粒细胞计数连续 3 d $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 的第 1 天,血小板植活标准为在不进行血小板输注的情况下,血小板计数连续 7 d $\geq 20 \times 10^9/L$ 的第 1 天。植活鉴定:采用短串联重复序列(STR)进行分析。

1.4 aGVHD 的诊断标准及分级标准^[4] aGVHD 为移植后 ≤ 100 d 内出现下列症状,根据症状的严重程度,分为 4 级:I 级为斑丘疹占体表皮肤面积 25%~50%,未涉及肠和肝;II 级为皮疹占体表皮肤面积 $> 50\% \sim 100\%$,血清胆红素 $< 51 \mu\text{mol/L}$ 或(和)腹泻量 $< 1\,000 \text{ mL/d}$;III 级为皮损占体表面积 50%~100%,血清胆红素 $51 \sim 256 \mu\text{mol/L}$ 或(和)腹泻量 $\geq 1\,000 \sim 2\,000 \text{ mL/d}$;IV 级为广泛性皮损或(和)剥脱性皮炎、疱疹,血清胆红素 $> 256 \mu\text{mol/L}$ 或(和)腹泻量 $> 2\,000 \text{ mL/d}$,伴血便或肠梗阻。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以中位数表示,组间比较采用秩和检验,计数资料以例数表示,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 患者治疗情况及原发、继发情况 32 例患者在未确诊前采用对症支持治疗后病情反复发作,确诊后给予免疫调节剂、抑制剂治疗达到缓解状态,然后紧急采用 Allo-HSCT 治疗。32 例患者,入院后都给予完善家族基因检测,ABO 血型相合组 16 例患者中 1 例为原发性 HPS、15 例为继发性 HPS,其中原发为穿孔素基因(PRF1)感染,继发均为 EB 病毒感染。ABO 血型不相合组 16 例患者中 1 例为原发性 HPS、15 例为继发性 HPS,原发为 PRF1 感染,继发均为 EB 病毒感染。ABO 血型相合组移植前治疗主要采用 L-DEP(培门冬酶、多柔比星脂质体、依托泊苷、甲泼尼龙)、DEP、依托泊苷(VP-16)+地塞米松+多美素、甲强龙+依托泊苷、ECHOP(环磷酰胺、长春新碱、表阿霉素、泼尼松、足叶乙甙)治疗;ABO 血型不相合组移植前治疗主要采用 L-DEP、DEP、VP-16+地塞米松、甲强龙+依托泊苷、LCHOP(左旋门冬酰胺酶、环磷酰胺、长春新碱、表阿霉素、泼尼松)治疗。两组预处理方案均为 TBI/Cy/VP-16/CTX/ATG。GVHD 预防方面,两组均采用甲氨蝶呤(MTX)+霉酚酸酯(MMF)+环孢菌素(CsA)。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 HPS 患者一般资料

项目	ABO 血型相合组($n=16$)	ABO 血型不相合组($n=16$)	P
原发/继发(n/n)	1/15	1/15	1.000
疗效	CR	CR	
供者来源(n)			
无关脐血	1	1	1.000
骨髓	16	16	1.000
HLA 匹配(n)			
5/10	15	14	0.551
7/10	0	1	0.317
10/10	1	1	1.000
单个核细胞数(中位数, $\times 10^8/\text{kg}$)	14.25	12.55	0.854
CD34 细胞数(中位数, $\times 10^6/\text{kg}$)	3.87	4.69	0.102
白细胞植活(中位数,d)	12.50	13.00	0.724
血小板植活(中位数,d)	13.50	14.50	0.367
GVHD(n)	12*	13	0.401
急性	11	13	0.685
慢性	3	0	0.000
死亡率(%)	18.75	18.75	1.000

注:* 为在 ABO 血型相合组中,GVHD 总数为 12 例,其中发生 aGVHD 11 例(有 2 例后面出现慢性 GVHD),慢性 GVHD 1 例,故慢性 GVHD 一共有 3 例;CR 为完全缓解;- 表示无数据

2.2 血型分类 ABO 血型相合组 16 例患者中 A 型 4 例、B 型 5 例、O 型 6 例、AB 型 1 例;ABO 血型不相

合组 16 例患者中 A 型 3 例、B 型 4 例、O 型 5 例、AB 型 4 例;ABO 血型不相合组 16 例患者中,其中 7 例是

主要不相合、7 例是次要不相合、2 例是主次要不相合。

2.3 ABO 血型不相合与 aGVHD 的关系 ABO 血型相合组 16 例患者中 11 例在移植后出现 aGVHD; ABO 血型不相合组 16 例患者中 13 例在移植后出现 aGVHD, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 3 种 ABO 血型不相合与 aGVHD 的关系 ABO 血型不相合组 16 例患者中 13 例在移植后出现 aGVHD, 其中主要不相合 6 例、次要不相合 6 例、主次要不相合 1 例, 但三者间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨 论

Allo-HSCT 在临床中应用广泛, 在 Allo-HSCT 治疗前, 主要根据供受者人类白细胞抗原 (HLA) 相合度, 选择合适的供者。然而, 临床上 HLA 配型相合的供受者之间 ABO 血型并非全部相合, 其中 ABO 血型不合者占 20%~30%^[5]。因为 HLA 分子位于 6 号染色体, 而控制 ABO 血型的糖基转移酶位于 9 号染色体, 二者是两种独立的抗原系统, 且造血干细胞表面并无血型抗原表达, 受者抗 A、抗 B 抗体并不会影响造血干细胞的存活, 所以 ABO 血型不相合并不是阻碍移植的主要因素。但移植后可能会发生溶血反应、造血重建缓慢、单纯红细胞再生障碍性贫血等问题, 且长期观察研究表明 ABO 血型不相合移植后出现 aGVHD, 以及存活率和复发率等问题仍然值得探讨^[6]。

根据供受者血型抗原和抗体关系可将 ABO 血型不合分为 3 类: 主要不合即受者血浆中含有针对供者红细胞的抗体, 如 A 或 B 供 O、AB 供 A 或 B; 次要不合即供者的血浆中含有针对受者红细胞的抗体, 如 O 供 AB 或 A 或 B; 主次要不合即受者血浆中含有针对供者红细胞的抗体, 且供者的血浆中含有针对受者红细胞的抗体, 如 A 供 B、B 供 A。

移植后 aGVHD 的发生是死亡的重要原因, 所以目前关于 aGVHD 的影响因素相关研究众多。陈瑶等^[7]研究表明, 疾病状态、受者年龄、供者年龄、回输 CD34⁺ 细胞数量与 GVHD 的发生无明显相关性, 但是 HLA 配型、供者性别和 GVHD 的发生有相关性。但 FLOWERS 等^[8]研究表明, 移植细胞来源、供受者 HLA 匹配度、预处理方案、供受者年龄等移植过程中的所有因素均会影响 GVHD 的发生率。CANANNI 等^[9]对于 1 013 例急性白血病患者进行 Allo-HSCT 治疗后结果显示, ABO 血型次要不相合显著影响 GVHD 的发生率, 但对于复发率、植活时间、非复发病死亡率、无病生存期及生存率并无影响。本文结果表明, ABO 血型不相合并不会影响 aGVHD 的发生率。

目前关于 3 种 ABO 血型不相合对 aGVHD 影响的研究也颇多, 简单探讨如下: ZAIMOKU 等^[10]发现, 对次要不相合和主次要不相合患者行 Allo-HSCT

移植后, 受者 IgM 类 ABO 血型抗体检出率是提示 aGVHD 发生率和病死率的早期指标。但 KIM 等^[11]发现, 行 Allo-HSCT 移植后, 白细胞和血小板植活、aGVHD、病死率等指标在 3 种 ABO 血型不相合之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。GUTIÉRREZ 等^[12]发现, 行 Allo-HSCT 移植后, 次要不相合患者有较高的急、慢性 GVHD 发生率。本文结果表明, ABO 血型不相合的 3 种分类之间对于 GVHD 发生率并无影响, 可能与目前研究的病例数目过少有关。本文与国内外文献报道中的结果有较大差异, 原因可能是文献中参与研究的疾病都是白血病、淋巴瘤等, 也许和疾病本身的差异、本文参与研究的例数较少有关, 但目前较少有关于 HPS 进行 ABO 血型不相合的 Allo-HSCT 治疗后的相关结果报道, 所以需要进行前瞻性大样本的数据分析及进一步的研究。

综上所述, ABO 血型不相合对 Allo-HSCT 治疗 HPS 后 aGVHD 的发生率并无影响。

参考文献

- [1] 曾祥宗, 王旖旎, 王昭. 成人噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(2): 81-85.
- [2] JORDAN M B, ALLEN C E, WEITZMAN S A, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood, 2011, 118(15): 4041-4052.
- [3] HENTER J I, HORNE A, ARICÓ M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.
- [4] PRZEPIORKA D, WEISDORF D, MARTIN P, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading [J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6): 825-828.
- [5] TEKGÜNDÜZ S A, ÖZBEK N. ABO blood group mismatched hematopoietic stem cell transplantation [J]. Transfus Apher Sci, 2016, 54(1): 24-29.
- [6] VAEZI M, OULAD DAMESHGHI D, SOURI M, et al. ABO incompatibility and hematopoietic stem cell transplantation outcomes [J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2017, 11(2): 139-147.
- [7] 陈瑶, 陆道培, 刘开彦, 等. 异基因造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病 151 例危险因素分析 [J]. 中华血液学杂志, 2005, 26(2): 13-16.
- [8] FLOWERS M E, INAMOTO Y, CARPENTER P A, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria [J]. Blood, 2011, 117(11): 3214-3219.
- [9] CANANNI J, SAVANI B N, LABOPIN M, et al. Impact of ABO incompatibility on patients outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia—a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT [J]. Haematologica, 2017, 120(6): 1066-1074.

于 PCT 和 CRP^[9]。CD64 和 CRP 或 PCT 联合检测可提高脓毒症的诊断准确性。在 ICU 指导抗菌药物治疗时,这种方法可能是有用的。中性粒细胞 CD64 是目前诊断感染的著名标志物,有研究报道流式细胞定量测定中性粒细胞 CD64 还可能是淋巴瘤的诊断标志物^[14-15]。

本文的不足之处:CD64 对于 RA 合并感染的判断,其灵敏度为 82.8%,但徐勤燕等^[16]的相关报道中灵敏度可高达 94.4%。原因可能为本研究入组的患者例数相对较少,并且存在地域、民族的差异性,患者来源群体的不同都可能导致灵敏度的不同。希望在以后的研究中纳入更多数量的患者及进行多中心的试验。通过这种方式,将有可能获得更加准确的数据,帮助临床的诊断及治疗,监测疾病,评估预后等。在今后的研究中,将继续研究自身免疫性疾病与 CD64 表达的关系,希望从中能发现有关疾病发生、发展的机制与原理,为临床更好地诊疗提供帮助与支持。

综上所述,中性粒细胞 CD64 在区分 RA 合并感染及 RA 病情活动中具有很好的灵敏度及特异度,可为早期诊断及治疗提供帮助。

参考文献

[1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8 版.北京:人民卫生出版社,2013:808.

[2] MATSUI T, OHSUMI K, OZAWA N, et al. CD64 on neutrophils is a sensitive and specific marker for detection of infection in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2006, 33(12):2416-2424.

[3] 王宾,王红. C 反应蛋白、降钙素原、中性粒细胞表面 CD35 和 CD64 诊断脓毒症的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(8):752-755.

[4] KOMIYA A, MATSUI T, HORIE K, et al. Neutrophil CD64 for monitoring the activity of nontuberculous mycobacteria infection in patients with rheumatoid arthritis[J]. Modern Rheumatol, 2014, 24(5):770-774.

[5] 李德红,李勇,居军,等. 中性粒细胞 CD64 在类风湿关节炎合并感染者中的表达及意义[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(1):77-79.

[10] ZAIMOKU Y, TAKAMI A, SATO H, et al. IgM anti-recipient ABO antibodies predict acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Int J Hematol, 2013, 98(1):96-101.

[11] KIM J G, SOHN S K, KIM D H, et al. Impact of ABO incompatibility on outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 35(5):489-495.

[6] 张晶,张露,刘园园,等. 中性粒细胞 CD64 指数在血流和局部细菌感染中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(19):1673-4130.

[7] MAGNUSSON S E, WENNERBERG E, MATT P, et al. Dysregulated Fc receptor function in active rheumatoid arthritis[J]. Immunol Lett, 2014, 162(1 Pt A):200-206.

[8] HUSSEIN O A, EL-TOUKHY M A, EL-RAHMAN H S. Neutrophil CD64 expression in inflammatory autoimmune diseases: its value in distinguishing infection from disease flare[J]. Immunol Invest, 2010, 39(7):699-712.

[9] JÄMSÄ J, ALA-KOKKO T, HUOTARI V, et al. Neutrophil CD64, C-reactive protein, and procalcitonin in the identification of sepsis in the ICU-post-test probabilities[J]. J Crit Care, 2017, 43(1):139-142.

[10] KOMIYA A, MATSUI T, HORIE K, et al. Neutrophil CD64 is upregulated in RA patients with lymphoma but not in other solid cancers[J]. Mod Rheumatol, 2016, 26(2):216-223.

[11] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9):1580-1588.

[12] 张可珊,陈鸣. 中性粒细胞 CD64 在感染性疾病诊治中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(5):340-343.

[13] 王丽娟,托娅. 外周血中性粒细胞 CD64 在细菌感染性疾病中的临床研究新进展[J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8(1):1674-7151.

[14] 王继辉,王昕,张庆. 降钙素原在辨别感染及指导抗生素使用的新进展[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(1):119-120.

[15] TEN O J, NETEA M G, KULLBERG B J. Utility of immune response-derived biomarkers in the differential diagnosis of inflammatory disorders[J]. J Infect, 2016, 72(1):1-18.

[16] 徐勤燕,丁志祥,周伊兰,等. 中性粒细胞 CD64 指数在鉴别类风湿关节炎合并感染中的应用评价[J]. 江苏大学学报(医学版), 2016, 26(5):444-448.

(收稿日期:2018-01-18 修回日期:2018-05-02)

(上接第 2871 页)

[12] GUTIÉRREZ-AGUIRRE C H, GÓMEZ-DE-LEÓN A, ALATORRE-RICARDO J, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting in ABO-incompatible patients: are survival and graft-versus-host disease different[J]. Transfusion, 2014, 54(5):1269-1277.

(收稿日期:2018-01-30 修回日期:2018-05-16)