

异基因造血干细胞移植治疗儿童重型再生障碍性贫血相关并发症的临床研究

王如民¹, 李雪国², 徐艳芳², 高媛², 毛敏², 郎涛^{2*}

¹石河子大学医学院, 新疆 石河子

²新疆维吾尔自治区人民医院血液科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

目的: 分析异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗重型再生障碍性贫血(SAA)儿童后的并发症的临床特征。方法: 分析2017.09~2023.05在新疆维吾尔自治区人民医院接受allo-HSCT的52名SAA儿童患者(≤ 14 岁)的临床资料。结果: HID-HSCT和MSD-HSCT总生存率是没有统计学差异的(88.6% vs 100.0%, $P = 0.154$)。最常见的并发症是移植物抗宿主病(GVHD), 分别有14例(26.9%)和9例(17.3%)患者发生II-IV度和III-IV度aGVHD, 死亡的4例患者中有3例合并有IV度aGVHD, 通过单因素分析没有发现III-IV度aGVHD的危险因素。累计有4 (8.1%)例患者发生cGVHD, 广泛型和局限型GVHD各2例。其余的常见并发症包括原发性植入功能不良、可逆性后部脑病综合征和出血性膀胱炎分别有2例(3.8%), 3例(5.8%)和7例(13.5%)。最常见的病毒感染是巨细胞病毒(CMV)感染, 共12例(23.1%)患者, 其中4例(7.8%)患者进展为CMV肠炎。我们发现II-IV度aGVHD ($P = 0.001$)和III-IV度aGVHD ($P < 0.001$)是CMV感染的危险因素。结论: allo-HSCT治疗儿童SAA有不错的疗效, 但移植后相关并发症仍然是影响患者预后的主要因素之一。

关键词

异基因造血干细胞移植, 儿童, 并发症, 重型再生障碍性贫血

Clinical Study of Related Complications of Severe Aplastic Anemia Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Rumin Wang¹, Xueguo Li², Yanfang Xu², Yuan Gao², Min Mao², Tao Lang^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 王如民, 李雪国, 徐艳芳, 高媛, 毛敏, 郎涛. 异基因造血干细胞移植治疗儿童重型再生障碍性贫血相关并发症的临床研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 2032-2041. DOI: 10.12677/acm.2024.143940

¹Department of Medicine, Shihezi University, Shihezi Xinjiang

²Department of Hematology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

Objective: To analyze the clinical features of SAA children undergoing allo-HSCT. **Methods:** The clinical data of 52 SAA children (≤ 14 years old) who received allo-HSCT in the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from September 2017 to May 2019 were analyzed. **Results:** There was no significant difference in overall survival between HID-HSCT and MSD-HSCT (88.6% vs 100.0%, $P = 0.154$). The most common complication was graft-versus-host disease (GVHD), with grade II-IV and III-IV aGVHD occurring in 14 patients (26.9%) and 9 patients (17.3%), respectively. Among the 4 patients who died, 3 patients had grade IV aGVHD. No risk factors for grade III-IV aGVHD were found by single factor analysis. There were 4 (8.1%) patients with cGVHD, 2 patients with extensive GVHD and 2 patients with localized GVHD. Other common complications included primary poor graft function, posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES, and hemorrhagic cystitis had 2 (3.8%), 3 (5.8%), and 7 (13.5%) cases, respectively. The most common viral infection was cytomegalovirus (CMV) activation, with 12 patients (23.1%), of whom 4 patients (7.8%) progressed to CMV enteritis. We found that grade II-IV aGVHD ($P = 0.001$) and grade III-IV aGVHD ($P < 0.001$) were risk factors for CMV activation. **Conclusion:** Allo-HSCT has good efficacy in pediatric SAA, but post-transplant related complications remain one of the main factors affecting patient outcomes.

Keywords

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Children, Complication, Severe Aplastic Anaemia

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

再生障碍性贫血(aplastic anaemia, AA)是由多种原因导致的以全血细胞降低为特征的骨髓衰竭性疾病, 主要临床表现为出血、贫血、感染[1]。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)和免疫抑制疗法(IST)是 AA 患者的主要治疗方式。allo-HSCT 治疗重型再生障碍性贫血(SAA)已经取得了卓越的疗效, 并且是明显优于 IST 的[2] [3]。

移植宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)、植入功能不良(poor graft function, PGF)、可逆性后部脑病综合征(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)等都是移植后常见的并发症, 与移植疗效密切相关[4]。AA 属于血液系统良性疾病, 移植后的 AA 患者往往不是因为疾病复发死亡, 而是死于移植后的严重并发症[5]。目前不断有研究在探索移植后并发症的危险因素, 且各个移植中心的结论有差异, 以及分析 AA 儿童移植并发症特点的研究相对较少。所以我们总结了在 2017.09~2023.05 在我们中心接受 allo-HSCT 的儿童 SAA 患者的临床资料分析儿童 SAA 患者接受移植后并发症的临床特征, 以期指

导临床治疗, 提高预后。

2. 方法

2.1. 对象

收集 2017.09~2023.05 在新疆维吾尔自治区人民医院接受 allo-HSCT 的儿童(≤ 14 岁) SAA 患者临床资料。所有患者均符合再生障碍性贫血诊断标准[6]。

2.2. 移植相关处理

预处理方案: ① 获得性 SAA 患儿 HID-HSCT 采用改良 Bu/Cy + ATG 方案: 白消安(Bu): 0.8 mg/kg 6 小时 1 次-7~-6d; 环磷酰胺(Cy): 50 mg/kg/d -5~-2d; 抗胸腺细胞球蛋白(ATG): 2.5 mg/kg/d -5~-2d。② 获得性 SAA 患儿 MSD-HSCT 采用 Cy + ATG 方案: Cy: 50 mg/kg/d -5~-2d; ATG: 2.5 mg/kg/d -5~-2d。③ 范可尼贫血患儿 HID-HSCT 采用 FLU/Cy + ATG 方案: 氟达拉滨(FLU): 30 mg/m²/d -6~-2d; Cy: 15 mg/kg/d -5~-2d; ATG: 2.5 mg/kg/d -5~-2d。④ 范可尼贫血和先天角化不良患儿 MSD-HSCT 采用 FLU/Cy + ATG 方案: 氟达拉滨: 30 mg/m²/d -6~-2d; Cy: 10 mg/kg/d -5~-2d; ATG: 2.5 mg/kg/d -5~-2d。

干细胞动员和采集: 所有患者均接受骨髓(BM)和外周血干细胞(PBSC)移植。供者接受粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 5 μ g/kg, 12 小时 1 次, 连续 5 天。G-CSF 动员后的第 4 天收集骨髓干细胞, 第 5 天收集 PBSC, 所有采集物在采集当天输注患者体内。

2.3. 并发症预防方案

采用环孢素 A (CsA)、吗替麦考酚酯、短疗程甲氨蝶呤预防 GVHD。复方磺胺甲恶唑预防卡氏肺孢子虫肺炎, 卡泊芬净或伏立康唑预防真菌感染; 阿昔洛韦预防病毒感染, 如果患者出现了病毒感染, 换更昔洛韦抗病毒治疗。前列地尔预防肝窦静脉阻塞综合征。

2.4. 常见并发症定义

移植物抗宿主病(GVHD): 移植后 100 天内发生定义为急性 GVHD, 主要为临床诊断, 主要靶器官为皮肤、肝脏、肠道。100 天以后定义为慢性 GVHD, 主要为临床诊断, 可以仅为单器官症状, 也可以广泛累计各器官[7]。

植入功能不良(PGF): 至少两系细胞减少(中性粒细胞减少 $< 0.5 \times 10^9/L$ 、Hb < 70 g/L、持续性血小板 $< 20 \times 10^9/L$), 患者细胞为完全供者嵌合。移植后第 28 天时患者仍未达到造血重建标准被称为原发性 PGF。已获得造血重建的患者再次出现造血功能不良被称为继发性 PGF [8]。

可逆性后部脑病综合征(PRES): 是一组以头痛、抽搐、视力障碍以及精神异常等神经系统症状为主要表现的临床综合征, 影像主要表现为大脑后部白质的可逆性变化为特征[9]。

出血性膀胱炎(hemorrhagic cystitis, HC): 主要为镜下或肉眼血尿, 伴或不伴尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症[10]。

2.5. 相关定义

中性粒细胞植入: 移植后中性粒细胞连续 3 天 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 的第 1 天为中性粒细胞植入时间。血小板植入: 在不依赖输血的前提下, 连续 7 天血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的第 1 天为血小板植入时间。

2.6. 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计分析。计量资料采用中位数描述, 分类资料采用频数描述, 采

用单因素 Logistic 回归分析移植后并发症的影响因素。采用 Log-Rank 检验比较不同移植类型的生存结局。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者一般资料

总共纳入 52 名患者，男性 28 名，女性 24 例。其中获得性 SAA 45 例，2 例伴有阵发性睡眠性血红蛋白尿；先天性 SAA 共计 7 例，包括 5 例范可尼贫血和 2 例先天角化不良。35 名患者接受 HID-HSCT，17 名患者接受同胞全相合造血干细胞移植(MSD-HSCT)，详细资料见表 1。

Table 1. Clinical data of the transplanted patients

表 1. 移植患者的临床资料

	例数(n = 52)/中位数
年龄(岁)	9 (5~14)
性别	
男	28
女	24
移植类型	
单倍体移植	35
全相合移植	17
诊断到移植时间	
>6 月	15
<6 月	37
供受者性别	
男 - 男	20
男 - 女	21
女 - 男	8
女 - 女	3
供 - 受者血型	
相合	26
次要不合	14
主要不和	10
双向相合	2
单个核细胞计数($10^8/\text{kg}$)	16.64 (13.29~19.11)
CD34+细胞计数($10^8/\text{kg}$)	5.10 (3.70~8.60)
中性粒细胞植入时间(天)	12 (9~32)
血小板植入时间(天)	14 (11~181)
II-IV 度 aGVHD	14 (26.9%)
III-IV 度 aGVHD	9 (17.3%)
cGVHD	4 (8.1%)*

*: 有 3 例患儿在移植后早期死亡，故按 $n = 49$ 计算 cGVHD 累计发病率。

3.2. 移植疗效分析

52 例患者均成功植入中性粒细胞和血小板。中性粒细胞和血小板中位植入时间分别是 12 (9~32)天和 14 (11~181)天。

截止 2023 年 11 月 1 日, 所有患者的中位随访时间为 22.75 (1~73)个月。其中 4 例患者死亡, 4 例患者均接受 HID-HSCT。1 例患者 + 25 天死于 IV 度 aGVHD (累计肠道 IV 级, 肝脏 IV 级、皮肤 II 级)。1 例患者移植后发生了严重的感染, 同时合并有严重的 IV 度 GVHD, 最终 + 102 天死于感染相关的肺泡弥漫性出血。1 例患者 + 84 天死于颅内感染和脑出血, 同时合并有严重的 IV 度 GVHD。1 例患者 + 256 天死于严重的感染。

通过 Log-Rank 检验, 我们发现 HID-HSCT 和 MSD-HSCT 两种不同的移植类型的总生存率没有统计学差异(88.6% vs 100.0%, $P = 0.154$), 见图 1。我们通过单因素 Cox 回归分析发现中性粒细胞的中位植入时间是患者存活的保护因素($P < 0.05$, HR = 0.284), 其他指标对患儿生存结局无显著影响($P > 0.05$), 见表 2。

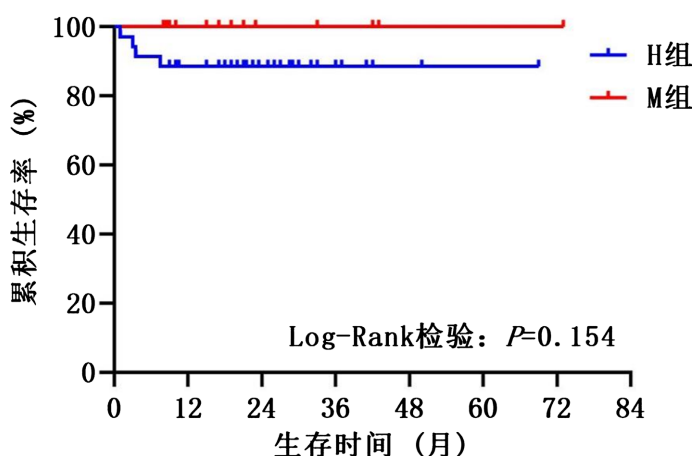


Figure 1. Comparison of OS in the HID and MSD groups

图 1. HID 组和 MSD 组患者的生存曲线图比较

Table 2. Univariate COX regression analyses of survival outcomes

表 2. 生存结局的单因素 COX 回归分析

影响因素	B	SE	Wald	P	HR (95% CI)
性别	-0.960	1.155	0.691	0.406	0.383 (0.040~3.681)
年龄	0.463	0.258	3.211	0.073	1.588 (0.958~2.635)
移植类型	-3.658	4.425	0.683	0.409	0.026 (0~150.792)
诊断到移植时间	-0.934	1.000	0.872	0.350	0.393 (0.055~2.791)
供受者性别	-1.403	1.025	1.873	0.171	0.246 (0.033~1.834)
血型不合	-0.022	0.563	0.001	0.969	0.979 (0.325~2.948)
单个核细胞计数	0.001	0.096	0.000	0.989	1.001 (0.830~1.209)
CD34+细胞计数	0.009	0.092	0.009	0.925	1.009 (0.842~1.208)
中性粒细胞植入时间	-1.260	0.631	3.988	0.046	0.284 (0.082~0.977)
血小板植入时间	-0.129	0.200	0.417	0.519	0.879 (0.594~1.300)

续表

II~IV 级 aGVHD	6.124	6.146	0.993	0.319	*
III~IV 级 aGVHD	8.781	16.670	0.277	0.598	*
cGVHD	13.250	224.722	0.003	0.953	*

*: aGVHD、cGVHD 由于不同生存结局间发生率差异悬殊,加之病例数少,导致 HR 及 95% CI 数值异常,不列入分析。

3.3. 并发症分析

3.3.1. 移植物抗宿主病

在+100 天时,分别有 14 (26.9%)例和 9 例(17.3%)患者发生 II-IV 度和 III-IV 度 aGVHD。在 II-IV 度 aGVHD 的患者中,其中 12 例患者接受 HID-HSCT, 2 例接受 MSD-HSCT。在 III-IV 度 aGVHD 的患者中,其中 8 例患者接受 HID-HSCT, 1 例接受 MSD-HSCT。去除移植后早期死亡的 3 例患者,共计 49 例患者纳入 cGVHD 的分析中,累计 4 (8.1%)例患者发生 cGVHD,其中广泛型和局限型 GVHD 各 2 例。

在死亡的 4 例患者中,其中 3 例都合并有 III-IV 度 aGVHD。我们通过单因素分析没有发现 III-IV 度 aGVHD 的危险因素,见表 3。

Table 3. Univariate analysis of the cumulative incidence of grades III~IV aGVHD

表 3. III~IV 度 aGVHD 累计发病率的单因素分析

影响因素	B	SE	Wald	P	OR (95% CI)
性别	-0.083	0.737	0.013	0.910	0.92 (0.217~3.902)
年龄	0.165	0.149	1.239	0.266	1.18 (0.882~1.579)
移植类型	-1.556	1.107	1.978	0.160	0.211 (0.024~1.845)
诊断到移植时间	-0.256	0.785	0.106	0.744	0.774 (0.166~3.603)
供受者性别	-0.385	0.470	0.671	0.413	0.681 (0.271~1.709)
血型不合	-0.163	0.430	0.144	0.705	0.850 (0.366~1.974)
单个核细胞计数	0.077	0.068	1.264	0.261	1.08 (0.945~1.234)
CD34+细胞计数	0.024	0.065	0.140	0.708	1.025 (0.902~1.165)
中性粒细胞植入时间	-0.040	0.110	0.130	0.718	0.961 (0.774~1.193)
血小板植入时间	0.023	0.019	1.406	0.236	1.023 (0.985~1.063)

3.3.2. 植入功能不良

2 例患者发生了原发性 PGF,没有患者发生继发性 PGF。1 例患者直到+32 天才实现中性粒细胞和血小板植入。另外 1 例患者在+29 天完成中性粒细胞植入,但该患者血小板水平恢复欠佳,不能脱离输血。期间给予激素、艾曲波帕及血小板等对症支持治疗,直到+181 天才完善脱离输血,实现血小板植入。目前 2 例患者均无病长期生存。

3.3.4. 可逆性后部脑病综合征(PRES)

所有患者接受移植后均接受 CsA、短疗程甲氨蝶呤和吗替麦考酚酯方案预防 GVHD 的发生。3 例患者出现 PRES,累计发生率为 5.8%。1 例患者+5 天以头痛、恶心、呕吐、视物模糊为临床表现,结合患者 CsA 血药浓度过高,诊断为 PRES。1 例患者在+67 天以头痛和抽搐为临床表现,完善头颅 CT 提示双侧颞叶可见斑片状低密度影,以及患者近期调整 CsA 剂量导致的血药浓度过高,诊断为 PRES。1 例患者

+114 天出现抽搐,完善 MRI 提示双侧额顶颞枕叶及小脑半球、胼胝体多发异常信号,部分软脑膜强化,考虑 PRES 并血管源性水肿。在发现 PRES 后所有患者在第一时间减低 CsA 剂量,同时给予氨氯地平控制血压,必要时给予镇静。目前 3 例患者均好转并长期无病生存且无神经系统后遗症。

3.3.5. 出血性膀胱炎

总计 7 名患者发生 HC,包括 6 例早发性 HC (其中 I 度 1 例、II 度 2 例、III 度 2 例、IV 度 1 例)和病毒相关性迟发性 II 度 HC 1 例。所有患者的主要临床表现是尿路刺激征和肉眼血尿,除了 I 度 HC 患者表现为镜下血尿。IV 度 HC 患者除了上述症状外还伴有尿路不全梗阻的发生。所有患者在及时给予水化、碱化的治疗下病情逐渐好转,对于病毒相关的迟发性 HC 调整抗病毒方案为更昔洛韦后病毒转阴且症状缓解。

3.4. 病毒感染情况

最常见的病毒感染是巨细胞病毒(CMV)感染,总计 12 名(23.8%)患者发生 CMV 感染,且 12 名患者均是接受 HID-HSCT。其中 4 名患者进展为 CMV 肠炎,在调整为更昔洛韦或膦甲酸钠抗病毒治疗后 CMV 均成功转阴。但是 1 名患者在 CMV 转阴后 25 天再次出现了 CMV 感染,通过加强抗病毒治疗后再次成功转阴。在 4 例进展为 CMV 肠炎患者中,其中 2 名患者死亡。通过单因素分析,我们发现 II-IV 级和 III 级 aGVHD 是 CMV 感染的危险因素,见表 4。可能是由于样本量不足或者 MSD-HSCT 没有 CMV 感染出现的原因,在单因素分析时,不同移植类型因素的 OR 值的 95%可信区间显示异常。但是 HID-HSCT 和 MSD-HSCT 的 CMV 发生率是有统计学差异的(34.3% vs 0%, $P = 0.006$)。

Table 4. Univariate analysis of CMV infection

表 4. CMV 感染的单因素分析

影响因素	B	SE	Wald	P	HR (95% CI)
性别	0.201	0.659	0.093	0.761	1.222 (0.336~4.448)
年龄	-0.080	0.130	0.379	0.538	0.923 (0.715~1.191)
诊断到移植时间	0.251	0.751	0.112	0.738	1.286 (0.295~5.599)
供受者性别	-0.090	0.385	0.054	0.816	0.914 (0.430~1.945)
血型不合	-0.175	0.385	0.206	0.650	0.840 (0.395~1.785)
单个核细胞计数	0.051	0.062	0.666	0.414	1.052 (0.931~1.189)
CD34+细胞计数	0.063	0.061	1.092	0.296	1.065 (0.946~1.199)
中性粒细胞植入时间	0.111	0.076	2.128	0.145	1.118 (0.963~1.298)
血小板植入时间	0.059	0.076	0.600	0.439	1.061 (0.914~1.231)
II~IV 级 aGVHD	2.428	0.756	10.321	0.001	11.333 (2.577~49.843)
III~IV 级 aGVHD	3.281	0.932	12.385	<0.001	26.600 (4.279~165.368)

3 名接受 HID-HSCT 的患者发生了 EB 病毒感染,但没有 EB 病毒相关的移植后淋巴细胞增生性疾病的发生。其中 1 名患者因为远端肌力下降完善腰椎穿刺发现 EB 病毒,考虑 EB 病毒相关的病毒性脑炎,给予更昔洛韦抗病毒治疗后症状好转,但患者监护人后续拒绝腰椎穿刺复查。

3.5. 其余并发症

1 名接受 HID-HSCT 的患者在+301 天因牙龈肿胀和长期反复腹痛和便血入院,体格检查发现患者双下肢皮肤表面有两个黄豆大小的棕色结节。完善胃肠镜及皮肤活检,同时在二代高通量测序的协助下迅

速确诊为 HHV-8 相关卡波西肉瘤(累计皮肤和肠道), 在逐渐减停免疫抑制剂后病灶得到控制并且之后连续监测 HHV-8 病毒均是阴性。

4. 讨论

目前国内外的研究显示, 接受 allo-HSCT 的患者的总生存率能达到 80%以上, 并且 HID-HSCT 与 MSD-HSCT 相比, 两者拥有类似的治疗效果[11] [12]。同样有研究已经证实 HID-HSCT 的临床疗效明显优于 IST [2], 故在缺乏同胞全相合供者时, 单倍体移植不失为一种可行的替代治疗方案。该研究与之前的研究结果一致, HID-HSCT 和 MSD-HSCT 的总生存率分别为 88.6%和 100.0% ($P = 0.154$)。

GVHD 的主要机制是由于宿主的组织抗原导致供者 T 细胞的活化、表达以及增强免疫反应[13]。综合国内外研究, GVHD 的累计发病率发生与患者年龄、供受者性别及亲缘关系、供受者血型、移植类型、造血干细胞来源、预处理方案等因素相关[4] [13]。PBSC 作为移植来源能促进免疫重建并且获取容易, 但由于存在过多的 T 细胞可能会加重 GVHD [14]。我们的研究中, 所有患者均接受 BM 和 PBSC 移植, 在促进免疫重建的同时尽可能避免 GVHD 的发生。GVHD 不仅影响移植患者的存活情况, 同时与患者的长期生存质量密切相关。一项研究证实长期遭受 cGVHD 的患者通常面临更差的生存质量[15]。在我们的研究中 4 例死亡患者, 其中 3 例被诊断为 IV 度 aGVHD。严重的 aGVHD 会极大的威胁患者的生命, 为了分析 III-IV 度 aGVHD 的危险因素, 我们纳入了十项指标进行单因素分析, 然后并没有发现 GVHD 的危险因素, 这可能与数据样本量不足、纳入分析因素不全面有关系。

PGF 是移植后严重危及患者生命的并发症之一, 发生 PGF 的患者面临更高的感染和出血风险[16]。之前的研究发现 PGF 的发生率在 5%~27%之间[17] [18] [19]。我们的研究仅有 2 例患者出现 PGF, 发生率为 3.8%, 这可能和我们选用 BM + PBSC 作为移植来源以及输注足够的 CD34+细胞有关系。既往研究已经证明了 PBSC 和高 CD34+计数能够促进免疫重建[14] [20]。Zhao 等人发现 CD34+细胞剂量 $< 5 \times 10^6/\text{kg}$ 、血清铁蛋白 $> 2000 \text{ ng/ml}$ 和巨脾是原发性 PGF 的独立危险因素[19]。另一项前瞻性研究也证实了铁过载会影响免疫重建[21]。对于铁过载的患者来说, 通过去铁治疗可能会促进造血重建。目前临床上常用去铁酮和地拉罗司治疗患者的铁过载[22]。本研究中仅有 2 例患者出现原发性 PGF, 考虑样本量过小, 所以未分析相关危险因素。

PRES 是一组以神经系统症状为主要表现的临床综合征, 影像主要表现为大脑后部白质的可逆性变化为特征。在该研究中一共 3 例患者发生 PRES, 发生率为 5.8%。目前的研究认为钙调磷酸酶抑制剂和高血压与 PRES 的发生密切相关[23] [24]。在 3 位患者被诊断 PRES 时, 他们都存在 CsA 血药浓度升高以及高血压。在我们通过降低环孢素和给予氨氯地平控制血压, 3 位患者均很快的好转, 且没有遗留任何神经系统后遗症。定期监测移植后患者的 CsA 血药浓度和血压水平, 对于 PRES 预防和诊治有很大的帮助。部分患者在发生 PRES 是影像学可能出现大脑后部白质的可逆性变化, 尽快完善头颅 CT 或 MRI 也是有极大帮助的。

HC 是主要临床表现为肉眼或镜下血尿, 伴或不伴尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症[25]。在本研究发生 HC 的 7 例患者中, 均伴有不同程度的镜下或肉眼血尿以及尿路症状。所有患者在加强水化、碱化的治疗下均好转。结合患者的临床和辅助检查可见能够使我们及时明确诊治。早发性 HC 的发生主要与预处理使用 Cy 相关且与剂量成正比[26], 迟发性 HC 与各种病毒的感染相关, 最常见的是 BK 病毒感染[27]。

CMV 病毒是移植后最常见的病毒感染, 同时也是非复发死亡主要原因之一。尽管近年来预防和抢先治疗的广泛应用, CMV 致病率已降至 10%以下, 但病死率仍高达 20%~60% [4]。在我们的研究中, 4 例进展为 CMV 肠炎的患者中有 2 名患者死亡, 即使他们在通过加强抗病毒治疗后血清 CMV 转阴。Uppuluri 等人发现接受 MSD-HSCT、非亲缘 HSCT、脐带血和 HID-HSCT 患者移植后的 CMV 感染发生率分别为

3.0%、33.3%、17.4%和 36.5%。我们发现 HID 和 MSD-HSCT 的 CMV 感染发生率有显著差异(34.3% vs 0%, $P = 0.006$)。通过单因素分析我们发现 II-IV 和 III-IV 级 aGVHD 是 CMV 感染的危险因素。准确认识 CMV 病毒感染的危险因素能让我们提前警惕并做好准备, 改善患者的预后。现有的研究普遍认为高龄、免疫重建延迟、HID-HSCT、大剂量的免疫抑制剂、严重的 GVHD 及激素的大量使用等等都是 CMV 感染的危险因素[28] [29] [30]。

目前, allo-HSCT 是再生障碍性贫血的有效方法, 无论是 HID-HSCT 还是 MSD-HSCT 都能取得卓越的疗效。在我们的研究中, 几乎所有的患儿都死于移植后并发症。所以探究儿童 SAA 移植后的并发症的临床特征以及危险因素, 能让我们更有针对性的提前做出应对方案。我们发现 II-IV 和 III-IV 级 aGVHD 与 CMV 感染高发生率密切相关, 但我们没有发现 III-IV 度 aGVHD 的危险因素。我们的研究存在样本量小、回顾性等缺点。未来需要更大样本的多中心的前瞻性研究去探索移植后并发症的临床特征及危险因素。

参考文献

- [1] Young, N.S. (2018) Aplastic Anemia. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 1643-1656. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1413485>
- [2] Liu, L., Zhang, Y., Jiao, W., *et al.* (2020) Comparison of Efficacy and Health-Related Quality of Life of First-Line Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Unrelated Cord Blood Infusion and First-Line Immunosuppressive Therapy for Acquired Severe Aplastic Anemia. *Leukemia*, **34**, 3359-3369. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0933-7>
- [3] Yang, S., Yuan, X., Ma, R., *et al.* (2019) Comparison of Outcomes of Frontline Immunosuppressive Therapy and Frontline Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Severe Aplastic Anemia Who Lack an HLA-Matched Sibling Donor. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **25**, 975-980. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.01.017>
- [4] 徐佳伟, 金润铭. 儿童再生障碍性贫血造血干细胞移植相关并发症[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(3): 175-180.
- [5] Zhang, Y., Huo, J., Liu, L., *et al.* (2022) Comparison of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes Using Matched Sibling Donors, Haploidentical Donors, and Immunosuppressive Therapy for Patients with Acquired Aplastic Anemia. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 837335. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.837335>
- [6] 付蓉, 刘春燕. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 版)解读[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(11): 821-825.
- [7] Ferrara, J.L., Levine, J.E., Reddy, P., *et al.* (2009) Graft-versus-Host Disease. *The Lancet*, **373**, 1550-1561. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60237-3)
- [8] 韩明哲. 异基因造血干细胞移植后植入功能不良研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(9): 660-664.
- [9] Wake, K., Imataka, G., Ohnishi, T., *et al.* (2020) A Case-Study of a Child with Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) Associated with Severe Burns throughout the Body. *Iranian Journal of Public Health*, **49**, 1390-1391. <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i7.3600>
- [10] Galli, E., Sorà, F., Di Gianfrancesco, L., *et al.* (2022) Hemorrhagic Cystitis in Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Role for Age and Prostatic Hyperplasia. *Supportive Care in Cancer*, **30**, 4953-4959. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-06916-8>
- [11] Zhang, Y.Y., Mo, W.J., Zuo, Y.Y., *et al.* (2020) Comparable Survival Outcome between Transplantation from Haploidentical Donor and Matched Related Donor or Unrelated Donor for Severe Aplastic Anemia Patients Aged 40 Years and Older: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Clinical Transplantation*, **34**, e13810. <https://doi.org/10.1111/ctr.13810>
- [12] Lu, Y., Sun, R.J., Zhao, Y.L., *et al.* (2018) Unmanipulated Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Achieved Outcomes Comparable with Matched Unrelated Donor Transplantation in Young Acquired Severe Aplastic Anemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **24**, 1881-1887. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.05.015>
- [13] Aladağ, E., Kelkitli, E. and Göker, H. (2020) Acute Graft-versus-Host Disease: A Brief Review. *Turkish Journal of Hematology*, **37**, 1-4. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0157>
- [14] Adhikari, J., Sharma, P. and Bhatt, V.R. (2016) Optimal Graft Source for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: Bone Marrow or Peripheral Blood? *Future Oncology*, **12**, 1823-1832. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0106>

- [15] Xu, L.P., Xu, Z.L., Wang, S.Q., *et al.* (2022) Long-Term Follow-Up of Haploidentical Transplantation in Relapsed/Refractory Severe Aplastic Anemia: A Multicenter Prospective Study. *Science Bulletin (Beijing)*, **67**, 963-970. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2022.01.024>
- [16] Lee, K.H., Lee, J.H., Choi, S.J., *et al.* (2004) Failure of Trilineage Blood Cell Reconstitution after Initial Neutrophil Engraftment in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation—Frequency and Outcomes. *Bone Marrow Transplantation*, **33**, 729-734. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704428>
- [17] Alchalby, H., Yunus, D.R., Zabelina, T., *et al.* (2016) Incidence and Risk Factors of Poor Graft Function after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis. *Bone Marrow Transplantation*, **51**, 1223-1227. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.98>
- [18] Sun, Y.Q., Wang, Y., Zhang, X.H., *et al.* (2019) Virus Reactivation and Low Dose of CD34+ Cell, Rather than Haploidentical Transplantation, Were Associated with Secondary Poor Graft Function within the First 100 Days after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Annals of Hematology*, **98**, 1877-1883. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03715-w>
- [19] Zhao, Y., Gao, F., Shi, J., *et al.* (2019) Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Primary Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **25**, 1898-1907. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.05.036>
- [20] Arcuri, L.J., Nabhan, S.K., Cunha, R., *et al.* (2020) Impact of CD34 Cell Dose and Conditioning Regimen on Outcomes after Haploidentical Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Relapsed/Refractory Severe Aplastic Anemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **26**, 2311-2317. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.09.007>
- [21] Malki, M.M., A., Song, J.Y., Yang, D., *et al.* (2020) Iron Overload Is Associated with Delayed Engraftment and Increased Nonrelapse Mortality in Recipients of Umbilical Cord Blood Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **26**, 1697-1703. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.06.002>
- [22] Tennesi, P., Chojewski, A. and Knovich, M.A. (2021) Iron Overload in the HCT Patient: A Review. *Bone Marrow Transplantation*, **56**, 1794-1804. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01244-7>
- [23] Zama, D., Gasperini, P., Berger, M., *et al.* (2018) A Survey on Hematology-Oncology Pediatric AIEOP Centres: The Challenge of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *European Journal of Haematology*, **100**, 75-82. <https://doi.org/10.1111/ejh.12984>
- [24] Cordelli, D.M., Masetti, R., Bernardi, B., *et al.* (2012) Status Epilepticus as a Main Manifestation of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pediatric Blood & Cancer*, **58**, 785-790. <https://doi.org/10.1002/pbc.23344>
- [25] D'Amico, M.J., Foss, H., Uhr, A., *et al.* (2022) Hemorrhagic Cystitis: A Review of the Literature and Treatment Options. *The Canadian Journal of Urology*, **29**, 11276-11283.
- [26] Almalag, H.M., Alasmari, S.S., Alrayes, M.H., *et al.* (2021) Incidence of Hemorrhagic Cystitis after Cyclophosphamide Therapy with or Without Mesna: A Cohort Study and Comprehensive Literature Review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, **27**, 340-349. <https://doi.org/10.1177/1078155220920690>
- [27] Hayden, R.T., Gu, Z., Liu, W., *et al.* (2015) Risk Factors for Hemorrhagic Cystitis in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Transplant Infectious Disease*, **17**, 234-241. <https://doi.org/10.1111/tid.12364>
- [28] Fuji, S., Einsele, H. and Kapp, M. (2017) Cytomegalovirus Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients: Current and Future Therapeutic Options. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **30**, 372-376. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000375>
- [29] Hosseini-Moghaddam, S.M., Rotstein, C. and Husain, S. (2011) Effects of the Intensity of Immunosuppressive Therapy on Outcome of Treatment for CMV Disease in Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, **11**, 407. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03355.x>
- [30] Duan, Z., Zhang, X., Liu, Y., *et al.* (2022) Risk Factors and Survival of Refractory Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **31**, 279-285. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.10.009>