

骨髓移植临床应用的新进展

内科教研室 郑元龙

骨髓移植是40年代已有的新技术,但也仅在近10年来才应用于临床的急性白血病、再生障碍性贫血、恶性肿瘤及免疫缺损性疾病,并获得一定疗效。

国内除了各种综述外,已有叶氏同种骨髓移植用于21例血液病病例⁽¹⁾。主要用非亲属骨髓,21例中1例为氮芥后急性再障,输髓后得控制感染及血象上升;2例急性白血病化疗后再障,多次输髓后达到完全缓解。16例用雄激素皮质素等无效的慢性再障及2例再障—睡眠性血红蛋白尿症中有12例输2~6次骨髓,其中4例基本治愈,1例明显进步,1例进步而不需输血者。温氏也主要用非亲属骨髓(1例为同胞兄的)治疗9例急性白血病,有2例在术后3或6月复发,有1例存活370天并仍在缓解中。乌鲁木齐部队总医院也有3例急性白血病,术前用VOAP致血象下降及骨髓明显低下时植入骨髓,渡过感染而达到完全缓解。以上均说明骨髓移植,虽然尚未严格按照组织配伍等要求,已

获得一定效果,证实了陆氏⁽²⁾骨髓输入是对骨髓衰竭的一种较好的支持疗法。

国外在Seattle骨髓移植中心总结了154例晚期急性白血病对移植后疗效观察。很早就证明在动物实验中骨髓移植可使用全身致死量放疗的小鼠免于死亡,并认识到这是由于骨髓中的干细胞能重新繁殖所致。在应用于临床时,早期缺乏对组织配伍及移植—宿主反应(G.V.H.)的瞭解,因此基本上是失败的。近10年来由于改进组织配伍,抗菌素等控制感染,有了输白细胞或血小板的条件及较好的化疗药物等已使骨髓移植成为可行,并出现了长期存活(即治愈)的病例。如154例总结中即使应用同胞(兄弟姐妹)骨髓仍有2/3并发G.V.H.,其中20%属于致死性严重度。不论孪生性或同胞性移植,大约2/3病人将于2年内复发,但在观察2年以后,有1/3病例并无复发。不复发的病例可不用维持疗法并称为治愈。如表I

病名	供髓者	病例数	复发例数	存活情况		
				满一年以上	目前仍存活	最长存活期
急淋*	孪生性≡	15	8	8	5	85个月
	同胞性	52	21	16	9*	84月
急粒	孪生性§	14	8	4	3	67月
	同胞性	58	15	10	6	64月
慢粒急变者x	孪生性	5	3	2	1	20月
	同胞性	10	0	2	2	16月

*骨髓移植在75年10月
x骨髓移植在76年4月

≡包括2例淋巴肉瘤伴白血病患者
§包括1例红白血病转成急粒者
*其中2例复发后又治疗恢复者。

缓解率在孪生性约为40%而同胞性则稍低于前者(约为37%)，存活率在孪生性为8/34(23.5%)而同胞性为15/120(12.5%)。

由于本组病例均在一般化疗方案后仍无效时进行骨髓移植，说明本术又可提高12.5~23.5%治愈率，因此值得我们研究和学习。若有计划地配合中医及中药抗白血病研究当能获得更好效果。

骨髓移植的技术，这并不难。供髓者先用脊髓或全身麻醉，在无菌操作下做髂骨前、后棘多处穿刺。成人可得500~750毫升，约含 20×10^9 骨髓细胞，收集并存放于含肝素的组织培养液中，然后由静脉输入受者。常需10~20天后才开始起作用，并需数周后白细胞及血小板等达到正常水平。因此怀疑或存在感染时，即需及时输白细胞和血小板并用适当抗菌素。甚至白细胞已恢复较好时，或偶而感染时均需注意治疗，因为整个免疫系统的恢复需要数月或甚至达一年。

除孪生性移植外，G.V.H.R(移植宿主反应)均可发生，主要为皮肤、肝及胃肠道病变。即使为组织配伍的同胞性移植仍可有轻微皮肤病变~严重病变，甚至迅速导致死亡。这可能是由于在同胞子女中仍有某些次要抗原存在，其性质尚缺乏了解。因此约有2/3为不同程度的G.V.H.R，而其中约20%为严重致死者。

所有病人均在术前用 ^{60}Co 钴全身放疗1000拉特(Rads)。14个病人仅用此处理，其余均在术前3~4天加用环磷酰胺60mg/kg隔日注射一次。许多病人均已用过大量化疗。在同胞性移植时，还在术后第一天用甲胺喋呤 $15\text{mg}/\text{m}^2$ ，及第3、6、11天各用 $10\text{mg}/\text{m}^2$ ，而以后每周一次，到术后100天停止。孪生性移植不用甲胺喋呤，但许多病人用免疫疗法(包括输供者的淋巴细胞及自身杀灭的白血细胞。)所有这些病人虽然用过大量化疗及中枢神经系化疗均在术前复发。

图 I 成活率

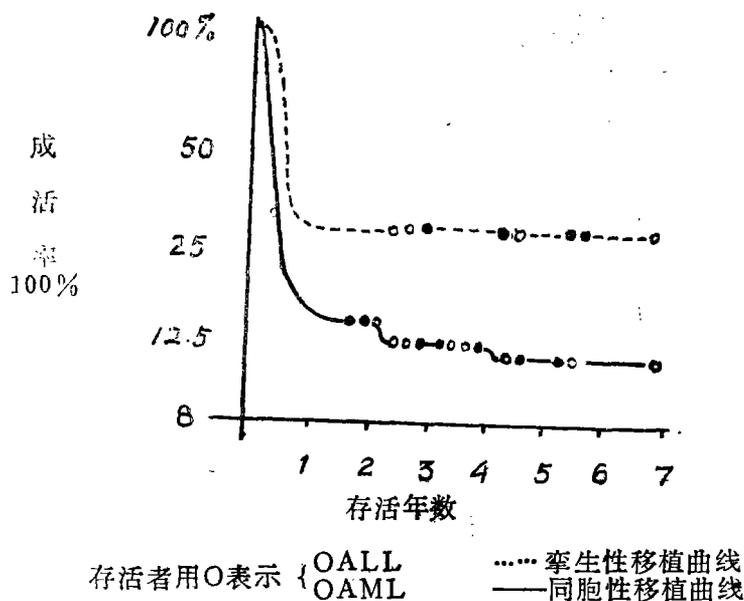
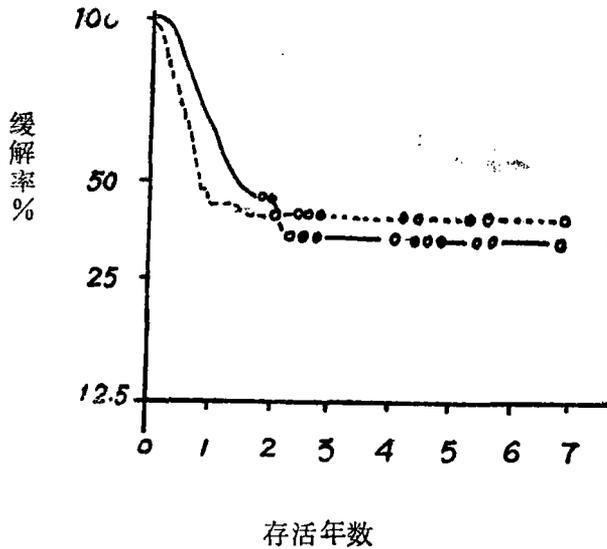


图 I 缓解率



从存活率的图中可见术后4个月中许多病人由于并发症、复发及GVHR很快失去联系。在4月~2年之间曲线下降主要是由于白血病复发,仅有1例在27个月后并发中枢神经白血病而在术后4年时死亡。从2~7年的存活率几乎为一平线,说明可称为治愈,特别值得一提的这些病例均未用维持疗法。在这组存活病例中,早期即能缓解及一般情况良好者指示予后良好。年轻病人比老年病人似有较好予后(仅有几个超过40岁者)。白血病类型似无区别。若晚期未能完全缓解者则多由于感染及出血等并发症致予后不良。

从缓解率图中在术后18个月中有不断下降。统计学上孪生性与同胞性移植并无区别,复发率也无区别。很可能疗效仅反映某些白血病细胞对化疗及放疗的敏感性以致有治愈、很快复发或持续白血病状态。本文未涉及白血病细胞的抗药性或抗放疗性,但这是值得进一步探讨的。这种抗药性是原来白血病细胞的特征,或仅在

化疗或放疗后获得的。在Seattle组头10个病人仅用放疗1000拉特中,4例急粒很快死亡,6例急淋中5例均在术后5~6月复发,仅有一例长期缓解。因此以后加大剂量环磷酰胺。43例用这种疗法后有14例复发而6例长期存活。其中31例在这种疗法前曾用其他抗白血病药物,11例复发而4例长期存活。该作者在上述疗法外,19例曾再加用B.C.N.U卡氮芥8—14mg/kg。另7例则加用连续5天滴入阿胞糖苷600mg/m²/天,仅有一例术后存活超过4月而于一年后复发。

其他探讨者如Santo及Graw曾用环磷酰胺45~50mg/kg,所有存活病人均复发。Graw又用B.A.C.T方案(Bis 2 chloroethyl-1-nitrourea、阿胞糖苷、环磷酰胺及6-硫胍 6-thioguanine) 10例均有较重付作用,仅有1例晚期急粒用维持化疗在术后存活5年。用6硫胍、阿胞糖苷、环磷酰胺及全身放疗者效果较Seattle组稍佳。用双甲基马利兰9例,2例早期

死于败血症或间质性肺炎，7例术后尚未复发，但观察较短，还不能作结论。

由于骨髓移植对已晚期复发的急性白血病有效，也可考虑用于较早期如缓解期病人。这时病人临床情况较好，白血病的危害较小，也有可能白血病细胞尚未耐药或抗放疗阶段。Seattle中心自1976年开始用于缓解期（急粒的第一次缓解期，急淋的第二次缓解期）。初步结果为：

病名	病人数	存活数	存活时间	复发数
急淋	17	9	3—15	5
急粒	11	6	3—18月	0

该组病人均能耐受，需要输白细胞及血小板者很少，住院日也明显降低。急淋中5/17复发，与过去经验相同，但术后术后白血病复发率（按类型、GVHD程度及缓解—复发期）

病人	手术类型	GVHD程度	病人数	复发数	术后一年复发数	Log-Rank univariate分析		Proportional Hazards multivariate分析	
						复发予计数	P值	相对复发率	
所有病人	{	挛生性	46	27	0.58	20		1.00	
		同胞性 0~I级	117	52	0.58	41		0.86	
		同胞性 II~IV级	79	12	0.33	30	0.0003	0.37	
急非淋性白血病病人	{	挛生性	22	12	0.55	8		1.00	
		同胞性 0~I级	50	14	0.44	13		0.62	
		同胞性 II~IV级	44	7	0.33	12	0.14	0.51	
急淋性白血病病人	{	挛生性	24	15	0.62	12		1.99	
		同胞性 0~I级	67	38	0.65	29		1.94	
		同胞性 II~IV级	35	5	0.31	17	0.002	0.53	
缓解期病人	{	挛生性	11	7	0.54	4		1.00	
		同胞性 0~I级	38	15	0.37	15		0.56	
		同胞性 II~IV级	18	3	0.27	6	0.21	0.31	
复发期病人	{	挛生性	33	19	0.60	16		2.32	
		同胞性 0~I级	76	37	0.72	24		2.69	
		同胞性 II~IV级	61	9	0.35	25	0.0002	0.89	

在实验中有肿瘤的田鼠用全身放疗或化疗后输入骨髓或淋巴细胞可作为适应性

无早期死亡者。急粒11例则无一例复发。这是很有意义的，但估计还需数年观察才能判明其意义。

总之，骨髓移植疗效显著，提高了存活率，挛生性移植约有90%可缓解，同胞性则仍有2/3并发G.V.H.R及间质性肺炎等。然而仍有不少病人可战胜这些病变而存活。值得我们学习并进一步钻研。

同胞性移植中GVHD的抗白血病作用。

Paul*等观察了白血病复发与GVHD的关系。其中46例为挛生性移植，117例为配伍的同胞性移植，但无或轻微GVHD者，79例则为GVHD II~IV级者（中度、严重度及慢性）。相对的复发率在有GVHD者比无GVHD者低2.5倍（P值为<0.01）。如下表：

术后白血病复发率（按类型、GVHD程度及缓解—复发期）

免疫疗法以进一步杀灭剩余的肿瘤细胞。Barneo & Loutit在1957年证明有遗传性

白血病的CBA老鼠不能用放疗而输入孳生性骨髓获得全愈，当输入同胞性骨髓则死于GVHD，但未见白血病迹象。Bortin报导有遗传性淋巴性白血病的AKR鼠中用H₂配伍的骨髓移植可产生G.V.H.D，而不配伍者则有组织抗白血病作用，然而组织配伍的或孳生性移植不产生G.V.H.D，也无抗白血病作用。全身放射及H₂同胞性移植则可防治AKR鼠的自发性白血病及S.J.L.鼠的网状细胞肉瘤。另一些报导则H₂不配伍的移植不一定对肿瘤抗原免疫作用。有自发性淋巴瘤的狗输入同胞性移植则很少有抗肿瘤作用，术后存活2~8年者也可能是术前化疗所致。在人类骨髓移植也可能有抗白血病作用，这可能与白血病特殊或相关抗原所致，或对白血病细胞上有细微的次要组织配伍不合所致。孳生性或同胞性移植均可有抗白血病作用，而由于细微的组织不合仅在同胞性移植中引起明显或亚临床的GVHD。

过去这种研究中，同胞性移植有许多其他原因的死亡而无成果，例如间质性肺炎。在本文初期100例同胞性移植中，平均存活时间在无G.V.H.D者为150天而GVHD II~IV级者仅82天。另外材料也说明虽有严重G.V.H.D者仍有不少复发病例，相反某些无GVHD者也可获得痊愈。

因为一般认为免疫疗法仅有相当弱的抗白血病作用而当白血病细胞最少时更有效，而本文观察的复发期比缓解期移植有较好效果是令人惊奇的。这可能解释是复发的可能性增加时，改进的机会也增多了，而缓解期复发率减少，则相对地也减

少了。虽然同胞性移植体GVHD II~IV级确有抗白血病作用，但这种结论尚有待证实，且是否还有另外因素存在尚有进一步研究的价值。

白血病治疗的目的是无病全愈，病人有严重GVHD者若仍将死于其他原因时则无价值。近来试验用加强营养、更多支持疗法及早期做骨髓移植后减少了GVHD的严重度而获得较好效果。资料证明这种减少GVHD的死亡率并不减少抗白血病作用，存活率以GVHD II+者比0~I级或孳生性移植明显增高。重复时是否仍然如此尚有待于证实。并且应该进一步研究如何发挥G.V.H.D.的最大抗白血病作用而尽可能设法减少其死亡率。

用自身骨髓治疗急性白血病复发：

Dicke及Zmnder在1979年已有报导。目前成人急性白血病虽然有完全缓解率的提高，并延长生存期，但大都均于诊断后2年内死于复发。急粒在第一次复发后的预后是可悲的，仅有30%达到第二次缓解，并延长时间很短，总生存期仅18周。急淋及未能定型白血病的第二次复发存活率同急粒。

这种复发可用大剂量化疗及放疗并加组织配伍的同胞性移植治疗，但作者也仅有30%病人可获得供髓者。在术后3月内有75%死亡（伴发感染、间质性肺炎及GVHD）。术后2年仅17%仍完全缓解。

作者采用病人自己缓解期骨髓，有些病例还用非连续性白蛋白分离法以尽可能排除白血病细胞而输入正常骨髓细胞。

表 I 骨髓移植的特点 (21例)

	平均	范围
缓解至储存间隔	12月	(2~15月)
储存至以后复发的间隔	9月	(0.5~16月)
储存时间	12月	(5~30月)
输入分层细胞数/公斤	0.96×10^8	$(0.068 \sim 2.3 \times 10^8)$
输入非分层细胞数/公斤	$3 \sim 10^8$	$(2.2 \sim 5 \times 10^8)$
植入的干细胞数	5×10^5	$(0 \sim 50 \times 10^5)$

表 II 血象恢复及反应 (最后追踪—78年底)

病号	诊断	细胞分层	移植成功	完全恢复	复发	存活	死亡原因
1	ALL	-	+	-	1 ⁺ 月	1月	白血病
2	ALL	+	+	+	2 ⁺ 月	2月	白血病
3	ALL	+	+	+	-	2.5月	假单胞菌感染
4	AML	+	+	-	-	17月	心肌中毒
5	AML	+	+	+	3 ⁺ 月	7月	白血病
6	ALL	+	+	+	14 ⁺ 月	14.5月	白血病
7	ALL	+	-	-	局部坏死	1月	心肌中毒及霉菌败血症
8	AML	+	+	-	局部坏死	28天	病毒血症
9	AUL	+	-	-	-	2月	CMV病毒病+再障
10	ALL	+	+	-	-	1月	成人呼吸困难综合症 (A.R.D.S)
11	AML	-	+	+	7 ⁺ 月	7.5月	白血病
12	AML	-	+	-	-	25天	A.R.D.S
13	AML	-	+	+	-	8 ⁺ 月	存活
14	AML	-	+	+	4 ⁺ 月	4月	白血病+CMs
15	ALL	-	+	-	-	12天	A.R.D.S
16	AML	-	+	+	2 ⁺ 月	7 ⁺ 月	存活
17	AUL	-	+	+	-	2月	CMV脑炎
18	AML	-	+	-	2 ⁺ 月	3月	白血病+败血症
19	AML	+	+	+	-	5 ⁺ 月	存活
20	AML	-	+	-	1.5 ⁺ 月	3月	白血病
21	AML	-	+	+	-	5 ⁺ 月	存活

表Ⅲ

11例达到完全缓解的血象恢复情况

	平 均	范 围
白细胞数/ml		
>500	21天	(15~35)天
>1000	28天	(17~80)天
>1500	42天	(21~60)天
血小板数/ml		
>20,000	22天	(20~80)天
>50,000	39天	(24~114)天
>100,000	55天	(30~65)天

第2例第19例未能达到白>1500及血小板>100,000/ml

表Ⅳ

诊断及预先治疗对骨髓移植的影响

	完 全 治 愈	完 全 治 愈 时 间 (月 数)
第一次缓解后移植		
AML 11例	7例	(各为2,3,4,5 ⁺ ,5 ⁺ ,7,8 ⁺ 月)
ALL+A.U.L 5例	4例	(各为2,2,2,14月)
第二次缓解后移植		
AML 1例	0例	
ALL+A.U.L 4例	0例	
第一次复发即做移植		
AML 9例	6例	(各为2,4,5 ⁺ ,5 ⁺ ,7,8月)
在第二线治疗后移植		
AML 3例	1例	(3月)
ALL+A.U.L 9例	4例	(各为2,2,2,14月)

AML急粒性白血病 ALL急淋性白血病
AUL急性未定型白血病

有些报导用大剂量化疗及病人自身的缓解期骨髓移植可使复发的急性白血病完全缓解。本文则在大剂量化疗及全身放疗后用自身骨髓移植治疗急粒的第一次复发及急淋或急性未定型白血病的第2~3次复发。本文是涉及多能干细胞长期冷藏的存活,化疗后骨髓潜能的移植,缓解骨髓

中的剩余白血病细胞及用白蛋白密度离心法去除剩余白血病细胞的可能性及发展最大化疗最小骨髓毒性等问题。

在液氮中骨髓储存可达30个月而估计也能保存化疗后骨髓移植的潜能。用盐酸乙基吗啡呱嗪(Pipeazinedione)全身放疗及自身移植后血液学恢复的标准为未

后三周的白细胞超过500/ml及血小板超过20,000/ml,这与Seattle组的骨髓移植成功标准相同。

第7及第9例的骨髓移植失败而不形成脾集落。一例在术后30天死于霉菌血症及不可逆的充血性心力衰竭,无骨髓及血象恢复;另一例死于术后56天,无血液学恢复及弥漫型巨病毒细胞性(Cytomegalovirus)病变。

非连续性白蛋白分层技术能分离正常及白血病细胞,白血病细胞比正常者轻,这证实了Moore的资料。用这种方法做了10例。这种分离能否减少复发率尚不明确,但病例少且细胞形态在化疗放疗后不清楚。然而血液学恢复不论是否用分离法是相同的。不可能分辨出正常与白血病细胞,由于白血病细胞也有不同密度。

本法中盐酸乙基吗啡呱嗪抗白血病有效,但骨髓有严重抑制,因此过去不用,但现在用后仅有轻度恶心、呕吐。乙基吗啡呱嗪与全身放疗应相隔5天,否则胃肠道反应严重。3例用放疗950~850拉特者产生急性呼吸困难综合症(A.R.D.S.)而死亡。为了减少放射中毒,曾减为750拉特,其中4/6获得完全缓解,而2例则白血病复发。本组中若移植用于早期,则10/14达到完全缓解。另10例由于药物积累所致骨髓潜能降低,一般状况弱而未达到完全缓解。总之本组对白血病复发者可获得约50%完全缓解,术后一般状况较好,并仅需平均26天即有血象恢复。因此是很有价值的。这种更早期治疗与一般化疗的疗效对比尚有待于进一步证实。

参 考 资 料

1. Cancer 42874, 1975.
2. Lancet i497, 1977.
3. Eng. J. Cancer Res. 374623, 1977.
4. Blood 49511, 1977.
5. Lancet i1197, 1977.
6. W. A. J. Cell Physiol, 7677, 1979.
7. Lancet i1050, 1977.
8. Exp. Hemat. 5101, 1977.
9. Blood 52232, 1978.