造血干细胞移植后带状疱疹发生率的分析

蒋祖军，肖浩文，庞妍，肖杨

摘要：目的 分析造血干细胞移植（HSCT）后带状疱疹（HZ）发生率及其对生存的影响。方法 对2003年1月至2010年12月在广州军区广州总医院血液科接受HSCT的96例患者发生HZ的情况进行回顾性分析。结果 7例患者发生了HZ，移植后1年的累计发生率为7.3%，中位发病时间为术后70(50～290)d,中位持续时间为15(7～180)d。不同的移植目的疾病（GVHD）严重程度、不同的GVHD治疗强度、是否进行规律的阿昔洛韦预防、HZ发生率存在差异。Kaplan-Meier生存分析显示HZ发生对移植后1年的生存率无影响（P=0.87）。结论HZ是HSCT后常见的并发症，严重的GVHD、多种免疫抑制剂联合使用及不进行有效地阿昔洛韦预防影响HZ的发生，移植后HZ的发生对患者移植后1年的生存率无影响。

关键词：带状疱疹；造血干细胞移植；发生率

中图分类号：R752.12 文献标志码：A 文章编号：1009-7708(2012)02-0088-04

The incidence of herpes zoster after hematopoietic stem cell transplantation

JIANG Zu-jun, XIAO Hao-en, PANG Yan, XIAO Yang. (Department of Hematology, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou, 510010, China)

Abstract: Objective To analyze the incidence of herpes zoster (HZ) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and its effect on 1-year survival. Methods The medical records of 96 patients undergoing HSCT in Department of Hematology of Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command during January 2003 and December 2010 were reviewed. Results HZ was identified in 7 of the 96 patients within 1 year after transplantation with a cumulative incidence of 7.3%. The median time to onset after HSCT was 70 (range 50-290) days and the median duration of HZ was 10 (range 7-180) days. The severity of graft versus host disease (GVHD), intensified treatment of GVHD and regular prevention with acyclovir were associated with the incidence of HZ. Kaplan-Meier survival analysis indicated that HZ had no effect on the 1-year survival of patients (P=0.87). Conclusions Post-HSCT HZ is a common complication. Severe GVHD, intensified treatment of GVHD and no regular prevention with acyclovir are associated with higher incidence of HZ, but 1-year survival of the patients is not affected by HZ.

Key words: herpes zoster; hematopoietic stem cell transplantation; incidence

带状疱疹（herpes zoster, HZ）由水痘-带状疱疹病毒感染引起，主要表现为皮肤出现成簇而不融合的粟粒至黄豆大小丘疹，继而变为水疱，疱液澄清，疱壁紧张，围以红晕，皮疹沿周神经分布，伴相应部位神经痛。部分患者疱疹后遗神经痛，可持续数月至数年。HZ在普通人群的发病率约为1.5%～3.0%。造血干细胞移植（HSCT）后的患者普遍免疫力低下，带状疱疹的发生率明显高于普通人群。我们对在科进行造血干细胞移植的96例血液病患者移植后发生HZ的情况进行总结分析。

材料与方法

一、病例选择
2003年1月—2010年1月在广州军区广州总医院血液科接受HSCT的患者96例，其中7例HSCT后发生HZ，发生率7.3%。患者临床特征见表1。中位随访时间为30个月，随访截止时间为2011年4月。

二、HZ的预防方案
造血重建后间断予低剂量阿昔洛韦（400 mg/d，分2次口服，每周服3 d，共4d，用至停用免疫抑制剂后6个月）预防。
表 1 患者临床特征

<table>
<thead>
<tr>
<th>Factor</th>
<th>Incidence of herpes zoster /%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Age</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>≥35</td>
<td>3/32 (9.4)</td>
</tr>
<tr>
<td>&lt;35</td>
<td>4/64 (6.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Sex</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Male</td>
<td>5/64 (7.8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Female</td>
<td>2/32 (6.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagnosis</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>AML/MDS</td>
<td>3/28 (10.7)</td>
</tr>
<tr>
<td>ALL</td>
<td>0/11 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>NHL</td>
<td>1/21 (4.8)</td>
</tr>
<tr>
<td>CML</td>
<td>1/15 (6.7)</td>
</tr>
<tr>
<td>MM</td>
<td>1/7 (14.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>SAA</td>
<td>1/7 (14.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>Others</td>
<td>0/7 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Donor type</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Allogeneic transplantation</td>
<td>5/64 (7.8)</td>
</tr>
<tr>
<td>HLA matched, unrelated</td>
<td>1/20 (5.0)</td>
</tr>
<tr>
<td>HLA mismatched, unrelated</td>
<td>0/4 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>HLA matched, related</td>
<td>4/31 (12.9)</td>
</tr>
<tr>
<td>HLA mismatched, related</td>
<td>0/9 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Autologous transplantation</td>
<td>2/32 (6.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>ATG</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Yes</td>
<td>3/37 (8.1)</td>
</tr>
<tr>
<td>No</td>
<td>4/59 (6.8)</td>
</tr>
<tr>
<td>GVHD (only for allogeneic transplantation)</td>
<td>3/9 (33.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>aGVHD (Overall grade ≥ 2)</td>
<td>1/14 (7.1)</td>
</tr>
<tr>
<td>cGVHD (Overall grade ≥ 3)</td>
<td>1/38 (2.6)</td>
</tr>
<tr>
<td>No</td>
<td>0/3 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>GVHD treatment (only for allogeneic transplantation)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>P/MP/methylprednisolone/ CsA / FK506</td>
<td>1/15 (6.7)</td>
</tr>
<tr>
<td>P/MP + CsA/FK506</td>
<td>1/40 (2.5)</td>
</tr>
<tr>
<td>P/MP + CsA/FK506 + MMF</td>
<td>2/3 (66.7)</td>
</tr>
<tr>
<td>P/MP + CsA/FK506 + MMF + ATG/basiliximab</td>
<td>1/6 (16.7)</td>
</tr>
<tr>
<td>Acyclovir prophylaxis regularly</td>
<td>1/49 (2.0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Yes</td>
<td>6/47 (12.8)</td>
</tr>
<tr>
<td>No</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

AML, acute myelogenous leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; ALL, acute lymphoblastic leukemia; NHL, non-Hodgkin lymphomas; CML, chronic myelogenous leukemia; MM, multiple myeloma; SAA, severe aplastic anemia; ATG, antithymocyte globulin; GVHD, graft versus host disease; aGVHD, acute graft versus host disease; cGVHD, chronic graft versus host disease; P, prednisone; MP, methylprednisolone; CsA, ciclosporin; FK506, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil.

三、HZ 的诊断与治疗

HZ 的诊断符合赵刚[2]《临床皮肤病学》HZ 的诊断标准。所有发生 HZ 的患者均予积极抗病毒治疗（阿昔洛韦 500 mg 静脉注射，每 8 小时 1 次，共 3 d，后改为阿昔洛韦 400 mg 口服，每 12 小时 1 次，至疱疹消失后继续使用 1 周停药），疱疹部位予依沙吖啶（雷夫奴尔）溶液外敷。

四、统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理，计数资料采用 $\chi^2$ 检验，估计生存率采用 Kaplan-Meier 生存分析，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一、HZ 的预防情况

96 例患者中有 49 例（51.5%）患者遵医嘱进行规律地阿昔洛韦预防，有 49 例的患者未能遵医嘱进行规律地预防。

二、HZ 的发病情况

中位随访时间为 30 个月（4～88 个月），96 例移植患者中共有 7 例发生 HZ，移植后 1 年的累积发生率为 7.3%。中位起病时间为移植后第 70 天（第 50～290 天），中位持续时间为 15 d（7～180 d）。发病的 7 例患者有 6 例未遵医嘱进行阿昔洛韦预防，1 例发生突破性感染。

三、HZ 发病率影响因素分析

$\chi^2$ 检验分析发现，不同的移植者抗宿主疾病 (GVHD) 严重程度、不同的 GVHD 治疗强度、是否按规定使用阿昔洛韦预防，HZ 的发生率不同，见表 2。

四、HZ 对移植后生存率的影响

Kaplan-Meier 生存分析显示 HZ 发生对移植后 1 年的生存率无影响 ($P=0.87$)，见图 1。

图 1 移植后生存比较

FIG. 1. Comparison of cumulative survival after transplantation

五、HZ 的治疗结果
7例HZ患者均接受抗病毒治疗，除1例发生H2后遗神经痛外，其余6例均2周内治愈。发生H2后遗神经痛的患者在疱疹消后继续间歇抗病毒及营养神经治疗，神经痛持续6个月后逐渐缓解。

表2 各危险因素与HZ发病的关系

<table>
<thead>
<tr>
<th>Factor</th>
<th>Variable</th>
<th>n</th>
<th>P value</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Age</td>
<td>≥35</td>
<td>3</td>
<td>0.88</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>&lt;35</td>
<td>4</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Sex</td>
<td>Male</td>
<td>5</td>
<td>0.78</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Female</td>
<td>2</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Diagnosis</td>
<td>AML/MDS</td>
<td>3</td>
<td>0.84</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>ALL</td>
<td>0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>NHL</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>CML</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>MM</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>SAA</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Others</td>
<td>0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Donor type</td>
<td>Allogeneic transplantation</td>
<td>5</td>
<td>0.78</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Autologous transplantation</td>
<td>2</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ATG</td>
<td>Yes</td>
<td>3</td>
<td>0.81</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>No</td>
<td>4</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GVHD grade</td>
<td>aGVHD (Overall grade&gt;II)</td>
<td>3</td>
<td>0.02</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>aGVHD (Overall grade≤II)</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>cGVHD</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>No</td>
<td>0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>GVHD treatment</td>
<td>One or two immunosuppressive agents</td>
<td>2</td>
<td>0.002</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Three or more immunosuppressive agents</td>
<td>3</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Acyclovir prophylaxis</td>
<td>Yes</td>
<td>1</td>
<td>0.04</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>No</td>
<td>6</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

AML: acute myelogenous leukemia; MDS: myelodysplastic syndrome; ALL: acute lymphoblastic leukemia; NHL: non-Hodgkin syndrome; CML: chronic myelogenous leukemia; MM: multiple myeloma; SAA: severe aplastic anemia; GVHD: graft versus host disease; aGVHD: acute graft versus host disease; cGVHD: chronic graft versus host disease.

讨论

HZ是由潜在在患者体内的水痘-带状疱疹病毒(VZV)再激活引起的。我们研究发现，HZ属HSCT后较常见的并发症之一。关于HSCT后HZ的发生率，我们的统计结果为7.3%，低于国外报道的20%～50%[5]，但远高于HZ在普通人群中的发病率，与实体器官移植后HZ的发生率(8.6%)相当[6]。HZ可表现为局限于皮肤的呈簇状分布的疱疹，也可弥漫分布，少部分病例可能发生内脏VZV感染，常见者如肠道感染，表现为剧烈腹痛，需与肠梗阻、肠道GVHD、肠道其他类型感染引起的腹痛相鉴别[7]。

与其他病毒感染一样，HSCT后HZ多发于机体免疫力较低，同时又没有进行有效预防的患者。发生2度以上急性GVHD的患者，大多会给予联合以上的免疫抑制治疗，GVHD虽得到控制，但机体免疫功能在移植后至少1年内都无法恢复正常，此时若没有进行有效的病毒感染预防，HZ的发生率将会明显增加。Kim等[8]分析了192例接受异基因HSCT的患者，发现HZ的1年和3年发生率分别为(19.3±3.3)%和(36.8±5.2)%。

预防性的使用抗病毒药物可减少移植后HZ的发生[9]。国外有研究发现，400mg/d与800mg/d预防HZ的效果无显著不同，认为阿昔洛韦预防HZ可能为疗程依赖性，而非剂量依赖性[10]。有大量研究比较了不同疗程预防性使用阿昔洛韦对HZ发生率的影响，研究纳入2635例异基因造血干细胞移植患者，其中932例阿昔洛韦在供者植入时停药，1117例在移植后1年停药，586例移植后1年仍然使用免疫抑制剂，阿昔洛韦疗程超过1年。结果显示预防性使用阿昔洛韦可以显著降低移植后HZ的发生率，且停药后并不会导致HZ发生率的升高。对于移植后1年仍然使用免疫抑制剂，阿昔洛韦疗程超过1年的患者，可进一步降低HZ的发生率，但仍有6.2%的患者在移植后第2年发生HZ感染，此类患者HZ的发生率并不低[11]。与国外研究结论相似，我们发现低剂量阿昔洛韦(400mg/d)即可预防HSCT后HZ的发生。日本有研究者采用超低剂量阿昔洛韦(200mg/d)预防至停用免疫抑制剂及移植后1年，结果显示长期超低剂量阿昔洛韦同样可以减少移植后HZ的发生，且可以预防除HZ后遗神经痛的其他HZ感染和并发症，如内脏疱疹病毒感染等[9]。更低剂量阿昔洛韦是否能同样有效地预防移植后HZ，有待于进一步研究。

与国内及欧洲小数移植中心不同的是，我们采用间断给药(3d/周)，同时推迟停药时间的方法，取得了与常规给药方法相同的疗效。日本有学者也进行类似研究，纳入40例接受异基因HSCT的患者，预防性使用伐昔洛韦(500mg/d，每周3d)至移植后1年，随访2年，HZ累计发生率为18.5%，发生中位时间247d(145～651d)，其中2例属突破性感

染，无内脏感染及其他严重并发症发生[11]。以上研究提示，间断给药在移植后 HZ 的预防中可能是可行的。


HZ 治愈后，少部分患者可能遗留 HZ 后遗神经痛 (post-therapeutic neuralgia, PHN)，我们发现 7 例 HZ 的患者中有 1 例出现了 PHN。经历 6 个月余的对症支持治疗后痊愈。国外有报道，118 例移植患者中 78 例发生 VZV 再激活，其中 27 例发生 PHN，发生率为 6.5%。另有报道 PHN 在异基因外周血 HSCT 中的发生率为 9.4%。无论是 HZ 还是 PHN 的发生率均较我们的研究偏高，可能与病例数及预防方案不同有关。该研究对 PHN 发生的危险因素进行了进一步分析，发现对于自体移植来讲，中老年是发生 PHN 的唯一危险因素，对于异基因移植来说，中老年、男性、含他克莫司的 GVHD 预防方案是发生 PHN 的危险因素[13]。

以上研究提示我们，移植后使用低剂量阿昔洛韦预防 VZV 感染是必要的，而且使用的疗程更长可能使患者受益，间断给药可能是一种可行的给药方式。由于随访时间相对较短，我们尚不能得出关于延长疗程是否可以降低早期 HZ 发生率的结论。

总之，HZ 是 HSCT 后常见的并发症，其发病与患者免疫功能低下密切相关，间断给予阿昔洛韦口服可以降低移植后 HZ 的发生率，且低剂量（阿昔洛韦 400 mg/d）即可达到预防的效果。至于阿昔洛韦每日给药是否优于间断给药，停用免疫抑制剂即可停药（多为半年左右）还是延长给药疗程，目前尚无明确结论，多中心更大规模的临床研究可能有助于得出更有价值的结论。

参考文献：