

浅  
谈

# 造血干细胞移植

金哈斯 编著

造血干细胞移植的概念及历史

造血干细胞移植分类

造血干细胞移植的过程

造血干细胞移植治疗的疾病

捐献造血干细胞



 科学技术文献出版社

# 浅谈造血干细胞移植

金哈斯 编著

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

**图书在版编目(CIP)数据**

浅谈造血干细胞移植/金哈斯编著.-北京:科学技术文献出版社,  
2006.8

ISBN 7-5023-5339-9

I. 浅… II. 金… III. 造血干细胞-移植术(医学) IV. R550.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 057557 号

- 出 版 者** 科学技术文献出版社  
**地 址** 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038  
**图书编务部电话** (010)58882909,(010)58882959(传真)  
**图书发行部电话** (010)68514009,(010)68514035(传真)  
**邮 购 部 电 话** (010)58882952  
**网 址** <http://www.stdph.com>  
E-mail: stdph@istic.ac.cn
- 策 划 编 辑** 张金水  
**责 任 编 辑** 张金水  
**责 任 校 对** 唐 炜  
**责 任 出 版** 王杰馨
- 发 行 者** 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销  
**印 刷 者** 北京高迪印刷有限公司  
**版 ( 印 ) 次** 2006 年 8 月第 1 版第 1 次印刷  
**开 本** 850×1168 32 开  
**字 数** 101 千  
**印 张** 4.375  
**印 数** 1~6000 册  
**定 价** 8.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。



科学技术文献出版社方位示意图

(京)新登字 130 号

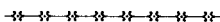
## 内 容 简 介

本书以深入浅出的方式介绍造血干细胞移植的概念、发展历史、分类、骨髓库、脐带血库、无菌层流病房、怎样捐献造血干细胞及其捐献的地方、对身体的影响、移植过程、移植并发症,以及造血干细胞移植治疗的疾病等。内容通俗易懂,可供非医学人员、造血干细胞捐献者、血液病患者及其家属阅读,也可供血液病医护人员参考。

---

科学技术文献出版社是国家科学技术部系统唯一一家中央级综合性科技出版机构,我们所有的努力都是为了使您增长知识和才干。

# 前 言



“造血干细胞移植”对很多人来说是比较陌生的词，但随着医学的发展，造血干细胞移植技术在医院得到广泛应用，现已成为治愈白血病、淋巴瘤等恶性血液病，免疫性疾病，代谢性疾病，遗传性疾病及实体瘤的有效手段。同时造血干细胞移植涉及每个公民义务献血，义务献造血干细胞。因此每个人都应该了解造血干细胞移植，掌握这方面的科普知识。

造血干细胞移植包括骨髓移植、外周血造血干细胞移植和脐带血移植。

人体大部分骨头的中央部分有空腔叫骨髓，骨髓内所含的物质叫骨髓。骨髓分红骨髓和黄骨髓，红骨髓中富含造血干细胞，具有造血功能。人体血液中的红细胞、血小板、淋巴细胞、粒细胞等都是由造血干细胞经过多次分化发育而成的。人体骨髓量与体重等因素相关，成年人骨髓量一般为3千克左右。造血干细胞是能自我更新、有较强分化发育和再生能力、可以产生各种类型血细胞的一类细胞。

骨髓移植是应用健康或基本健康的骨髓重建已被各种原因摧毁的骨髓或原已衰竭的骨髓，也就是说拿健康人的骨髓换下有病的骨髓。但这个换骨髓与换肾换肝不一样，换肾换肝是给贡献肝

或肾的人做手术取下肾或肝,再给病人做手术摘除病肝或病肾,把供者健康的肝或肾经过手术移植到病人身体内。换骨髓不用做手术,而是用超大剂量的化学药物和射线照射,彻底摧毁白血病或淋巴瘤等病人的骨髓,使它创造血细胞的能力等于零,然后输给其他人的健康骨髓,重建造血功能,这一过程叫做骨髓移植。提供骨髓的人叫供者,接受骨髓的人叫受者。供者的骨髓取的时候也不做手术,只作骨髓穿刺即可。即局部麻醉或硬膜外麻醉后用大孔针头注射器从髂后上棘与骨盆缘抽吸骨髓,某些病人也可从髂前上棘与胸骨获取。

骨髓移植时有麻醉和骨髓穿刺抽骨髓过程,对供者来说有一些痛苦和恐惧感。随着造血干细胞研究的进展,发现不仅骨髓,而且外周血、脐带血及胎肝中均有造血干细胞,但是含量较少,其数量不够供病人使用。生产粒细胞集落刺激因子并投入临床使用后,从外周血中可以获得大量的造血干细胞,从而发展为外周血造血干细胞移植。外周血造血干细胞移植对供者来说经过皮下注射几天粒细胞刺激因子,左右胳膊像输液一样,一个胳膊抽血,另一个回血,血液经过血细胞分离机,分离出100~200毫升的造血干细胞悬液即可,对供者无任何痛苦和恐惧感,因此得到广泛的应用。外周血干细胞移植供者不用做骨髓穿刺,容易被供者接受。受者的治疗过程与骨髓移植一样,用超大剂量的化学药物和射线照射,彻底摧毁病人骨髓,使它的创造血细胞的能力等于零,然后输供者的外周血造血干细胞,这一重建造血的过程叫做外周血造血干细胞移植。

脐带血移植是小儿出生时把母亲和胎儿连接的脐带中的血保存到脐带血库,如果该小儿患血液病,给予大剂量的放化疗后,再

输给此保存的脐带血。保存的脐带血也可以给其他的病人使用。

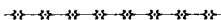
造血干细胞移植目前广泛应用于临床,不但能够治疗白血病、淋巴瘤,而且能够治疗各种癌症、免疫性疾病和遗传性疾病,给很多病人带来了重生的希望。但是由于人们对造血干细胞移植的认识不足,我国造血干细胞移植供者严重缺乏。中华骨髓库,截至2005年7月底,登记的志愿者29万多人,2000多位患者配型成功,280位志愿者为患者捐献造血干细胞;台湾慈济骨髓库,截至2005年3月底,登记的志愿者27多万人,并为近900人提供了造血干细胞。我国白血病发病率为2.76/10万,有近百万的恶性血液病患者。恶性肿瘤死亡率中,白血病居第6位(男性)和第8位(女性),在儿童及35岁以下成人中则居第1位。因此多少年幼或年轻的白血病患者,因找不到匹配的造血干细胞及时移植而夭折,令无数父母撕心裂肺,许多家庭从此蒙上难以抹去的阴影。因此,让人民大众了解造血干细胞移植、消除各种顾虑、献出爱心、贡献造血干细胞是很重要的,也是作者写此书的主要目的。

中国造血干细胞捐献者资料库管理中心(中华骨髓库)洪俊岭主任在百忙之中对本书部分章节提出宝贵意见,在此深表感谢。

限于作者的水平,书中缺点和错误在所难免,恳请读者提出批评和指正。



# 目 录



第一章 造血干细胞移植的概念及历史	(1)
* 造血干细胞移植的概念	(1)
* 造血干细胞移植的历史	(3)
第二章 造血干细胞移植分类	(8)
* 自体造血干细胞移植	(10)
* 异体造血干细胞移植	(11)
第三章 捐献造血干细胞	(14)
* 供者的寻找	(14)
* 组织配型	(15)
* 供者捐献造血干细胞的过程	(16)
* 骨髓库	(18)
* 捐献造血干细胞对供者身体的影响	(28)
* 脐带血库	(29)
* 脐带血移植	(33)
第四章 造血干细胞移植的过程	(39)
* 无菌层流病房	(39)
* 病人的准备	(41)
* 预处理	(41)
* 供者造血干细胞的输入	(43)
* 植入成功与失败	(43)

* 造血干细胞移植成功的标志 .....	(44)
<b>第五章 造血干细胞移植并发症 .....</b>	<b>(45)</b>
* 移植物抗宿主病 .....	(45)
* 间质性肺炎 .....	(47)
* 肝静脉闭塞病 .....	(48)
* 出血性膀胱炎 .....	(49)
* 感染及出血 .....	(49)
* 造血干细胞移植护理 .....	(50)
<b>第六章 造血干细胞移植治疗的疾病 .....</b>	<b>(53)</b>
* 急性白血病 .....	(53)
* 慢性粒细胞白血病 .....	(61)
* 恶性淋巴瘤 .....	(62)
* 再生障碍性贫血 .....	(65)
* 骨髓增生异常综合征 .....	(67)
* 多发性骨髓瘤 .....	(70)
* 急性放射病 .....	(73)
* 骨髓纤维化 .....	(77)
* 阵发性睡眠性血红蛋白尿 .....	(80)
* 自身免疫性疾病 .....	(83)
* 实体瘤 .....	(96)
* 先天性疾病或遗传性疾病 .....	(113)
<b>参考文献 .....</b>	<b>(125)</b>

# 第一章 造血干细胞移植的概念及历史

## 造血干细胞移植的概念



### \* 造血干细胞

血液系统由血液与造血器官组成。血液由血浆及悬浮其中的血细胞即红细胞、白细胞及血小板组成。造血干细胞是各种血细胞与免疫细胞的起源细胞,可以增殖分化成为各种淋巴细胞、红细胞、血小板及白细胞等。在胚胎时期,胎肝是主要的造血器官。出生后4周,骨髓成为主要造血器官。婴幼儿时期骨髓腔中充满红骨髓,大约5岁以后,长骨骨干的骨髓腔内出现黄骨髓,逐渐替代红骨髓,至成年人仅肱骨的上1/3和股骨的上1/3、颅骶骨、胸骨、肋骨、肩胛骨、脊柱及髌骨仍为红骨髓。红骨髓中富含造血干细胞。外周血中含少量的造血干细胞。脐带血、胎盘血中含有较多的造血干细胞。造血干细胞具有不断自我更新与多向分化增殖的能力。造血干细胞在体内形成造血干细胞池,其自我更新与多向分化之间保持动态平衡,因此造血干细胞数量是稳定的。造血干细胞数量不足引起血液系统的再生障碍。一旦造血干细胞受到致

病因素如放射线、化学药物、病毒、细菌等的作用形成损害时，造血系统就会发生严重的疾病。动物或人受到大剂量的放射线照射后出现骨髓衰竭症。

## ✧ 造血干细胞移植

造血干细胞移植包括骨髓移植、外周血造血干细胞移植和脐带血移植。

### 1. 骨髓移植

骨髓移植是应用健康或基本健康的骨髓重建已被各种原因摧毁的骨髓或原已衰竭的骨髓。也就是说用超大剂量的化学药物和放射照射，彻底摧毁白血病、淋巴瘤等病人的骨髓，使它创造血细胞的能力等于零，然后输入其他人的健康骨髓，重建造血的过程。

### 2. 外周血造血干细胞移植

外周血造血干细胞移植是应用健康或基本健康的外周血造血干细胞重建患者已被各种原因摧毁的骨髓或原已衰竭的骨髓。也就是说用超大剂量的化学药物和放射照射，彻底摧毁白血病、淋巴瘤等患者的骨髓，使它创造血细胞的能力等于零，然后输入其他健康人的外周血造血干细胞，重建造血的过程。

外周血造血干细胞移植因供者容易接受，目前在各移植中心移植病人当中占大部分。外周血干细胞移植的原理是这样的，人体造血在胚胎时期先是在卵黄囊，然后转移到肝脾，并逐渐过渡到骨髓；出生后，骨髓成为主要的造血组织。血细胞的生成经历一个比较长的细胞增殖、分化、成熟和释放的过程。血细胞的发育是连续的，由造血干细胞发育成为具有特定功能的终末细胞，即白细胞、红细胞和血小板。因此骨髓移植时，也就是重建骨髓时，造血干细胞必须达到一定的数量并植入成功，即供者的造血干细胞在受者体内生长发育，才能够保证骨髓移植成功。20世纪60年代初期，有人发现人的外周循环血液中也存在造血干细胞，其特点与

骨髓造血干细胞一样,也有增殖、分化能力。但在正常生理条件下数量很少,而且容易受多种因素的影响而起伏升降,变化很大,表现较强的机动性。因此使用药物可把循环血中的干细胞动员起来,达到一定数量后分离、移植。

### 3. 脐带血移植

脐血或称脐带血是婴儿娩出断脐后残留在脐带和胎盘血管内的血液。研究表明,脐血中含有较丰富的造血干细胞,由于其来源丰富,脐血可作为造血干细胞移植的又一重要来源。脐带血移植是小儿出生时把母亲和胎儿连接的脐带中的血液保存到脐带血库,如果该小儿患血液病,给予大剂量的放化疗后,再输给此保存的脐带血。保存的脐带血也可以给其他的病人使用。

## 造血干细胞移植的历史

---

骨髓移植研究迄今已有近 70 年的历史。早在 1937—1939 年 Schretenmeyer 及 Osgood 等医生首先将骨髓移植用于再生障碍性贫血的临床治疗。系统的研究开始于第二次世界大战后核反应事件。南斯拉夫核事件,美国新墨西哥州 Alamogordo 事件及 1945 年在日本广岛和长崎原子弹爆发。核事件受害者中出现了大量骨髓衰竭症的病人,骨髓不能够造血,病人出现贫血、出血及严重感染、高热,危及生命。当时的医生想到抽取少量健康人的骨髓,口服给这些病人,骨髓移植便代表着一种救援或补充治疗。但结果通常是令人失望的,大量的病人无助地死去。随后医务工作者们开始了大量的动物实验研究。

用致死量的伽马射线照射小鼠,小鼠死亡,若脾区(小鼠造血器官)给予遮掩,或者将其他小鼠脾脏或骨髓细胞在行伽马射线照射后输注时,小鼠得以生存。当骨髓细胞取自同系小鼠(在遗传上

完全相同)时,所需的细胞数量较少;但若细胞取自不同系小鼠(在遗传上不完全相同)骨髓时,所需的细胞数量很多。此外,在给予小鼠遗传上不相同的骨髓时,通常发生皮肤变化、毛发脱落、腹泻及肝功能异常。从这个实验,医生们从动物身上认识了骨髓移植和排斥反应。

人类骨髓移植的最初尝试开始于 1957 年,但几乎完全失败,仅有 1 例患者移植后出现短暂的存活。但此次尝试的成功之处在于,证实了大容量的骨髓液经过适当的抗凝和骨髓颗粒滤过处理后,进行静脉回输的安全性和可行性。1959 年 E. D. Thomas 和 Joseph Ferrebee 对 2 例难治性急性淋巴细胞白血病患者进行了骨髓移植,患儿均有同卵孪生供者(即有双胞胎兄弟姐妹),具备同基因移植条件。患儿经全身照射后,输入孪生兄弟姐妹的骨髓,临床经过顺利,2 周内血象恢复,4 周出院,表明输入骨髓能够恢复致死剂量辐射造成的骨髓造血功能障碍。可惜这 2 例患儿在移植后仅几个月内白血病复发,说明全身照射不足以杀灭白血病细胞。同年报道了同种异基因(不是同卵孪生兄弟,是亲兄弟的)骨髓输注治疗 1 例事故性放射线照射引起的放射病病人,重建造血。1963 年 Mathe 首次为 1 名患难治性白血病的青年男子进行了骨髓移植,获得成功,可惜该患者因排斥反应于移植术后 20 个月死亡。1964 年我国陆道培用同基因骨髓移植 1 例女性重型再生障碍性贫血获得成功,供髓者是正在孕期的孪生胞妹。20 世纪 60 年代骨髓移植成功率低的原因首先是移植的病人多属晚期垂危患者,临床情况差,往往输入的骨髓尚未成活,受者早已死亡;第二,对移植过程中出现的受体排斥移植物反应和移植物抗宿主认识不足;第三,对组织配型人类白细胞抗原(HLA)基因尚缺乏系统的认识,做不了配型;第四,免疫抑制剂及输血等支持治疗跟不上。据统计,在 1968 年以前全世界 384 例骨髓移植中,移植成功者仅占 89 例(23%),生存期短,多在 1~2 个月内死亡,仅个别病例存

活1年以上。此后,骨髓移植的临床应用曾一度处于停滞状态。

法国免疫学家 Jean Dausset 首次发现了人类移植抗原后,在肾移植等相关研究的推动下,免疫学得到空前的发展,免疫学家每年都发现新的人类白细胞抗原位点,并且人类白细胞抗原(HLA)配型技术应用在器官移植上,大大提高了骨髓移植的成功率及生存期。

1968年,Robert Good 及其同事对免疫缺陷的婴儿进行了HLA相合弟弟供者的异基因骨髓移植,获得成功,移植后婴儿获得免疫重建。1969年E. D. Thomas首次对1例急变期的慢性粒细胞白血病男子,以其HLA相合妹妹的骨髓为供者进行异基因骨髓移植获得长期生存。此后,骨髓移植在全世界得以广泛的开展。欧洲及美国给大量的白血病、淋巴瘤、再生障碍性贫血、免疫缺陷病患者进行了骨髓移植。1981年9月,我国成功地施行了国内第1例HLA相合同胞异基因骨髓移植并获长期的无病生存。从此我国各大城市医院的血液科,对不少的白血病患者作了骨髓移植。除移植例数逐渐增多以外,供者选择范围也从兄弟姐妹间相合向其他有血缘关系的亲属相合如父母,乃至无血缘者相合或部分相合发展。

异基因外周血造血干细胞移植早在20世纪80年代初已有个案报道,由于正常生理状态下,外周血造血干细胞的数量很少,不够病人使用,80年代后期发现使用化学药物和细胞因子可将骨髓中的造血干细胞动员至循环血中。1989年以后,发明并临床应用粒细胞刺激因子,从外周血中可获得数量较多的造血干细胞。同时,外周血细胞单采技术设备的更新改良,使外周血干细胞移植得以开发和应用。最初10年间,一直观察粒细胞刺激因子动员是否对健康供者造成不良影响,直至1995年日内瓦第一届异基因外周血干细胞移植学术研讨会上,确认了粒细胞刺激因子无论是临床还是实验研究均未出现对供者的长远毒副作用以后,粒细胞刺激

因子方得以常规应用于成人和儿童及正常供者的外周血造血干细胞动员。从此外周血干细胞移植迅猛发展,各地移植中心将其运用于大量的病人。我国 1995 年底首先作了异基因外周血造血干细胞移植,并获得成功。

因外周血造血干细胞移植比起骨髓移植来,具有采集方便、供者容易接受、造血恢复快等优点,因此得到了空前的发展,目前在各个移植中心移植病例中占很大的比例。

骨髓移植刚开始时在同卵孪生兄弟姐妹之间移植,病例数很少,很难广泛开展起来。能做 HLA 配型检查后,作了大量兄弟姐妹之间的造血干细胞移植。但随着造血干细胞移植技术的成熟及白血病病人的增多,尤其我国计划生育工作深入开展,独生子女增多,兄弟姐妹之间的移植远远满足不了需求,因此在逐渐开展了无血缘关系供者的造血干细胞移植的同时,各地建立了造血干细胞供者登记资料库(即骨髓库)。1973 年美国纽约市 Memorial Sloan-Kettering 癌症中心首先作了无血缘关系的骨髓移植,受者为 5 岁的严重免疫缺陷综合征病人,供者为通过血库寻找的丹麦人。受者多次接受了供者的骨髓,第 7 次输注后成功,血象恢复。

1986 年 7 月,美国授权建立国家骨髓供者登记处(NMDP),美国国家骨髓供者登记处包括 106 个供者中心和 57 个移植中心。到 2005 年 8 月为止 NMDP 已有 550 万志愿者,有 4 万份脐带血,成为世界上最大的骨髓库,NMDP 的网络遍布世界 30 多个国家,供者中心、移植中心和注册志愿者中心互相合作,平均每个月能够完成 160 例左右造血干细胞移植。

我国也于 1992 年经卫生部批准建立了“中国非血缘关系骨髓移植供者资料检索库”,简称“中华骨髓库”。建立骨髓库后开展了无血缘关系的造血干细胞移植。截至 2005 年 7 月底,全国建立了 30 个省级分库,可用于为患者服务的 HLA 分型资料 29 万多人份,共提供检索服务 6 000 多人次,2 000 多位患者配型成功,280



位志愿者为患者捐献了造血干细胞。

脐带血或胎盘中含有丰富的造血干细胞,可以代替骨髓或外周血造血干细胞。1989年 Gluckman 在世界上第1次为儿童范康尼贫血病人作了脐血移植,并获得成功。

脐血移植是将原本丢弃的脐血进行废物利用,经过采集、冷冻、配型后通过静脉输给白血病或恶性血液病患者,重建免疫功能和造血功能的治疗方法,是继骨髓移植、外周血造血干细胞移植后发展起来的又一根治血液病的移植技术。骨髓移植和外周血干细胞移植治疗血液系统恶性肿瘤、实体瘤和某些遗传性疾病已获得极大的成功,但这类移植要求供者与受体间人类白细胞抗原5~6个位点必须相合,而实际上,这种相合率很低,即使在同胞兄弟姐妹中也只有25%相合的可能性,在无血缘关系的人群中寻找相合者的几率仅有万分之一或十万分之一,因此给造血干细胞移植带来危机。相比之下,脐血不仅来源广泛,而且所含的免疫细胞尚未发育成熟,作为移植物其免疫原性低,诱发移植物抗宿主病的程度轻,即使白细胞抗原配型有0~3个位点不相合的脐血移植也相对安全得多。加之脐血的供者无须遭受痛苦,脐血容易采集,易于冻存,脐血库为实体库,查询手续简单,一旦白细胞抗原相合,就可立即取用。近年来,脐血移植的供者已从白细胞抗原相合的同胞供者过渡到白细胞抗原不相合的无关供者,移植的对象也由最初的低体重儿童过渡到高体重儿童。目前,世界各地已相继建立了许多脐血库。1993年,美国纽约血液中心建立了第一家脐血库。我国也于1996年起相继在北京、天津、广州、山东等地建立了脐血库。每个脐血库都存放很多的脐血,这对白血病或恶性血液病患者无疑是一大福音。单份脐血血量有限,造血干细胞数量有限,因此脐血移植目前主要用于儿童患者。