

主编 孟沛霖
刘本傲

胎肝造血细胞 输注与移植

上海科学出版社

胎肝造血细胞输注与移植

孟沛霖 刘本俶 主编

编写者(以姓氏笔划为序)

王筱慧 许月峨 刘本俶

余友渔 严 舫 孟沛霖

费瑞高 麦智广 顾定伟

上海科学技术出版社

胎肝造血细胞输注与移植

孟沛霖 刘本假 主编

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 江苏深水印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张: 5.5 字数: 117,000

1990年6月第1版 1990年6月第1次印刷

印数: 1—4,200

ISBN 7-5323-1890-7/R·528

定价: 2.80元

前 言

骨髓移植目前进展的主要障碍是移植物抗宿主病 (GVHD) 及 HLA 相配型的供髓来源受限。始于 50 年代末的胎肝造血功能的研究,近 10 余年有了很大进展,积累了大量研究资料,表明胎肝造血期造血细胞含量丰富,免疫活性细胞相对较低,可能成为造血干细胞移植较好的来源之一。本书是根据我院近几年在开展胎肝造血细胞输注与移植的实验观察和临床应用方面的一些体会,并结合国内外有关文献资料而编写的。期能促进这项研究工作的深入开展。内容阐述力求做到能传递有关最新信息,理论结合实际,图文并茂,简明易懂。但由于我们水平有限,不足或错误之处,希读者批评指正。

在本书编写出版过程中,得到领导和同志们多方面热情鼓励与支持,深表感谢。特别应提及的是我院顾问组的血液病专家许月峨教授,不仅热情倡导,并积极参加了编写本书的部分章节的工作,予晚辈莫大鞭策。

第二军医大学附属上海长海医院血液科编写组

1987 年 11 月 28 日

目 录

第一章 胚胎期造血	1
第一节 胚胎期造血的发生	1
第二节 造血细胞	25
第二章 胎肝造血细胞的保存	48
第一节 4℃保存	48
第二节 低温保存	48
第三章 胎肝细胞悬液输注	52
第一节 胎肝细胞悬液制备与输注术	52
第二节 胎肝细胞输注的临床应用	54
第四章 胎肝造血细胞移植	60
第一节 胎肝造血细胞移植的现状	60
第二节 胎肝造血细胞移植程序	62
第三节 胎肝造血细胞移植的预处理	64
第四节 胎肝造血细胞移植的适应证及疗效概况	73
第五节 移植过程中血液制品的应用	77
第六节 移植过程感染的防治	90
第七节 胎肝造血细胞移植的护理	110
第八节 移植中的静脉插管术	119
第九节 移植病人的营养和水、电解质代谢	126

第 十 节 胎肝造血细胞移植植活的证据及其检测	139
第十一节 移植后排斥反应	152
主要参考文献	160

第一章 胚胎期造血

第一节 胚胎期造血的发生

胚胎期各造血器官的造血干细胞都起源于卵黄囊血岛中造血干细胞。造血干细胞首先发生在胚外组织的卵黄囊，自妊娠第3周至第9周，就地造血，称为第一代造血，为期甚短。自妊娠第5周后，造血干细胞经血流播植至肝脏，使肝脏造血，称为第二代造血，直至妊娠第28周。胎肝内造血干细胞再经胚胎循环播植至胸腺、脾、淋巴结和骨髓引起骨髓造血，称为第三代造血。播至各器官的干细胞均为未分化的干细胞，一旦进入胎儿有关造血器官后，即在不同的微环境下向不同的细胞系列增殖与分化。胎肝的微环境主要诱导干细胞向红系细胞发育，淋巴结的微环境诱导其向淋巴系细胞发展，而骨髓的微环境则诱导干细胞向多系列血细胞发展。这些具有不同诱导作用的微环境统称为造血诱导微环境 (hemopoietic inductive micro-environment, HIM)。

胚胎期造血可分为胚外组织造血和胚体内器官造血两种。胚外组织造血又称卵黄囊造血；胚体内器官造血又可分为胚胎肝造血(包括胸腺、脾、淋巴结造血)和骨髓造血。

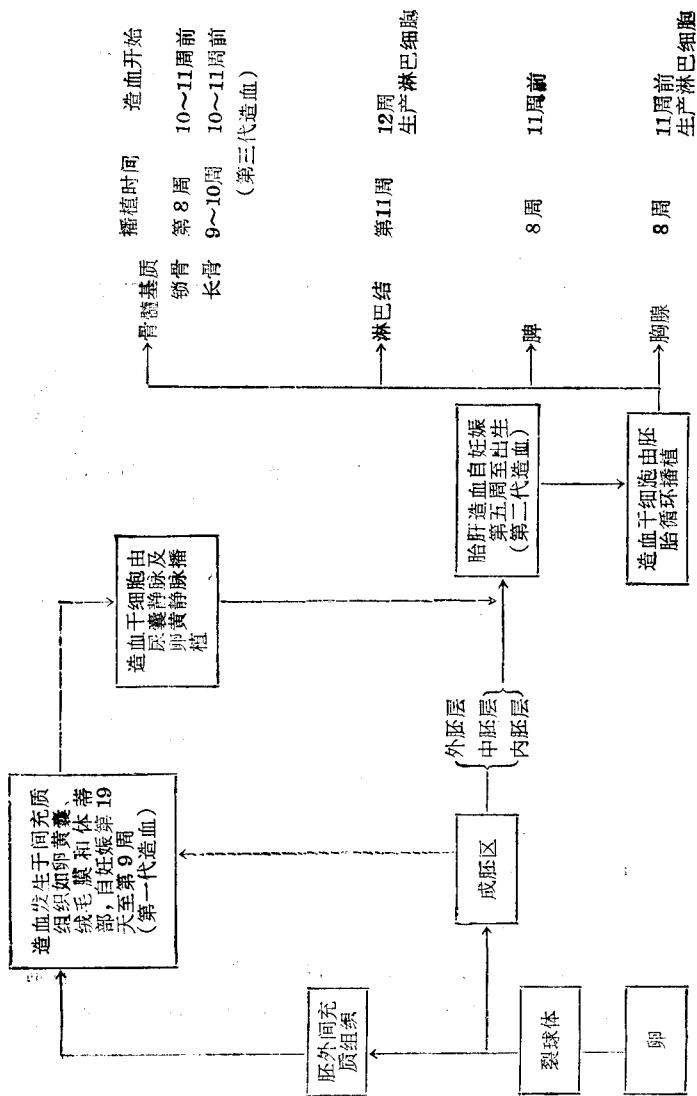
胚外组织造血 是指造血发生于胚体外的间充质(结缔组织)如卵黄囊、绒毛膜及体蒂部，始于妊娠第3周末，称为初级造血 (primitive hemopoiesis)，也就是第一代造血。因为

其造血干细胞是由胚外组织直接演变而来，所产生的红细胞称为初级幼红细胞(primitive erythroblast)，呈巨幼型具有特定的形态，其合成的血红蛋白称为胚胎期血红蛋白，包括HbGower I, Gower II, Portland。

胚体内器官造血 又称成人型造血 (definite hemopoiesis)，位于肝、脾、淋巴结及骨髓等处。胚胎肝造血在妊娠第4周，当卵黄囊循环与脐循环连接时，由卵黄囊引入原始肝窦开始，亦称初级幼红细胞性造血。待妊娠第5周末，造血干细胞由原始肝窦移入肝脏原基(hepatic anlage)，才建立了第二代造血，所产生的红细胞称为成人型幼红细胞(definitive erythroblast)，即第二代造血。骨髓造血始于妊娠第8~12周，造血干细胞乃由肝脏移入，称为第三代造血；血细胞产量随着骨髓腔的增长而增加。胎儿第5个月后骨髓造血功能甚为活跃，至第7个月几乎担负机体全部造血功能，并维持终生(图 I-2)。所以胚胎期造血可分为三期，即①卵黄囊造血期，②胎肝造血期和③骨髓造血期。尽管有这样的划分，但各造血期功能的建立是个相互连续、衔接、交替的过程，而不是截然分割的阶段如图 I-2, 3 所示。为阐明各期造血的过程，有必要了解各造血器官的发生、发育、组织结构及其形成的血细胞成份，兹就上述各项，作一扼要的复习。

一、卵黄囊造血期

卵黄囊造血属胚外组织造血，造血发生于卵黄囊、绒毛膜及体蒂部。妊娠第1周后受精细胞经多次分裂成为卵裂球，继而形成桑椹胚。再继续分裂、增殖，于妊娠第2周桑椹胚聚集了液体形成胚泡(图 I-4A-E)。胚泡分为三部分：①外侧细胞层称为细胞滋养层，后来发育成为胎盘；②另一端为一群大而不规则的内细胞群，称为成胚细胞区；③覆盖在内细胞群



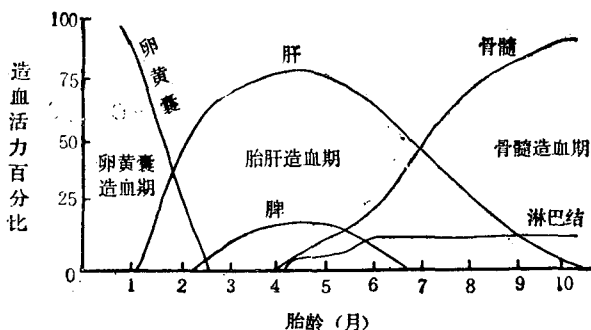


图 1-2 胚胎及胎儿各造血期主要造血部位(引自 Wintrobe MM, 1974)

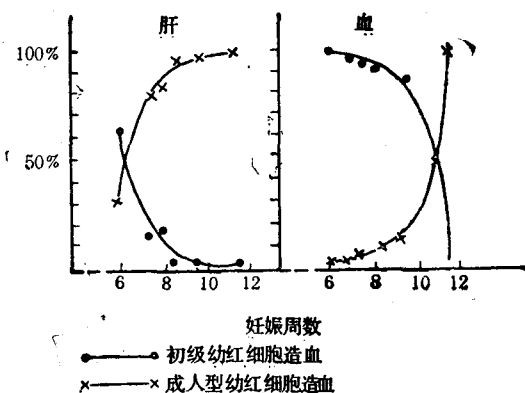


图 1-3 胎肝与胎儿血中初级及成人型幼红细胞造血的变迁
(引自 Kelemen E, 1979)

上的滋养层，称为极端滋养细胞。自妊娠第 2 周滋养层细胞就开始形成胚外间充质组织，其中部分胚外间充质细胞与滋养层细胞联合形成绒毛膜，其他间充质细胞则与羊膜及卵黄囊连接。绒毛膜是连接胚外组织和胎体的桥梁，并形成体蒂

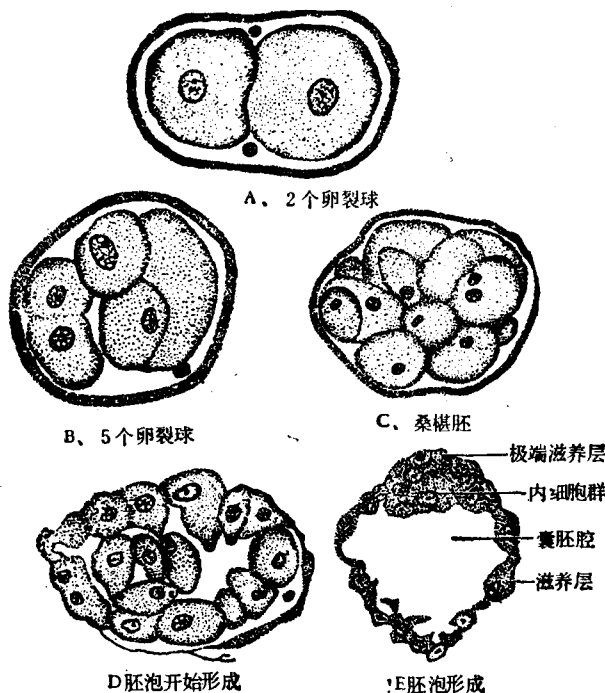
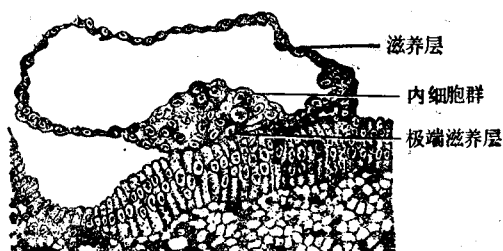


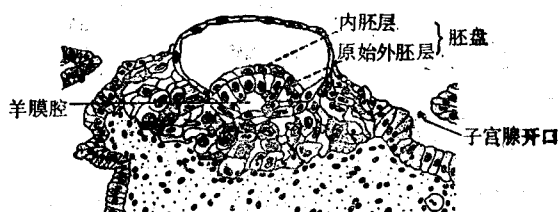
图 I-4(A-E) 卵裂及胚泡的形成

部。随着胎盘循环的建立和第一代造血细胞的出现，胚外组织随之逐渐消失(图 I-5A-D)。

卵黄囊内壁由规则的柱状细胞组成，外侧为来源于中胚层的扁平细胞，两层之间乃为间充质细胞及血窦。于妊娠第2~3周间充质中出现血岛(图 I-6A-B)。血岛的外侧细胞形成内皮细胞，以后发展成为血管。血岛内侧游离细胞演化为造血干细胞。血岛间所形成的血管网称为“绒毛-羊膜血管”，随后与胚胎循环相连。与此同时体蒂及绒毛壁的间充质



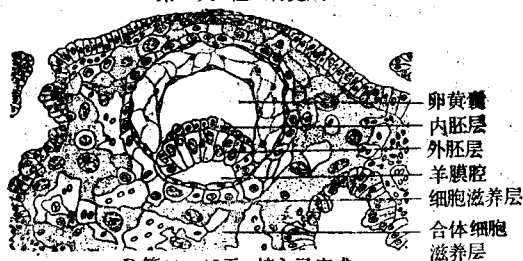
A 第7天 胚泡植入开始



B 第8天 正在植入



C 第10天 植入将完成



D 第11~12天 植入已完成

图 1-5A-D 胚泡的植入过程

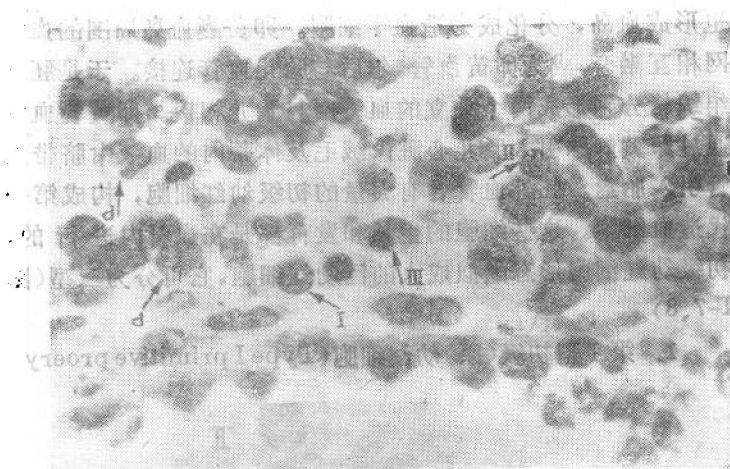


图 I-6A 胚龄 3~4 周的卵黄囊血岛

上侧为卵黄囊间皮上皮细胞层;左端为一堆脱落细胞;下侧为卵黄囊内胚层上皮细胞。两层之间为游离的造血细胞: P 为早期原始细胞, I、II、III 为 3 种形态的初级幼红细胞

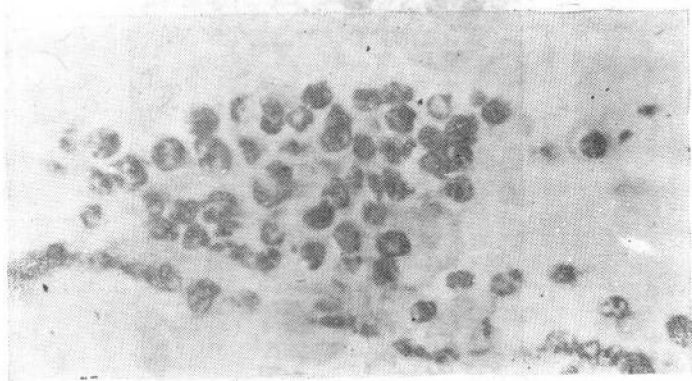


图 I-6B 胚龄 4~5 周的卵黄囊血岛

由未分化造血祖细胞(progenitor cell)组成的内胚层细胞丛向卵黄囊腔突出,这阶段的卵黄囊内尚未形成血管。(引自 Kelemen E, 1979)

也形成血岛，分化成为造血干细胞。卵黄囊血岛周围的血管网相互融合，成为卵黄血管，尔后与胎儿血管连接。于是胚外组织就分别形成两个独立的血管网与胎儿相接。卵黄囊血液通过卵黄静脉引入胎儿心脏；绒毛及体蒂内的血液由脐带血管引入胎盘。胚外血管含有大量的初级幼红细胞，构成第一代造血细胞。这些细胞的生长和发育都是在血管内进行的。初级幼红细胞形态酷似成人的巨幼红细胞，它可分为三型(图 I-7、8)。

1. 第 I 型初级(原)幼红细胞(Type I primitive proery-

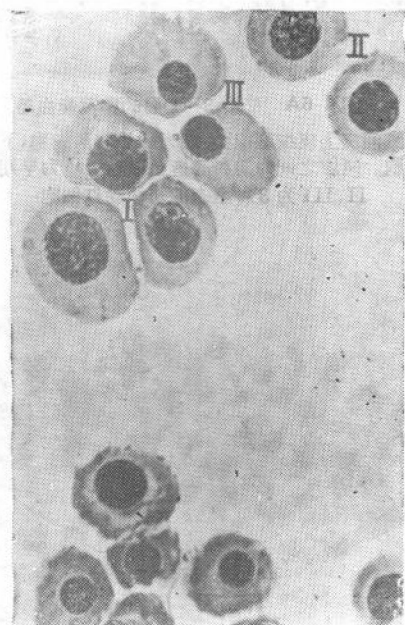


图 I-7 胎龄 7~8 周，胚胎血管内所含初级幼红细胞

I 型初级(原)幼红细胞;II 型初级(早)幼红细胞;III 型初级核固缩幼红细胞

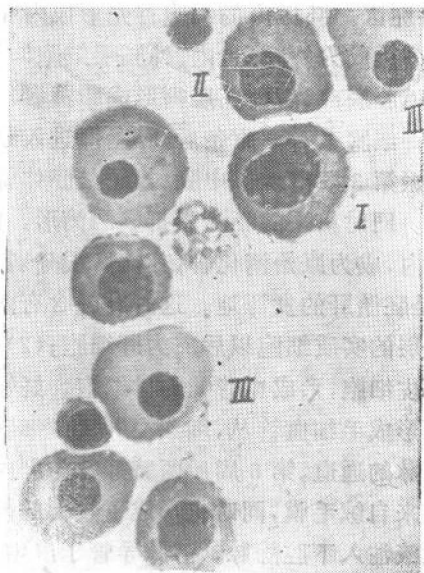


图 1-8 胎龄 7~8 周, 胎儿血液中所见初级幼红细胞
(引自 Kelemen E, 1979)

throbblast) 胞体较大约 $20\mu\text{m}$, 核大居中, 染色质细致, 胞浆极丰富, 为多染性。

2. 第 II 型初级(早)幼红细胞 (type II primitive erythroblast) 胞体较小, 核偏位, 核染色质较粗, 胞浆为正色素性。

3. 第 III 型初级核固缩幼红细胞 (type III primitive pyknotic erythroblast) 胞体大小不等, 核小偏位, 核染色质浓集, 并含有较多血红蛋白。

二、胎肝造血期

胎肝造血属胚体内器官造血, 也包括脾及淋巴结造血。

(一) 肝脏的发生 受精卵发展成为胚泡后, 其外侧衬细

胞形成空腔-胚区。胚区内的细胞首先形成内胚层，妊娠第2周内细胞群分化成为外胚层，内、外胚层细胞即称为胚盘：外胚层形成羊膜腔底部，而内胚层则形成卵黄囊顶部。当胚盘两胚层间形成一细胞索——原条后，胚胎即进入原肠形成期(图I-9)。当妊娠第3周出现了中胚层，于是胚体就含有内、中、外三个胚层。同时扁平的胚盘卷折成圆筒形，内胚层被卷入筒状的胚体内，成为原始消化管，其前后端分别称为前肠和后肠，前肠就是胚胎肝的发源地。这时肝脏含有两种细胞：(1)起源于内胚层的实质细胞以后成为肝细胞；(2)另一种为来自外胚层的内皮细胞，形成血管壁的衬细胞。妊娠第5周，前肠壁细胞群形成毛细血管丛，埋藏在肝实质细胞内；同时也阻断了卵黄静脉的通道。第6周后两脐静脉与肝内血窦网相连。脐静脉供血来自绒毛膜，同时也形成了较大的静脉导管，直接将脐静脉血液注入下腔静脉。静脉导管于出生后萎缩。

(二) 胎肝造血功能

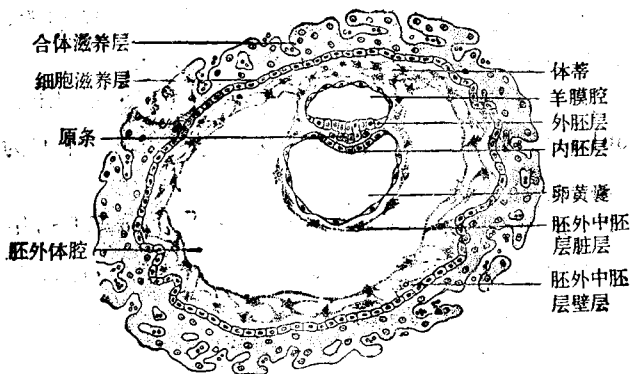


图 I-9 第15天胚盘尾端横切面
表示原条、胚外中胚层、胚外体腔等的出现

1. 造红细胞功能 妊娠第5周,胎肝含有由卵黄囊插入的初级幼红细胞,至第5周末肝细胞板间与血窦壁外侧建立了成人型幼红细胞造血,并逐渐替代初级幼红细胞造血。随着卵黄囊静脉消失,羊膜循环转为胎盘循环,建成了完整的胎儿循环,在妊娠11~16周胎肝造红细胞功能极为旺盛。自第7月后逐渐减少,出生时肝内只剩少数幼红细胞血岛。幼红细胞血岛中央为一巨噬细胞,其周围环绕着不同成熟阶段的成人型幼红细胞,这些幼红细胞从巨噬细胞中摄取必要的营养和促红素(EPO),是红系发育中一个重要的环节(图 I-10,11,12,13A-B,14)。

胎肝中第一代造血细胞于妊娠第5周时占肝细胞总数的10%,第7周已增至50%,第10周减至10%以下。自肝细胞

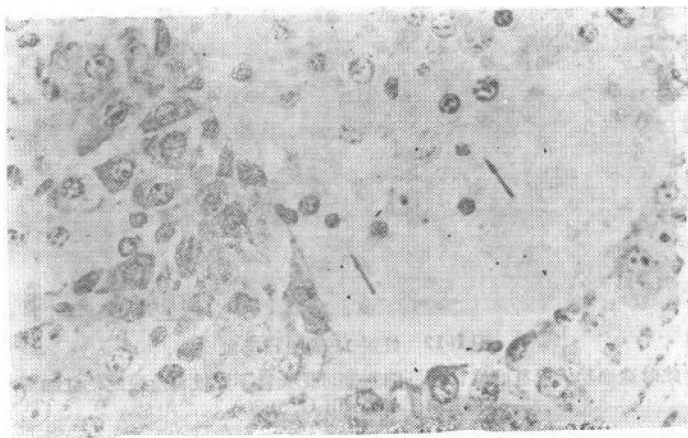


图 I-10 早期胎肝造血

妊娠第5周胎肝内见有一较大血管,含有巨型有核红细胞(↑)和不同发育阶段的初级幼红细胞。血管外周为核仁明确的肝细胞,此时肝细胞板间尚未见造血细胞