

造血干细胞移植 临床实践

◎ 赵 湜 王红祥 主编 ◎



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

造血干细胞移植临床实践

赵 湜 王红祥 主编

 科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

图书在版编目 (CIP) 数据

造血干细胞移植临床实践/赵湜,王红祥主编. -北京:
科学技术文献出版社, 2013. 2

ISBN 978 - 7 - 5023 - 7726 - 7

I. ①造… II. ①赵… ②王… III. 造血干细胞 -
干细胞移植 IV. ①R550. 5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 027773 号

造血干细胞移植临床实践

策划编辑: 丁坤善

责任编辑: 李蕊

责任校对: 张叫噪

责任出版: 张志平

出版者 科学技术文献出版社

地址 北京市复兴路 15 号 邮编 100038

编务部 (010) 58882938, 58882087 (传真)

发行部 (010) 58882868, 58882866 (传真)

邮购部 (010) 58882873

官方网址 <http://www.stdp.com.cn>

淘宝旗舰店 stbook.taobao.com

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 北京厚诚则铭数码有限公司

版次 2013 年 2 月第 1 版 2014 年 4 月第 2 次印刷

开本 787 × 1092 16 开

字数 328 千

印张 13.5

书号 ISBN 978 - 7 - 5023 - 7726 - 7

定价 48.00 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。

主编简介



赵滢，女，主任医师，教授，武汉大学医学院硕士研究生导师，旅美学者。现为华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院血液科、内分泌科主任。

担任中华医学会医学工程学会分会干细胞工程专业委员会委员，中国医师协会再生医学与细胞治疗临床应用工作委员会专家委员，中华医学会糖尿病分会糖尿病足与周围血管病学组成员，湖北血液学会常委，武汉市血液学会副主委，湖北省糖尿病学会副主委，湖北省内分泌学会常委，享受国务院政府特殊津贴。

在 SCI 收录期刊、中华系列及其他核心期刊发表论文 70 余篇。先后多次获省、部级科研基金资助。承担课题 25 项，主持研究的获奖课题 5 项，分别获武汉市科技进步一、二、三等奖，湖北省科技进步二等奖，湖北省卫生科技三等奖；与牛津大学 CTSU 合作完成临床试验研究 3 项。参编并担任副主编出版《主任医师查房丛书》、《内科诊疗要点》、《内分泌科疑难问题解析》3 部。

编委会

主 编 赵 滢 王红祥

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁 胜 王 利 毛 红 毛志锦

付阿丹 陈 莉 邵 菁 赵 娟

廖映红

序 / PREFACE

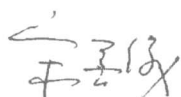
造血干细胞移植是一门发展迅猛的新兴学科，它的出现和日渐完善，为许多血液系统恶性疾病、遗传性疾病及代谢、免疫性疾病的治疗提供了新的手段，使一些不治之症变成了可治之症，为不少陷入绝境的患者带来了生命的又一春天。同时，移植医学的进步也促进了细胞生物学、免疫学、抗感染医学等相关学科的发展，为现代医学的进步作出了巨大贡献。

造血干细胞移植进展迅速，相关基础研究不断进步，这些进展需要及时加以汇集和总结。近年来，国内外相继出现了一些造血干细胞移植专著，对于及时传播推广造血干细胞新进展和新技术起到了良好的作用。

近二十年来，武汉市中心医院血液科的临床和科研工作者通过不懈的努力，在造血干细胞移植的研究方面取得了显著的成绩。在突破移植年龄限制、扩大适应证，以及减轻移植并发症等方面成绩卓著，成果丰硕，成为湖北武汉经审批合格的三家移植医院之一，其移植成功率已达到国内先进水平。

本书是国内又一本造血干细胞移植的专著，主要由武汉市中心医院血液科的临床和基础研究人员合力完成。本书从移植的基础理论到临床应用，较为全面的介绍了造血干细胞移植的理论和实践方面的进展；总结了自身的成功经验及值得今后借鉴的教训。作者中既有经验丰富的资深专家，又有不少近年来涌现的中青年优秀医师和研究人员。新一代学者的加入，以其对新知识新技术特有的敏锐和接收能力，为本书增添了新的时代气息。

希望本书能够与时俱进，定期更新，以便于及时反映造血干细胞移植学日新月异的进步与发展。



华中科技大学同济医学院血液科教授、博士生导师

前言 / FOREWORD

造血干细胞移植是治疗白血病、淋巴瘤、实体肿瘤和一些自身免疫性疾病的主要手段之一，对于某些疾病甚至是惟一可能治愈的方法。近年来，关于造血干细胞生物学研究进展迅速，造血干细胞来源的扩展、造血干细胞的扩增和保存、预处理方案的优化、多种免疫抑制剂的开发和组合、过继免疫等，使得造血干细胞移植范围不断拓展，安全性及有效性明显提高，使更多患者得益于此技术。

由于医学文献浩如烟海，广大临床工作者在繁忙的工作之余很难及时了解造血干细胞移植的最新动态，因此越来越多的临床工作者需要一本能及时反映这些最新进展，系统介绍现代造血干细胞移植理论和技术的参考书。在科学技术文献出版社的大力支持下，我科组织了相关人员根据多年的临床实践经验和实验室研究成果，编写了此书。

本书分为基础理论和临床技术两大部分，从造血干细胞的基础研究开始，紧密围绕临床造血干细胞移植的流程进行编写，力求方便参考，紧扣应用，体现技术进展。

本书几易其稿，反复校对，作者及编辑都付出了辛勤的努力。在此，对所有帮助本书出版的朋友们致以深深的谢意。

虽然编者希望本书能尽量反映该领域进展，但是因时间精力有限，科技发展迅速，难免有挂一漏万之处。盼各位同道和广大读者不吝赐教，以此使本书的内容更加完善，更能反映时代的脉动，更好地为广大医务工作者服务。

赵湜

目录/CONTENTS

第一章 总论	(1)
第一节 造血干细胞的生物学特点	(1)
第二节 造血干细胞移植理论基础	(5)
第三节 造血干细胞移植分类	(9)
第二章 移植免疫学	(13)
第一节 肿瘤免疫	(14)
第二节 移植排斥反应和移植物抗宿主反应	(17)
第三节 移植耐受	(20)
第四节 移植免疫学研究进展	(24)
第三章 移植前评估	(28)
第一节 供者评估	(28)
第二节 受者评估	(30)
第四章 HLA 配型	(34)
第五章 移植前需完成的工作	(42)
第一节 知情同意书	(42)
第二节 移植前检验项目	(43)
第三节 移植前表格的填写	(43)
第六章 自体造血干细胞移植	(47)
第一节 适应证	(47)
第二节 移植前准备及预处理方案	(47)
第三节 研究进展	(49)
第七章 异基因造血干细胞移植	(58)
第一节 适应证	(58)

第二节	预处理方案	(59)
第三节	移植及移植后处理	(61)
第四节	研究进展	(63)
第八章	非清髓性造血干细胞移植	(67)
第一节	概念	(67)
第二节	移植过程	(68)
第三节	问题与展望	(70)
第九章	脐带血造血干细胞移植	(72)
第一节	脐带血的生物学特性	(72)
第二节	脐血库和脐血保存	(73)
第三节	脐血造血干细胞移植	(74)
第四节	研究进展	(77)
第十章	造血干细胞移植合并感染	(82)
第一节	细菌感染	(82)
第二节	侵袭性真菌感染	(87)
第三节	巨细胞病毒感染	(90)
第十一章	移植物抗宿主病	(95)
第一节	急性移植物抗宿主病	(95)
第二节	慢性移植物抗宿主病	(103)
第十二章	其他并发症	(113)
第一节	肝静脉阻塞病	(113)
第二节	植入综合征	(114)
第三节	移植相关血栓性微血管病	(114)
第四节	肺部并发症	(115)
第五节	中枢神经系统并发症	(117)
第十三章	移植常用药物	(121)
第一节	预处理药物	(121)
第二节	免疫抑制药物	(125)
第三节	抗生素 (抗细菌、抗病毒、抗真菌)	(131)
第四节	其他药物	(137)

第十四章 血制品的输注	(142)
第一节 红细胞输注	(143)
第二节 粒细胞输注	(147)
第三节 血小板输注	(148)
第四节 特定供者血液成分输注	(152)
第五节 骨髓及外周血造血细胞输注	(158)
第十五章 移植支持治疗	(165)
第一节 全胃肠外营养	(165)
第二节 体液及电解质平衡	(167)
第三节 维生素与微量元素平衡	(171)
第十六章 移植护理	(173)
第一节 移植前护理	(173)
第二节 造血干细胞移植中期的护理	(175)
第三节 移植后护理	(179)
第十七章 移植后随访	(189)
第一节 随访内容	(189)
第二节 随访注意事项	(191)
第十八章 移植后复发的处理	(193)
第一节 移植后复发的原因及临床特点	(193)
第二节 淋巴瘤自体移植后复发的防治	(194)
第三节 急性白血病异基因干细胞移植后复发的治疗	(196)
第四节 慢性粒细胞白血病移植后复发的治疗	(198)
第十九章 造血干细胞移植在非血液系统疾病中的应用	(202)



第一章

总 论

干细胞是一类具有自我更新、高度增殖和多向分化潜能的细胞群体，存在于早期胚胎、骨髓、脐带、胎盘和部分成年人细胞中，通过分化能够产生某一组织的一种或多种特定的细胞群体。造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation, HSCT）是指将同种异体或自体的造血干细胞植入到受者体内，使其造血功能及免疫功能重建，达到治疗某些恶性或非恶性疾病的目的。HSCT 是白血病、淋巴瘤、实体肿瘤及一些自身免疫性疾病的主要手段之一，对于某些疾病是唯一可能的治愈方法。它是二十世纪最伟大的医学进展之一，开创该方法的美国医生多纳尔·托马斯因此荣获诺贝尔奖。

本章将分别讨论造血干细胞的生物学特点、HSCT 的历史及现状、HSCT 治疗血液系统疾病的作用机制。至于 HSCT 在其他领域的应用，部分属于组织工程学的范畴，在本书中仅作简单介绍。感兴趣的读者可自行参阅相关论著。

第一节 造血干细胞的生物学特点

造血干细胞（hematopoietic stem cell, HSC）是存在于造血组织中的一群原始造血细胞。造血干细胞的干，译自英文“stem”，意为“树”、“干”和“起源”，类似于一棵树干可以长出树杈、树叶，并开花和结果等。通俗地讲，HSC 是指尚未发育成熟的细胞，是所有造血细胞和免疫细胞的起源。因此是一种多功能干细胞，也是人体造血的始祖细胞。

造血干细胞有两个重要特征：其一，高度的自我更新或自我复制能力；其二，可分化成所有类型的血细胞。造血干细胞采用不对称的分裂方式：由一个细胞分裂为两个细胞，其中一个细胞仍然保持干细胞的一切生物特性，从而保持体内干细胞数量相对稳定，这就是干细胞自我更新；而另一个则进一步增殖分化为各类血细胞、前体细胞和成熟血细胞，释放到外周血中，发挥各自功能，直至衰老死亡，这一过程是不停地进行着的。

一、HSC 的起源及分化

（一）HSC 的起源

人类 HSC 首先出现于胚龄第 2~3 周的卵黄囊，在胚胎早期（第 2~3 月）迁至肝、脾，第 5 个月又从肝、脾迁至骨髓。在胚胎末期一直到出生后，骨髓成为 HSC 的主要来源。在



胚胎和迅速再生的骨髓中，造血干细胞多处于增殖周期之中；而在正常骨髓中，则多数处于静止期（ G_0 期），当机体需要时，其中一部分分化成熟，另一部分进行分化增殖，以维持造血干细胞的数量相对稳定。

随着胚胎的发育，HSC 进一步分化成不同血细胞系的定向干细胞。定向干细胞多数处于增殖周期之中，并进一步分化为各系统的血细胞系，如红细胞系、粒细胞系、单核-巨噬细胞系、巨核细胞系以及淋巴细胞系。由 HSC 分化出来的淋巴细胞有两个发育途径：一个受胸腺的作用，在胸腺素的催化下分化成熟为胸腺依赖性淋巴细胞，即 T 细胞；另一个则受腔上囊（鸟类）或类囊器官（哺乳动物）的影响，分化成熟为囊依赖性淋巴细胞或骨髓依赖性淋巴细胞，即 B 细胞。T、B 细胞分别介导机体的细胞免疫和体液免疫。如机体内造血干细胞缺陷，则可引起严重的免疫缺陷病。

（二）HSC 的分化

造血干细胞是各种血细胞（红细胞、白细胞、血小板等）的祖先细胞，具有良好的分化增殖能力。如果其分化发育过程出现异常，不能继续向下分化，则可发生各种类型的白血病。

1. 多能干细胞 多能干细胞是在 60 年代初，应用脾集落形成细胞定量法，首先在小鼠体内证明存在的。科学家们给经射线照射的小鼠输入同系鼠骨髓细胞，在 10~14 天后发现在脾内形成可见的结节。这些结节是由单一骨髓细胞发育分化而成的细胞集落，称之为脾集落形成单位（colony forming unit-spleen, CFU-S）。集落数与输入的细胞数成正比，可分化发育为红细胞、粒细胞及巨核细胞。在 70 年代后有学者应用鼠胎肝细胞体外培养法，证明具有 CFU-S 性质的干细胞可在体外培养成功，这是在研究干细胞方法学上的重大改进。

其后，有学者用小鼠骨髓细胞在甲基纤维素中加入促红细胞生成素（erythropoietin, EPO）及脾细胞培养上清，进行体外培养，可形成含有红细胞、巨核细胞以及巨噬细胞的集落，称为混合集落形成单位（CFU-Mix）。其后，多名学者证实人骨髓细胞亦存在 CFU-Mix 并培养成功。多能干细胞可进一步分化为定向髓系多能干细胞及淋巴系干细胞。

2. 定向祖细胞 定向祖细胞是一类具有向特定细胞系分化能力的干细胞，也称为祖细胞（progenitor）。如进行体内移植不能形成脾集落，但在一定造血刺激因子的存在下，可在体外培养并形成细胞集落，称为体外培养集落形成单位（colony forming unit-culture, CFU-C），因此它与多能干细胞不同。定向祖细胞包括可分化为红细胞的红系干细胞、可分化为粒细胞和单核细胞的粒-单核系干细胞及可分化为血小板的巨核干细胞。

（1）红系干细胞：应用骨髓细胞加甲基纤维素在大量 EPO 存在下，进行体外培养可产生大型红细胞集落，可含有 1000 个以上的细胞，形成如爆发火花样的集落，称此干细胞为爆式红细胞集落形成细胞（BFU-E）。如用小剂量 EPO 则产生小型集落，由 8~50 个细胞组成，称为红细胞系集落形成细胞（CFU-E）。BFU-E 是更早期的红系干细胞，而 CFU-E 则为较晚期的红系干细胞。

（2）粒-单核系干细胞：此系细胞在功能上与 BFU-E 或 CFU-E 属同级干细胞。应用软琼脂法将骨髓细胞进行体外培养，在集落刺激因子存在下，可产生粒细胞和单核细胞集落，称此集落形成细胞为体外培养集落形成细胞（colony forming unit-culture, CFU-C）。将 CFU-C



进行体内移植不能产生脾集落，所以它不具有 CFU-S 的特性，仅具有前驱粒细胞和前驱单核细胞的特征。

(3) 巨核干细胞：亦称巨核细胞集落形成细胞 (colony forming unit-megakaryocyte, CFU-M)。目前对它的研究尚不够深入，有待进一步阐明。

血细胞的成熟见下表 1-1。

表 1-1 血细胞的成熟

造血干细胞		定向祖细胞	成熟血细胞
	多能定向干细胞	红系干细胞	红细胞
	髓系干细胞	粒-单核系干细胞	粒细胞/单核细胞
	淋巴系干细胞	巨核干细胞	血小板
		前驱 T 细胞	T 细胞
		前驱 B 细胞	B 细胞

二、HSC 的分化调控

造血干细胞的分化过程中需要一系列的造血细胞生长因子的参与。

1. 造血正向调控的细胞因子 ①干细胞因子 (SCF)；②Flt-3 配体 (Flt 3 ligand, FL) 即 fam 样酪氨酸激酶受体 3 (FLT)；③集落刺激因子 (CSF)，是细胞因子中的一大类，有四种主要的类型：粒-单核细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、单核细胞集落刺激因子 (M-CSF)、巨核细胞集落刺激因子 (Meg-CSF)。还有多系集落刺激因子即白细胞介素 3 (IL-3)；④白细胞介素 (IL)；⑤红细胞生成素 (EPO)；⑥血小板生成素 (TPO)；⑦其他细胞因子：包括胰岛素样生长因子-1 和 2 (IGF-1、2)、肝细胞生长因子 (HGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF) 等。

2. 造血负向调控的细胞因子 抑制造血生长因子的称为负调节因子，包括：①转化生长因子- β (TGF- β)；②肿瘤坏死因子- α 、 β (TNF- α 、 β)；③白血病抑制因子 (LIF)；④干扰素 α 、 β 、 γ ；⑤趋化因子 (CK)。

三、HSC 形态特点

造血干细胞是一种嗜碱性独核细胞，其大小约为 $8 \mu\text{m}$ ，呈圆形，胞核为圆形或肾形，胞核较大，具有 2 个核仁，染色质细而分散，胞浆呈浅蓝色，且不含颗粒，在形态上与小淋巴细胞极为相似。但淋巴细胞体积较小，染色质浓染，核仁不明显且有细胞器，可与 HSC 相鉴别。

四、HSC 的表面标记

由于造血组织中造血干细胞在形态学方面无法与其他单核细胞区别，而且数量极少，这



为造血干细胞的分离纯化、功能分析和分化研究造成极大困难。随着单克隆抗体技术的进步，流式细胞仪（FACS）的应用，对小鼠和人造造血干细胞表面标志的研究取得了很大进展，为造血细胞的分离纯化及鉴定创造了有利条件。

1. Thy-1 与丝裂原（WGA） Visseer 等发现小鼠骨髓中造血干细胞对 WGA 有高亲和性。利用这一特性，应用 FACS 自骨髓中分离造血干细胞以及核系 Mac-1 等谱系抗原与 WGA 反应性相结合，即可自骨髓中 Lin^-/WGA 细胞群中分离造血干细胞，也获得良好结果。

也有学者发现正常小鼠骨髓细胞中，也能表达低密度 Thy-1 抗原（Thy-1）。如与上述标志组合，即自骨髓 $Thy-1^+ Lin^- WGA$ 细胞群中，分离造血干细胞，可用于对造血细胞的功能分析。

2. 干细胞抗原（stem cell antigen-1, Sca-1） 有学者制备一种抗原前 T 细胞杂交瘤的单克隆抗体，用这种单抗检出的抗原分子称为干细胞抗原-1（Sca-1）。其后有人自骨髓中 $Thy-1^{low}$ 、 Lin^- 、 $Sca-1^+$ 细胞群中，可分离纯化造血干细胞。

3. 原癌基因（c-kit） 最近证明造血干细胞与 c-kit 基因密切相关。c-kit 可编码一种穿膜酪氨酸激酶受体分子。应用单克隆抗体证明此分子可存在于造血干细胞膜上，其后证明它的配体分子是造血干细胞因子（stem cell factor, SCF）。它是信号传导分子，对造血干细胞的分化具有重要作用。

c-kit 分子可高频率表达于多能干细胞表面，但骨髓中 $c-kit^+$ 细胞可分化为各种血细胞，而胸腺中 $c-kit^+$ 细胞可分化为淋巴细胞，不能分化为髓系细胞，所以胸腺内 $c-kit^+$ 细胞，可能是淋巴样干细胞。

4. CD34 对人体造血干细胞表面标志的研究，是用单克隆抗体 CD34 证明的。CD34 单克隆抗体检测的抗原即为 CD34 分子。自骨髓细胞中应用 FACS 可分离纯化 $CD34^+$ 细胞群，如与造血因子共同体外培养可获得含有各种血细胞的混合集落，所以 $CD34^+$ 细胞为骨髓中造血干细胞，CD34 抗原可视为骨髓造血细胞标志之一。

五、骨髓造血微环境和干细胞龛

干细胞龛是一种微环境，微环境中的黏附分子与其配体、细胞因子、趋化因子及相应的受体发生重要的结合后能够控制干细胞的命运。在成人骨髓中，造血干细胞位于骨小梁的骨内膜，其中成骨细胞是保持造血干细胞自我更新状态或静止状态的关键成分，从而维持长期造血能力。决定造血干细胞静止状态或者周期性变化和分化的机制分为内源性和外源性两种。内源性的机制包括转录因子和之后的调节因子通过染色体重塑发挥作用。外源性机制是由基质和成骨细胞的环境介导的。趋化因子能够引导造血干细胞归巢至造血龛。造血干细胞能够通过黏附分子和龛内细胞直接接触，比如通过结合素和钙黏蛋白。膜结合的和局部分泌的细胞因子能够通过启动细胞的特定的信号通路决定造血干细胞的命运，最重要的例子有干细胞因子、flt3 配体、血管生成素、Notch 配体和 wnt 配体，它们并非孤立的，而是同时发挥作用。在体外这些细胞因子也能够使造血干细胞的数量扩增。最近研究表明，造血干细胞龛内存在外源性环境调控的证据包括激素调节，例如甲状旁腺激素，也受交感神经系统的影



响，它们均通过成骨细胞龕内分子介导信号发挥作用，也可以调节龕内的氧化状况。

六、造血干细胞归巢及动员

关于造血干细胞归巢、动员的生物学机制研究仍在不断进展。基质衍生因子-1 (Stromal Derived Factor-1, SDF-1, 也被称为 CXCL12) 和其受体 CXCR4 的相互作用很可能在造血干细胞归巢及动员过程中起核心作用。SDF-1 是骨髓间质细胞 (特别是成骨细胞、骨髓内皮) 表达的一种趋化因子, 循环的表达趋化因子 CXC 受体 4 (CXCR4) 的造血干细胞通过表达、分泌基质金属蛋白酶, 沿着其浓度梯度发生迁移, 最终通过黏附分子相互作用定居在造血龕。CXCR4 的表达被严格调节, 其受到细胞因子的刺激后会增加。CXCR4 和 SDF-1 两者的表达均受到 HIF-1 的调节, 氧张力减低能够促使内皮细胞 SDF-1 表达增加, 也就是说低氧是调节造血干细胞的一种关键的环境调节因素, 通过影响 HIF-1 的活性发挥调节作用。2010 年 12 月召开的第 52 届美国血液病学会 (ASH) 年会在美国奥兰多召开, ASH 年会最重要的奖项之一哈姆-威瑟曼 (Ham-Wasserman) 奖授予以色列威兹曼 (Weizmann) 研究所的拉皮多特 (T. Lapidot), 正是他重点研究了造血干细胞与祖细胞归巢与植入过程中的趋化因子 SDF-1 及其受体 CXCR4。

干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 是另外一种控制造血干细胞归巢的重要信号, 分泌的和膜结合的 SCF 能够增加 CXCR4 的表达。CD26 是一种细胞表面的多肽酶, 在 CD34⁺ 的脐带血细胞表达, 能够剪切 SDF-1 的 N 末端的二肽, 从而使 SDF-1 不能促使干细胞迁移。

稳定情况下, 外周血中存在稳定数量的低水平的循环造血干细胞。在炎症或化疗的情况下, 造血干细胞能够被动员至循环中。临床上, 环磷酰胺和/或粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 是最常用的动员造血干细胞或祖细胞至外周血的方法, 进一步采集后可用于自体或异基因造血干细胞移植。两种方法均促使骨髓中的中性粒细胞颗粒释放出蛋白酶, 最终使造血干细胞从干细胞龕中释放出来, 其动员的机制很可能和生理应激的机制相似。由于认识到 SDF-1/CXCR4 相互作用在造血干细胞归巢、造血龕中定居过程中的重要性, CXCR4 的一种小分子拮抗剂 AMD-3100 能够增加小鼠和人的祖细胞的数量, 显示了一定的临床应用前景。

第二节 造血干细胞移植理论基础

一、造血干细胞移植的历史

造血干细胞移植包括骨髓移植和外周血干细胞移植。其发展历史分述如下。

1. 骨髓移植 (BMT) 大致可以分为两个阶段:

(1) 早期的探索: 1895 年伦琴射线发现以来, 射线一般作为分次局部外照射治疗肿瘤, 骨髓输注也偶尔用于晚期肿瘤治疗。1945 年核武器的应用, 推动了实验性骨髓移植的研究。1949 年, 有学者发现屏蔽脾脏, 可使受致死照射剂量后的小鼠得以活存。1951 年发现输入同基因骨髓后, 可延长经致死照射剂量后小鼠和荷兰猪的存活期。而保护射线损伤的效应在

于供体造血细胞的输入和存活。此后又发现受异基因骨髓输注保护的小鼠，能在以后永久接受同一骨髓供者的皮肤移植。1956年开始用照射和骨髓移植治疗白血病小鼠。我国于1959年起也进行了多批动物试验，经射线照射的狗给予同种或自体骨髓移植能有效地延长实验动物的死亡时间。上述研究为今后骨髓移植领域的工作奠定了基础。

几个研究组接着进行继续探索，用超致死量化疗和放疗，继以骨髓移植来治疗白血病和其他骨髓疾病。1955年开始进行人的骨髓移植研究，1957年得出结论，认为进行异基因骨髓移植是很困难的，即使人输入大量骨髓后是安全的，但只有一例有暂时性植入。接着，有两个小儿患难治性急性淋巴细胞性白血病，并各有一同卵孪生供者，经超致死剂量全身照射和同基因骨髓输入后，血象恢复很快，临床经过顺利，表明输入骨髓可以保护致死剂量辐射损伤，可惜这两例患儿在几个月后白血病复发。

1962年我国同基因BMT治疗再生障碍性贫血成功。1963年外国科学家首次为一名患难治性白血病的青年男子进行Allo-BMT，用了6个患者亲属的骨髓，获得嵌入，可惜该患者以后因患今日称之为慢性移植物抗宿主病（cGVHD），20个月后死亡。学者们对60年代临床应用的情况进行了总结，认为移植成功率低，其原因在于：①移植的对象多为晚期垂危患者，临床情况差，往往植入的骨髓尚未存活，受者已死亡。近年来，在急性白血病（AL）的第一次缓解期（CRI），慢性粒细胞白血病（CML）的慢性期（CP）进行移植，扭转了这一局面；②对移植过程中出现的两类移植免疫亦即受者抗移植物反应（HVGR）和移植物抗宿主病（GVHD）的发病机制认识不足，诊断和治疗缺乏经验和手段，免疫抑制剂的使用过于保守，包括大剂量的全身照射（TBI）和化疗预处理等；③血液有形成分的有效分离在发展中，输新鲜血液、血小板等支持疗法跟不上；④对供者的选择，特别是组织相容性的认识不足。以上问题使骨髓移植的临床应用一度处于低潮。

（2）人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）相合供者的Allo-BMT：从上述啮齿类动物和狗的实验模型，提示成功的Allo-BMT在很大程度上取决于供受者之间的组织相容性相近程度。

1968年，有学者首先对一例患免疫缺陷的婴儿，进行了HLA相合同胞供者的Allo-BMT，获得免疫重建。1969年，美国科学家托马斯等首次对一例急变期的慢性髓细胞白血病男性进行allo-BMT获得成功，以其HLA相合妹妹骨髓为供体。此后陆续有HLA相合同胞供者进行Allo-BMT获得成功的经验。此后，BMT在全世界得以广泛开展。供受体间HLA相合也由同胞间相合同其他有血缘亲属相合、部分相合、乃至无血缘者（相合或部分相合）发展。

2. 外周血造血干细胞移植（peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT）长久以来，人们已经知道循环血液中存在造血干/祖细胞，这些细胞在受致死剂量照射者中，能在骨髓中增殖。国内外学者发现这些循环血液中的干细胞数在接受亚致死量化疗后会大量增加，当注入造血生长因子诸如粒细胞集落刺激因子（G-CSF）后也会大量增加。Allo-PBSCT始于1989年，早年研究中用的是硫酸葡聚糖作为动员剂。血细胞分离机的问世，使从血液中获得足量的经动员后的外周血造血干细胞成为可能。这样供者可以不必再往手术室通过全身麻醉下取得骨髓，易于为供者所接受。PBSCT开始主要用于自体移植，单独或与骨髓同



时输注, 在 1995 年以后, PBSCT 单独作为一种新的移植手段。Allo-PBSC 以其植入后粒细胞数和血小板数恢复较快, 因而所需支持疗法减少, 住院天数缩短而移植费用减少, 近年来有逐步替代骨髓移植之势。

3. 胎肝造血干细胞移植 (fetal liver hematopoietic cell transplantation, FLT) 人的造血活动在个体发育过程中, 经过胎盘卵黄囊造血期 (1~2 个月)、胎肝造血或 (2~6 个月)、骨髓造血期 (4 个月时开始) 等三个阶段。研究表明胎肝造血干细胞具有增殖和分化功能, 在 4~5 个月胎龄的胎肝中, CFU-GM 的总量和产率达到最高峰 [为 $(3\sim6) \times 10^6$ CFU-GM], 可以满足造血干细胞移植的要求 (2.7×10^6 CFU-GM), 而且因 T 细胞含量低 ($< 2\%$), 胎儿期造血细胞的表面抗原比较弱, 不会发生严重的 GVHD。因而被认为是一个重要的造血干细胞来源。

将胎肝造血干细胞植入成年受体的造血组织前, 存在两个屏障, 一是个体发育屏障: 因为原先处于胎儿肝脏中的造血干细胞, 随着个体的发育, 其性质和功能如细胞密度逐渐增大, 细胞体积逐渐变小, 细胞密度与体积的不均一性不断增高, 趋于与骨髓造血干细胞的性质相接近, 此外细胞分化能力以及对辐射敏感性也不同于骨髓细胞, 将胎肝细胞骤然移植到成人骨髓组织内, 加上造血微环境的骤然改变而不能适应, 不利于造血组织的增殖、分化和成熟, 影响长期植活; 二是组织不相容性屏障: 和前述两种造血干细胞移植相同, 人的胎肝造血干细胞移植属于无关供者移植, 易于发生排斥反应, 不利于长期植活。

4. 脐带血干细胞移植 (cord blood stem cell transplantation, CBSCT) 1988 年 10 月法国率先应用 HLA 相合的同胞脐带血造血干细胞进行移植, 治疗 1 例 Fanconi 贫血患者获得成功。此后又陆续对另外几例 Fanconi 贫血及其他疾病患儿进行 CBSCT, 绝大部分获得成功。1993 年, 美国纽约血液中心在世界上建立了第一个由联邦政府资助的脐带血库。据不完全统计, 截止 1998 年底世界各国已成功地对 150~1000 多例患者进行了脐带血造血干细胞移植, 既包括 HLA 相合的同胞和无关供者, 也包括一些多个位点不合的同胞和无关供者间的移植。国内真正意义上的 CBSCT 是在近几年才开始, 主要是同胞脐带血为来源的儿童病例。

5. 纯化的 CD34⁺ 细胞移植 近年来, BMT 已越来越多地为 PBSCT 所代替。然而 GVHD 仍是移植相关死亡 (transplantation related mortality, TRM) 中的主要问题。1989 年报道 CD34⁺ 细胞体外纯化富集这一简单而有效的技术后, 很快即应用于经动员处理后的外周血细胞, 证明在纯化富集 CD34⁺ 细胞的同时可有效地去除 T 细胞。与以往单抗加补体的 T 细胞去除 (TCD) 法比较, 近年来用于临床的免疫亲和磁珠选择性分离 CD34⁺ 细胞时, 对造血细胞损伤小, 去除 T 细胞效率高, 可达 3 个对数级但仍保留一定的移植物抗白血病 (GVL) 作用所需的 T 细胞数。目前的研究结果显示, CD34⁺ 细胞移植可迅速诱导稳定造血重建并显著降低急、慢性 GVHD 发生率和严重程度。

6. 非清髓性干细胞移植 (non-ablative stem cell transplantation, NSCT) Allo-BMT 和 Allo-PBSCT 的主要致死原因除 GVHD 外, 大剂量全身照射 (TBI) 和强烈化疗引起的死亡也不容忽视。它们可诱导受体免疫耐受, 最大限度地杀灭受体肿瘤细胞或造血组织, 以便造血干细胞植入, 但不可避免地带来预处理的甚至致死性的毒副反应以及年龄限制 (即不适用年龄较大的患者)。NSCT 对传统的 Allo-BMT 引致肿瘤清除的观念发起挑战, 不是靠大剂量