



主 编 陈幸华 孔佩艳 张 曦

HLA不全相合 造血干细胞移植

HLA Mismatched
Hematopoietic Stem
Cell Transplantation



国家一级出版社
全国百佳图书出版单位

西南师范大学出版社
XINAN SHIFAN DAXUE CHUBANSHE

1000000

1000000

1000000

主 编 陈幸华 孔佩艳 张 曦

HLA不全相合 造血干细胞移植



HLA Mismatched Hematopoietic Stem
Cell Transplantation



国家一级出版社
全国百佳图书出版单位

西南师范大学出版社
XINAN SHIFAN DAXUE CHUBANSHE

图书在版编目(CIP)数据

HLA 不全相合造血干细胞移植/陈幸华,孔佩艳,张曦主编. —重庆:西南师范大学出版社,2011.12

ISBN 978-7-5621-5628-4

I. ①H… II. ①陈… ②孔… ③张… III. ①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(2011)第 252883 号

HLA 不全相合造血干细胞移植

主 编 陈幸华 孔佩艳 张 曦

责任编辑:杨光明 杜珍辉 尹清强

责任校对:王莉娟 杨炜蓉

封面设计:王 煤

版式设计:梅木子

出版发行:西南师范大学出版社

(重庆·北碚 邮编 400715)

网 址: www.xscbs.com

印 刷:重庆市蜀之星包装彩印有限责任公司

开 本:889mm×1194mm 1/16

印 张:28

字 数:800 千字

版 次:2012 年 3 月 第 1 版

印 次:2012 年 3 月 第 1 次印刷

书 号:ISBN 978-7-5621-5628-4

定 价:198.00 元



前言

异基因造血干细胞移植是迄今被公认的治疗恶性血液病最有效的手段之一,也是治疗重型再生障碍性贫血、地中海贫血等非恶性血液疾病有效可靠的方法,人类白细胞抗原(HLA)相合的亲缘相关或无亲缘相关供者是异基因造血干细胞移植最合适的供者。然而,仅有25%~30%的患者能找到HLA相合的亲缘供者;在无亲缘关系人群中找到HLA相合供者的概率是1/50000~1/100000,甚至更低,且其寻找过程耗时较长而应用受限;在我国,随着单子女家庭数的日益增加,约70%~80%的患者因不能寻找到HLA相合的供者而失去造血干细胞移植治疗的机会。

如果供受者之间HLA位点不合数不超过一半,则称为HLA不全相合造血干细胞移植。在目前开展A、B、DR位点配型的异基因造血干细胞移植中,相合的等位基因的位点数可以是1个,也可以是2个或2个以上。HLA不全相合的供者(亲缘或非亲缘)来源广,如果能跨越HLA屏障,成功进行HLA不全相合造血干细胞移植,将使更多的患者获得生的希望。近年来随着HLA配型技术的进展,预处理方案的优化,新的免疫抑制药物的研发和生物治疗的开展等,使得HLA不全相合造血干细胞移植范围不断拓宽,其安全性和有效性进一步提高。HLA不全相合造血干细胞移植具有以下优点:需要移植的患者可以很快找到合适的供者;可根据年龄、疾病状态和供受者之间存在的诸多不利影响因素中选择最佳的供者;可有效控制细胞采集和移植物组成成分;因移植物具有抗白血病效应,使HLA不全相合造血干细胞移植后的疾病复发率降低;为满足移植后需要,可方便进行供者来源的细胞治疗。但是,HLA不全相合造血干细胞移植随着不相合位点数的增多,植入失败率高、造血重建慢、宿主抗移植物反应和移植物抗宿主病重、免疫重建迟、致死性感染发生率及移植相关死亡率高等诸多障碍,移植难度增加。

本书是目前国内第一部关于不全相合造血干细胞移植的专著。全书主要由总论和各论两大部分组成。总论分基础篇和治疗篇,阐述了HLA不全相合造血干细胞移植的基本概念、生物学基础、移植的具体技术等,并结合本单位与造血干细胞移植关系密切的造血微环境方面的研究进展进行了较为系统的介绍。各论部分,介绍了HLA不全相合造血干细胞移植在血液系统恶性肿瘤和其他类疾病中的应用。本书所涉及

的各种新知识、新概念以及对于各种疾病的移植方案,都是本书编委们不断探索、艰苦实践的成果,旨在为血液学临床医师、实验研究人员、研究生和大专院校师生提供有益的参考。

本书的全部内容由多位长期从事造血干细胞移植的临床专家和研究人员参加编写。该书的主编单位第三军医大学新桥医院血液科系中国人民解放军血液病中心重庆市医学重点学科,重庆市学术技术带头人单位,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会副主任委员单位,重庆市血液病专业委员会主任委员单位,中国造血干细胞捐献者资料库重庆市分库干细胞移植中心,重庆市造血干细胞移植、采集资质牵头单位,中华(两岸三地)造血干细胞移植合作组组长单位。该学科形成了以“造血细胞新来源探索及其移植重建血液肿瘤造血与免疫功能”的研究方向,近5年来获得国家自然科学基金及省部级科研资助课题20余项,发表CSCD论文300余篇、国外SCI论著30余篇,主编及副主编专著8部。《造血干细胞移植与重建造血功能的系列研究》于2010年获重庆市科技进步一等奖1项,获军队和省部级科技进步二等奖3项,医疗成果奖3项,优秀教学成果奖2项。主编单位亦为博士后流动站、博硕士学位授予点,已招收培养博士后2名,博士生17人,硕士生31人。

由于造血干细胞移植领域学科交叉性强,技术更新快,文中内容仅为编者个人的经验和意见,难免出现片面或不足之处,望各位同道和读者不吝赐教。

第三军医大学新桥医院血液科
中国人民解放军血液病中心
陈幸华 孔佩艳 张曦



陈幸华

第三军医大学新桥医院血液科主任,主任医师,教授,博士生导师。

1983年毕业于第四军医大学医疗系本科,1996年获第三军医大学实验血液学博士学位。重庆市学术技术带头人,全军血液病中心和中华骨髓库重庆造血干细胞移植中心主任,中国抗癌协会血液肿瘤专委会副主任委员,重庆市医学会血液病学专业委员会主任委员,中国人民解放军医学科学技术委员会血液学专业委员会副主任委员,中华医学会血液学分会委员,中国医师协会血液科医师分会委员会委员,中华(两岸三地)造血干细胞移植合作组组长,重庆市中西医结合学会常务理事,重庆市中西医结合学会血液专委会主任委员。担任《中华实用医药杂志》常务编委,《中华医学杂志》、《中华血液学杂志》等9种杂志编委。

主持国家自然科学基金项目5项,重庆市自然科学基金重点项目1项。以第一作者或通信作者在国外SCI收录期刊、国内统计源期刊发表论著260余篇。主编专著3部、副主编专著3部,参编卫生部“十一五”规划教材1部。以第一完成人获重庆市科技进步一等奖1项、军队科技进步二等奖3项、军队医疗成果二等奖1项。已招收培养博士后2名,博士生17名。



孔佩艳
第三军医大学新桥医院血液科副主任，
主任医师，教授，博士生导师。

1996年获华西医科大学血液与肿瘤学专业博士学位，1996. 9~1998. 11在第三军医大学从事实验血液学博士后研究工作。兼任重庆市中西医结合学会血液专委会常务委员等学术职务。获重庆市科技进步一等奖1项，军队科技进步二等奖2项，四川省科技进步二等奖1项。主编专著《血液肿瘤的生物治疗》、《血液病诊疗精要》，副主编专著《小儿血液与肿瘤性疾病》。承担包括国家自然科学基金课题在内的10项科研课题。在国内外学术期刊上发表100余篇论文。



张曦
第三军医大学新桥医院血液科副主任，
副主任医师，副教授，硕士生导师。

2006年获第三军医大学内科血液病学博士学位。兼任中华医学会血液学分会青年委员会委员、中国病理生理学会实验血液学专业委员会委员等学术职务。获重庆市科技进步一等奖1项，军队医疗成果二等奖1项，军队科技进步二等奖1项，重庆市高等院校优秀教育科研成果三等奖1项。主持国家自然科学基金及省部级科研课题7项，主编专著1部，副主编专著2部，参编全国高等学校统编教材1部。在国内外学术期刊上发表80余篇论文。



编委会

主 编：陈幸华 孔佩艳 张 曦
副主编：高 蕾 张 诚 刘 耀 彭贤贵

编 委(按姓名拼音排序)：

陈幸华	杜 欣	高 蕾	高 力
龚 奕	贾春燕	孔佩艳	李云龙
李杰平	梁 雪	刘 红	刘思恒
刘 耀	罗 乐	彭贤贵	孙爱华
王金良	王 平	熊静康	熊竹娟
尹晓林	喻新容	曾东风	张 诚
张 江	张 曦	朱 莉	



目录

基础篇

第一章	概述	(3)
第一节	基本概念	(3)
第二节	适应证选择	(7)
第三节	供者选择的基本原则	(8)
第四节	目前的发展现状	(11)
	参考文献	(13)
第二章	HLA 不全相合造血干细胞移植的生物学基础	(16)
第一节	遗传学相关理论	(16)
第二节	HLA 不全相合造血干细胞移植相关的免疫学基础	(20)
第三节	HLA 不全相合造血干细胞移植的免疫耐受	(41)
	参考文献	(47)
第三章	HLA 不全相合造血干细胞移植的配型	(50)
第一节	人类白细胞抗原	(50)
第二节	HLA 不全相合造血干细胞移植配型的基本要求	(51)
第三节	HLA 不全相合造血干细胞移植配型进展	(63)
	参考文献	(66)
第四章	HLA 不全相合造血干细胞移植相关的药物应用	(68)
第一节	常用预处理化疗药物	(68)
第二节	常用免疫抑制药物	(72)
第三节	预防副作用及并发症处理的相关药物	(78)
	参考文献	(93)

治疗篇

第五章	HLA 不全相合造血干细胞移植前准备	(97)
第一节	HLA 不全相合造血干细胞移植时机选择	(97)
第二节	移植前疾病状态和身体条件评价	(102)
第三节	供者移植前准备	(105)
	参考文献	(108)
第六章	HLA 不全相合造血干细胞移植预处理方案	(110)
第一节	预处理的基本原则	(110)

第二节	常用的预处理方案及其应用选择	(112)
第三节	预处理毒副作用及处置	(116)
参考文献		(122)
第七章	HLA 不全相合造血干细胞的动员、采集和输注	(124)
第一节	HLA 不全相合造血干细胞的动员	(124)
第二节	HLA 不全相合外周血造血干细胞的采集	(126)
第三节	HLA 不全相合骨髓造血干细胞的采集	(130)
第四节	HLA 不全相合造血干细胞的输注	(137)
参考文献		(142)
第八章	HLA 不全相合造血干细胞移植后的造血重建	(144)
第一节	移植后造血重建的生物学基础	(144)
第二节	移植植入监测的常用方法及选择	(145)
第三节	影响移植后造血重建的相关因素及处理	(148)
第四节	植入失败及应对措施	(151)
参考文献		(154)
第九章	造血微环境与造血重建	(156)
第一节	基质细胞的分类、特征和起源	(156)
第二节	基质细胞的功能	(159)
第三节	基质细胞异常时对造血功能的影响	(164)
第四节	某些血液病骨髓基质造血微环境的变化	(174)
第五节	骨髓基质细胞的治疗作用	(187)
第六节	新型造血基质细胞——人脐血来源的基质细胞	(192)
参考文献		(210)
第十章	HLA 不全相合造血干细胞移植后常见的并发症及其处理 ...	(212)
第一节	移植物抗宿主病的防治	(212)
第二节	移植相关肺部并发症的防治	(220)
第三节	肝静脉闭塞病的防治	(225)
第四节	感染及出血的防治原则	(229)
第五节	移植晚期合并症	(235)
参考文献		(252)
第十一章	HLA 不全相合脐血造血干细胞移植治疗血液肿瘤	(255)
第一节	双份脐血干细胞移植可行性	(255)
第二节	双份脐血移植的理论基础	(256)
第三节	双份脐血移植的临床应用	(258)
第四节	双份脐血移植的优点	(260)
参考文献		(260)
第十二章	脐血细胞辅助 HLA 不全相合造血干细胞移植	(262)
第一节	不同来源造血干细胞移植的利弊	(262)
第二节	脐血干细胞的生物学特性	(264)

第三节	脐血造血干细胞移植	(267)
第四节	脐血辅助 HLA 不全相合造血干细胞移植	(270)
	参考文献	(274)
第十三章	HLA 不全相合造血干细胞移植的复发及应对措施	(276)
第一节	HLA 不全相合造血干细胞移植的复发问题	(276)
第二节	移植后复发的应对措施	(281)
	参考文献	(289)
第十四章	HLA 不全相合造血干细胞移植的支持治疗	(290)
第一节	HLA 不全相合造血干细胞移植病人化疗后肠黏膜损害	(290)
第二节	静脉营养支持在 HLA 不全相合造血干细胞移植病人中的应用	(292)
第三节	细胞因子在 HLA 不全相合造血干细胞移植中的应用	(295)
第四节	成分输血在 HLA 不全相合造血干细胞移植中的应用	(299)
	参考文献	(304)
第十五章	HLA 不全相合造血干细胞移植的护理	(305)
第一节	HLA 不全相合造血干细胞移植前的准备	(305)
第二节	HLA 不全相合造血干细胞移植预处理的护理	(306)
第三节	HLA 不全相合造血干细胞输注的护理	(310)
第四节	HLA 不全相合移植极期的护理	(312)
第五节	HLA 不全相合造血干细胞移植常见并发症的护理	(314)
第六节	饮食护理	(323)
第七节	心理护理	(324)
第八节	出院指导	(325)
	参考文献	(326)
 各 论		
	各种疾病的 HLA 不全相合造血干细胞移植与相关临床应用	(329)
一	HLA 不全相合造血干细胞移植治疗慢性髓细胞白血病	(329)
二	HLA 不全相合造血干细胞移植治疗急性髓细胞白血病	(339)
三	HLA 不全相合造血干细胞移植治疗急性淋巴细胞白血病	(348)
四	HLA 不全相合造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤	(356)
五	HLA 不全相合造血干细胞移植治疗骨髓增殖性肿瘤	(378)
六	HLA 不全相合造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤	(383)
七	HLA 不全相合造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征	(400)
八	HLA 不全相合造血干细胞移植治疗实体肿瘤	(408)
九	HLA 不全相合造血干细胞移植治疗再生障碍性贫血	(414)
十	HLA 不全相合造血干细胞移植治疗重型 β -地中海贫血	(420)
	中英文对照一览表	(425)



第一章 概 述

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是目前许多血液系统恶性肿瘤的有效治疗方法,也是免疫缺陷性疾病、某些遗传代谢性疾病和极重度骨髓型急性放射病治疗的最有效手段。目前,全世界每年进行造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)的患者超过 10 万例。人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)全相合的亲缘相关或无亲缘相关供者是 allo-HSCT 最合适的供者。然而,仅有 25%~30% 的患者能找到 HLA 相合的亲缘供者;在无亲缘关系人群中找到 HLA 相合供者的概率是 1/50 000~1/100 000,甚至更低,且其寻找过程耗时较长而应用受限。在我国,随着独生子女家庭数的日益增加,70%~80% 的患者因为不能寻找到 HLA 相合的供者而失去 HSCT 治疗的机会。

如果造血干细胞移植供受者之间 HLA 位点不相合的数目不超过一半,则称为 HLA 不全相合造血干细胞移植。在目前开展的对 A、B、DR 位点配型的异基因造血干细胞移植中,相合的位点数(等位基因)可以是 1 个,也可以是 2 个或 2 个以上。因此,95% 以上的患者能够找到 HLA 不全相合的供者,若能顺利跨越 HLA 限制,可使更多需接受移植治疗而无全相合供者的患者获得治愈的机会。

第一节 基本概念

一、血液系统及造血干细胞

血液系统由血液和造血器官组成。血液由血浆和悬浮其中的血液细胞即红细胞、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,可增殖、分化成为各种淋巴细胞、红细胞、血小板及白细胞等(图 1-1)。胎肝是胚胎期主要的造血器官,出生后 4 周,骨

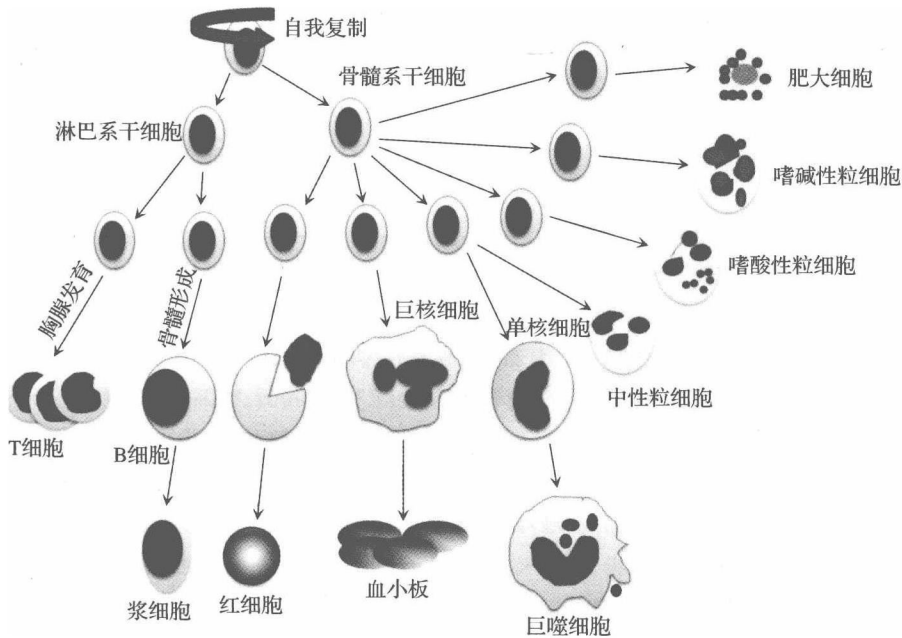


图 1-1 造血干细胞分化、发育过程

髓成为主要的造血器官。婴幼儿时期,骨髓腔中充满红骨髓;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,成年人仅股骨和肱骨的上 1/3、胸骨、颅骺骨、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,正常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增殖分化的能力。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会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化学药物、放射线、病毒、细菌等的作用损害时,造血系统会发生严重的疾病。动物或人受到大剂量的放射线照射后会出现骨髓衰竭。

二、造血干细胞移植的分类

采集正常人或患者自身的造血干细胞,通过静脉输注到患者体内,重建患者的造血功能和免疫功能,达到治疗某些疾病的目的,此过程称为造血干细胞移植。目前,可根据造血干细胞的来源、供者不同和预处理强度对造血干细胞移植进行分类。

(一)根据造血干细胞来源的不同进行分类(图 1-2)

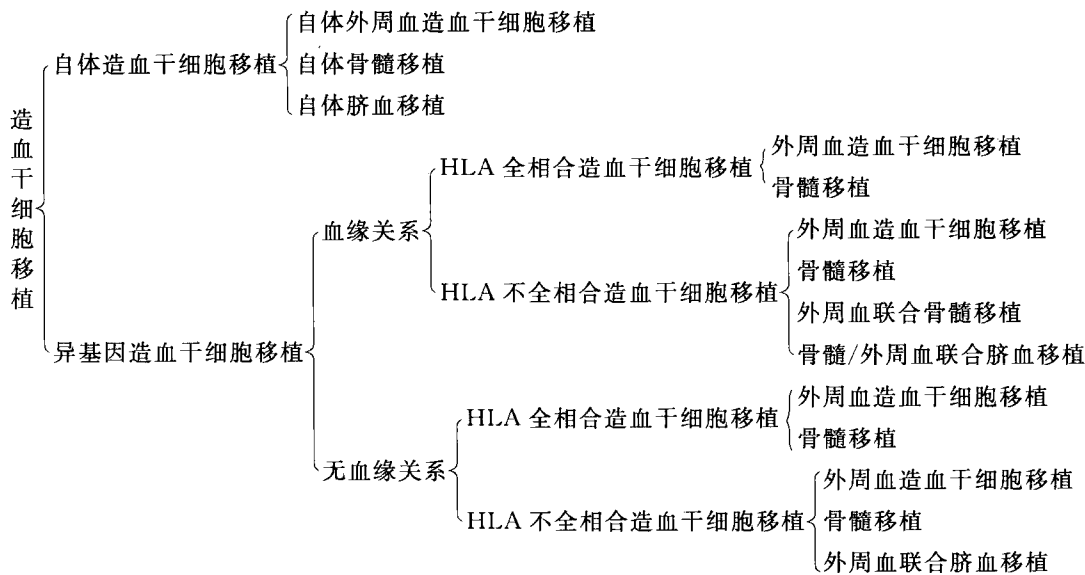


图 1-2 根据造血干细胞来源不同对造血干细胞移植分类

1. 骨髓移植

骨髓移植是应用健康或基本健康的骨髓,重建已被各种病因摧毁的骨髓或已衰竭的骨髓,即用超大剂量的化学药物或放射线照射,彻底摧毁恶性血液病病人的骨髓,使其生成血细胞的能力为零,然后输入健康骨髓,重建造血和免疫功能的过程。骨髓移植包括自体骨髓移植和异体骨髓移植,异体骨髓移植又分为同基因骨髓移植和异基因骨髓移植。异基因骨髓移植按供者来源不同又可分为血缘关系骨髓(同胞兄弟姐妹)移植与非血缘关系骨髓(志愿捐赠者)移植。自体骨髓移植易复发,在临床中较少采用。目前,骨髓移植主要是异基因骨髓移植,取健康志愿者的骨髓经处理后回输给患者,骨髓中的干细胞进入患者体内定居、增殖分化,帮助患者恢复造血和免疫功能。临床上用于治疗自身免疫病、免疫缺陷病、再生障碍性贫血和白血病等。自体骨髓移植需将患者自己的骨髓处理后再回输,但难以除尽残余的白血病细胞,影响疗效;异体骨髓移植寻找 HLA 相配的供体困难,移植植物抗宿主病(graft versus hostdisease, GVHD)的发生率高。因此,临床上骨髓移植治疗受到限制。

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已被各种病因摧毁的骨髓或原本已衰竭的骨髓,即用超大剂量的化学药物或放射线照射,彻底摧毁恶性血液病病人的骨髓,使其生成血细胞的能力为零,然后输入健康的外周血造血干细胞,重建造血和免疫功能的过程,其包括自体外周血干细胞移植和异基因外周血干细胞移植。外周血中干细胞数量很少($CD34^+$ 细胞仅占 $0.01\% \sim 0.09\%$),采集前需使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等细胞因子将干细胞从骨髓动员到外周血。通过采集经过动员后的外周血中的造血干/祖细胞作为移植物移植给受者,使其建立起正常的造血与免疫功能。外周血干细胞移植的缺点在于会引起供者发热、骨痛、白细胞升高等副作用,同样存在 HLA 配型困难问题。

3. 脐血干细胞移植

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,脐血中含有较为丰富的造血干细胞,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,给予大剂量的化放疗后,再输入先前保存的脐带血。保存的脐带血也可以给其他的病人使用。脐血中干细胞含量与骨髓相似($CD34^+$ 细胞仅占 2.4%),其增殖能力强,免疫原性弱,容易达到免疫重建,且来源方便,可以部分代替同种异体骨髓移植。

(二)根据造血干细胞供者的不同进行分类

1. 同基因造血干细胞移植

供受者组织相容性抗原基本相同,供者与受者为同卵孪生兄弟或姐妹,即双胞胎之间的移植。这种移植无移植物抗宿主病,排斥率低,并发症少,成功率高。这种移植是治疗重症再生障碍性贫血的最理想方法,也用于自身免疫病的治疗,但同基因供者的机会极少,且遗传病不能应用此方法。在恶性血液病治疗中,由于没有移植物抗白血病作用(graft versus leukemia, GVL),复发率高于异基因造血干细胞移植。

2. 同种异体(异基因)造血干细胞移植

供受者为同一种族,为非同卵孪生兄弟姐妹、父母或其他非亲属人员。供受者虽然基因不完全相同,但要求主要组织相容性抗原一致。造血干细胞来自于正常供者,具有良好的造血和免疫重建功能,这种移植适用于治疗各种类型的自身免疫病、血液恶性肿瘤、重症遗传性免疫缺陷病以及各种原因引起的骨髓功能衰竭。如对于再生障碍性贫血等,这种移植是目前应用最广泛、疗效最好的造血干细胞移植技术。供受者 HLA 相合程度直接影响移植效果,同胞兄弟姐妹 HLA 相合移植效果最好,但患者能够在同胞兄弟姐妹中找到 HLA 相配的几率为 25% ,大部分没有合适的亲缘关系骨髓。没有兄弟姐妹合适的骨髓,但可从骨髓库中寻找供者。这种移植的移植物抗宿主病、排斥反应发生率高,并发症多,但由于移植物抗白血病作用,复发率低于自体造血干细胞移植。

异体造血干细胞移植根据干细胞来源、部位不同,又分为异体外周血干细胞移植和异体骨髓移植。异体外周血干细胞移植是指白血病患者接受超大剂量的化学药物和放射线照射,骨髓被彻底摧毁,其产生血细胞(即白细胞、红细胞、血小板)的能力为零,然后被输注其兄弟姐妹或非血缘关系的健康外周血干细胞,重建造血的过程。异体骨髓移植是指白血病患者接受超大剂量的化学药物和放射线照射,骨髓被彻底摧毁,然后被输注其兄弟姐妹或非血缘关系者的健康骨髓,重建造血的过程。

异体造血干细胞移植按供者来源不同,又分为同胞兄妹供者异基因造血干细胞移植和无血缘关系供者的异基因造血干细胞移植。

异体造血干细胞移植根据其 HLA 位点相合的程度,又分为 HLA 全相合异基因造血干