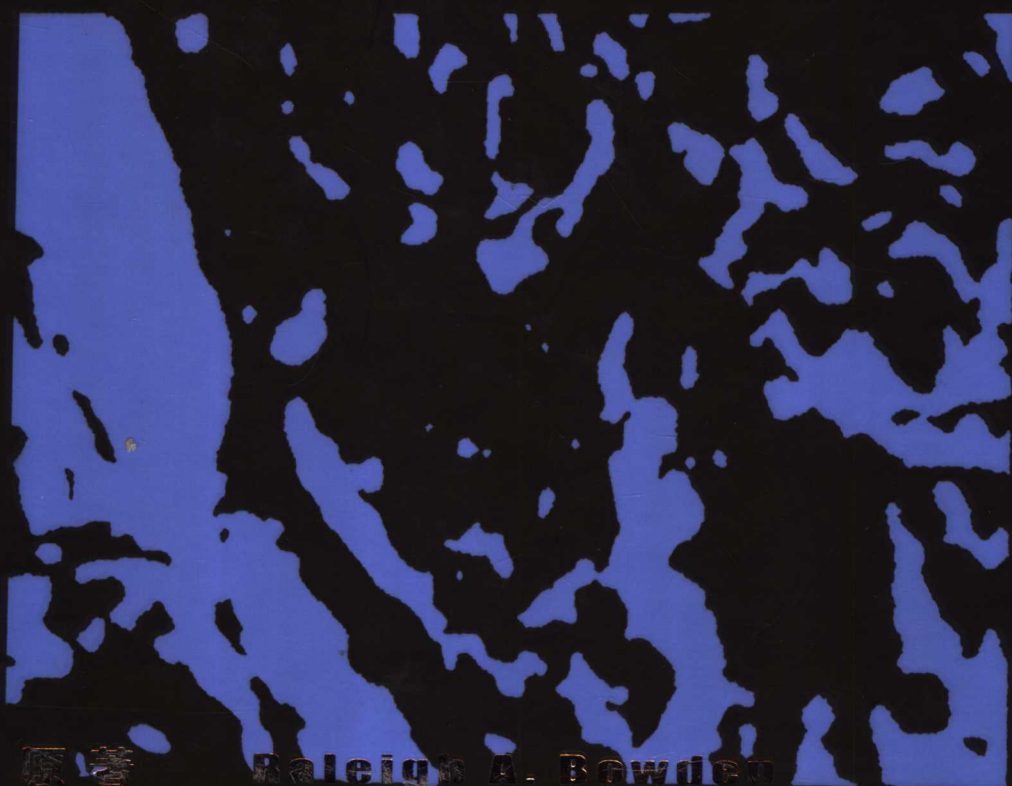


移植感染学

TRANSPLANT INFECTIONS

第2版



原著

Releigh A. Bowden

Per Ljungman

Charles W. Fayer

主译

谭建明

人民卫生出版社

移植感染学

TRANSPLANT INFECTIONS

第 2 版

原 著 Raleigh A. Bowden 鲍登

Per Ljungman 永曼

Carlos V. Paya 帕亚

主 译 谭建明

译 者 (按姓氏笔画排序)

包尔敦 副教授、医学博士

齐 隽 教 授、医学博士、博士后

刘 永 副教授、医学博士

刘志宏 主治医师、医学硕士

沈 兵 主治医师、医学硕士

郭义峰 副教授、医学博士、博士后

郭君其 副教授、医学博士、博士后

秦 燕 主治医师、医学博士

龚 华 主治医师、医学硕士

蓝荣培 主治医师、医学博士

译者单位 上海市第一人民医院

上海交通大学附属第一人民医院

南京军区福州总医院

人民卫生出版社

敬告：本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确，并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展，药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时，认真研读药物使用说明书，尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致事故与损失负责。

Transplant Infections, 2nd edition

Raleigh A. Bowden, et al.

©2003 by Lippincott Williams & Wilkins

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews.

移植感染学，第2版

谭建明 主译

中文版版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外，未经版权所有者书面同意，不得以任何形式或方法，包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

图书在版编目(CIP)数据

移植感染学/谭建明主译. —北京：人民卫生出版社，
2006.6

ISBN 7-117-07418-3

I. 移… II. 谭… III. ①造血干细胞-移植术
(医学)-并发症-处理②器官移植-移植术(医学)-
并发症-处理 IV. ①R550.6②R617.06

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第004816号

图字：01-2004-2992

移 植 感 染 学

主 译：谭建明

出版发行：人民卫生出版社（中继线 67616688）

地 址：(100078) 北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

网 址：<http://www.pmph.com>

E-mail：pmph@pmph.com

邮购电话：010-67605754

印 刷：北京新丰印刷厂

经 销：新华书店

开 本：889×1194 1/16 印张：39.75

字 数：1279千字

版 次：2006年6月第1版 2006年6月第1版第1次印刷

标准书号：ISBN 7-117-07418-3/R·7419

定 价：98.00元

著作权所有，请勿擅自用本书制作各类出版物，违者必究

（凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换）

序

20 世纪后 25 年是生物医学科学迅猛发展的时期,尤其在以下三个重要领域的发展令人瞩目:①人类疾病基本机制的阐明,包括定量生理学、分子遗传学和信号传导通路;②发现和发展了源于重组技术的新的分子治疗手段,并开辟了分子药理学新领域;③新的诊断技术的应用,从流式细胞学技术到聚合酶链反应技术以及新的影像技术,如计算机扫描成像技术、磁共振成像技术和质子发射成像技术等。

这些基础科学的进展已成功地应用于临床,最突出的成就是移植,包括造血干细胞移植(过去称之为骨髓移植)和实体器官移植。在过去的 30 年里,这两种治疗方式已经从人体免疫生物学试验研究发展成为最实用的恢复衰竭器官功能的手段,如肾脏、心脏、肝脏和肺脏衰竭,以及白血病、淋巴瘤和某些实体肿瘤等。

作为临床移植的实体器官移植和干细胞移植,正在不断努力扩大其治疗疾病谱,小肠移植和胰岛细胞移植作为探索性移植已经在临床启动,干细胞移植也正在扩大治疗范围。然而,成功的移植凸现出供体的短缺问题,患者需要长时间等待器官。建立国家组织配型骨髓供者库和异种移植的深入研究,有望确保足够的器官和组织供给。

尽管取得了目前的成就,但影响成功移植的两个主要障碍仍然没有改变:一是排斥反应和移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD),另一个是感染,特别是条件感染。多年来,我们知道这两个问题是相互关联的,二者均受免疫抑制治疗的调节。近几年来,这种关联比以前想象得更紧密。移植物排异、移植物抗宿主病和感染过程中释放出的细胞因子是非常相似的,且可以相互调节和影响。也就是说,细胞因子作为双向信号,既能影响免疫事件,也能影响感染性疾病。因此,感染和排异,谁先谁后这一长时间争论的问题也有了一个清晰的答案。

基于这些认识,结合对感染的了解,足以显示出“移植感染”在成功临床移植中的重要地位。本书就是针对这个主题来编写的。它最大程度地服务于医学

界,不仅对处理这些问题的移植内科和外科医师有指导作用,同样对感染疾病专家、专科医生和接触这些患者的初级医生也具有指导作用。

对负责治疗这些患者的医生来说,感染性疾病是他们所面临的巨大挑战:

(1) 引起致命感染的可能病原体多种多样。包括:内源性病菌,包括潜伏在移植物内术后导致感染的病原体;环境中无所不在的共生细菌;引起普通人群感染的传统致病微生物。

(2) 影响感染的因素相当广泛,不仅包括临床感染疾病的直接影响,还包括间接的影响因素,如免疫调节、移植物损伤、移植物抗宿主病和癌变等。

(3) 由于许多病人对炎症反应的降低,感染的症状和体征可能大大减弱,导致其临床表现不典型,诊断和治疗的延误。临床严重感染病人的成功救治有赖于早期诊断和早期治疗。移植医师对这类病人的评估与正确判断需要进行更多的试验与检查。详尽的放射检查结果、皮肤损害和其他早期症状,对侵入性感染的诊断是必要的。《移植感染学》由该领域经验丰富的临床专家编写,对病人的诊治提供指导。

(4) 由于感染和它的间接效应之间存在联系,尤其是与移植物排异和移植物抗宿主反应存在联系,因此临床医生的目标是预防感染,而不仅仅是治疗感染。

该书的编著者们对这些艰巨的挑战做出的回答既有严格的科学性,又有临床实用性。同时,他们出色地回答了移植感染所特有的问题。他们一直坚持的基本观点是:感染,尤其是机会性感染的危险因素很大程度上取决于以下三种因素的相互作用:病人的流行病学暴露;侵入性检查,如外科手术、血管介入和插管术等熟练程度;免疫抑制状态。该书涉及所有这些主题,并特别强调感染的控制。综合处理方案包括注意病人的环境、选择敏感的抗生素、在某些情况下适当强调隔离措施。任何病原体的传播将首先出现在移植病人——这些免疫抑制的宿主身上。这种情况不仅适用于社区获得性感染,如流感、其他呼吸道病毒、

地方特有的微生物和导致消化道炎症的细菌，共栖病原体引起的医院感染（如曲霉菌和假丝酵母菌）也是如此。鉴于耐青霉素的葡萄球菌和耐万古霉素的肠球菌对移植患者具有更大的影响，该书有关“感染控制”的章节予以了特别的关注与警示。

移植患者的感染治疗包括两个方面的主要内容：一是预防与治疗 GVHD 和移植物排异的免疫抑制方案，二是确保安全前提下的抗微生物治疗方案。从本质上讲，抗微生物治疗方案必须适应免疫抑制治疗的需要。通过阅读《移植感染学》一书，可以精确平衡特殊感染预防策略的利与弊，同时该书也讨论了选择抗巨细胞病毒和抗真菌预防性治疗的时机。很显然，在选择预防性抗感染治疗和由此可能出现的微生物耐药性之间的矛盾是临床医生公认的一大难题。该书的重大价值之一在于引导读者如何平衡两者之间的

矛盾。同时，如何严谨地使用预防药物和预防性治疗方案，更好地造福于移植患者，是该书对移植医师的贡献之一。

当今医学实践的一个发展趋势是所谓循证医学，它推崇的是基于良好对照与设计的临床研究资料。但在移植相关性感染疾病领域的进展非常快速，要按照循证医学的标准来执行是非常困难的。为此，编著者们对移植感染的诊断与处理提出了令人信服的三种方法：①当数据明确支持循证医学的推论时，提出循证医学的结论；②当数据不能肯定循证医学的推论时，提出一个适当的合乎逻辑的选择方案；③描述一个优先考虑的方案将逻辑推理转变为循证医学的结论。

知识渊博的编著者们能够圆满地完成这些任务，并用自身的努力发展了该领域，值得我们感谢与祝贺！

Robert H. Rubin

(谭建明 译)

前言

第2版《移植感染学》同1998年出版的第1版一样，是一部专门介绍造血干细胞移植和实体器官移植后免疫功能受损患者的感染性并发症处理的专著。虽然其他专著中也有涉及免疫功能受损患者的感染性并发症的内容，但随着移植病人的逐年增加，有关移植后感染的处理仍需进一步研究。随着该领域的重要进展在国际、国内会议和核心期刊上的发表，目前，移植感染已成为一个专门的领域。此外，移植后特殊感染和感染综合征的预防与治疗进展非常迅速，以至于早在5年前，编者们都觉得应该出版这个主题的相关专著。

第1版的成功，结合移植感染领域的重要进展，使我们信心百倍地扩展了第2版的内容。该版包括以下新的内容：①增加了特殊的器官移植内容，因为并不是所有实体器官移植的感染并发症都具有同样的流行病学特征和相同的危险性（包括一个异种移植感染并发症的新章节）；②按干细胞移植和实体器官移植区分扩展了许多章节，并采纳了已经证实的新资料（如特殊的真菌感染和感染的控制）；③增加了新型疱疹病毒（人类疱疹病毒6、7、8型）感染、其他病毒感染、地方性霉菌病和寄生虫

感染等章节；④增加了处理中心静脉导管感染的章节；⑤新增一个热点话题部分，并希望在再版时予以扩展。为了跟上目前移植感染领域的最新进展，结尾部分增加了西尼罗河（West Nile）病毒和重症急性呼吸系统综合征（SARS）的处理。此外，器官特异综合征、特殊感染病原体、支持疗法和预防等内容本书也做了介绍。

另外，我们尽可能地从世界范围内寻找杰出的研究者作为本书的作者群。新增加的作者分别来自阿根廷、智利、巴西、新西兰、德国和西班牙等6国，加上先前来自加拿大、美国、瑞典、法国和以色列的作者，共11国的研究者参与了本书的编写。

我们也高兴地看到第2版确实扩展了新的病原学知识以及感染预防策略。这两方面的认识将随着世界范围内移植病例的增加而增加。

最后，我们相信通过对各种移植的感染方式、发病率和死亡率的比较，可以学到更多的东西。第1版已经得到了广大移植工作者和学者的肯定，书中提供的信息是无价的。我们希望《移植感染学》将继续激发研究者不懈努力，使所有需要移植患者的移植手术更安全、更成功。

Raleigh A. Bowden
Per Ljungman
Carlos V. Paya
(谭建明 译)

目 录

第一篇 移植感染学介绍	1
第一章 造血干细胞移植简介	3
第二章 实体器官移植简介	16
第二篇 移植后感染的风险与流行病学	27
第三章 同种造血干细胞移植后感染的风险与流行病学	29
第四章 自体干细胞移植后感染的风险与流行病学	37
第五章 心脏移植后感染的风险与流行病学	48
第六章 肺移植或心肺联合移植后感染的风险与流行病学	58
第七章 胰腺或胰-肾移植后感染的风险和流行病学	79
第八章 肾移植后感染的风险和流行病学	91
第九章 肝移植后感染的危险因素和流行病学	110
第十章 小肠移植后感染的风险与流行病学	121
第三篇 特殊部位感染	129
第十一章 造血干细胞或实体器官移植后肺炎	131
第十二章 造血干细胞或实体器官移植后皮肤感染	149
第十三章 同种异体干细胞移植或实体器官移植后中枢神经系统感染	159
第十四章 实体器官移植和造血干细胞移植术后肝脏感染	168
第十五章 造血干细胞或实体器官移植后胃肠道感染	180
第四篇 细菌感染	201
第十六章 造血干细胞移植或实体器官移植术后革兰阳性菌和阴性菌感染	203
第十七章 造血干细胞或实体器官移植后典型与非典型性分枝杆菌感染	226
第十八章 造血干细胞移植或实体器官移植术后其他细菌感染	234
第五篇 病毒感染	247
第十九章 造血干细胞移植后巨细胞病毒感染	249
第二十章 实体器官移植后的巨细胞病毒感染	269
第二十一章 造血干细胞和实体器官移植后 EB 病毒感染与淋巴细胞增生性疾病	297
第二十二章 造血干细胞移植或实体器官移植后单纯疱疹和水痘带状疱疹病毒感染	319
第二十三章 造血干细胞移植或实体器官移植后人类单纯疱疹病毒 6、7、8 型感染	333
第二十四章 造血干细胞移植或实体器官移植后社区获得性呼吸道病毒感染	341
第二十五章 HSCT 或 SOT 后腺病毒、细小病毒 B19、乳头状瘤病毒和多瘤病毒感染	362
第二十六章 HSCT 或 SOT 后肝炎病毒感染	373

第六篇 真菌感染	393
第二十七章 造血干细胞移植后酵母菌感染	395
第二十八章 实体器官移植后酵母菌感染	407
第二十九章 造血干细胞移植后真菌感染	419
第三十章 实体器官移植后真菌感染	433
第三十一章 造血干细胞移植和实体器官移植后少见真菌感染	456
第三十二章 造血干细胞移植和实体器官移植后地方性真菌病	469
第七篇 其他感染	477
第三十三章 造血干细胞移植后弓形虫病	479
第三十四章 实体器官移植后弓形虫病	483
第三十五章 造血干细胞和实体器官移植后寄生虫感染	493
第八篇 感染控制	511
第三十六章 造血干细胞移植后感染控制	513
第三十七章 实体器官移植后感染的处理	524
第九篇 预防和治疗感染的免疫重建策略	541
第三十八章 移植受者的接种治疗	543
第三十九章 移植后粒细胞输注	554
第四十章 移植后生长因子和其他免疫调节剂的应用	561
第四十一章 移植后应用疱疹病毒特异性 T 细胞进行过继性免疫治疗	576
第四十二章 免疫球蛋白在造血干细胞或实体器官移植中的临床应用	591
第十篇 热点话题	605
第四十三章 异种移植中的感染问题	607
第四十四章 移植术后中心静脉置管相关感染的处理	617
结束语 西尼罗河病毒和重症急性呼吸系统综合征病毒	625
索引	626

第一篇

移植感染学介绍

造血干细胞移植简介

淋巴细胞系统是哺乳动物惟一具有完全自我更新能力的系统。因此,捐献淋巴造血干细胞不会引起供者永久性的损失。采用骨髓治疗寄生虫感染性贫血的报道可以回溯到一个世纪前^[1,2]。然而,直到观察到广岛和长崎的放射性影响效应,以及随后对造血细胞移植(hemopoietic cell transplantation, HCT)动物模型的系统研究,才奠定了HCT的基础^[1,3,4]。

1957年首次尝试现代临床移植。同动物实验中预测的一样,接受异基因供者(遗传背景不同的个体)的移植患者发生了“继发性疾病”,即现在称之为的移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)^[4]。相反,接受同源基因(单卵双生)供者的移植患者通常不发生GVHD,但常死于进行性白血病,显然这是因为缺乏异基因移植物抗白血病(graft-versus leukemia, GVL)的作用,这种作用曾被Barnes和Loutit^[7]在鼠模型中描述。这些研究使免疫疗法很快地建立起来,以使异基因HCT发挥其功能。虽然对准备施行HCT的患者进行细胞毒治疗(化疗、放疗或同时给予)目的是抑制免疫反应,但同时也加剧了供者细胞的异基因效应,结果使得感染成为GVHD患者的主要死因^[8]。

20世纪50年代末、60年代初,Dausset等^[9]首先描述了人类组织相容性抗原的特性。Epstein等^[10]率先证实了远系动物中发生GVHD与组织相容性抗原的关系。这些发现导致了异基因HCT在临床上的成功应用。最初,造血干细胞(hemopoietic stem cells, HSCs)的惟一来源是骨髓,然而,从外周血、化疗恢复后或使用造血生长因子,特别是粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)后获得的细胞,均显示能够加速自体移植后造血功能的恢复。目前,这些细胞被越来越多地应用于异基因移植^[11,12]。

1. 造血干细胞移植机制和适应证

目前HCT的适应证总结于表1.1中。

骨髓抑制是放化疗治疗恶性病变最常见的剂量限制的毒性作用。中性粒细胞减少象征着感染的加重^[13]。注射HSCs(自体的或异基因的)作为一种措施允许化疗剂量增加,但对其他敏感器官如肠道、肝脏或肺脏的毒性作用形成剂量限制。这种应用于细胞“挽救”的高剂量疗法已被广泛应用。但是,进行性地增大剂量,尽管可能更有效地根除疾病,但因为毒性作用和死亡率的增加,并未明显改善存活率。上述研究结果以及治疗患者通常得益于GVHD的移植物抗肿瘤效果的事实导致了移植条件这一新概念的产生(见“移植条件的形式”)^[14]。

先天性或后天获得性骨髓功能损害、免疫缺陷症和贮积病的替代疗法是HCT的第二个应用领域。自身免疫性疾病患者(例如风湿性关节炎或系统性红斑狼疮)也是这种疗法适应证的一部分。虽然一定程度的移植物抗宿主病可能有益于维持供者细胞的输入,但患者并没有从GVHD中获得益处。

HSCs(或比它们更成熟的前体)可能是基因治疗^[16]和免疫治疗^[17]的有效载体。基因治疗的目的包括替代酶的缺损或缺失(例如腺苷脱氢酶、葡糖脑苷脂酶)以及替代范科尼贫血基因的缺损^[18]。应用异基因细胞(通常为T淋巴细胞)作为免疫学子弹已有大量的经验。对HCT后复发的慢性髓细胞源性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)患者,给予供者淋巴细胞输注(donor lymphocyte infusion, DLI)以减缓其复发也获得显著成功,并使这种方法得到更广泛的应用。这种策略的改进是应用遗传修饰过的供者细胞经药物处理引发自杀基因(通过引入

表 1.1 造血干细胞移植可治疗的疾病

后天的		先 天 的	
恶性	良性		
急性非淋巴细胞白血病	再生障碍性贫血	免疫缺陷病	粘多糖（贮积）病
急性淋巴细胞白血病	纯红细胞性再障	严重联合免疫缺陷病	Hurler 综合征
慢性骨髓细胞白血病	阵发性睡眠性血红蛋白尿	联合免疫缺陷病	Hunter 综合征
慢性淋巴细胞白血病	获得性免疫缺陷综合征	白细胞粘附功能缺陷	Maroteaux-Lamy 综合征
非霍奇金淋巴瘤	多发性硬化	慢性黏膜皮肤念珠菌病	其他
霍奇金病	系统性红斑狼疮	其他	粘脂贮积症
多发性骨髓瘤	其他自身免疫病	肌动蛋白缺陷	异染性脑白质营养不良
骨髓发育不良综合征		造血功能缺陷	肾上腺皮质营养不良
多毛细胞白血病		Wiscott-Aldrich 病	其他脂沉积（症）
神经细胞瘤		Fanconi 贫血	其他溶酶体病
高嗜酸性粒细胞综合征		Blackfan-Diamond 贫血	Lesch-Nyhan 综合征
骨髓纤维变性		地中海贫血	Ⅱ a 型糖原贮积病
乳腺肿瘤		镰状细胞病	
肾细胞癌		血小板功能不全	
其他实体肿瘤		家族性脾性贫血	
		慢性肉芽肿	
		先天性中性粒细胞减少症	
		Chediak-Higashi 综合征	
		郎格汉斯细胞组织细胞增多症	
		先天性角化不良	
		先天性 amegakaryocytosis	
		凝血细胞减少-桡骨缺损综合征	
		家族性噬红细胞淋巴组织细胞增多症	
		其他	
		骨硬化症	

“自杀基因”)来消除 DLI,特别是 GVHD 的不良效应。

免疫疗法的原则也被应用于降低强度预处理 (reduced-intensity conditioning, RIC) 和非去除骨髓的移植 (微小移植) 上。免疫调节强度降低 (阻止早期死亡),同时供者抗宿主反应也得到加强,从而除去宿主细胞^[19,20]。

2. 造血干细胞来源和供者选择

HSCs 可从不同供者 (表 1.2) 和不同部位获得,包括骨髓、外周血、脐带血和胎肝,其选择取决于多种因素。虽然自体骨髓或外周血干细胞 (peripheral blood stem cells, PBSCs) 应该对每个患者 (甚至是严重贫血的患者) 都适用,但如果对遗传性病变未进行基因处理 (遗传工程调控) 则不能使用。考虑到有恶性细胞污染的可能,其对获得性恶性病变也不是最佳选择。单倍体供者 (如父母、同胞、子女)

适合于大部分患者,但重要的人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 的差异仍然是移植最主要的问题,因为 GVHD、排斥的风险以及感染的风险随着供受者之间组织不相容程度的增加而增加 (表 1.2)。

在同胞间有 25% 的患者有希望获得 HLA 基因相同的供者 (例如,遗传了相同父亲和母亲主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 基因的供者 (这些基因位于第 6 号染色体)。大约 1% 的患者可以从其家庭成员中获得表型相配的供者,不到 1% 的患者拥有相配的同胞供者。超过 70% 的患者缺乏 HLA 相配的相关供者,这促进了大型无关志愿供者资料库和“净化”自体细胞技术的发展。

由于得到美国国家骨髓捐赠工程、英国 Anthony Nolan Appeal 及其他组织的支持,大约 500 万志愿者已行 HLA-A、HLA-B 分型,HLA-DR (DRB1) 抗原分型的数量也在快速增长^[21]。目前,为北美白人患

表 1.2 骨髓或干细胞移植供者^a及移植后发生感染的风险

移植类型	供者来源	组织相容性障碍		
		次要的	主要的	感染的风险
自体移植	患者本人是供者	-	-	+
同源基因移植	单卵双生同胞	-	-	+
异基因移植	HLA 基因型相同的供者	+	-	++
	HLA 表型相同的供者			
	相关的	+	-/+	++
	不相关的	+++	-/+	+++
	HLA 不相同的供者			
	相关的	+	++	+++
	不相关的	+++	++	++++

^a原则上, 异种细胞也可应用。

HLA, 人白细胞抗原; -, 无相关性资料。

者寻找到 HLA 匹配供者的可能性已达 80%。在其他入种中这种可能性要低, 部分原因是资料库的代表性较低, 部分原因是 HLA 基因的高度多态性^[22,23]。

自体骨髓或 PBSCs 能够通过化学方法 (例如四氢过氧化环磷酰胺) 或利用识别肿瘤细胞的抗体“净化”受到污染的细胞^[24]。但细胞植入延缓和残存的肿瘤细胞抵抗“净化”的作用限制了这种方法的应用。一个补充的方法是利用针对 CD34⁺ 的特殊抗体来纯化干细胞, 这是一种与人类造血干细胞特征最接近的研究方法。

脐带血和更少见的胎肝细胞也可用于移植。正如“移植后护理”中讨论的一样, 干细胞的来源与部位与造血功能的恢复和免疫重建的速度相关^[25-27]。某些证据显示 PBSCs 与巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染发病率的增加相关^[28]。

3. 移植程序

3.1 移植条件

3.1.1 基本原则

(1) 去除患者的疾病或者至少减少恶性或不正常细胞的数量到可检测的水平之下 (适用于异基因、同源基因和自体供者)。

(2) 抑制患者的免疫力 (先天的或通过同种致敏性而获得的), 防止供者细胞遭到排斥 (适用于异基因, 但不适用于自体细胞, 这种自体细胞完成的是自体植入而不是移植)。免疫抑制在一些同源基因移

植的准备中也是必要的, 目的在于消除那些可能干扰维持造血功能重建中的自体免疫反应。

在移植受者中也要求调节方案以“产生空间”这一意见已经受到质疑。资料显示: 供者细胞, 只要提供足够的数量, 就能够产生自己的空间并可重新植入受者已经存活的骨髓中^[29]。

患有严重联合免疫缺陷病 (severe combined immunodeficiency, SCID) 的儿童, 所需的移植条件是个例外。因为原发疾病的特性使之对移植的供者细胞不产生排异反应, 部分供者 T 细胞的植入就能够完全修复基因缺陷的患者^[11,30]。

3.1.2 移植前准备方式

准备 HCT 的形式已经被广泛地讨论过^[31-33]。原则上, 其包含以下内容:

(1) 照射可以采用全身照射 (TBI)、全淋巴照射或其他方式进行。许多常规的 TBI 是 1 200 ~ 1 400cGy, 照射 3 ~ 6 天。此外, 也可采用骨选择性放射性核素 (例如钐)、放射性核素 (例如¹³¹I、⁹²Y) 以及直接针对淋巴或骨髓抗原的单克隆抗体 (monoclonal antibodies, MAbs)。正如“造血干细胞移植的基本原理和适应证”中指出的, 最近已经发展到采用减轻调节强度 (RIC) 和非清髓的方案。有些方案中, 当与磷酸氟达拉滨联用时 TBI 照射剂量只需 200cGy。

(2) 在许多常规治疗方案中包括化疗 (如: 环磷酰胺, 120 ~ 200mg/kg, 2 ~ 4 天以上)。白消安 (16mg/kg, 4 天以上) 以预先设定的血浆浓度为目标, 常与环磷酰胺联合应用。其他可用的药物包括依

托泊苷、美法仑、噻替派等,既可单独使用,也可联合应用(采用或不采用放疗)。某些减轻调节强度(RIC)的方案仅单独使用化疗(如:美法仑+磷酸氟达拉滨)。

(3) 生物试剂(如:抗胸腺细胞球蛋白;antithymocyte globulin, ATG)或单克隆抗体直接作用于T细胞抗原或粘附分子,从而抑制受者的免疫反应,亦可直接针对恶性细胞表达的抗原;另外,细胞因子及细胞因子的拮抗剂也具有潜在的治疗作用。但抗T细胞治疗易使患者感染病毒,特别是CMV和EBV(Epstein-Barr virus)相关的移植后淋巴细胞增生性疾病(posttransplantation lymphoproliferative disorder, PTL D)^[34]。

(4) T细胞治疗是基于供者骨髓整体T淋巴细胞缺乏致使移植失败的观察结果(见“净化”部分),导致了选择性T细胞回输以确保植入成功这一方案的产生。结果显示:供者来源的淋巴细胞(DLI)在诱导减少部分患者移植后复发中有一定疗效,促使人们对T细胞治疗白血病重新产生了兴趣。T细胞治疗的其他指征是病毒感染,特别是CMV^[35]或EBV,尤其是后者与PTLD的发生有关^[36-38]。

其他方法包括采用血浆去除术清除受者血液中直接针对供者ABO血型的同种凝集素,或者从供者骨髓中去除直接针对受者细胞的同种凝集素。二者择其一,以清除可能与受者抗体发生反应的供者红细胞,从而最大限度地减少输入反应^[34]。

3.1.3 骨髓采集

骨髓供者在全身或局部麻醉(如:硬膜外麻醉、脊椎麻醉)下,消毒后,从双侧髂嵴后部多点穿刺抽吸获得骨髓^[39]。另外的潜在性穿刺抽吸部位是髂嵴前部和胸骨。一般供者每千克体重大约可采集10~15ml骨髓。如果没有ABO不相容性存在,且骨髓在体外也不作任何净化处理,则获得的悬浮细胞可直接经静脉输入。

3.1.4 干细胞来源的选择

HSCs在血液中低浓度循环^[40],在细胞毒治疗或给予造血细胞生长因子(如G-CSF)从骨髓中驱逐细胞的恢复期急骤增加。注射G-CSF后的第五天,CD34⁺细胞的血液浓度达到顶峰。一次白细胞单采所收集的细胞数量足以满足一次移植所需的数量。用于自体同源骨髓移植要求采集至少等于受者每千克体重 $2 \sim 5 \times 10^6$ 个CD34⁺细胞^[12,41];而同种异体移植则需要每千克体重 $5 \sim 8 \times 10^6$ 个细胞。

脐带血作为胎儿外周循环的一部分,是很容易获取HSCs的来源^[42,43]。同时,脐带血细胞的免疫活性比成熟细胞要弱,因此发生GVHD的风险比成熟细胞要低得多。虽然脐带血干细胞的浓度很高,但可获得的数量通常很少(100~150ml),限制了其在儿童移植中的应用。体外扩增细胞的尝试尚未成功。

在妊娠最佳时期获得的胎儿肝脏细胞可供丰富的HSCs^[43]。然而,由于它的不可预期性和基于伦理上的考虑,胎肝细胞很少用于临床移植。

3.1.5 净化

将采集到的供者细胞进行净化或将其分馏成亚群细胞的原因很多。在自体同源移植中,其目的在于通过阴性选择(采用抗体或物理化学方法)或阳性选择(采用直接针对CD34的抗体)清除污染的肿瘤细胞。对同种异体细胞,净化的目的通常在于清除T细胞或T细胞亚群。反过来说,“净化”的目的是尽可能保留某些细胞群(如:CD4⁺细胞)以备以后可能之用(如:DLI)。

3.1.6 造血干细胞输注——真正的移植

供者细胞通过预先留置的中央管道,通常是Hickman导管输入。通过与内皮细胞上计数器相连的表面分子的引导,HSCs即可植入骨髓腔(归巢)。

4. 移植后处理

HCT的并发症(包括感染)与多种因素相关,如:原发疾病、预处理方案(方案相关毒性)以及供体细胞与受者组织的相互作用(与免疫抑制有关的GVHD和终末器官损害)。虽然RIC方案的并发症可能较为轻微,但所有患者都将至少经历一个短暂的全血细胞减少期。这个时期采用骨髓细胞移植可能持续2~4周,若采用动员的PBSCs只需10~12天,而用脐血细胞将持续4~6周。若移植后不久即给予“生长”因子,如G-CSF,将促进粒细胞的恢复。

采用常规方案准备的大多数患者需要输入血小板、红细胞或两者共同输注的支持治疗。采用RIC方案准备的患者需要输注的量可能少很多,因为细胞的最低点通常在不需输注的范围内。白细胞介素-11(interleukin-11, IL-11)(尽管不排除副作用)和血栓素^[44]的使用可增强血小板的恢复。在某些患者,移植后给予促红细胞生成素可促进网织红细胞恢复以及适度减少所需红细胞的输注量^[45]。

粒细胞和T淋巴细胞缺乏或功能不全是引起移植后各个时期大多数感染并发症的原因（图 1.1 和 1.2）。虽然所有患者都接受预防性或经验性的广谱抗生素^[8]，但粒细胞输注仍不能常规采用。层流病房（laminar air flow, LAF）和胃肠净化可减少感染几率和发热时间，但基于 LAF 的昂贵费用及广谱抗生素更具疗效和实用性的原因，这两种方法均不被常规使用^[46]。

更广泛采取的 GVHD 预防方式是使用免疫抑制剂，如氨甲蝶呤、环孢素 A（CsA）、糖（肾上腺）

皮质激素、FK506 和其他药物，可单独或联合使用^[47-49]。在许多情况下，目前的标准方案是联合应用氨甲蝶呤加 CsA。其他中心也采用 CsA 加泼尼松、FK506 加氨甲蝶呤、CsA 加 MMF 或其他组合^[49,50]。由于这些药物的非选择性，受者的免疫系统被广泛抑制，从而使他们极易受到感染。体外供者骨髓循环中 T 淋巴细胞的缺乏是体内免疫抑制剂的直接效果。因此，成熟 T 细胞的清除与免疫重建延迟相关，增加了 PTLN 的风险，也是某些病变疾病复发的原因。免疫缺乏和治疗性的免疫抑制都可增加患者的感染。

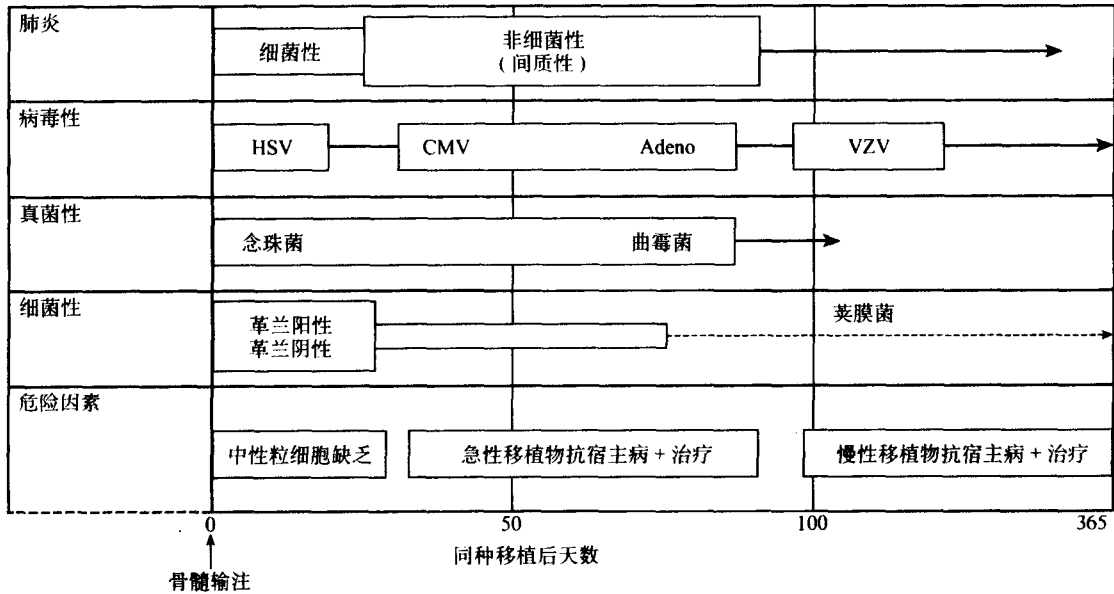


图 1.1 未采取预防措施前，移植后各种感染发生的顺序和时间。Adeno，腺病毒；CMV，巨细胞病毒；HSV，单纯疱疹病毒；VZV，水痘带状疱疹病毒

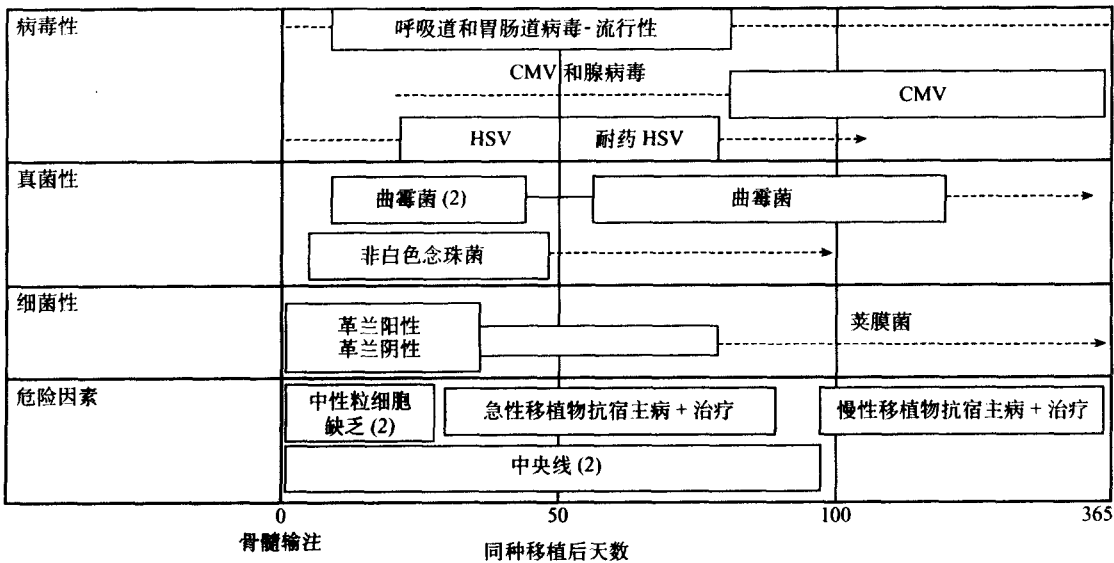


图 1.2 应用现行标准预防治疗后发生机会感染的危险时期。CMV，巨细胞病毒；HSV，单纯疱疹病毒

5. 血液系统的恢复

感染的高危期出现于移植后早期,此时供体细胞尚未增殖,而内生骨髓功能不全而处于粒细胞缺乏期。在传统的骨髓移植中,粒细胞的恢复开始于第12~14天,但有时直到移植后3周才开始恢复。如果粒细胞计数在移植后21天仍未达到200个/ μl 或仅略高于此值,则通常给予G-CSF或粒细胞-巨噬细胞刺激因子治疗。若供者骨髓T细胞衰竭,则恢复期将进一步延迟。PBSC移植后,“植入”使得粒细胞早在第9天或第10天就可达到500个/ μl ,明显缩短了粒细胞减少期。明显缓慢的恢复(超过数周)可能多见于脐带血移植^[42]。

RIC和非清髓方案的优势在于减缓患者细胞的下降,因此,在患者细胞数量达到最低点之前,供体细胞就开始恢复功能。其结果是,既减少了早期感染的发生,又可更好地维持宿主反应和功能恢复^[20,51]。

6. 免疫系统的恢复

HCT后,所有先天性和获得性免疫系统都不完善。即使自体同源移植后,细胞介导的免疫、趋化现象和中性粒细胞功能均严重受损。然而,出现GVHD的患者,其免疫功能不全更严重且持续时间持长^[34]。

6.1 无并发症恢复

移植后早期,病原菌和真菌都很容易侵入被损害的上皮屏障。即使在吞噬作用和超氧化物生成功能仍然受损的情况下,在粒细胞功能恢复及清除功能的帮助下,黏膜表层的功能可在1~2周内完全恢复。移植后唾液的量及成分(免疫球蛋白IgA)也将随时间而改善。尽管是无并发症的恢复,但T细胞和B细胞介导的针对病毒、细菌、真菌及其他微生物的免疫反应也受到广泛抑制;自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)的恢复更快。移植后补体异常也有报道^[34]。在一定范围内,免疫系统的恢复形式取决于移植细胞来源的供者免疫力。无论是病原体本身还是疫苗的形式,免疫功能也受到受者早期抗原暴露的影响。

6.2 B细胞

虽然移植后早期B细胞数量检测不到,或者很

低,但在1~2年后可能升高到超过正常水平^[52,53]。自体移植细胞的恢复较异体移植快,记忆B细胞晚于原始细胞。早期而非晚期,记忆B细胞和原始细胞的恢复在PBSC移植中都比骨髓移植要快。一般B细胞空间逐渐被供体来源的细胞完全取代,但在 T^+B^- 的严重联合免疫缺陷患者(SCID)除外,这些受者中自身B细胞倾向于的持续存在^[55]。

在恢复过程中,少量B细胞表达CD25和CD62L,更多的表达CD9c、CD38、IgM和IgD;抗原的密度增高(如原始B细胞)。CD5⁺细胞可能增加,也可能不增加^[53,56]。移植后早期,免疫球蛋白基因的使用似乎受限,而偏向于使用原始B细胞中的可变区片段(例如V_H6)。同样,所有抗体均被抑制。移植后1~2年,IgG和IgA的生成可能异常。移植术后恢复后,血清中同型抗体恢复至正常水平的顺序同胚胎期一样(如IgM、IgG₁、IgG₃恢复早,但IgG₂、IgG₄、IgA直到很晚才恢复)。许多早期抗体是自身抗体,或具有不同寻常的特性^[57]。只有当遇到抗原时,相关特异的抗体才会恢复;如果患者和供者被免疫,抗体的恢复很快^[58]。在PBSCs移植后不久,IgG水平比较低。针对多糖抗原的抗体比针对蛋白质的抗体恢复要慢。直到移植后3个月,受者总IgG水平在异体PBSCs中都比在骨髓移植中低。

抗体对接种疫苗的反应比正常对照要低得多,并需要重复加强剂量^[34]。年轻个体、富含T细胞的移植的反应比较好;这可能与CD4的恢复有关,因为CD4在年轻个体中恢复较快。这种情况将推迟再次接种直到移植后1~2年,以减少潜在副作用的风险,并增加抗体反应的可能性(参见第三十八章)。

某些来源于长寿命浆细胞的宿主抗体(例如抗凝集素),可能在移植后数月或数年都能检测到。

6.3 T细胞

6.3.1 CD4⁺细胞

移植后1~3个月,CD4⁺细胞的数量较低,之后数年,慢慢回升到正常水平;这种升高在儿童要快于成人^[34,59,60]。无论是自体移植还是异基因移植,其动力学是相似的。早期,大多数细胞是记忆T细胞;随后是原始(幼稚)T细胞逐渐地增加,特别在老年患者中。这可能与胸腺功能减退有关,尽管老年患者仍有某些胸腺功能。PBSC移植后,原始和记忆CD4⁺T细胞都比骨髓移植后更丰富。在移植后早期,大多数

CD4⁺T 细胞来源于移植的 T 细胞;之后,由于细胞分化而来,至少儿童患者是如此。

CD4⁺细胞通常表达 CD11a、CD29、CD45RO 和 HLA-DR 以及较少的 CD28、CD45RA 和 CD62L,与记忆细胞的特征相一致^[34,61]。对多克隆刺激反应低,1~5 年后对常见抗原(如念珠菌属)的增殖反应趋于正常,但仍对不常见抗原(如破伤风杆菌)的反应低于正常。移植后 2~3 年,对新抗原(如二硝基氯苯)和记忆抗原(如流行性腮腺炎病毒)的反应低于正常。

6.3.2 CD8⁺细胞

在移植后 2~3 个月,CD8⁺细胞数量低^[59,60]。随后快速回升,引起典型的 CD4:CD8 比例倒置。这些 CD8 细胞大部分为表达 CD29、CD57、HLA-DR 以及 CD45RO 的记忆细胞,很少表达 CD28、CD45RA 和 CD62L。CD11b⁺CD57⁺CD28⁻表型的出现提示为无能或抑制性 CD8 细胞。CD8⁺细胞显示其来源于 T 细胞或干细胞。

在移植后不久和出现 GVHD 的患者,可发现非特异性 CD8⁺抑制细胞^[62~64]。CMV 特异性或 EBV 特异性 CD8⁺细胞能被成功地转移到受者,并可能至少存在 18 个月^[65]。Einsele 等^[35]最近的研究显示:即使是已经发生的 CMV 感染,也可通过输注供者特异性 CD8⁺细胞,进行有效治疗。

在鼠模型中描述的免疫调节性 CD4⁺CD25⁺细胞的作用,在临床移植中仍有待确定^[66]。最新的进展显示角化细胞生长因子可能对胸腺上皮细胞具有保护作用^[67],IL-7 能促进 T 细胞的恢复^[68],也可作为 B 细胞的一种生长因子。

6.4 抗原递呈细胞

虽然其功能不全持续一年,但移植后一个月内,单核细胞达到正常水平^[69]。G-CSF 动员的 PBSCs 中含有大量表达不同细胞因子的单核细胞,可能抑制异基因 T 细胞反应。在移植后早期阶段,G-CSF 动员的单核细胞似乎存在于组织中。

树突状细胞(dendritic cell, DC 细胞)的重建,以及 DC1 和 DC2 的分化、成熟具有不完整的特性。血中 DC 前体细胞在 6 个月内恢复。移植后早期,郎格汉斯细胞水平低,但 6 个月后恢复到正常水平。滤泡性 DC 的重建相当慢,可能与生发中心和记忆 B 细胞功能延迟恢复有关^[34,70,71]。

6.5 自然杀伤细胞

HCT 后,自然杀伤细胞的恢复很快。重新认识到杀伤抑制受体后,研究者对这些细胞重新发生了兴趣。它们可能与植入和预防复发的功能有关^[72~74]。

7. GVHD 和移植物抗白血病效应

急性和慢性 GVHD 发生率,在 HLA 相同的同胞间移植中分别为 10%~50% 和 20%~50%,在不同供体移植中,分别为 50%~90% 和 30%~70%^[47,48]。如果不采取预防措施,所有异基因移植患者最终都将发生 GVHD^[75]。急性 GVHD 是发展为慢性 GVHD 的最主要危险因素^[76,77]。急性 GVHD 可能在移植后几天(如 HLA 不相容受者)或者 HLA 相同受者移植后 3~5 周发生。主要受累的靶器官是免疫系统、皮肤、肝脏和肠道^[78],但通常认为只有皮肤、肝脏和肠道是 GVHD 的靶器官。然而,值得注意的是急性 GVHD 的典型表现可能出于 HCT 后几个月,特别是采用 RIC 或非清髓方案准备的患者;而慢性 GVHD 的特征早在 HCT 后 50~60 天就可表现出来。因此,对已建立方案的几种修正方法正在评估^[50]。

GVHD 的免疫病理很复杂。开始对宿主组织的损害由移植调节方案引起^[80],随后发展到急性 GVHD 需要抗原的参与;Shlomchik 等^[81]的研究显示:在此过程中宿主 DC 细胞发挥了重要作用。MHC 抗原的相互作用(以及源于次要组织相容性抗原的游离肽)和 T 细胞受体导致供者 T 细胞的激活、克隆扩增和增殖。T 细胞上的表面分子配体,如 CD4 或 CD8,可促进 T 细胞和抗原递呈细胞之间的免疫结合。效应阶段经由炎症信号、溶细胞效应和程序性细胞死亡(凋亡)导致宿主细胞破坏。主要源于肠道释放的炎症细胞因子,促进内毒素和脂多糖(lipopolysaccharides, LPSs)进入到循环,刺激巨噬细胞活性;引起细胞因子进一步释放,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1^[82~84],导致靶细胞死亡和共刺激分子的表达,如 DC 细胞上的 CD80、CD86、MHC-II 抗原;刺激 T 细胞和 T 辅助细胞-1(T helper-1, T_H-1)释放细胞因子(如 IL-2、干扰素- α)。

最近的实验研究也强调了其他细胞因子的作用,特别是 TNF- α 、IL-15 和 IL-18^[86]。在鼠模型中,TNF- α 是主要发生于肠道 GVHD 的中心介质,抗 TNF 抗体能预防或改善小鼠^[87]和人类 GVHD^[88,89]。然而,不同细胞因子、效应细胞(如大颗粒淋巴细胞)和