



外周血干细胞 与骨髓移植手册

Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation

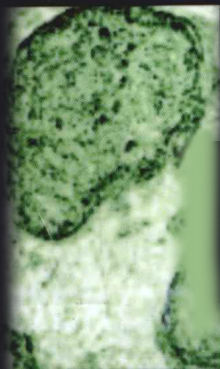


著 者 Joseph H. Antin

Deborah Yolin Raley

译 者 韩明哲 冯四洲

王 玫 黄 勇



人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

CAMBRIDGE



外周血干细胞 与骨髓移植 植手册

Manual of
Stem Cell and
Bone Marrow
Transplantation

主 编 Joseph H. Antin
副主编 Deborah Yee, Robert

译 者 张树竹、王树强
审 校 王 树 强



中华血液学杂志
CHINESE JOURNAL OF
HEMATOLOGY

2006年10期

外周血干细胞与 骨髓移植手册

Manual of Stem Cell and Bone
Marrow Transplantation



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

外周血干细胞与骨髓移植手册/(美)安汀,(美)拉雷著;韩明哲等译. —北京:人民军医出版社,2011.1

ISBN 978-7-5091-4420-6

I. ①外… II. ①安…②拉…③韩… III. ①造血干细胞-移植术(医学)-手册②骨髓-移植术(医学)-手册
IV. ①R550.5-62②R457.7-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 213280 号

策划编辑 吴磊 孟凡辉 文字编辑 李欢 责任审读 吴铁双
出版人:石虹

出版发行:人民军医出版社 经销 新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927200; (010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)519227300-8751

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:京南印刷厂 装订:桃园装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/36

印张:6.75 字数:118 千字

版、印次:2011 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~3000

定价:25.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation
ISBN 978-0-521-69975-4 by Joseph H. ANTIN and Deborah YOLIN RALEY first published by Cambridge University Press **2009**.

All rights reserved.

This **simplified Chinese** edition for the People's Republic of China is published by arrangement with the Press Syndicate of the University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.

© Cambridge University Press & **People's Military Medical Press 2010**

This book is in copyright. No reproduction of any part may take place without the written permission of Cambridge University Press or **People's Military Medical Press**.

This edition is for sale in the mainland of China only, excluding Hong Kong SAR, Macao SAR and Taiwan, and may not be bought for export therefrom.

此版本仅限中华人民共和国境内销售,不包括香港、澳门特别行政区及中国台湾。

著作权合同登记号:图字:军-2010-014 号

内容提要

本书以 Dana-Farber 癌症研究所内部使用的相关手册为基础编写而成,由 Dana-Farber 的专家执笔,以提纲形式编写,使用方便。其内容涵盖从干细胞处理到移植相关并发症的处理等造血干细胞移植技术的所有方面,深入阐述了供者及患者的评估和医学咨询、感染的预防与防护以及预处理方案等。本手册是所有从事外周血造血干细胞和骨髓移植的医护人员理想的参考资料。

前 言

过去 35 年以来,造血干细胞移植已经从一项实验疗法发展为一种高度完善的、广泛应用于各种恶性或良性疾病的治疗手段。本书以 Dana-Farber 癌症研究所内部使用的相关手册为基础编写而成,是一本适合于所有干细胞或骨髓移植从业人员的实用性便携手册。本手册的内容涉及从干细胞处理到移植相关并发症的处理供者及患者的评估和医疗咨询、感染预防与防护以及预处理方案等造血干细胞移植手术的各个方面,使之也成为护理人员的理想资料。书中的各章以提纲格式编写,以便读者尽可能方便、有效地查阅及利用这些知识。

Joseph H. Antin, MD

马萨诸塞州波士顿哈佛医学院内科学教授

Dana-Farber Brigham 癌症研究所

与妇女癌症研究所干细胞移植中心主任

Deborah Yolin Raley, MS, PA-C

马萨诸塞州波士顿 Dana-Farber 癌症研究所

干细胞移植中心副主任

译者前言

造血干细胞移植是治疗恶性血液病及各种难治性血液病最有效的方法之一,近年来在我国得到广泛开展。广大从事造血干细胞移植的医护人员迫切需要一本简明扼要、携带方便的移植专业手册进行查阅。《外周血干细胞与骨髓移植手册》是哈佛医学院 Dana-Farber 癌症研究所 Joseph H. Antin 教授与 Deborah Yolin Raley 教授以他们自己内部使用的相关手册为基础编写而成,其内容涵盖了造血干细胞移植的各个方面,主要包括移植前供、患者的评估与移植前后医疗咨询、干细胞处理、干细胞来源的选择及移植方式的选择、预处理方案及移植后并发症的防治,各章以提纲方式编写,内容简明、实用,包含了作者在造血干细胞移植方面不少的经验与体会。该手册是一本非常适合于造血干细胞移植医护人员的日常查阅的简明实用读物,我们组织本中心医务人员进行了翻译,以满足广大读者的需要,但由于我们水平有限,错误之处望广大读者及时给予我们批评指正,以便我们再版时更正。

韩明哲 冯四洲

2010 年 11 月

目 录

第 1 章	移植原理	1
第 2 章	移植类型	3
第 3 章	异基因移植的 HLA 配型	7
第 4 章	干细胞来源	11
第 5 章	移植前供者与患者的医学评估和 咨询	19
第 6 章	预处理方案	28
第 7 章	干细胞输注	41
第 8 章	ABO 血型相容性	45
第 9 章	造血植入	52
第 10 章	感染预防与护理	53
第 11 章	移植相关并发症	66
第 12 章	急性移植物抗宿主病及其预防	68
第 13 章	慢性移植物抗宿主病	99
第 14 章	植入综合征	128
第 15 章	感染性疾病	130
第 16 章	移植物排斥和植入失败	155
第 17 章	胃肠道并发症	158
第 18 章	肺部并发症	166
第 19 章	肝静脉闭塞症	175

第 20 章	输血相关的特殊并发症	181
第 21 章	心血管并发症	184
第 22 章	神经系统并发症	187
第 23 章	膀胱炎	193
第 24 章	供者淋巴细胞输注	195
第 25 章	美国移植管理和认证	198
附录 A		200
缩略语		202

第 1 章 移植原理

造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 能够治愈许多传统方法无法治愈的良性和恶性血液病。HSCT 大体上分为 3 个部分: 预处理、造血干细胞输注和针对异基因造血干细胞移植并发症——移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 的预防措施, 但在具体操作上比较灵活。首先, 预处理方案包括化疗、放疗和免疫制剂的多种不同组合。但无论如何必须至少达到足够强的免疫抑制, 以免移植物被排斥; 此外, 根据预处理方案强弱也有所区别, 或者是能完全清除患者骨髓细胞的清髓性预处理, 或只是造成轻度骨髓抑制的减低强度预处理。其次, 干细胞的来源包括骨髓 (bone marrow, BM)、外周血 (peripheral blood, PB) 和脐带血 (umbilical cord blood, UCB)。最后, GVHD 的预防可以通过采用免疫抑制药物或对移植物处理 (如 T 细胞去除) 等方式进行。预处理方案、干细胞来源以及 GVHD 预防措施的选择, 取决于患者和其疾病的特征及供者的来源。以异基因 HSCT 治疗恶性血液病为例, 主要目的之一在于获得植入和建立供者源性免疫系统, 以此达到对受者淋巴造血系统, 尤其是肿瘤细胞, 产生免疫攻击的效应。这种移植物抗肿瘤 (graft-versus-tumor, GVT) 效应是异基因 HSCT 一个基本而

独特的特征。而自体造血干细胞移植的主要目的是为大剂量治疗后支持造血重建创造机会。

HSCT 预后取决于诸多因素,包括患者因素,如年龄及合并症;疾病因素,如疾病诊断、疾病所处阶段和前期治疗;供者因素,如人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)匹配程度和性别匹配与否;移植因素,如预处理方案、干细胞来源和 GVHD 预防措施等(表 1-1)。

表 1-1 恶性血液病以及骨髓衰竭性疾病经过常规方法移植后的预期长期无病存活率

疾病	5 年 DFS(%)
AML/ALL	CR1 25~75
	CR2 20~40
	难治性 5~20
CML	慢性期 50~80
	加速期 20~40
	急变期 5~15
NHL/HD/CLL	化疗敏感性复发 20~60
	难治性 10~25
MDS	RA/RARS 50~65
	RAEB 10~35
多发性骨髓瘤	10~25
再生障碍性贫血	40~85

AML. 急性髓系白血病;ALL. 急性淋巴细胞白血病;CLL. 慢性淋巴细胞白血病;CML. 慢性髓系白血病;CR1. 第 1 次完全缓解期;CR2. 第 2 次完全缓解期;HD. 霍奇金病;MDS. 骨髓增生异常综合征;NHL. 非霍奇金淋巴瘤;RA. 难治性贫血;RAEB. 难治性贫血伴原始细胞增多;RARS. 难治性贫血伴环形铁粒幼红细胞增多;DFS. 无病存活率

第 2 章 移植类型

一、自体移植

自体干细胞移植(或干细胞支持)能保证患者在接受大剂量化疗或放化疗后,避免出现剂量限制性的并发症——骨髓毒性。

1. 干细胞的来源可以是动员的外周血干细胞,或是骨髓。

2. 自体干细胞移植普遍用于治疗淋巴瘤和骨髓瘤,而在白血病治疗中应用相对较少。

3. 自体干细胞移植也可用于治疗睾丸癌。

4. 就白血病或淋巴瘤患者而言,令人忧心的是潜藏的肿瘤细胞有可能随正常骨髓或外周血中干、祖细胞一并被回输。因此众多学者尝试多种方法从造血干细胞中清除肿瘤细胞。然而,这些处理并不确定会减少复发,而且肿瘤细胞体外净化并未常规实施。反对净化的学者认为这种处理耗费财力和劳力;况且,淋巴瘤和实体瘤患者的复发通常出现于疾病的原发病灶处,提示引起复发的肿瘤细胞主要来自患者体内残留,而非回输物。支持净化的学者认为,基因标记研究显示骨髓污染白血病细胞能引起复发。

二、异基因移植

异基因移植的干细胞来源于亲缘或无关供

者,包括骨髓、外周血或脐带血。

1. 人类白细胞抗原(HLA)全相合者通常作为首选供者。不过,针对排斥和移植物抗宿主病(GVHD)的适当的预防措施能使患者耐受不同程度的 HLA 不相合。

2. 单倍体相合移植(供者来自家族成员有 1 个 HLA 单倍体相合,即至少有 6/12 位点相同)还处于研究阶段。

三、强烈预处理(清髓性)移植

异基因移植通过 2 种不同的机制治疗恶性疾病。其一是剂量强度机制,如自体移植一样,通过预处理强烈细胞毒作用获得;其二是移植免疫机制,通过识别不相合的次要组织相容性抗原或肿瘤细胞表达的肿瘤抗原来触发,由此产生的抗癌效应称之为移植物抗肿瘤效应[通常也称移植物抗白血病或移植物抗淋巴瘤(graft-versus-leukemia/lymphoma, GVL)效应]。清髓性移植通过这种对基础病采取双管齐下的打击,能够取得比自体移植更低的复发率。然而强烈预处理可能对老龄患者或有合并症的患者构成严重的毒性反应,增加移植早期病死率,同时强烈预处理也增加了 GVHD 发生的风险。

四、减低剂量强度预处理(非清髓性)移植

对 GVL 效应能清除基础病的认识,推动了减

低强度预处理 HSCT 的发展。减低剂量强度移植被用于老龄患者或不适合清髓性治疗的患者(通常因为年龄较大,存在合并症或曾接受过自体移植)。它的治疗初衷不是追求直接的抗肿瘤效应,而在于对受者造成足够的免疫抑制,从而促进供者造血细胞或淋巴效应细胞的植入。淋巴效应细胞能介导 GVL 效应以消灭肿瘤细胞。这种移植的适应范围不仅包括处于缓解期的疾病,如急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)完全缓解期,也包括更为惰性的疾病,如慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphoblastic leukemia, CLL)、滤泡性淋巴瘤和骨髓纤维化。除非患者处于完全缓解期,一般进展较快的疾病通常需要接受清髓性移植。

附表

自体移植与异基因移植利弊比较

自体移植	异基因移植
有利 1. 无需 HLA 配型 2. 无 GVHD 3. 无需免疫抑制治疗	1. 植入的干细胞没有接触化疗药物 2. 植入细胞中没有肿瘤细胞污染 3. 具有移植瘤抗肿瘤(GVT)效应

(续 表)

自体移植	异基因移植
不利 1. 先前治疗可能已造成干细胞损伤, 引起植入延迟或发生 MDS 2. 植入的细胞可能污染肿瘤细胞 3. 无 GVT 效应 移植相关并发症发病率较低 复发率较高	1. 供者不确定性 2. 可发生 GVHD 3. 并发症发病率高 移植相关并发症发病率较高 复发率较低

第 3 章 异基因移植的 HLA 配型

要正确运用异基因造血干细胞移植技术,必须了解人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)系统。HLA 位点位于 6 号染色体,一般以完全单倍体形式遗传,因此任何 2 个子代有 25% 的概率享有 2 个共同的亲代单倍体,但是在染色体复制过程中经常发生互换。

1. I 类抗原——HLA-A、HLA-B 和 HLA-C

(1) HLA-A 和 HLA-B 在所有细胞中都有表达,参与针对细胞毒 $CD8^+$ T 细胞的抗原提呈;而 HLA-C 参与自然杀伤(NK)细胞的抗原识别。在对 I 类抗原配型时,过去通常只是检测 HLA-A 和 HLA-B 位点,但是近来发现 HLA-C 位点不合可能与无关供者造血干细胞移植(HSCT)后移植排斥率和移植物抗宿主病(GVHD)发病率增高有关。

(2) 血清学方法仍然应用于 I 类抗原检测,但是可以选择更为精确的分子生物学方法。相对于过去单用血清学方法,分子生物学方法更能获得精确的 HLA 分型结果。亲缘供者移植采用血清学方法就足矣;但是若 1 个抗原位点上为纯合子时则是一种特例,它们在等位基因水平上可能存在差异,需要通过分子生物学方法才能加以区分。无关供者