

改良BU/CY预处理方案在外周血造血干细胞移植中的临床应用*

陈晓霞, 王智明, 罗贤生, 徐丹丹, 李 兴, 雷美清

Clinical application of modified BU/CY pretreatment scheme to peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation

Chen Xiao-xia, Wang Zhi-ming, Luo Xian-sheng, Xu Dan-dan, Li Xing, Lei Mei-qing

Department of Hematology, Haikou Municipal People's Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine, Central South University, Haikou 570208, Hainan Province, China

Chen Xiao-xia, Associate chief physician, Department of Hematology, Haikou Municipal People's Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine, Central South University, Haikou 570208, Hainan Province, China
chenxia_62@yahoo.com.cn

Supported by: the Natural Science Foundation of Hainan Province in 2005, No. 80571*

Received: 2010-01-04
Accepted: 2010-03-17

中南大学湘雅医学院附属海口市人民医院血液科, 海南省海口市 570208

陈晓霞, 女, 1962年生, 江西省武宁县人, 汉族, 1985年江西医学院毕业, 副主任医师, 主要从事血液病及造血干细胞移植方面的研究。
chenxia_62@yahoo.com.cn

中图分类号: R394.2
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225(2010)14-02638-05

收稿日期: 2010-01-04
修回日期: 2010-03-17
(20100104005/WL·Q)

Abstract

BACKGROUND: In allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, the choice of preconditioning scheme is an important link of the success of hematopoietic stem cell transplantation, and a major research direction of stem cell transplantation. The myeloablative pretreatment scheme has great toxicity, and pretreatment related death rate is high. Thus, it is necessary to explore an ideal pretreatment scheme to expect a decrease in side effects and relapse.

OBJECTIVE: To observe the effect of modified Bu/CY pretreatment regimen for treating hematologic malignancies.

METHODS: The 8 patients were selected at the Department of Hematology, Haikou Municipal People's Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine, Central South University from November 2003 to March 2008, and received modified Bu/CY pretreatment: cytarabine 2.0-3.0 g/(m²·d) × 2 d, intravenous drip, for 24 consecutive hours; myleran 4 mg/(kg·d) × 3 d; cyclophosphamide 50 mg/(kg·d) × 2 d; methyl-cyclohexyl nitrosourea 25 mg/(m²·d) × 1 d; antithymocyte globulin 25 mg/(kg·d) × 4 d. We have increased the arabinosylcytosin dose twice, and changed to a 24-hour infusion via intravenous drip, so that pretreatment strength was increased and promote lasting implantation of hematopoietic stem cells, based on the modified program. Graft-versus-host disease (GVHD) prevention: cyclosporin A and mycophenolate mofetil would be used advanced to minus 7 days (one day before stem cell transfusion is minus 1) based on the classic methotrexate regimen. The ABO blood group changes and DNA were tested in patients before and after transplantation.

RESULTS AND CONCLUSION: ① The detection of hematopoietic reconstitution after transplantation: All patients have received hematopoietic reconstitution, with no pretreatment-related death. The white blood cells reduced to 0 after -3 - +7 days of hematopoietic stem cell transplantation, and continues to (3-22) days, +10 - +21 days white blood cells > 1.0 × 10⁹ /L, +11 - +51 days, platelets > 20 × 10⁹ /L. ② Incidence of GVHD: of 8 patients, there were GVHD IV grade (intestinal) in 1 case, acute graft-versus-host disease grade I - II in 3 cases. Above-mentioned results indicated that the further modification of BU/CTX2 regimen may be an effective pretreatment program, with a few side effects, which is better than the classic total-body irradiation/CY regimen. What's more, it is simple accurate, reliable role of anti-leukemia and will be a safe and effective method for treating hematologic malignancies.

Chen XX, Wang ZM, Luo XS, Xu DD, Li X, Lei MQ. Clinical application of modified BU/CY pretreatment scheme to peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(14): 2638-2642. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

背景: 在异基因造血干细胞移植中, 预处理方案的选择是造血干细胞移植成败的重要关键环节之一, 也是干细胞移植的重要研究方向。清髓性预处理方案毒性大, 预处理相关死亡率高, 从而探索理想的预处理方案, 期望在降低不良反应的同时减少复发。

目的: 观察用改良 Bu/CY 预处理方案治疗恶性血液病的疗效。

方法: 选取 2003-11/2008-03 在中南大学湘雅医学院附属海口市人民医院血液科住院患者 8 例, 均采用改良的 Bu/CY 预处理方案: 阿糖胞苷 2.0-3.0 g/(m²·d) × 2 d, 持续 24 h 静滴; 马利兰 4 mg/(kg·d) × 3 d; 环磷酰胺 50 mg/(kg·d) × 2 d; 甲基环己亚硝脲 25 mg/(m²·d) × 1 d; 抗胸腺细胞球蛋白 25 mg/(kg·d) × 4 d。在改良方案的基础上加大阿糖胞苷剂量 1 倍, 且改为持续 24 h 静滴, 使预处理强度增加, 促进造血干细胞持久植入。移植后抗宿主病预防: 在经典的甲氨蝶呤方案基础上将环孢素 A 及霉酚酸酯提前至 -7 d (回输干细胞前为 -) 使用。患者移植前后进行 ABO 血型及 DNA 检测。

结果与结论: ① 移植后造血重建检测: 8 例患者均获得造血重建, 未发生预处理相关死亡。造血干细胞移植后 -3 ~ +7 d 白细胞降为 0, 并持续 3 ~ 22 d, +10 ~ +21 d 白细胞 > 1.0 × 10⁹ L⁻¹, +11 ~ +51 d 血小板 > 20 × 10⁹ L⁻¹。② 移植后抗宿主病的发病情况: 8 例患者移植后抗宿主病 IV 级 (肠道) 1 例, 急性移植后抗宿主病 I ~ II 级 3 例。提示进一步改良 BU/CTX 方案其不良反应小, 优于经典的全身照射/CY 方案, 且简便易行, 抗白血病作用确实可靠, 是治疗恶性血液病安全有效的方法。

关键词: 造血干细胞移植; 移植预处理; 白血病; 淋巴瘤; 移植后抗宿主病

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.14.036

陈晓霞, 王智明, 罗贤生, 徐丹丹, 李兴, 雷美清. 改良 BU/CY 预处理方案在外周血造血干细胞移植中的临床应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(14):2638-2642. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

0 引言

造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是近30年来开始发展并逐渐完善与推广应用的治疗一些疑难重症的有效疗法。外周血 HSCT 是通过化学药物及放射治疗清除患者骨髓, 先将健康供者的造血干细胞植入患者体内, 建立新的造血系统和免疫系统, 进而达到治愈血液系统恶性肿瘤及骨髓衰竭的目的。HSCT 确实明显提高了重症血液病、恶性肿瘤、某些遗传性疾病和免疫系统疾病的疗效, 是临床治疗技术进步的显著标志之一。但 HSCT 后必然导致的无髓期并发症, 以及可能出现的移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 和脏器功能损害, 以及仍有一部分患者移植后复发, 标危患者复发率为 25%~30%, 高危患者复发率 40% 以上^[1-2]。需要不断进行研究探索和技术提高, 其预处理方案的优化是 HSCT 的重点。现对 2003-11/2008-03 在中南大学湘雅医学院附属海口市人民医院住院的患者应用改良 Bu/CY 预处理方案治疗恶性血液病的临床及长期观察情况报道如下。

1 对象和方法

设计: 回顾性病例分析。

时间及地点: 病例来自 2003-11/2008-03 中南大学湘雅医学院附属海口市人民医院血液科。

对象:

受者情况: 选取中南大学湘雅医学院附属海口市人民医院血液科住院的患者 8 例, 男 5 例, 女 3 例; 年龄 17~43 岁。纳入标准: ①无心肝肾和其他脏器严重功能障碍, 无凝血机制障碍。②患者及家属对治疗及试验知情同意并签字。排除标准: ①有心肝肾和其他脏器严重功能障碍, 有凝血机制障碍不能耐受手术。②年龄 > 60 岁。其中慢性髓性白血病 4 例(慢性期), 急性髓性白血病 2 例, M₂ 1 例, M₆ 1 例, 急性淋巴细胞白血病 ALL-L₁ 1 例, 非霍奇金淋巴瘤 1 例, 诊断及疗效标准参见文献^[3]。

供者情况: 同胞 HLA 全相合 1 例, 不相合 3 例(5 个位点相合 2 例, 3 个位点相合 1 例。均为同胞供者), 母亲为供者 1 例。非血缘 3 例。供受者对治疗均签署知情同意书, 试验方案经医院伦理委员会批准。

主要试剂及仪器:

试剂及仪器	来源
SPECTRA 血细胞分离机	COBE 公司
抗胸腺细胞球蛋白	德国费森尤斯公司

技术路线:

改良的 Bu/CY 预处理方案: 8 例患者均采用阿糖胞苷 2.0~3.0 g/(m²·d)×2 d, 持续 24 h 静滴给药; 马利兰 4 mg/(kg·d)×3 d; 环磷酰胺 50 mg/(kg·d)×2 d; 甲基环己亚硝脲 25 mg/(m²·d)×1 d; 抗胸腺细胞球蛋白 25 mg/(kg·d)×4 d, 试验在改良方案的基础上加大阿糖胞苷剂量 1 倍, 且改为持续 24 h 静滴, 使预处理强度增加, 促进造血干细胞持久植入。

干细胞采集: 异基因外周血 HSCT(血缘及非血缘)的供者先用重组人粒细胞集落刺激因子 5~10 μg/(kg·d)×5 d。并于用药第四五天选择血细胞分离机(COBF, Spectra, Versi.n 6.0 software System Lekewood, USA)MNC 程序, 经分血点 1.8~2.2 TBV 采集造血干细胞。

造血干细胞回输移植(及复温): 异基因外周血 HSCT(血缘及非血缘)将所采得的造血干细胞分别于当天立即直接由锁骨下静脉输入有核细胞(7.04~12.66)×10⁸/kg, CD34⁺细胞(1.08~30.40)×10⁶/kg。

GVHD 预防: 在经典的甲氨蝶呤方案基础上将环孢素 A 及霉酚酸酯提前至 -7 d(回输干细胞前为-)使用, 且加白细胞介素 11(-6 d)。具体: 经典的甲氨蝶呤方案, -7 d 环孢素 A 5 mg/(kg·d)静注, 无吐后改为 5~10 mg/(kg·d)口服维持; 霉酚酸酯 0.25 g, Bid。-6 d 白细胞介素 11 1.5 mg/(kg·d), 2 或 3 周。

肝静脉闭塞综合征预防: 从 -1 d~+5 d 应用肝素钠 100 U/(kg·d)。

移植后的支持治疗: 于 +6 d 给予重组人粒细胞集落刺激因子 5 μg/(kg·d) 皮下注射, 白细胞总数连续 2 d > 2.0×10⁹ L⁻¹ 时停用。在未达造血重建之前, 住无菌层流病房给予无菌护理, 同时给予胃肠道除菌并交替使用抗生素预防感染, 每天进行血细胞等检查, 按需要给予成分血输注: 当 Hb < 80 g/L, 或血小板(PLT) < 20×10⁹ L⁻¹。输注经 r 射线照射 25 Gy 的成分血, 总计输注红细胞 4~79 U(100 mL/U), 血小板 13~70 U(2.5×10¹¹ 个/U)。

植入证据检测: 供受者性别不同的情况同时采用常规染色体法检测, 供受者血型不同的情况同时采用检测血型的转变, 采用 STR-PCR 方法检测异基因外周血 HSCT 植入证据。

主要观察指标: ①移植后造血重建检测。②GVHD 的发病情况。

设计、实施、评估者: 试验设计为第一作者, 干预实施及评估为全部作者, 均受过专门培训, 未采用盲法评估。

2 结果

2.1 移植后造血重建检测 全组患者均获得造血重

建, 未发生预处理相关死亡。HSCT后-5~+7 d白细胞降为0, 并持续2~14 d, +10~+21 d白细胞 $>1.0 \times 10^9 L^{-1}$, +11~+51 d血小板 $>20 \times 10^9 L^{-1}$ 。

2.2 GVHD的发病情况 8例患者GVHD IV级(肠道)1例, 出现急性及慢性GVHD II级(肠道)各1例, 出现急性GVHD I级(皮肤II级)1例。

2.3 植入证据 ①间接证据: 8例患者已存活3~70个月, 各系造血功能恢复正常, 已正常生活。②直接证据: 例1、例2、例6、例8 DNA鉴定极强力支持移植后患者与供者外周血细胞一致, 且患者移植前后外周血细胞DNA分型不一致。例4、例5、例8做植入标记, 为供者独立植入。

2.4 随访 8例患者随访3~70个月, 均无病生存。

8例患者一般情况如下:

序号	性别	年龄(岁)	移植前疾病及状态	干细胞来源	HLA相合情况	移植术式	GVHD
例1	男	43	NHL _{IV_{MA}}	CR ₁	胞姐外周血	6个位点相合	Allo-PBSCT II肠
例2	男	17	CML	CP	胞姐外周血	5个位点相合	Allo-PBSCT IV肠
例3	女	32	CML	CP	胞兄外周血	5个位点相合	Allo-PBSCT
例4	男	38	M ₂	CR ₂	胞兄外周血	3个位点相合	Allo-PBSCT II皮肤
例5	男	19	ALL-L ₁	CR ₂	母亲外周血	3个位点相合	Allo-PBSCT
例6	男	26	M ₆	NR	无关外周血	6个位点相合	Allo-PBSCT II肠
例7	女	22	CML	CP	无关外周血	6个位点相合	Allo-PBSCT
例8	女	28	CML	CP	无关外周血	6个位点相合	Allo-PBSCT

3 讨论

预处理对HSCT的成功至关重要, 预处理是为了清除受者体内异常的克隆性细胞, 抑制免疫功能, 并为HSCT植入准备定居空间。预处理方案的选择是HSCT成败的重要关键环节之一, 也是干细胞移植的重要研究方向。

常用的预处理方案按含有全身放射的预处理方案和不含放射的预处理方案分为两类。第一类为含有全身照射的方案, 由全身照射加化疗药物组成。最经常使用的, 也是经典的方案是环磷酰胺/全身照射, 全身照射具有较强的周期非特异性抗肿瘤效应和免疫抑制效能, 环磷酰胺为化疗药物, 亦具有强大的免疫抑制作用, 且非血液学毒性较小, 两者常联合应用。第二类为不含全身照射的方案, 以细胞周期非特异性化疗药物为主。

除经典的预处理方案全身照射10 Gy+环磷酰胺60 mg/(kg·d)×2 d外, 尚有很多预处理方案, 但何者最佳目前尚无定论。经典的全身照射/环磷酰胺方案疗效确

切, 但需要相关的放疗设备及人员, 且全身照射增加间质性肺炎的危险, 影响青少年的生长发育以及继发第二肿瘤的可能性。所以, 近年来国内外探索了几种不合全身照射的预处理方案, 国内亦有以BU/环磷酰胺[BU 4 mg/(kg·d)×4 d+60 mg/(kg·d)×2 d]为预处理方案的报道, 但仍有一定的移植相关并发症^[4-5]。

BU/环磷酰胺方案虽然抗白血病作用和免疫抑制作用确实可靠, 却使出血性膀胱炎和肝静脉闭塞综合征发生率高于全身照射/环磷酰胺^[6-8]。张国材等^[9-10]报道, 比较21例采用Bu/CY方案, 23例全身照射/CY, Bu/CY组和全身照射/CY组3年无病生存率分别为61.5%与64.7%, 复发率分别为23.8%与26.0%, 两者相比差异无显著性意义。Bu/CY肝毒性发生率高于全身照射/CY组。

找出合理的剂量和寻求新的高效低毒的预处理方案是许多学者备受关注的课题。Bu/环磷酰胺预处理方案移植相关并发症较多, 北京大学人民医院血液病研究所采用改良BU/环磷酰胺方案(将马利兰减量为1 mg/kg每6 h 1次, 连用3 d, 同时加用甲基环己亚硝脲, 阿糖胞苷和羟基脲)进行预处理。周洁等^[11]比较传统的Bu/全身照射组方案和改良Bu/CY方案, 改良Bu/CY方案的肝损害和出血性膀胱炎明显高于全身照射组, 但无病存活率和完全缓解率高于全身照射组。粒细胞上升到 $0.5 \times 10^9 L^{-1}$ 以上时间相似, 平均为16.3(10~34)d和17.6(12~22)d。万鼎铭等^[10]报道: 45例患者经改良Bu/CY预处理方案, 均获得造血重建, 中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9 L^{-1}$ 的中位时间14(9~18)d, 无输注血小板 $\geq 20 \times 10^9 L^{-1}$ 的中位时间12(6~26)d。GVHD的发生率15.5%低于传统Bu/CY方案相关报道。复发率及无病存活率与传统BU/CY方案的相关报道相似。

试验在改良Bu/环磷酰胺方案基础上增加阿糖胞苷剂量1倍, 且持续24 h静滴; 增加甲基环己亚硝脲(Me-CCNU)组成进一步改良的Bu/环磷酰胺预处理方案。即首次采用进一步改良Bu/环磷酰胺作为预处理方案, 其优点是: ①加用Me-CCNU, 借助其易透过血脑屏障和较长的免疫抑制作用, 减低中枢神经系统白血病复发和移植物被排斥的可能。②阿糖胞苷已被证明具有广谱的抗肿瘤活性, 可使细胞部分同步化, 与环磷酰胺、Me-CCNU合用可增加抗肿瘤效应, 且使用剂量范围大0.01~36.00 g/m², 安排阿糖胞苷在-10 d及-9 d使用, 可以在大剂量化疗对白血病细胞实施打击后, 对移植物影响较小, 有利于造血恢复。使预处理强度增加, 促进造血干细胞持久植入。这为HSCT采用联合化疗进行预处理提供了新的思路。

试验观察到进一步改良Bu/环磷酰胺方案主要毒性在造血系统; 非造血系统毒性为口腔溃疡, 胃肠道反应等, 经处理后能耐受, 无心、肾、中枢神经系统损害。

所有患者均获得造血重建, 白细胞 $\geq 1.0 \times 10^9 L^{-1}$ 的时间为移植后10~20 d, 血小板 $\geq 20 \times 10^9 L^{-1}$ 的时间11~51 d。

本试验对改良Bu/环磷酰胺进一步改良的预处理方案, 通过增加预处理强度, 加强抑制宿主免疫功能强度, 可以减轻宿主的抗移植反应, 减少移植排斥, 使得8例患者移植顺利植入, 从而提高移植植入成功率。该预处理方案可有效预防HSCT排斥, 且患者均耐受良好, 无相关死亡病例。

HSCT的疗效及预后还决定于移植期间各种严重并发症的发生情况, 异基因HSCT(allo-HSCT)的并发症多, 急性移植抗宿主病(aGVHD)是allo-HSCT主要并发症和死亡原因^[12-14]。在无关供者和人类白细胞抗原(HLA配型)不全相合的移植中尤为多见。HLA完全相合无关供者II度以上aGVHD的发生率为30%~79%^[15]。在HLA完全相合的非血缘骨髓移植中II~IV度aGVHD发生率为43%~70%^[16], 一个位点不合者则高达6.3%~95.0%, 广泛性GVHD更高达80%。Bross等^[17]报道异基因造血干细胞II~IV度aGVHD的发生率为23%~39%, III~IV度aGVHD的发生率为8%~20%; Goker等^[18]报道aGVHD是异基因HSCT常见的并发症, 在HLA相合的亲缘异基因HSCT中, aGVHD的发生率为30%~60%, 与aGVHD直接或间接有关的移植相关死亡率高达50%。非血缘或HLA不全相合的异基因HSCT的aGVHD发生率及移植相关死亡率则更高。邓雪蓉等^[19]认为异基因HSCT中HLA配型相合程度与aGVHD的发生无显著相关性。生存分析显示: 重度(III~IV)aGVHD患者的死亡率极高(81.0%), 与0~1度患者的死亡率35.7%相比, 差异有显著性意义($P=0.000$)。局限型cGVHD的预后好于广泛型和无cGVHD者(三者发生率分别为70.9%、58.3%和58.9%)。

allo-HSCT中GVHD的预防和治疗是影响移植成功和长期生存的关键因素。如何降低HSCT患者aGVHD的发生率和严重程度, 是移植中的关键问题之一。除经典的环孢素A+甲氨蝶呤方案外, 人们在不断探索合适的预防方案, 孙海英等^[20]报道36例选择自体HSCT患者, 采用环孢素A+霉酚酸酯+甲氨蝶呤三联用药预防GVHD, 40%出现aGVHD, 26.7%出现cGVHD, 降低了aGVHD的发生率和严重程度。邓雪蓉等^[19]报道100例异基因HSCT中, 采用环孢素A+甲氨蝶呤+霉酚酸酯三药联合预防GVHD, II~IV度aGVHD发生率为34.4%, III~IV度aGVHD发生率17.7%。陈育红等^[21]报道认为: HLA配型及移植方式影响aGVHD发生的因素。采用长程加强的GVHD预防方案(将环孢素A提前至预处理开始使用, 同时加用霉酚酸酯), 66例患者结果aGVHD发生率为71.16%, 其中I~II度aGVHD 57.19%, III~IV度GVHD发生率32.25%。提高非血缘关系allo-HSCT疗效的关键是控制aGVHD, 而选择

HLA配型相合的供者, 加强移植早期的免疫抑制, 可以减少GVHD的发生。

试验在环孢素A+短程甲氨蝶呤经典预防GVHD方案基础上加小剂量霉酚酸酯, 在应用时间上将环孢素A及霉酚酸酯提前到-7 d开始应用, 而且到预处理方案中应用抗胸腺细胞球蛋白(ATG), 结果8例患者GVHD IV级(肠道)1例, 出现急性及慢性GVHD II级(肠道)各1例, 出现急性GVHD I级(皮肤II级)1例。霉酚酸酯是一种新型免疫抑制剂, 体内脱酯后形成霉酚酸, 后者非竞争性、可逆性地抑制鸟嘌呤经典合成途径的限速酶次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶的活性, 明显减少外周血T、B淋巴细胞鸟嘌呤核苷酸的含量。本组8例患者GVHD IV级(肠道)1例, 出现急性及慢性GVHD II级(肠道)各1例, 出现急性GVHD I级(皮肤II级)1例。提示霉酚酸酯、环孢素A+短程甲氨蝶呤可应用于亲缘、非亲缘、HLA配型不全相合的异基因HSCT中急性GVHD的预防。

结果表明在该移植内急、慢性移植抗宿主病的发生率同样此次报告的8例外周血HSCT, 供者造血干细胞全部植入成功, 8例患者GVHD IV级(肠道)1例, 出现急性及慢性GVHD II级(肠道)各1例, 出现急性GVHD I级(皮肤II级)1例。随访至今所有8例患者健康存活, 血象及骨髓象均处于完全缓解。尽管本组患者例数尚少, 但其治疗效果好, 结果令人鼓舞。

本试验结果表明: 进一步的改良BU/环磷酰胺方案可能成为有效的预处理方案。其不良反应小, 优于经典的全身照射/CY方案, 且简便易行, 抗白血病作用确实可靠, 为临床广泛开展HSCT提供良好的方法, 具有非常重大的临床意义。

4 参考文献

- [1] Xie XT, Tongji Daxue Xuebao: Yixueban. 2008;30(4):1-4. 谢晓恬. 造血干细胞移植应用研究[J]. 同济大学学报: 医学版, 2008, 30(4): 1-4.
- [2] Wang JB, Da WM. Linchuang Wuzhen Wuzhi. 2009;22(1):19-21. 王静波, 达万明. 造血干细胞移植研究进展[J]. 临床误诊误治, 2009, 22(1): 19-21.
- [3] Zhang ZN. Beijing: Keji Chubanshe. 2008:19-23, 103-105, 116-121, 134-138. 张之南. 血液病诊断与疗效标准[M]. 北京: 科技出版社, 2008: 19-23, 103-105, 116-121, 134-138.
- [4] Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE, et al. Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age. Blood. 2000;95(4):1188-1194.
- [5] Giralt S, Anagnostopoulos A, Shahjahan M, et al. Nonablative stem cell transplantation for older patients with acute leukemias and myelodysplastic syndromes. Semin Hematol. 2002;39(1): 57-62.
- [6] Copelan EA, Deeg HJ. Conditioning for allogeneic marrow transplantation in patients with lymphohematopoietic malignancies without the use of total body irradiation. Blood. 1992; 80(7):1648-1658.
- [7] Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. N Engl J Med. 1983; 309(22): 1347-1353.
- [8] Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. Blood. 1987;70(5):1382-1388.

[9] Zhang GC, Zheng D, Guan XX, et al. Aizheng. 2003;22(6): 620-623.
张国材, 郑冬, 管迅行, 等. 异基因造血干细胞移植预处理方案治疗白血病的比较[J]. 癌症, 2003, 22(6): 620-623.

[10] Wan DM, Kang YQ, Sun H, et al. Zhongguo Shiyong Neike Zazhi. 2009;29(7):648-649.
万鼎铭, 康轶青, 孙慧, 等. 改良BU/CY预处理方案异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病的临床研究[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(7): 648-649.

[11] Zhou J, Guo NL, Zheng H, et al. Zhonghua Xueyexue Zazhi. 1996; 17(2):64-66.
周洁, 郭乃橛, 郑缓, 等. 异基因骨髓移植两种预处理方案的比较[J]. 中华血液学杂志, 1996, 17(2): 64-66.

[12] Körbling M, Przepiorka D, Huh YO, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma: potential advantage of blood over marrow allografts. Blood. 1995; 85(6):1659-1665.

[13] Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, et al. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. Blood. 2002;100(5):1525-1531.

[14] Zhang YN, Ji YH, Wu CY, et al. Jiangsu Daxue xuebao:yixueban. 2006;16(6):234-236.
张永宁, 季勇慧, 吴朝阳, 等. 异基因外周造血干细胞移植治疗造血系统恶性肿瘤的临床研究[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2006, 16(6): 234-236.

[15] Ringden O, Remberger M, Runde V, et al. Peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors: a comparison with marrow transplantation. Blood. 1999;94(2):455-464.

[16] Schmitz N, Beksac M, Bacigalupo A, et al. Filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cells versus bone marrow transplantation for treating leukemia: 3-year results from the EBMT randomized trial. Haematologica. 2005;90(5):643-648.

[17] Bross DS, Tutschka PJ, Farmer ER, et al. Predictive factors for acute graft-versus-host disease in patients transplanted with HLA-identical bone marrow. Blood. 1984;63(6):1265-1270.

[18] Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. Exp Hematol. 2001;29(3): 259-277.

[19] Deng XR, Ren HY, Cen XN, et al. Zhongguo Shiyong Xueyexue Zazhi. 2009;17(4):994-998.
邓雪蓉, 任汉云, 岑溪南, 等. 100例异基因造血干细胞移植后移植物抗宿主病的发生及其对患者复发和生存的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2009, 17(4): 994-998.

[20] Sun HY, Li ZY, Xu KL, et al. Baixuebing·Linbalieu. 2006;15(2): 121-123.
孙海英, 李振宇, 徐开林, 等. 造血干细胞移植治疗恶性血液病临床研究[J]. 白血·淋巴瘤, 2006, 15(2): 121-123.

[21] Chen YH, Huang XJ, Chen H, et al. Zhonghua Xueyexue Zazhi. 2005;26(11):656-660.
陈育红, 黄晓军, 陈欢, 等. 非血缘关系异基因造血干细胞移植66例分析[J]. 中华血液学杂志, 2005, 26(11): 656-660.

来自本文课题的更多信息--

基金资助: 2005年海南省自然科学基金项目(80571), 课题名称“健康供者外周血造血干细胞动员及采集时机的探讨”。

利益冲突: 无利益冲突。

课题的意义: 如何从健康供者外周血中动员并采集到足够数量的外周血干细胞已成为保证自体外周血干细胞移植后受者造血及免疫功能重建的关键之一。本实验通过减少动员剂剂量及采集时循环血量, 提高采集干细胞浓度, 从而保障采集到足量造血干细胞的同时, 最大限度减少供者的不良反应及费用, 而且供者安全性显著提高。

课题评估的“金标准”: 目前对干细胞动员采集的研究较多, 但这些主要是针对单一因素进行研究或分析。目前对健康供者造血刺激因子最佳用药时间及血细胞分离的最佳时机尚无定论。

设计或课题的偏倚与不足: 下一步工作中对粒细胞集落刺激因子动员后外周血中 T 淋巴细胞的影响进一步研究, 从而可能对粒细胞集落刺激因子动员机制进行更为深入的探讨。患者复发或移植失败后很容易得到二次干细胞采集物以进行二次移植或细胞免疫治疗, 如供者淋巴细胞输注等。健康供者体内应用重组人粒细胞集落刺激因子动员首次采集造血干细胞后, 要经过多长时间的恢复后进行二次动员才能采集到满足临床需要的造血细胞和免疫细胞? 这也值得进一步研究。

提供临床借鉴的价值: 外周血干细胞移植治疗恶性血液病已经广泛运用于临床, 能否采集到足够的外周血干细胞是移植成功的前提和关键。寻找最佳采集时间、减少采集次数及采集时循环血量, 使供受者均安全且移植费用少, 具有最佳的价值-效应作用, 其社会效益及经济效益巨大。

医学英语句型正误辨析: 本刊英文部

中文	修后	修前
神经干细胞移植到已损伤的脑内之后, 无法使得神经干细胞移行定位到目的靶区并进一步分化。	Following transplantation, neural stem cells (NSCs) are not able to migrate to the target site for further differentiation.	Neural stem cells (NSCs) cannot move to the target site for further differentiation following transplantation in the damaged brain.
前囟向左侧旁开 2mm 钻孔	Prior to the drilling of a hole 2 mm left to the anterior fontanelle.	Prior to a hole was drilled 2 mm left to the anterior fontanelle.
另外 4 只	Four additional rats	An additional 4 rats
干细胞工程的随机对照动物实验。	Randomized, controlled study involving stem cell engineering.	Randomized, controlled, stem cell engineering study.
将微量注射器固定在立体定向架上	Following fixation of the microsyringe to the stereotaxic apparatus	Following the microsyringe was fixed on the stereotaxic apparatus
10min 内	over a period of 10 minutes	within 10 minutes
留针 5min 防止细胞逆流	The needle was maintained in place for 5 minutes to prevent backflow .	The needle was maintained in place for 5 minutes to prevent counterflow .
用生物蛋白胶封闭注射针孔。	The injection hole was closed using fibrin glue.	The injection hole was blocked using fibrin glue.
以生理盐水快速冲洗血液, 随后用预冷的含 4% 多聚甲醛的磷酸盐缓冲液	The rats were first perfused with saline, followed by 250 mL chilled phosphate-buffered saline (PBS).	they were washed in saline, and fixed in 250 mL of cool phosphate buffer saline