

造血干细胞动员和采集对正常供者的影响*

陈晓霞, 王智明, 罗贤生, 徐丹丹, 李 兴, 雷美清

Effects of mobilization and collection of hemopoietic stem cells on normal donors

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

Abstract

BACKGROUND: Mobilization of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is a main method used in healthy voluntary donor. Previous studies have demonstrated that some severe adverse effects occurred in mobilization of G-CSF. This leads to anxiety of the safety of unrelated healthy donors. Will the mobilization of granulocyte colony-stimulating factor have any effect on healthy voluntary donor? It remains unknown whether it is safe?

OBJECTIVE: To investigate the effect of G-CSF on healthy donors.

METHODS: A total of 16 healthy donors were mobilized using G-CSF at a dose of 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per day at Haikou People's Hospital from January 2003 to December 2008. The adverse events were recorded during the process of mobilization and collection. Percentage of CD3, CD19, CD3+4, CD3+8 cells in blood was detected prior to and following mobilization. All donors were followed-up.

RESULTS AND CONCLUSION: No adverse effects were determined during G-CSF mobilization in 10 donors. Three cases affected low-grade fever, headache, muscle and skeleton pain or lumbago. Three cases suffered from fever. Severity was in grade I, which does not cause the termination of the mobilization. Leukocyte number was greater following G-CSF mobilization than prior to mobilization. Leukocyte count returned to pre-mobilization levels at 3 days following stopping mobilization. There was no significant difference in hemoglobin and platelet counts, the percentage of CD3, CD19, CD3+4, CD3+8 cells in blood between pre-mobilization and 72 and 96 hours post-mobilization. Results have indicated that the healthy donors can tolerate the mobilization at a dose of 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per day, and G-CSF dose not affect the lymphocyte subsets.

Chen XX, Wang ZM, Luo XS, Xu DD, Li X, Lei MQ. Effects of mobilization and collection of hemopoietic stem cells on normal donors. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(23): 4281-4284.
[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 粒细胞集落刺激因子动员是当前健康志愿供者采用的主要方法。据国内外文献报告: 在粒细胞集落刺激因子动员中已发生少数严重不良反应, 这引起了国人对中国非血缘健康供者安全的忧虑。粒细胞集落刺激因子作为动员剂对健康志愿供者有何影响? 是否安全?

目的: 观察粒细胞集落刺激因子对正常供者的影响。

方法: 选择 2003-01/2008-12 在海口市人民医院接受粒细胞集落刺激因子 5~10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 动员剂进行外周血造血干细胞捐赠者 16 例, 观察动员及采集过程的不良反应, 检测动员前后血常规 CD3、CD19、CD3+4、CD3+8 细胞比值在动员前后变化, 并随访所有供者。

结果与结论: 10 例供者在重组人粒细胞集落刺激因子动员过程中无任何不适, 有 3 例出现低热, 头痛、肌肉及骨骼疼痛、腰痛等, 3 例供者出现发热, 其严重程度均在 I 级, 但无需终止动员。白细胞经重组人粒细胞集落刺激因子动员后数量较动员前升高, 停止动员后 3 d 全部供者的白细胞恢复至动员前水平。血红蛋白、血小板、CD3、CD19、CD3+4、CD3+8 细胞比值在动员前、动员后 72、96 h 无明显变化。提示健康供者可耐受粒细胞集落刺激因子 5~10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 动员和采集过程; 且对 T 细胞亚群无影响。

关键词: 粒细胞集落刺激因子; 造血干细胞; 供者; 动员; 安全性

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.23.023

陈晓霞, 王智明, 罗贤生, 徐丹丹, 李兴, 雷美清. 造血干细胞动员和采集对正常供者的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(23):4281-4284. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)已成为治疗多种血液病及非血液系统疾病的主要手段之一, 找到合适的造血干细胞供者是成功进行造血干细胞移植的前提。Allo-HSCT 的首选供者是 HLA 配型全合的同胞

兄弟姐妹, 次选非血缘配型全合供者、人类脐带造血干细胞及亲属 HLA 单倍体供者。美国的统计资料显示只有不超过 40% 的患者可以找到 HLA 相合的同胞供者^[1-2]。国内单生子女在新一代中, 亲缘供者不足 10%。临床上对非血缘健康供者的造血干细胞需求日益增加。

在非血缘健康志愿供者捐赠外周血造血干细胞的动员过程中, 外周血造血干细胞动员采集的安全性意义重大。随着国内造血干细胞资

Department of Hematology, Haikou 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 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:2010-02-10
Accepted:2010-04-27

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)23-04281-04

收稿日期:2010-02-10
修回日期:2010-04-27
(20100210003/WL-Q)

料等的扩大和供受者间 HLA 配对成功率的上升, 非血缘供者的安全性日益受到重视。CD34⁺抗原主要表达在早期造血干、祖细胞上, 占正常人骨髓单个核细胞的 1.5%左右, 外周血中量极少。它具有很强的扩增能力及自我更新能力, 是实现造血重建的细胞, 应用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)后可使外周血干细胞量增加, 并且自我更新, 复制能力增强^[3]。G-CSF 动员是当前健康志愿供者采用的主要方法。据国内外文献报告: 在 G-CSF 动员中已发生少数严重不良反应, 这引起了国人对中国非血缘健康供者安全的忧虑。G-CSF 作为动员剂对健康志愿供者有何影响? 是否安全?

提高外周血干细胞动员的安全性, 避免严重不良事件的发生, 显得非常重要, 以有利于非血缘健康志愿供者队伍的壮大。本文对 16 例经动员的健康供者的临床、血象及细胞亚群进行观察, 探讨 G-CSF 作为异基因造血干细胞动员剂的安全性。

1 对象和方法

设计: 回顾性病例分析。

时间及地点: 实验于 2003-01/2008-12 在海口市人民医院完成。

对象: 选择在海口市人民医院进行的异基因外周血造血干细胞捐赠者 16 例, 男 11 例, 女 5 例, 中位年龄 24 岁(18~46 岁), 体质量 41~60 kg。捐赠者对本试验均知情同意, 试验方案经医院医学伦理委员会批准。

技术路线:

动员: 采集健康供者的自体外周血干细胞, 分析采集时机与效率。16 例捐赠者接受 rhG-CSF 5~10 μg/(kg·d), 皮下注射 5 d 动员造血干细胞, 第 4 天及第 5 天为采集日, 每例捐赠者进行 2 次采集。

采集: 采集时使用 COBE Spectra 6.0 血细胞分离机的全自动干细胞采集程序。16 例捐赠者采集量(Harvest Volume)4.0~5.0 mL, 推赶量(Chase Volume)3~5 mL。每例 2 次采集的采集量及推赶量均相同(即两组的采集量及推赶量均相同)。每次采集流速为 34~45 mL/min 不等, 血与抗凝剂比值为 12:1。总循环血量 6.7~10.1 L。

CD34⁺细胞的测定: 部分标本是在本院采用 FACS Calibur 型流式细胞仪检测。有核细胞与 CD34⁺单抗室温下避光混合 30 min。测定动员前后外周血和采集物中 CD34⁺细胞的百分含量。也有部分标本是在外院用贝克曼公司流式细胞仪及 BD 公司流式细胞仪国产 CD34⁺单抗检测, 故未进行分析。

单个核细胞及白细胞计数: 每例 2 次采集的采集量及推赶量均一样, 故以单个核细胞及白细胞浓度作为比较的指标。单个核细胞及白细胞的检测均由专人负责, 采

用全自动血液自动分析装置(XT-2000)及手工复核。

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

主要观察指标: 供者在 rhG-CSF 动员与分离过程中、后出现的不良反应并按 WHO 毒副作用分级标准评价和记录出现的不良症状, 及其消失时间、缓解方式。本组病例均进行追踪随访, 每例均于采集后 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36 个月, 进行电话随访。

统计学分析: 由第一作者采用 SAS 8.0 软件完成统计处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不同时间段的比较采用配对 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 动员与采集 所有供者均按计划完成动员采集。总循环血量 1 L, 采集的单个核细胞(6~12)×10⁸/kg, CD34⁺细胞数(3~34)×10⁶/kg。

2.2 健康供者的一般特征及不良反应 见表 1。

Donor	Gender	Age (yr)	Weight (kg)	G-CSF dose (μg/d)	Adverse reaction	WHO grade	Volume (mL)
1	Male	21	58.5	300-450	No		230
2	Male	27	63	300	No		280
3	Female	19	45	300	No	1	177
4	Male	23	60	300-600	Low-grade fever, bone and muscle pain	1	318
5	Female	19	50	300	Low-grade fever, headache	1	215
6	Female	22	45	375-450	Low-grade fever, lumbago	1	161
7	Male	32	63	300-600	No		236
8	Male	23	55	300	No		198
9	Male	36	58	300-600	No		217
10	Male	21	56	300	Low-grade fever		187
11	Male	44	66	300	No		218
12	Female	31	69	300-600	Low-grade fever, bone and muscle pain		186
13	Male	29	77	300-450	No		214
14	Female	48	50	300	Low-grade fever, bone and muscle pain		186
15	Male	26	40	300-450	No		206
16	Male	20	52	300-450	No		187

G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor

10 例供者在 rhG-CSF 动员过程中无任何不适, 有 3 例出现低热, 头痛、肌肉及骨骼疼痛、腰痛等, 3 例供者在动员过程中出现发热, 其严重程度均在 I 级, 但无需终止动员。停止动员后 3 d, 上述症状均消失。4 例健康志愿供者在采集过程中出现不同程度的四肢、口唇及颜面麻木, 经口服钙剂症状缓, 有 1 例静脉补充钙剂。未出现抽搐、出血。

2.3 血象与T细胞亚群变化 见表2。

Index	n	Pre-mobilization		Post-mobilization	
				72 h	96 h
Leukocyte ($\times 10^9/L$)	16	5.53 \pm 2.38		35.85 \pm 10.44	30.80 \pm 13.39
Hemoglobin (g/L)	16	134.00 \pm 28.23		133.0 \pm 22.72	129.70 \pm 28.48
Platelet ($\times 10^9/L$)	16	227.28 \pm 41.66		209.14 \pm 55.60	126.43 \pm 24.24
CD3 (%)	8	68.00 \pm 5.35		73.50 \pm 2.65	71.30 \pm 2.52
CD19 (%)	8	12.33 \pm 2.94		14.00 \pm 5.00	15.50 \pm 6.55
CD3+4 (%)	8	40.50 \pm 4.50		40.30 \pm 6.03	39.25 \pm 4.72
CD3+8 (%)	8	34.75 \pm 5.68		33.75 \pm 6.65	30.75 \pm 0.96
CD16+56(%)	8	19.75 \pm 3.31		14.75 \pm 3.40	15.50 \pm 4.12

Index	n	3 d following stopping mobilization	P_1	P_2
Leukocyte ($\times 10^9/L$)	16	8.16 \pm 1.65	< 0.000 1	> 0.05
Hemoglobin (g/L)	16	153.75 \pm 7.32	> 0.05	> 0.05
Platelet ($\times 10^9/L$)	16	139.25 \pm 62.54	> 0.05	> 0.05
CD3 (%)	8			> 0.05
CD19 (%)	8			> 0.05
CD3+4 (%)	8			> 0.05
CD3+8 (%)	8			> 0.05
CD16+56(%)	8			> 0.05

P_1 : a comparison between pre-mobilization and 72 h of mobilization; P_2 : a comparison between pre-mobilization and 3 d following stopping mobilization

2.4 正常供者的追踪观察 所有供者均健在, 无不适。

3 讨论

目前异体外周血干细胞动员以单用 G-CSF 为动员剂。G-CSF 动员是当前采用的主要方法, 欧洲血液和骨髓移植组推荐剂量为 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 连续 4~6 d, 即可得到足够的造血干细胞。G-CSF 应用于临床后, 多项研究报道证实其作为动员剂是安全有效的, 国际骨髓移植委员会 (IBMTR) 分析了 1994/1997 登记的 785 例健康自体外周血干细胞供者的材料, 结果仅 8 例 (1%) 有非威胁生命的并发症^[4]。国内梁贻隄等^[5]采取回顾性方法对 431 例健康供者外周血干细胞动员及采集多因素分析, 观察到 191 例次供者有动员相关不良反应, 不良反应轻微 (按 WHO 毒副作用分级标准), 动员过程中出现 1 级骨痛发生率 20.3%, 腰痛发生率 19.4%, 乏力发生率 3.1%, 无需特殊处理。供者在采集过程中无口周、脸部和手指麻木、恶心、呕吐发生率 71.51%, 手足抽搐呕吐发生率 1.6%, 供者在采集过程补充钙剂 68.8%。国内李佩等^[6]用 G-CSF 5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 对 56 例正常供者进行动员 4~6 d, 不良反应轻微, 少数供者在 G-CSF 动员过程中出现 1 级 (按 WHO 毒副作用分级标准) 腰痛 (10/56) 乏力 (3/56) 等不良反应, 无需特殊处理。供者在采集过程中无口周、脸部和手指麻木、恶心、呕吐、手足抽搐, 严重者心律失常。但是, 国内外目前也有文献报道少数严重不良反应。①死亡: 国外有 1 例同胞供者动员中因为血栓形成 (急性心肌梗死和卒中) 而死亡^[7]。还有 3 例死

者因外周血干细胞动员而诱发镰刀性贫血, 出现休克, 心脏骤停死亡^[8]。②脾脏破裂: 国外报道 4 例脾脏破裂^[9]。国内天津报道 1 例同胞供者在 G-CSF 动员采集造血干细胞过程中发生脾破裂。③自身免疫疾病发作, 如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、甲状腺功能减退等。④捐献干细胞后血象异常持续较长时间^[10]。

为了避免以上严重不良反应, 确保供者安全, 应严格地进行供者的健康检查。不应该接受脾大者、年龄偏大、有心血管疾病者, 有风湿病史者、有血常规指标异常或有血象异常史作为供者。本组供者无严重不良反应, 10 例供者在 rhG-CSF 动员过程中无任何不适, 有 3 例出现低热, 头痛、肌肉及骨骼疼痛、腰痛等, 3 例供者在动员过程中出现发热, 其严重程度均在 I 级, 但无需终止动员。停止动员后 3 d, 上述症状均消失。且似乎与 G-CSF 注射剂量、外周血白细胞数及个体耐受性差异有关。

关于 G-CSF 的使用剂量, G-CSF 的应用剂量是影响外周血干细胞动员结果的主要因素之一。不同的 G-CSF 动员剂量在一定范围, 其浓度与其对干细胞动员的效果直接相关。G-CSF 动员 CD34⁺细胞随 G-CSF 动员剂量增加而增加。动员的细胞数高峰一般出现在第 5, 6 天, 所以 G-CSF 连用 5 d, 第 5 天开始采集。目前成功移植的 CD34⁺细胞没有一个公认标准, 多数一致认为 CD34⁺细胞大于 $2.0 \times 10^9 L^{-1}$ 是移植的理想值。目前欧洲血液和骨髓移植中心推荐的 G-CSF 动员剂量为 10~16 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 连续运用 4~6 d^[11-12]。如 Kroger 等^[13]对比 10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 与 16 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 采集效果的差别, 发现 16 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 组的 CD34⁺细胞量高于 10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 组, 伴随更多的不良反应及更高的不良费用。Zhu 等^[14]认为 G-CSF 的使用剂量越大, 则干细胞获得率越高, 但不良反应越大。国内李佩等^[6]用 G-CSF 5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 对 56 例正常供者进行动员 4~6 d, 采集 CD34⁺细胞数平均达 $(4.31 \pm 2.02) \times 10^6/\text{kg}$ 。采集细胞数达到植入标准, 提示小剂量 G-CSF 动员可能为动员健康供者理想方案。本试验中 G-CSF 剂量为 (5~10) $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 符合推荐剂量。

16 例供者中采集次数 1 或 2 次, 无采集 3 次以上。所有供者采集物数量均达到移植要求单个核细胞 (个) 平均 $(6 \sim 12) \times 10^8/\text{kg}$ 。应用血细胞分离机在外周血造血干细胞采集过程中及术后, 不良反应及并发症时有发生, 若不注意预防和处理, 将影响采集的顺利进行, 甚至引起严重后果^[15]。在采集过程中, 需要以复方枸橼酸钠抗凝全血, 枸橼酸钠螯合血液中的钙离子, 引起血液中的钙离子下降。患者可出现口周、脸部和手指麻木、恶心、呕吐、手足抽搐, 严重者心律失常。研究表明: 如不预先在采集过程中预防性补充钙剂, 低钙的发生高达 50% 左右^[16]。

目前国内外预防复方枸橼酸钠中毒症状有 2 种方

法: ①预防性或术中定期口服补充钙剂。②静脉持续按量补充钙剂。4 例健康志愿者供者在采集过程中出现不同程度的四肢、口唇及颜面麻木, 经口服钙剂症状缓, 有 1 例静脉补充钙剂, 未出现抽搐。

本组供者白细胞经 rhG-CSF 动员后数量较动员前升高 6~10 倍, 停止动员后 3 d 全部供者的白细胞恢复至动员前, 血小板于采集后下降, 最低降至 $79 \times 10^9 L^{-1}$, 临床无出血情况, 采集结束后 3 d 恢复正常。

试验发现采集前后血小板的数值有明显改变, 这与造血干细胞分离过程中大量血小板被采集细胞悬液中有关, 为暂时性的血小板下降。但临床上没有发现供者的任何出血现象, 亦未进行任何处置。

目前 G-CSF 动员后外周血中 T 淋巴细胞的研究已成为热点^[17]。从而可能对 G-CSF 动员机制进行更为深入的探讨。T 细胞亚群在机体免疫上发挥着重要作用, T 细胞亚群测定在移植中亦显得十分重要。异体造血干细胞移植后的移植抗宿主病及自体造血干细胞移植后免疫功能的恢复均与其密切相关。结果显示: 应用 G-CSF 后, 正常供者的 T 淋巴细胞亚群比例正常, 其原因是 G-CSF 主要刺激粒细胞的增殖分化, 而对淋巴细胞的数量及比例影响不大^[3]。翁建宇等^[18]研究报道, G-CSF 动员对正常供者 T 细胞亚群及其表面标志物没有影响。试验结果显示供者 CD3、CD19、CD3+4、CD3+8 细胞比值在动员前、动员后 72 h 及 96 h 无明显变化, 与国内陈松鹤等^[19]的研究结果一致, 即 G-CSF 不影响供者淋巴细胞。徐娟等^[20]报道, 对 30 例健康志愿供者皮下注射 G-CSF 5 μg/(kg·d), 连续 4~6 d, 供者机体 T 细胞处理异体抗原的能力降低, 当完成外周血造血干细胞采集后, 上述变化在短期内恢复到用药前水平, 对健康志愿供者无不利影响。

试验通过探讨干细胞动员及采集过程中不良反应的种类和程度, 总结不良反应的症状, 包括骨骼酸疼、失眠烦躁、四肢肌肉疼痛、体温一过性增高、不良反应的程度轻, 不影响生活质量和情绪。作者认为对于正常供者短期应用 G-CSF 没有明显的不良反应, 16 例供者中追踪观察最长已 6 年, 现身体健康。大多数供者追踪期短, 对于远期不良反应还需观察。

4 参考文献

[1] Liu DH, Liu KY, Xu LP, et al. Beijing Daxue Xuebao: Yixueban. 2009;41(3):291-296.
刘代红, 刘开彦, 许兰平, 等. 亲属单倍体非体外去 T 细胞造血干细胞移植治疗儿童恶性血液病[J]. 北京大学学报: 医学版, 2009, 41(3): 291-296.

[2] Huang XJ, Liu DH. Linchuang Neike Zazhi. 2006;23(9):581-583.
黄晓军, 刘代红. 人类白细胞抗原不合或单倍体亲属供者造血干细胞移植[J]. 临床内科杂志, 2006, 23(9): 581-583.

[3] Bai H, Da WM, Ou YX. Xibei Guofang Yixue Zazhi. 2000;21(1):3-5.
白海, 达万明, 欧英贤. 造血干细胞研究进展[J]. 西北国防医学杂志, 2000, 21(1): 3-5.

[4] Bakken R, van Walraven AM, Egeland T, et al. Donor commitment and patient needs. Bone Marrow Transplant. 2004;33(2):225-230.

[5] Liang ZY, Ren HY. Zhongguo Shiyen Xueyexue Zazhi. 2008;16(4):847-851.
梁贇隐, 任汉云. 重组人 G-CSF 对健康供者外周造血干/祖细胞动员和采集效果的影响因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(4): 847-851.

[6] Li P, Zhang GY, Zhu P, et al. Zhongguo Shiyen Xueyexue Zazhi. 2007;15(2):348-351.
李佩, 张国芸, 朱萃, 等. 低剂量 rhG-CSF 对 56 例非血缘供者外周造血干细胞动员[J]. 中国实验血液学杂志, 2007, 15(2): 348-351.

[7] Bensinger WI, Buckner CD, Rowley S, et al. Treatment of normal donors with recombinant growth factors for transplantation of allogeneic blood stem cells. Bone Marrow Transplant. 1996;17 Suppl 2:S19-21.

[8] Grigg AP. Granulocyte colony-stimulating factor-induced sickle cell crisis and multiorgan dysfunction in a patient with compound heterozygous sickle cell/beta+ thalassemia. Blood. 2001;97(12):3998-3999.

[9] Stroncek D, Shawker T, Follmann D, et al. G-CSF-induced spleen size changes in peripheral blood progenitor cell donors. Transfusion. 2003;43(5):609-613.

[10] Bonsignore MR, Morici G, Santoro A, et al. Circulating hematopoietic progenitor cells in runners. J Appl Physiol. 2002;93(5):1691-1697.

[11] Pelus LM, Fukuda S. Peripheral blood stem cell mobilization: the CXCR2 ligand GROβ rapidly mobilizes hematopoietic stem cells with enhanced engraftment properties. Exp Hematol. 2006;34(8):1010-1020.

[12] Wu JY. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2007;11(24):4860.
吴金艳. 重组人粒细胞集落刺激因子对外周血造血干细胞动员的作用及影响因素[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(24): 4860.

[13] Kroger N, Renges H, Sonnenberg S, et al. Stem cell mobilization with 16 microg/kg vs 10 microg/kg of G-CSF for allogeneic transplantation in healthy donors. Bone Marrow Transplant. 2002;29(9):727-730.

[14] Zhu K, Xu Y, Wu D, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for leukemia. Chin Med J (Engl). 2001;114(5):493-496.

[15] Li WM, You Y, Xia LH, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2008;12(47):9327-9329.
黎纬明, 游泳, 夏凌辉, 等. 外周血造血干细胞采集期间低钙血症的预防与治疗[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(47): 9327-9329.

[16] Li SX, Da WM, Gao CJ, et al. Zhongguo Shiyen Xueyexue Zazhi. 2005;13(6):1038-1040.
李素霞, 达万明, 高春记, 等. 中剂量 rhG-CSF 对正常供者外周血 CD+34 细胞动员效果[J]. 中国实验血液学杂志, 2005, 13(6): 1038-1040.

[17] Lapidot T, Petit I. Current understanding of stem cell mobilization: the roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells. Exp Hematol. 2002;30(9):973-981.

[18] Weng JY, Du X, Lu ZS, et al. Linchuang Neike Zazhi. 2002;19(3):228-229.
翁建宇, 杜欣, 陆泽生, 等. 粒细胞集落刺激因子作为造血干细胞动员剂在正常供者中的临床研究[J]. 临床内科杂志, 2002, 19(3): 228-229.

[19] Chen SH, Huang XJ. Zhonghua Xueyexue Zazhi. 2003;24(8):420-422.
陈松鹤, 黄晓军. rhG-CSF 动员正常人外周血造血干细胞过程中对 T 淋巴细胞增殖的影响[J]. 中华血液学杂志, 2003, 24(8): 420-422.

[20] Xu J, Song W, Jin H, et al. Yaowu Buliang Fanying Zazhi. 2007;9(5):311-315.
徐娟, 宋伟, 金辉, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子对健康供者免疫细胞的影响及其应用安全性[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(5): 311-315.

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: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

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。