

自体造血干细胞移植治疗1型糖尿病合并甲状腺功能减退2例*★

景 华, 张金元, 吕旭晶, 沈旭东

Autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of type 1 diabetes mellitus combined with hypothyroidism in two cases

Jing Hua, Zhang Jin-yuan, Lü Xu-jing, Shen Xu-dong

Stem Cell
Transplantation
Center, the 455
Hospital of Chinese
PLA, Shanghai
200052, China

Jing Hua★, Master,
Associate chief
physician, Stem Cell
Transplantation
Center, the 455
Hospital of Chinese
PLA, Shanghai
200052, China
jing-hua@citiz.net

Supported by:
Shanghai Natural
Science Foundation,
No. 09ZR1440000*

Received: 2010-02-03
Accepted: 2010-04-07

Abstract

BACKGROUND: Previous studies have confirmed that the outcome of hematopoietic stem cell transplantation for treatment of type 1 diabetes mellitus is identified.

OBJECTIVE: To observe the safety and efficacy of autologous hematopoietic stem cells transplantation in treatment of type 1 diabetes mellitus combined with hypothyroidism.

METHODS: A total of two cases of type 1 diabetes mellitus and hypothyroidism were subjected to immune clearance and hematopoietic stem cell transplantation. The hematopoietic stem cell mobilization, collection, immune suppression and hematopoietic stem cell reinfusion all achieved satisfactory results. Insulin, levothyroxine sodium content, serum C peptide mass concentration, glycosylated hemoglobin level and thyroid gland function differences were compared prior to and following treatment.

RESULTS AND CONCLUSION: C peptide mass concentration recovered to normal in 1 case following treatment. Insulin was withdrawn. Dose of thyroxine tablets was reduced and thyroid function resulted in the normal range. In another case, insulin dose reduced by 64%. Withdraw of thyroxine tablets resulted in normal thyroid function. These indicated that it is safe to treat type 1 diabetes mellitus combined with hypothyroidism, resulting in obvious short-term outcomes.

Jing H, Zhang JY, Lü XJ, Shen XD. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of type 1 diabetes mellitus combined with hypothyroidism in two cases. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(32):6056-6059. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 已有研究证实造血干细胞移植技术治疗1型糖尿病效果确切。

目的: 观察自体造血干细胞移植治疗1型糖尿病合并甲状腺功能减退的安全性和有效性。

方法: 免疫清除联合自体造血干细胞移植治疗1型糖尿病合并甲状腺功能减退患儿2例。经造血干细胞动员、采集、免疫抑制及造血干细胞回输治疗。治疗前后观察比较胰岛素、左旋甲状腺素钠用量、血清C肽质量浓度、糖化血红蛋白水平及甲状腺功能的差异。

结果与结论: 1例患儿治疗后C肽质量浓度恢复正常,停用胰岛素,甲状腺素片减量,甲状腺功能正常;另1例患儿治疗后胰岛素减量64%,停用甲状腺素片,甲状腺功能正常。说明自体造血干细胞移植治疗1型糖尿病合并甲状腺功能减退的患儿是安全的,近期疗效明显。

关键词: 造血干细胞移植; 自体; 淋巴系统清除; 1型糖尿病; 甲状腺功能减退

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.32.037

景华, 张金元, 吕旭晶, 沈旭东. 自体造血干细胞移植治疗1型糖尿病合并甲状腺功能减退2例[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(32):6056-6059. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

解放军第455医院干细胞移植中心, 上海市200052

景华★, 女, 1968年生, 河北省邯郸市人, 汉族, 1996年上海中医药大学毕业, 硕士, 副主任医师, 主要从事干细胞在自身免疫性疾病、肿瘤等的应用研究。
jing-hua@citiz.net

中图分类号: R394.2
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225(2010)32-06056-04

收稿日期: 2010-02-03
修回日期: 2010-04-07
(20091230012/G·Q)

0 引言

1型糖尿病是由T细胞异常攻击胰岛细胞引起的一种自身免疫性疾病。根据这一病因学说, 开展了以免疫抑制联合自体外周造血干细胞移植治疗1型糖尿病的高新技术, 安全性好, 取得了良好的近期效果^[1]。1型糖尿病的发病机制和自身免疫的因素关系密切, 患者常伴有其他多种自身免疫性疾病, 如甲状腺功能减退(简称甲减)。

作者在采用自体造血干细胞移植治疗93例1型糖尿病患儿中有2例合并甲减, 现报告如下, 并结合文献进行讨论。

1 病例介绍

病例1:

病史: 女, 7岁, 因口干多饮多尿1个月伴消瘦入院。入院前1个月多次测血糖>20 mmol/L, 经使用胰岛素治疗后血糖得到控制, 同时检查发现甲状腺功能减退, 甲状腺球蛋白抗体101.4 U/mL, 甲状腺受体抗体3.9 U/L, 甲状腺功能检测: T3为2.12 ng/L, T4为87.22 ng/L, 血清促甲状腺激素为9.98 mU/L, 游离T3为6.15 pmol/L, 游离T4为17.54 pmol/L。为行自体外周造血干细胞移植收入院。入院时胰岛素用量: 早餐前优泌林R笔芯3.5个单位, 午餐

前优泌林R笔芯3个单位, 晚餐前优泌林R笔芯3个单位, 睡前优泌林N笔芯1个单位, 同时每日1次口服左旋甲状腺素钠50 μg 补充治疗。

查体: 体温37 $^{\circ}\text{C}$, 脉搏80次/min, 呼吸16次/min, 血压90/60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 身高120 cm, 体质量21 kg。发育正常, 营养中等, 步入病房, 神志清楚, 查体合作。全身浅表淋巴结未触及肿大, 皮肤巩膜无黄染, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏。颈部对称, 气管位置居中, 甲状腺无肿大。两肺呼吸音清晰, 未闻及干湿性罗音。心率80次/min, 率齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部平软, 肝脾肋下未触及。

诊断: 1型糖尿病合并甲状腺功能减退。

干预: 考虑到二者均为自身免疫性疾病, 治疗具有相关性, 但甲状腺功能减退时, 甲状腺激素缺乏, 机体代谢活动与各系统的功能下降, 可能增加药物的毒性作用, 将治疗方案对患儿的治疗及风险如实告知, 患儿家属签字同意行T淋巴系统清除联合自体造血干细胞移植治疗1型糖尿病和甲减, 治疗方案经医院伦理委员会批准。

治疗方法: 入院后予皮下注射粒细胞集落刺激因子100 $\mu\text{g}/\text{d}$ 行造血干细胞动员, 动员第3天查血常规: 白细胞 $16.61 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 单个核细胞25.5%, 即行外周血干细胞采集。采集时应用COBE Spectra血液成分分离机, 选择外周血干细胞采集程序, 共采集干细胞42 mL。采集物单个核细胞 $8.2 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+ 9.21 \times 10^6/\text{kg}$ 。采集的干细胞以二甲基亚砜配制成冻存液, 终浓度为10%, 经程控降温后, 置于 -198°C 液氮中保存备用。同时予口服环孢素(25 mg/片, 杭州中美华东制药公司)5 mg/kg 2周后查血清环孢素浓度137.6 $\mu\text{g}/\text{L}$, 停用环孢素, 予静脉点滴抗人胸腺免疫球蛋白(即复宁, Thymoglobuline, 25 mg/支, 美国Genzyme公司)0.8 mg/kg $\times 5$ d后, 行自体造血干细胞回输。住院期间每日监测血糖, 及时调整胰岛素用量, 2周查血常规、肝功能、甲状腺功能检查, 调整甲状腺素片的剂量。因激素会引起血糖波动, 在使用即复宁时未使用激素, 予异丙嗪及氯雷他定抗过敏治疗, 使用第1天出现畏寒发热, 经对症处理后体温下降。抗胸腺细胞球蛋白使用后白细胞最低为 $2.66 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 回输后第5天白细胞 $6.92 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。无感染等不良反应发生, 回输后第7~9天出现血清病反应, 经对症处理后症状缓解, 安全出院。

病情转归: 入院后完善各项检查, 每日监测血糖, 并根据血糖及时调整胰岛素用量, 定期查甲状腺功能、肝功能等相关指标, 根据甲状腺功能水平调整甲状腺素片的剂量。

该例患儿治疗后血清C肽质量浓度恢复正常, 停用胰岛素, 甲状腺素片减量, 甲状腺功能正常。

干预点评: 该例患儿糖尿病发病时间短, 自身胰岛功能受损较轻, 治疗后胰岛功能得到恢复, 出院前查血常规、肝肾功能电解质正常, 血糖平稳。出院后根据血糖变化调整胰岛素用量, 1个月后停用胰岛素, 到目前已停用8个月。

病例2:

病史: 女, 11岁, 因口干多饮多尿15个月入院, 发病时测血糖23 mmol/L, 经使用胰岛素治疗后血糖得到控制。既往有甲状腺功能减退及听力减退病史, 甲状腺球蛋白抗体773.4 U/mL, 甲状腺功能检测: T3为1.89 ng/L, T4为76.16 ng/L, 血清促甲状腺激素为3.01 mU/L, 游离T3为5.77 pmol/L, 游离T4为16.37 pmol/L。为行自体外周血造血干细胞移植收入院。入院时胰岛素用量: 早餐前诺和林R3个单位诺和林N 11个单位, 晚餐前诺和林R3个单位诺和林N 11个单位, 同时每日1次口服左旋甲状腺素钠12.5 μg 补充治疗。

查体: 体温36.3 $^{\circ}\text{C}$, 脉搏98次/min, 呼吸16次/min, 血压90/64 mm Hg, 身高150 cm, 体质量41 kg。发育正常, 营养中等, 步入病房, 神志清楚, 查体合作。全身浅表淋巴结未触及肿大, 皮肤巩膜无黄染, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏。颈部对称, 甲状腺无肿大。两肺呼吸音清晰, 未闻及干湿性罗音。心率98次/min, 率齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部平软, 肝脾肋下未触及。

诊断: 1型糖尿病合并甲状腺功能减退。

干预: 该患儿先有甲状腺功能减退病史4年并听力逐渐下降, 后合并1型糖尿病, 二者均为自身免疫性疾病, 无特效治疗方法。已采用自体外周血造血干细胞治疗1型糖尿病, 近期疗效明显, 但该患儿病史较长, 胰岛素用量大, 治疗后停用胰岛素的可能性不大, 将治疗方案对患儿的治疗及风险如实告知, 患儿家属均签字同意行T淋巴系统清除联合自体造血干细胞移植治疗1型糖尿病和甲减, 治疗方案经医院伦理委员会批准。

治疗方法: 入院后予皮下注射粒细胞集落刺激因子100 μg 2次/d行造血干细胞动员, 动员第3天查血常规: 白细胞 $39.21 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 单个核细胞17.4%, 即行外周血干细胞采集, 共采集干细胞42 mL, 采集物单个核细胞 $6.22 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+ 13.51 \times 10^6/\text{kg}$ 。同时予口服环孢素5 mg/kg 2周后查血清环孢素浓度197.7 $\mu\text{g}/\text{L}$, 停用环孢素, 予静脉点滴及兔抗人胸腺免疫球蛋白(即复宁)0.8 mg/kg $\times 5$ d后, 行自体造血干细胞回输。因激素会引起血糖波动, 在使用即复宁时未使用激素, 予异丙嗪及氯雷他定抗过敏治疗, 使用第1天出现畏寒发热, 经对症处理后体温下降。即复宁使用后白细胞最低为 $2.69 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 回输后第6天白细胞 $3.74 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。无感染等不良反应发生, 回输后第8~10天出现血清病反应, 经对症处理后症状缓解, 安全出院。

病情转归: 该患儿因1型糖尿病病史已15个月, 入院时血清C肽质量浓度低, 治疗后虽未能停用胰岛素, 但胰岛素减量64%, 说明胰岛功能得到部分修复, 而本身甲状腺功能较前例患儿好, 治疗后停用甲状腺素片, 甲状腺功能正常, 而且听力明显改善。

干预点评: 该例患儿糖尿病发病时间超过1年, 自身胰岛功能较差, 胰岛素用量较大, 治疗后胰岛素减量。

2 结果

2.1 治疗前后胰岛素、左旋甲状腺素钠用量比较 见表1。

表1 两例患儿治疗前后胰岛素、左旋甲状腺素钠用量比较
Table 1 Comparison of the dosage of insulin and levothyroxine sodium before and after treatment in two children

Case		Pretreatment	Posttreatment (2 wk postreinfusion)	1 mon following discharge
1	Insulin (U/d)	10.5	3	Withdraw
	Levothyroxine sodium (µg/d)	50	25	12.5
2	Insulin (U/d)	28	19	10
	Levothyroxine sodium (µg/d)	12.5	Withdraw	Withdraw

表1可见, 病例1患儿入院时胰岛素用量少, 治疗后胰岛功能得到恢复, 胰岛素逐渐减量, 出院1个月后停用胰岛素; 而左旋甲状腺素钠用量较大, 治疗后仍需维持治疗。病例2患者入院时胰岛素用量较大, 治疗后胰岛素减量64%; 而甲状腺素片用量较小, 治疗后停用左旋甲状腺素钠。

2.2 治疗前后血清C肽质量浓度及糖化血红蛋白水平比较 见表2。

表2 两例患儿治疗前后血清C肽质量浓度及糖化血红蛋白水平比较
Table 2 Comparison of serum C peptide and glycosylated hemoglobin values before and after treatment in two children

Case		Pretreatment	Posttreatment (2 wk postreinfusion)
1	Fasting C peptide(µg/L)	0.3	1.5
	Postprandial 2 h C peptide (µg/L)	0.7	3.1
	Glycosylated hemoglobin(%)	9.4	6.5
2	Fasting C peptide (µg/L)	0.2	0.3
	Postprandial 2 h C peptide (µg/L)	0.4	0.1
	Glycosylated hemoglobin (%)	7.1	6.8

表2可见, 2例患儿治疗后空腹及餐后2 h C肽质量浓度均明显升高, 糖化血红蛋白水平较治疗前下降。

2.3 治疗前后甲状腺功能比较 见表3。

表3 两例患儿治疗前后甲状腺功能比较
Table 3 Comparison of the thyroid function before and after treatment in two children

Case	Pretreatment	Posttreatment (2 wk postreinfusion)	
1	T3 (ng/L)	2.12	1.63
	T4(ng/L)	87.22	86.73
	Serum thyrotropic hormone (mU/L)	9.98	1.61
	Dissociation T3 (pmol/L)	6.15	4.81
	Dissociation T4(pmol/L)	17.54	18.76
2	T3 (ng/L)	1.89	1.24
	T4 (ng/L)	76.16	74.13
	Serum thyrotropic hormone (mU/L)	3.01	2.82
	Dissociation T3 (pmol/L)	5.77	3.41
	Dissociation T4 (pmol/L)	16.37	16.58

表3可见, 2例患儿治疗后甲状腺功能均控制在正常水平。

3 讨论

3.1 病例中需要认知的教训与不足 文中的2例1型糖尿病和甲减患儿年龄小, 病程尚短, 亦无严重并发症, 采用自体外周血干细胞移植使病情有改善, 远期疗效还需进一步随访。自体外周血干细胞移植费用高, 有一定的风险。初发患儿治疗效果较好, 治疗前应充分考虑到移植时机和移植适应证, 并向患者家属详细介绍治疗方案及有可能出现的不良反应。国外学者Voltarelli等^[2]研究报道, 采用大剂量免疫抑制剂后进行自体非清髓性造血干细胞移植治疗15例新诊断1型糖尿病患者。具体方法: 采用环磷酰胺抑制淋巴细胞同时联合集落刺激因子动员骨髓后, 自外周血采集自体造血干细胞, 再予大剂量环磷酰胺联合抗淋巴细胞球蛋白预处理, 最后将采集的自体造血干细胞静脉回输。结果在7~36个月的随访中, 14例患者可达到并维持不同时间的胰岛素非依赖, 这是首次采用高剂量免疫抑制联合自体造血干细胞移植治疗人类1型糖尿病, 并在新诊断1型糖尿病患者中取得了令人鼓舞的治疗效果。

作者认为, 因1型糖尿病多为未成年的青少年, 大剂量环磷酰胺对生长发育期的青少年副作用较大, 环孢素为第3代强效免疫抑制剂。它主要影响细胞免疫功能, 特别是淋巴因子的产生, 选择性抑制辅助性T细胞和细胞毒性T细胞的分化、增殖, 促进抑制性T细胞, 调整效应性与调节性T淋巴细胞的平衡关系。国外学者报道环孢素对23例初发的1型糖尿病患者的随机、双盲和安慰剂对照试验表明, 早期应用环孢素确可延缓胰岛β细胞功能衰退^[3]。董砚虎等^[4]将33例新发病的1型糖尿病随机分为两组, 治疗组接受环孢素和胰岛素治疗, 对照组单纯以胰岛素治疗。结果治疗组完全缓解率和C肽水平明

显高于对照组, 未发生严重不良反应。因此将环磷酰胺改良为环孢素, 减少了药物的不良反应, 也取得了较满意的效果。临床观察口服环孢素后血糖没有上升, 反而血糖平稳下降, 胰岛素用量也有所下降, 但其中1例脱发明显, 1例出现多毛, 停用环孢素后症状缓解。抗胸腺细胞球蛋白应用前按常规需用糖皮质激素预防过敏, 因考虑到激素对血糖的影响, 作者只使用异丙嗪和氯雷他定抗过敏治疗。第1天减少抗胸腺细胞球蛋白使用剂量(0.5 mg/kg), 同时心电监护, 严格控制滴速为8~15滴/min到目前已治疗93例1型糖尿病患儿, 无严重过敏反应发生。

3.2 病例中值得借鉴的经验 1型糖尿病又称胰岛素依赖性糖尿病, 是由T细胞异常攻击胰岛细胞引起的一种自身免疫性疾病。其治疗需要逆转自身免疫反应, 以及胰岛 β 细胞的再生和功能恢复^[5]。甲状腺功能减退症(甲减)是内分泌系统中较为常见的疑难病症。目前临床尚缺乏有效的根治方法。近年来, 国外流行病学研究发现糖尿病人群中甲状腺功能异常的发生率明显增高, 是非糖尿病患者的两三倍。糖尿病合并“甲减”往往诊断不及时, 英国有学者在1型糖尿病患者的warren库中发现50%家庭的一级亲属有自身免疫疾病, 最常见的共存疾病是甲状腺疾病, 出现在34%的家庭中。

近30年来, 随着实验和临床血液学及其相关学科的迅速发展, 造血干细胞移植技术逐渐成熟并得到广泛应用, 已从治疗某些恶性血液病、实体瘤扩展到了治疗自身免疫性疾病。目前认为, 造血干细胞移植治疗自身免疫性疾病的作用, 主要是建立在大剂量免疫抑制剂对原有免疫系统的清除作用基础上造血干细胞移植后免疫重建^[6]。由于外周血造血干细胞采集简单、方便、安全、有效, 且与骨髓移植相比, 造血和免疫恢复快, 可以减少住院日, 减少抗生素的使用和输血依赖, 降低医疗费用, 所以在临床上的应用越来越广泛。动物实验表明造血干细胞能够诱导免疫耐受, 改变糖尿病鼠的免疫功能, 促进胰岛细胞再生^[7-9]。临床研究工作也取得了令人鼓舞的治疗效果, 非骨髓性自体造血干细胞移植可维持较长的胰岛素非依赖时间并减少糖尿病并发症的发生^[10]。

除了1型糖尿病外, 这一方法也用于难治性类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化、系统性硬化及幼年特发性关节炎, 近来还用于重症肌无力、克罗恩病等的治疗, 但尚未见用于治疗甲减的报道。

本组2例1型糖尿病合并甲减的患儿经T淋巴系统清除联合自体造血干细胞移植治疗后病情得到控制, 安全出院, 无不良反应。作者认为, 1型糖尿病和甲减都是自身免疫性疾病, 有共同的发病基础, 治疗上并不矛盾, 2例患儿治疗后胰岛功能和甲状腺功能均有不同程度的好转。甲状腺素的缺乏使组织代谢所必需的酶产生不足或使其活性下降, 导致碳水化合物的代谢缓慢, 使机体

对糖的吸收减少, 机体对胰岛素的降解速率下降, 因此1型糖尿病合并甲减患者在应用胰岛素时较容易发生低血糖反应。这就要求临床中要给予高度重视, 加强血糖的监测, 及时调整胰岛素用量, 防止低血糖的发生。而且服用环孢素时, 要监测血药浓度, 增加药物剂量时, 发生毒副作用的危险也随之增大, 且不一定能显著提高缓解率。

自体造血干细胞移植联合免疫抑制治疗1型糖尿病取得很好的效果, 可能与以下机制有关: 免疫抑制可抑制自身免疫反应, 阻止胰岛炎症反应的破坏作用; 免疫抑制可诱导移植免疫耐受, 阻止自身反应性糖尿病的发生; 移植的造血干细胞促进受体胰岛 β 细胞再生与修复^[11]。对于同时甲减病情得到控制的可能机制是阻止遭受自身免疫反应性破坏, 并实现免疫重建^[12]。而对于其中1例患儿治疗后听力得到改善, 是否与造血干细胞的修复与再生有关, 还需进一步研究观察。

4 参考文献

- [1] Jing H, Chen WY, Li KL, et al. Dongnan Guofang Yiyao. 2009; 11(3): 202-206.
景华, 陈文怡, 李克良, 等. 自体造血干细胞回输治疗1型糖尿病2例[J]. 东南国防医药, 2009, 11(3):202-206.
- [2] Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. JAMA. 2007;297: 1568-1576.
- [3] Skyler JS, Rabinovitch A. Cyclosporine in recent onset type 1 diabetes mellitus. Effects on islet beta cell function. Miami Cyclosporine Diabetes Study Group. J Diabetes Complications. 1992;6:77-88.
- [4] Dong YH, Feng LN, Wang XJ, et al. Zhonghua Neifenmi Daixie Zazhi. 1995;11(1):12-15.
董砚虎, 逢力男, 王秀军, 等. 环孢素A治疗1型糖尿病临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1995, 11(1):12-15.
- [5] Couri CE, Foss MC, Voltarelli JC. Secondary prevention of type 1 diabetes mellitus: stopping immune destruction and promoting β cell regeneration. Braz J Med Biol Res. 2006;39:1271-1280.
- [6] Huang HS. Zhongguo Zuzhi Gongcheng yu Linchuang Kangfu. 2008;12(8):1545-1549.
黄海诗. 造血干细胞移植与自身免疫性疾病[J]. 中国组织工程与临床康复, 2008, 12(8):1545-1549.
- [7] Kojima H, Fujimiya M, Matsumura K, et al. Extrapancratic insulin-producing cells in multiple organs in diabetes. Proc Nat Acad USA. 2004;101(8):2458-2463.
- [8] Mathews V, Hanson PT, Ford E, et al. Recruitment of bone marrow-derived endothelial cells to sites of pancreatic beta-cell injury. Diabetes. 2004;53(1):91-98.
- [9] Burt RK, Oyama Y, Traynor A, et al. Hematopoietic stem cell therapy for 1 diabetes: induction of tolerance and islet cell neogenesis. Autoimmun Rev. 2002;1(3):133-138.
- [10] Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. JAMA. 2009;301(15):1573-1579.
- [11] Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, et al. Autoiologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. Bone Marrow Transplant. 2005;35:869-879.
- [12] Auletta JJ, Lazarus HM. Immune restoration following hematopoietic stem cell transplantation: an evolving target. Bone Marrow Transplant. 2005;35:838-857.

来自本文课题的更多信息——

基金资助: 上海市自然科学基金课题(09ZR1440000)。

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。