

## · 综 述 ·

## 造血干细胞移植在自身免疫性疾病中的应用进展

景 华 综述, 张金元 审校

【摘要】 本文分析了近几年造血干细胞移植(HSCT)治疗自身免疫性疾病的临床研究现状,从治疗机理、干细胞动员采集、预处理和临床效果等方面进行了综合分析。目前在类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、1 型糖尿病和多发性硬化症等临床应用上研究证明 HSCT 是治疗自身免疫性疾病的一种有效手段,尤其对病情较重的晚期患者,在其他疗法不能奏效的情况下,不失为一种挽救患者生命的有价值方法。但目前各方报道疗效还不稳定,如何进一步提高疗效、减少复发率是今后的发展方向。

【关键词】 自身免疫性疾病;造血干细胞移植

中图分类号: R593.2; R457.7 文献标志码: A 文章编号: 1672-271X(2010)04-0322-04

自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AD)是机体免疫系统功能失调后对自身抗原产生免疫应答反应引起组织器官损伤和功能障碍的疾病,具有较高的致残率和致死率。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(HSCT)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,近年来造血干细胞移植治疗自身免疫性疾病取得了可喜、令人鼓舞的成效,严重的自身免疫性疾病在给予大剂量免疫抑制剂治疗后进行自体造血干细胞移植,已成为研究的热点,现综述如下。

## 1 HSCT 治疗自身免疫性疾病的机理

自身免疫性疾病是一类异质性很强的疾病,是在多原性易感背景以及多种环境因素的启动下,对自身抗原产生病理性免疫反应的过程。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 HSCT 后免疫重建<sup>[1]</sup>。①AD 患者在免疫清除治疗后的免疫功能重建过程中,可以对自身抗原重新产生耐受;②在免疫过程中,对自身抗原反应的细胞克隆凋亡,达到新的免疫平衡,异常免疫反应减弱,自身抗体减少,有利于组织免疫损伤的修复<sup>[2]</sup>。理论上讲异基因 HSCT 是最有希望根治 AD 的方法,但因供者来源,治疗费用及移植相关死亡率较高等问题,欧洲抗风湿病协会及血液骨髓移植协

作组仍首先推荐使用自体移植<sup>[3]</sup>,而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,所以在临床上应用越来越广泛。

## 2 HSCT 治疗自身免疫性疾病的方法

**2.1 干细胞动员、采集** 生理状态下,外周血中造血干细胞含量甚少,要采集足够的造血干细胞,必须使用有效的动员剂使干细胞从骨髓进入到外周血。采用的动员剂有粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞集落刺激因子(GM-CSF)和环磷酰胺(CTX)等。外周血干细胞采集量一般要求单个核细胞数(MNC)在  $2 \times 10^8/\text{kg}$  或  $\text{CD34}^+$  细胞在  $2 \times 10^6/\text{kg}$  以上。

**2.2 预处理和干细胞回输** 预处理是成功进行干细胞移植的关键,目的在于彻底摧毁机体的造血和免疫功能,为干细胞的植入提供保证。实际上,在不同的 AD 中,预处理方案选择也不同。系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎优选 CTX + 抗胸腺细胞球蛋白(ATG)方案;多发性硬化症首选 BEAM 方案(卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、马法兰) + ATG 或 CTX/全身照射(TBI) + ATG;系统性硬化症和幼年特发性关节炎首选 CTX 和(或)ATG 和(或)TBI<sup>[4]</sup>。预处理后回输干细胞。

## 3 HSCT 在治疗自身免疫性疾病方面的应用

自身免疫疾病种类较多,下面将 HSCT 治疗常见的几种疾病分别叙述。

**3.1 HSCT 治疗类风湿性关节炎(RA)** 1977 年 Baldwin 等<sup>[5]</sup>采用同种异基因骨髓移植治疗金制剂

基金项目:上海市自然科学基金资助(09ZR1440000)

作者简介:景 华(1968-),女,河北邯郸人,硕士,副主任医师,从事干细胞在自身免疫性疾病、肿瘤的应用研究

作者单位:200052 上海,解放军 455 医院干细胞移植中心

诱导的 RA 患者的再生障碍性贫血,偶然发现在再生障碍性贫血治愈的同时,RA 的临床症状也得到了缓解,显示自体骨髓移植也可能治愈自身免疫性疾病。冷晓梅等<sup>[6]</sup>于 1999 年 7 月开始进行去 T 细胞自体 HSCT 治疗重症 AD,已有 39 位包括红斑狼疮(SLE)、活动期类风湿性关节炎、系统性硬化症(SSc)、混合性结缔组织病患者接受了自体 HSCT 治疗,这些患者均接受过正规的糖皮质激素及免疫抑制治疗,病情不能控制或药物不能减量,在接受 HSCT 治疗后,绝大多数患者的病情得以明显控制,病情有不同程度的改善,在移植后两年内未见复发者,总体复发率约为 8%。刘珂等<sup>[7]</sup>对 1 例类风湿性关节炎患者进行自体骨髓移植,预处理方案采用环磷酰胺、ATG。结果移植后造血恢复较快,干细胞回输后第 10 天白细胞升至  $1.0 \times 10^9/L$  以上,干细胞回输后第 5 天患者关节疼痛消失,可下床活动。移植后 2 个月 RF、CRP、ESR 均恢复正常。唐湘凤等<sup>[8]</sup>对 3 例难治性自身免疫性疾病患儿接受自体外周血 CD34<sup>+</sup> 细胞移植,粒细胞植入时间分别为第 9 d、第 13 d、第 11 d,血小板植入时间分别为第 14 d、第 18 d 和第 13 d。3 例原发病缓解。随访 16 ~ 18 个月,皮炎皮损消失,四肢肌力恢复正常,类风湿关节炎 28 个关节疾病活动评分由 7.3 分降至 2.4 分,狼疮活动指数评分由 16 分降至 4 分。结论以上研究证明 HSCT 有可能作为难治性类风湿性关节炎的有效方法。

**3.2 HSCT 治疗系统性红斑狼疮(SLE)** 在 1997 年国际上报道了第 1 例进行自体骨髓移植的单纯自身免疫疾病—SLE,并应用 CD34<sup>+</sup> 细胞分选技术去除了 3 个对数级的 T 淋巴细胞,在造血重建后患者达到了很好的临床缓解<sup>[9]</sup>。吴书一等<sup>[10]</sup>报告了 33 例自体 HSCT 移植的 SLE 患者,移植后完全缓解 26 例,部分缓解 3 例,4 例移植后 4 ~ 6 个月复发,显示治疗后可以改变 SLE 患者的免疫紊乱状态,重建正常的细胞免疫和体液免疫。Pavletic 等<sup>[11]</sup>详细总结了 32 例 12 个国际中心造血干细胞移植治疗 SLE 的个案报道,69% 的患者达到临床缓解,移植相关死亡率为 3%。李建华等<sup>[12]</sup>对 20 例 SLE 患者进行自体外周血 CD34<sup>+</sup> HSCT 移植治疗,均成功植入,取得满意效果,移植相关死亡率为 0%。Burt 等<sup>[13]</sup>共收集了从 1997 年至 2005 年共计 50 例 SLE 患者,48 例接受了 HSCT 移植治疗,平均随访 29 个月,1 年移植相关死亡率为 4%,5 年生存率 84%,5 年无病生存率为 50%,而且治疗后血清中 SLE 标志物的水平明显得到改善。胡通林等<sup>[14]</sup>对 13 例难治性 SLE 患者

进行干细胞移植治疗,随访 3 ~ 15 个月,13 例患者造血干细胞均成功植活。SLEDAI 评分(系统性红斑狼疮疾病活动指数)平均降低 6 分,显效 10 例(治愈 7 例,基本治愈 3 例),进步 2 例,死亡 1 例,有良好的近期疗效,但应注意移植过程中各种感染以及心血管并发症。

**3.3 HSCT 治疗多发性硬化症(MS)** Carreras 等<sup>[15]</sup>报道 15 例 MS 患者接受 CD34<sup>+</sup> 细胞选择性自体外周血 HSCT 的临床 2 期试验,结果:动员期间 1 例失败,第 12 个月残疾状态扩展评分显示改善 3 例,恶化 2 例,不变 9 例。Burt 等<sup>[16]</sup>报告了 21 例 HSCT 治疗进展期 MS 的 I/II 期临床报告,1 例移植后 MS 急性发作;在残疾状态扩展评分 6.0 分以下的 9 例患者中,治疗后评分无增加;在残疾状态扩展评分 6.0 分以上的 12 例患者中,8 例至少增加 1 分以上;有 2 例评分为 7.0 分和 8.0 分的患者因疾病进展死亡。董会卿等<sup>[17]</sup>报道,采用自体外周血 HSCT 治疗进展型 MS 10 例,中位随访时间 10 个月,移植后 12 个月平均年发作次数较对照组降低,1 例在 10 个月时复发,无移植相关死亡。以上研究证明:HSCT 对治疗 MS 是有效的,对疾病早期和残疾状态扩展评分 < 6.0 分者应用 HSCT 治疗则是较好方法。但 Samijin 等<sup>[18]</sup>治疗 14 例中 9 例治疗失败;Richard 等<sup>[19]</sup>治疗 21 例患者中 5 例出现新病灶;Saiz 等<sup>[20]</sup>治疗 14 例患者 6 年生存率只有 62.5%,认为 HSCT 治疗只能短期保持病情平稳,目前能否治愈尚不确定,更重要的是不能阻止神经脱髓鞘和变性的进展。

**3.4 HSCT 治疗 1 型糖尿病(T1DM)** Voltarelli 等<sup>[21]</sup>研究报道,采用大剂量免疫抑制剂后进行自体非清髓性 HSCT 治疗 15 例新诊断 T1DM 患者,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,这是首项高剂量免疫抑制联合自体 HSCT 治疗人 T1DM。该研究小组<sup>[22]</sup>后来增加 8 名患者,结果:随访 7 ~ 58 个月,20 例没有酮症酸中毒的患者脱离了胰岛素。其中 12 例保持了平均 31 个月,8 例复发。在连续脱离胰岛素的患者中,糖化血红蛋白水平低于 7.0%,C 肽水平大幅上升,血糖控制良好。沈山梅等<sup>[23]</sup>采用自体非清髓性 HSCT 治疗 T1DM 1 例,该患者移植后第 27 天停止注射胰岛素,随诊 15 月,病情稳定,血糖控制良好,糖化血红蛋白稳定于 7.0% 以下。初步显示出一定的临床有效性,仍需大样本量前瞻性研究。景华等<sup>[24]</sup>报道,采用 T 淋巴系统清除和自体 HSCT 免疫重建治疗 T1DM 2 例,具体方法:单用粒细胞集落刺

激因子动员、采集,环孢素 A 及 ATG 预处理后,回输自体造血干细胞。结果 2 例患儿分别于回输后第 14 天、22 天停用胰岛素,复查糖化血红蛋白及 C 肽恢复正常,谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)滴度明显降低。到目前停用胰岛素分别为 22 个月、20 个月。

**3.5 HSCT 治疗系统性硬化症(SSc)** 2007 年 Vonk 等<sup>[25]</sup>对 28 例 HSCT 的 SSc 患者随访 7 年,81% 患者得到缓解,5 年生存率 96.2%,7 年生存率 84.8%,无失访。HSCT 后 6 个月,2 例死亡,1 例死于移植相关性疾病,另 1 例死于疾病进展。2 年内,2 例由于在第 18 个月疾病发生进展死亡,1 例由于小细胞肺癌死亡。5 年、7 年无事件生存率分别为 64.3% 和 57.1%;皮肤评分在 HSCT 后第 1 年显著降低 11.57U,随后每年降低 2.57U。1 年后 73% 的患者皮肤评分显著降低,5 年后 94% 的患者显著降低。说明干细胞移植治疗能够有效改善 SSc 患者的皮肤增厚和稳定内脏器官功能。

**3.6 HSCT 治疗其他自身免疫性疾病** 除了上述自身免疫性疾病,近年临床上 HSCT 还应用于幼年特发性关节炎<sup>[26-27]</sup>,以及重症肌无力<sup>[28]</sup>、克罗恩病<sup>[29]</sup>的治疗,均出现临床缓解,未出现显著不良事件,因多为个案报道,疗效不及前几种疾病,故不再分别叙述。

#### 4 展 望

以上研究表明,AD 患者 HSCT 的效益大于风险。虽然 HSCT 需采用强烈的化疗或免疫抑制,但移植相关死亡率较低。迄今为止,HSCT 治疗 AD 仍处于临床研究阶段,初步结果显示,HSCT 效果是肯定的,尤其对病情较重的晚期患者,其他疗法不能奏效的情况下,不失为一种挽救患者生命的有价值的方法。然而,HSCT 在自身免疫疾病中的应用涉及许多基础研究的相关问题,如免疫耐受、免疫重建。另外,当前 AD 治疗所要面对的难题,复发原因何在? 如何解决和避免这些复发? 如何提高疗效,减少移植相关并发症在相当长一段时间内还是我们值得深入探讨的课题。相信随着干细胞及其相关研究的深入、HSCT 技术的普及与提高,在未来的数年内,HSCT 在自身免疫疾病中的应用将有新的突破。

#### 【参考文献】

[1] 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.  
[2] Tyndall A, Fassas, Passweg J, et al. Autologous haemopoietic stem cell transplants for autoimmune diseases-feasibility and transplant-related mortality[J]. Bone Marrow transplantation, 1999, 24(7):

729-734.

[3] Godin PA, Basil S, Donnez J. An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar[J]. Fertil Steril, 1997, 68(1): 187.  
[4] Tyndall A, Passweg J, Gratwohl A. Haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune diseases 2000[J]. Ann Rheum Dis, 2001, 60(7): 702-707.  
[5] Baldwin JL, Storb R, Thomas ED, et al. Bone marrow transplantation in patients with gold-induced marrow aplasia[J]. Arthritis Rheum, 1977, 20(5): 1043-1048.  
[6] 冷晓梅, 赵 岩. 造血干细胞移植在风湿性疾病中的应用[J]. 实用医院临床杂志, 2007, 4(3): 25-27.  
[7] 刘 珂, 阮林海. 自体干细胞移植治疗类风湿性关节炎[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(2): 106-107.  
[8] 唐湘凤, 徐世侠, 栾 佐, 等. 经 CD34<sup>+</sup> 纯化的自体外周血干细胞移植治疗小儿难治性自身免疫性疾病的初步观察[J]. 海军总医院学报, 2007, 20(3): 138-141.  
[9] Marmont AM, van Lint MT, Gualandi F, et al. Autologous marrow stem cell transplantation for severe systemic lupus erythematosus of long duration[J]. Lupus, 1997, 6(6): 545-548.  
[10] 吴书一, 赵晓武, 符粤文, 等. 自体造血干细胞移植对系统性红斑狼疮患者免疫功能的影响[J]. 中国实验血液杂志, 2004, 12(1): 67-69.  
[11] Pavletic SZ, Illei GG. The role of immune ablation and stem cell transplantation in severe SLE[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2005, 19(5): 839-858.  
[12] 李建华, 曾 抗, 周再高, 等. 自体外周血造血干细胞移植治疗系统性红斑狼疮的安全性观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2007, 36(6): 364-366.  
[13] Burt PK, Traynor A, Statkute L, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus[J]. JAMA, 2006, 295(5): 527-535.  
[14] 胡通林, 黄 敏, 欧冬梅, 等. 自体外周血干细胞移植治疗系统性红斑狼疮的临床研究[J]. 中国血液流变学杂志, 2008, 18(1): 71-74.  
[15] Carreras E, Saiz A, Marin P, et al. CD34<sup>+</sup> selected autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple sclerosis: report of toxicity and treatment results at one year of follow-up in 15 patients[J]. Haematologica, 2003, 88(3): 306-314.  
[16] Burt PK, Cohen BA, Russell E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: report of toxicity and treatment results at one year of follow-up in 15 patients[J]. Haematologica, 2003, 88(3): 306-314.  
[17] 董会卿, 徐 娟, 谢淑萍, 等. 自体外周造血干细胞移植治疗进展型多发性硬化初步研究[J]. 中华神经科杂志, 2004, 37(1): 11-14.  
[18] Samijin JP, Boekhorst PA, Mondria T, et al. Intense T cell depletion followed by autologous bone marrow transplantation for severe multiple sclerosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(1): 46-50.  
[19] Richard Burt, Yvonne Loh, Larissa Verda, et al. Immune regulation and immunotherapy in autoimmune disease[C]. Chicago: Northwestern University, 2006: 245-256.  
[20] Saiz A, Blanco Y, Berenguer J, et al. Clinical outcome 6 years after

- Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis[J]. *Neurologia*, 2008, 23(7): 405-407.
- [21] Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2007, 297(14): 1568-1576.
- [22] Couri CE, Oliverira 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 [J]. *JAMA*, 2009, 301(15): 1573-1579.
- [23] 沈山梅, 李莉蓉, 周士海, 等. 自体造血干细胞移植治疗 1 型糖尿病—附一例报告[J]. *中国糖尿病杂志*, 2008, 16(9): 554-556.
- [24] 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.
- [25] Vonk MC, Marjanovic Z, Van den Hoogen FHJ, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(1): 98-104.
- [26] Oosterhout MV, Verburg RJ, Levarht EWW, et al. High dose chemotherapy and syngeneic stem cell transplantation in a patient with refractory rheumatoid arthritis: poor response associated with persistence of host autoantibodies and synovial abnormalities [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(12): 1783-1785.
- [27] 王金铠, 张金巧, 常英军, 等. 外周造血干细胞移植治疗自身免疫性疾病疗效随访[J]. *内科急危重症杂志*, 2005, 11(5): 222-229.
- [28] 李亚红, 王黎明, 田丁军, 等. 自体干细胞移植治疗重症肌无力一例报告[J]. *中华神经科杂志*, 2005, 38(4): 219.
- [29] Craig RM, Traynor A, Oyama Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe Crohn's disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32(Suppl1): S57-59.
- (收稿日期: 2010-01-02; 修回日期: 2010-04-06)  
(本文编辑: 潘雪飞)

## EB 病毒淋巴增殖的治疗进展

王学文

**[摘要]** EB 病毒(EBV)相关的 B 细胞淋巴增殖是造血干细胞或实体瘤移植后威胁生命的并发症, 由于感染 EBV 的 B 细胞过度生长, 正常由 EBV 细胞毒 T 细胞控制。在既往数十年中, 采取系列测定外周血标本 EBV-DNA 负荷, 以辅助确定高危患者和早期诊断淋巴增殖。治疗选择包括调控过度生长的、感染 EBV 的 B 细胞和 EBV 细胞毒 T 细胞反应间的平衡和采取靶向 B 细胞单克隆抗体或化疗。主要挑战仍然是为了确定优先治疗的指征与综合新的和常规的治疗。

**[关键词]** EB 病毒; 淋巴增殖性疾病; 细胞毒 T 细胞; 单克隆抗体; 化疗

中图分类号: R730.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-271X(2010)04-0325-05

EB 病毒(EBV)淋巴增殖性疾病(LPD)是由于 EBV 感染的 B 细胞过度生长, 正常由 EBV 特异性细胞毒 T 细胞所控制。LPD 发生在原发性和继发性免疫缺陷, 甚至可发生在某些未证明免疫缺陷的患者。本文集中阐述 EB Ⅲ型潜伏蛋白启动的 B 细胞增殖, 后者在造血干细胞移植(HSCT)或实体器官移植(SOT)继发免疫抑制时发生。要理解淋巴增殖的病因学和如何调控免疫系统, 首先需了解 EBV 的生物学乃是选择治疗举措的依据。

### 1 EBV 的生物学

EBV 是一种潜伏的  $\gamma$  疱疹病毒, 世界上约有 90% 的人群感染该病毒。EBV 原发感染 B 淋巴细胞, 在口咽上皮细胞内发生裂解性感染。裂解感染

时病毒 DNA 呈线性滚动复制。可无症状或表现为传染性单核细胞增多症。EBV 是高度免疫原性的, 当原发感染时正常人发生强烈的体液和细胞免疫反应, 包括  $CD4^+$  和  $CD8^+$  T 细胞成分, 以控制原发感染和周期性再活化, 后者发生在 EBV 血清学阳性的所有正常人。正常 EBV 血清阳性人群中 EBV 特异性 T 细胞占循环 T 细胞 1% ~ 5%, 对 EBV 具特异性。原发感染廓清后, EBV 以游离基因(附加体)的形式持续存在于感染的 B 细胞内, 建立以仅表达有限阵列的亚优势 EBV 抗原为特征的潜伏感染。潜伏感染有 4 种类型, 由感染的记忆性 B 细胞内表达的 EBV 基因类型进行区分。

大多数感染的循环记忆性 B 细胞无病毒抗原表达(潜伏 0 型)。EBNA-1 是唯一的一种在各种隐性 EBV 感染状态均存在的病毒产物, 对潜伏状态下的复制起作用, 负责潜伏附加体与宿主细胞复制的协调, 表达在与细胞分裂相关的所有潜伏类型。1 型潜伏感染表达 EBNA-1 和 EBERs, 当它们增殖时

**作者简介:** 王学文(1940-), 男, 江苏无锡人, 主任医师, 教授, 从事血液病诊疗的临床研究

**作者单位:** 210002 江苏南京, 南京军区南京总医院血液病科