

## · 述 评 ·

## 脐血干细胞移植的现状与我国建立健全脐血干细胞库的对策

100039 军事医学科学院附属医院免疫学研究室 国家生物医学分析中心免疫学研究室 奚永志

关键词 脐血/胎血 干细胞移植

中图分类号 R714.56 Q813

造血干细胞移植(HSCT)已被广泛地应用于各种恶性血液病、实体肿瘤、遗传性疾病、重症联合免疫缺陷病以及重度放射病等顽疾的治疗中,并已公认是医治上述疾病最有效的手段之一。然而,无论是自体的抑或异体的 HSCT,均还存在尚未克服的诸多缺陷或弊端。脐血造血干细胞则因其具有独特的生物学特性、资源优势以及移植适应证广泛等特点,恰恰能够弥补骨髓及外周血 HSCT 的某些不足。总结十年来国际上脐血造血干细胞移植(CBSCT)的经验发现,它所能医治的病种不仅与骨髓及外周血 HSCT 相同,而且还较骨髓及外周血 HSCT 的适应证更广、并发症更少、更轻,尤为突出的是它能极大地解决移植供体严重匮乏的困境。因此,采用脐血替代骨髓及外周血进行 HSCT 已成为近十年来 HSCT 领域的最重大进展之一。自 1989 年以来,国际上已先后举办有关脐血造血干/祖细胞生物学特性、移植以及脐血造血干细胞库(简称脐血库)的专题研讨会达十次之多,这些问题也已成为国际与洲际血液学、免疫学、肿瘤学及儿科学年会必设的专题之一。所以,充分利用脐血的巨大资源优势,深入研究、大力开发、迅速有序地建立健全我国的脐血库不仅具有重大的科学意义,而且更具有无可估量的社会效益和经济效益。

## 1 脐血造血干细胞移植的进展

人类探索脐血造血干/祖细胞(HSC/HPC)及免疫细胞生物学特性的历史还不长,而临床上进行 CBSCT 的时间就更短。1988 年 10 月法国巴黎圣路易医院与美国印第安那大学医学院合作首次进行 HLA 相合的同胞间 CBSCT,成功地救治了 1 名范可尼氏贫血患儿,开创了人类 HSCT 的又一新纪元。其后,法、美、澳等国又陆续对另外几名范可尼氏贫血及其它几种疾病的患儿进行了 CBSCT,绝大部分亦获得成功。1993 年美国纽约血液中心与美国 Duke 大学医学中心合作,在世界上率先采用脐血库冻存的脐血 HSC,分别对 2 名急性淋巴细胞型白血病患者实施了 HLA 相合的无关供者以及 HLA 不合的同胞间 CBSCT 均获成功,从而进一步确证了 CBSCT 的有效性及其巨大的应用价值。据不完全统计,迄今为止,采用 CBSCT 已对范可尼氏贫血、急性淋巴细胞白血病、急、慢性粒细胞白血病、幼年型慢性粒细胞白血病、淋巴瘤、再障贫血、多种遗传免疫缺陷、X 连锁淋巴细胞增生性疾病、

肾上腺脑白质营养不良多种恶性实体肿瘤、地中海贫血、神经母细胞瘤、代谢病、肝炎后贫血等进行过治疗,并证实能使患者的造血与免疫功能获得完全重建。应着重提出的是,在 1999 年 9 月 30 日日本本洲茨城县东海镇核泄漏事故中,东京大学附属医院则首次对 1 名遭受大剂量辐射的重度放射病病人实施了 CBSCT,这无论对于今后世界各国救治和平利用核能所出现的事故病人还是战争中核武器损伤的病人来说,开辟了又一新途径!截止到 1999 年 9 月,世界各国已进行了近 1100 例 CBSCT,并且这种移植的病例数还在迅猛增加。其中既包括了 HLA 相合的同胞与无关供者,又包含了许多 HLA 1~3 个位点不合的同胞与无关供者间的移植,均取得了较为满意的疗效。CBSCT 不仅能成功地用于儿童患者,而且也能成功地在某些轻体重的成年患者中实施。随着造血细胞体外扩增技术的不断成熟与完善,最近国外已有应用体外扩增的脐血造血细胞进行移植的报道,这无疑将会使更多的成年患者获得 CBSCT 的治疗。因此,CBSCT 所能医治的病种不仅与骨髓及外周血 HSCT 相同,而且还较骨髓及外周血 HSCT 的适应证更多、更广。

相对而言,我国在这一领域无论是对于脐血 HSC/HPC 及免疫活性细胞生物特性的基础研究,还是对于 CBSCT 的应用方面,与欧美发达国家均还存在着不少差距。在脐血 HSC/HPC 的基础研究方面,20 世纪 90 年代初国内虽有少数单位在进行与此相关的某些研究,但更多的是在跟踪、验证国外几年前的研究结果,缺乏创新性及其自己的特色。在 CBSCT 的临床方面,国内最初更主要的是从事脐血造血细胞的输注,而非真正意义上的 CBSCT。如 1991 年,国内某医科大学附属医院曾为 1 名晚期脂肪瘤患儿输注了 HLA 不合的无关供者的脐血细胞,经性染色体检查证明所输注的供者细胞成活。真正意义上的 CBSCT 则是在近两三年方开始,1998 年由军事医学科学院附属医院免疫室进行 HLA 配型,中山医科大学对 1 名地中海贫血患儿实施了 CBSCT 并获成功,同年河南医科大学第一附属医院则成功地对 2 名急性粒细胞白血病患者进行了 CBSCT。据不完全统计,过去几年中,国内各单位先后进行脐血 HSC/HPC 输注或移植的总病例数约在 20 例左右。由于移植的病例数太少,且往往又多为个案,其结果缺乏系统性、规模性、可评性。可喜的是,现在国内已有越来越多的医学工作者乃至广大患者已经逐步

认识并接纳了 CBSCT 这一全新事物。

尽管 CBSCT 的基础与临床研究已经取得了令人瞩目的进展,国内外开展 CBCST 的“热”正方兴未艾。但需要着重强调的是,对于这股“热潮”我们应保持清醒的认识和正确的评价,因为毕竟人类对于脐血造血及免疫细胞的了解还太短暂、太不全面,还有很多是人所未知的,尤其是在 CBSCT 中还有许多争论未解的重大关键问题,诸如:①GVHD 在 CB-SCT 中的发生率及严重程度是否的确比骨髓及外周血 HSCT 要低和轻?对此尚未定论,因为迄今国际上还未进行过任何 CBSCT 与骨髓或外周血 HSCT 的平行对比研究;②对于白血病患者而言,移植后一旦失去了 GVL 效应会否增加白血病的复发率?③是否可以进行 HLA 更多位点不合的 CBSCT?哪些位点是可允许错配抗原,哪些位点是必配抗原?④无关供者 CBSCT 中 GVHD 的发生率是否真与 HLA 匹配程度无关?⑤受体 CMV 阴性是如何显著降低 GVHD 的发生率?⑥CBSCT 的移植成功率及预后为何与所输入的有核细胞数密切相关,而与 CD34<sup>+</sup>及 CFU-GM 无关?这在理论上还难以解释。如此等等,这都有待于我们努力地去揭示、去充实、去拓展。

### 2 脐血造血干/祖细胞及其移植的独特优势

CBSCT 短时间内飞速发展原因在于,脐血 HSC 及其移植具有以下独特的优势:①脐血不仅富含 HSC/ HPC,且其增殖与分化能力、体外集落形成能力、刺激后进入细胞周期的速度以及自泌生长因子的能力均强于骨髓及外周血 HSC/ HPC,因此移植后的成功率会更高;②脐血 HSC/ HPC 的端粒及端粒酶活性均要长于和高于骨髓及外周血 HSC/ HPC,并且低表达甚或不表达细胞凋亡配基 CD95/ Fas,因此移植后脐血 HSC/ HPC 将会有更长的生命力;③脐血 HSC/ HPC 对各种造血生长因子刺激的反应能力要远强于骨髓及外周血 HSC/ HPC,因此在体外短期扩增就能获得大量的造血细胞用于成人的移植;④脐血 T 淋巴细胞较原始且又缺乏 T 淋巴细胞活化/ 生长因子,抗原表达既弱又不充分, NK 细胞活性较弱,而且还存在着 CD4<sup>+</sup>、CD45RA<sup>+</sup>抑制性淋巴细胞,因此淋巴细胞的细胞毒反应较低,移植后所引起 GVHD 和 HVGD 的发生率及程度都比骨髓及外周血要低;⑤由于脐血免疫系统的原始性,从而可进行 HLA 1~3 个位点不合的同胞间及无关供者间的移植,使更多的患者及时地得到 CB-SCT;⑥脐血 HSC/ HPC 来源极其广泛,取之不尽,用之不竭,并以实物储存,耐冷冻,能长期保存,因此较异体骨髓及外周血 HSCT 更易找到 HLA 相匹配的供者;⑦CBSCT 的适应证要广于骨髓及外周血 HSCT;⑧单份脐血所含有的造血细胞量不仅可满足 96% 的儿童患者需求,而且还能满足 49% 的体重较轻的成人患者移植的需要;⑨脐血采集过程简单,对新生儿及产妇均无任何痛苦及不良作用;⑩CBSCT 不涉及社会、伦理及法律方面上更多的争论。以上所述是迄今为止我们所能认识并掌握的有关脐血 HSC 的生物学、免疫学的特性以及某些移植的特点。

### 3 脐血库的历史及现状

CBSCT 的历史不长,现代脐血库建立的时间就更短。事实上,脐血库的筹建应追溯到倡导临床输用脐血的 20 世纪 30 年代,当时,苏、英、法等国就已建成了雷同于一般血库的脐血库,经典的脐血库完全有别于现代脐血库的含义、性质和用途。1988 年法、美两国科学家首次采用 HLA 相合的同胞脐血移植治疗范可尼氏贫血患儿的圆满成功,使欧美发达国家对于建立现代脐血库的重要性、必要性有了初步认识。1993 年以美国纽约血液中心 Rubinstein 为首的科研人员快速高效优质地建立起第一个由联邦政府资助的现代脐血库,并在同年与 Duke 大学医学中心合作,率先采用冻存的脐血 HSC/ HPC 对急性淋巴细胞型白血病患者实施了 HLA 相合的无关供者以及 HLA 不合的同胞间脐血移植获得成功,有力地确证了建立脐血库的有效性及应用价值,同时也为更广泛地建立健全世界各国的脐血库奠定了坚实基础。

上述研究进展使欧美发达国家的政府乃至全社会对于广泛建立现代脐血库的重要性、必要性和紧迫性有了更深刻的认识。例如美国脐血库建库工作已在全国各州展开,已经列入联邦政府及州政府的社会健康福利计划。联邦政府还把脐血库的开发利用计划正式列入到 1996 年第 17 版本美国血库协会工作手册,以使其规范化、制度化、法律化,确保了脐血库建立及应用这一全新事业的健康发展与壮大。截止到 1998 年底,在短短的 5 年中,全美国已经建立起十几个标准化、规模化、现代化的脐血库,其中以纽约血液中心脐血库为目前世界上库容量最大的脐血库。在这些脐血库中既有联邦政府和州政府直接出资建立的,也有各社会团体、慈善机构、基金会、大企业财团热心支持协办的,甚至还有私人资本独立经营的。紧随其后,西欧、加拿大、日本等发达国家甚至包括原东欧的几个国家也已相继建立起国家级脐血库。例如,荷兰于 1994 年,法、德、日于 1995 年,英、意、西班牙等于 1996 年分别建立起各自的国家级脐血库。据不完全统计,迄今为止全世界范围内已先后建立起规模化、现代化的脐血库约 50 个,而小规模脐血库达 100 个之多,共保存了大约 21000 份脐带血,并且正以每月近千份的速度迅猛增加。随着脐血库数量和脐血容量的不断增加,建立一整套统一完善的脐血库标准系统,实现全世界现有脐血库资源的共享,使各移植中心能够迅速准确地查找到合适的脐血,使更多的疾病患者能得到及时医治已显得越来越重要。1997 年德、意、西班牙三国参照 ISO9002 国际质控系统,草拟建立起一整套较为完善的脐血库标准,以规范脐血的采集、分离、冻存、检测、功能鉴定、HLA 分型以及脐血库的科学管理与质控方法,由此成立了 Eurocord 欧洲脐血库协调机构,并于 1997 年 3 月又率先发起建立了国际性的脐血库协调网络 Netcord 抑或 Cordnet,以实现全世界脐血库资源的共享。这无疑将是众多恶性血液病、肿瘤、遗传病以及放射病患者的生命源泉。时至今日,现代脐血库在历经短短的 6 年发展与建设后,其功能已由最初的贡献废弃的脐血为他人,进展到自储脐血为自己的新理念。

#### 4 我国脐血库筹建的现状

我国脐血库建立的工作还处于起步阶段,目前尚未建立起任何经国家卫生部认证的国家级、省市级的脐血库,这是一个亟待填补的空白!值得庆幸和欣慰的是,随着国际上对脐血 HSC/ HPC、免疫细胞生物学特性与功能研究的不断深入,尤其是 CBSCT 临床应用的迅猛发展,我国越来越多的医学科学家、临床学家乃至卫生行政管理部门已经逐步认识并接纳了脐血库这一全新事物。早在 20 世纪 90 年代初国内个别医科大学等单位就已着手进行脐血采集、分离、冻存、功能鉴定的某些探讨。自 1994 年国内先后举办过两届有关脐血造血 HSC/ HPC 基础与临床的专题研讨会。现在我国建立脐血库的呼声极其高涨,而且已有少数省、市的医务工作者纷纷自发地在医科大学、医院和研究室筹建了“脐血库”,甚至在个别筹建的“脐血库”中还有私人企业直接进行投资经营,分别进行了脐血采集、分离、冻存、HLA 分型的初步工作,相应地也取得了一定的经验。但是从整体上来看还谈不上标准化、系统化、规范化、规模化,更谈不上对所储存脐血的质控、审计管理和网络化。因此,无论是从储存脐血的质量还是数量来讲,距离能真正的临床实用还相距较远。然而,应引起注意的是,脐血库的建立在国内已有“过热”之势,大有类似当年开展 IL2/ LAK 细胞和基因治疗一哄而起的混乱之势。这不仅不能促进脐血库事业在我国积极健康地向上发展,相反还会严重地制约并阻碍其应有的进程!为此,卫生部于 1998 年 10 月迅速组织国内相关学科的专家研讨、制订并草拟了有关我国脐血库建立的管理办法,并于 1999 年 7 月正式颁发,以实现对我国脐血库建立的宏观调控和总体布局与发展规划的指导。

#### 5 我国建立脐血库应采取的策略

时代的发展、社会的进步、人民的需求促使我们必须站得更高、看的更远,要有高度的时代感、责任感、紧迫感。时不待我,机遇与挑战共存。因此,迅速在我国建立健全标准化、规范化、规模化、科学化、现代化、网络化具有国际水准的脐血库已势在必行!

如何高效快速优质地建立健全国内的脐血库,避免“一抓就死,一放就乱”的局面,这不仅是卫生行政管理部门必须解决的关键问题,而且也是从事脐血库相关工作的科研人员值得深思的重要课题。为此,首先要对建立脐血库有正确和清醒的认识与评价,必须对脐血库实行由卫生部领导下的统一规划、统一布局、统一标准、统一规范、统一审批的严格管理制度,这已成刻不容缓的当务之急。因为脐血库是一个利国利民造福于社会的公益事业,涉及到实验血液学、免疫学、病原微生物学、遗传学、冷冻生物学、输血学以及质控管理学等门类繁多的系统工程,需要承担长期的高投入高风险;第二,现代脐血库完全有别于一般血库和经典的脐血库,它所

涉及到的高新技术含量甚高甚广,不仅要有从事采集、分离、冻存、功能鉴定、HLA 分型等常规工作的技术人员,而且更需有相当研究实力的科研人员,所以有人又将脐血库称之为“特殊血站”。这主要是因为人类毕竟对于脐血造血及免疫细胞的了解还太少太不全面,更多的还为人所未知,需要不断的探索;第三,对于脐血库这一利国利民造福社会的伟业,绝不能单从经济效益的角度出发,那种任何带有只想靠其赢利、获取名声甚至以此来出风头的观念和作法是与脐血库宏伟事业的宗旨相悖的,也是不容接受的!第四,纵观国际上发达国家建立脐血库的发展进程及其建立脐血库的宝贵经验,笔者认为脐血库只能建立在原有的大型血液中心或血站之中,这是由脐血库的工作性质、所需人力、物力及财力所决定的。据了解,今年美国输血学会、红十字会及国家供者(NMDP)将联手试图利用 6~12 月的时间将全美已建的脐血库进行收编整改,将其归属统一领导,这是我们应该借鉴的。但是,我国的各大血液中心或血站虽然已具有完善的血液管理规程、精良现代化的相关实验设备、长期丰富的采供储检血液的经验和优秀的血液管理人才,却在研究实力尤其是造血、免疫基础研究能力上水平还不够高,许多单位在这方面甚至还是空白,这将是制约我国脐血库建立与发展的重要因素。迅速弥补和解决这一缺陷或空白的有效途径应当是,各大血液中心或血站必须与研究实力雄厚的科研院所紧密合作,实行强强联合,充分发挥各自的优势。第五,在脐血库建立的初期,应首选在经济发达地区的各大血液中心或血站(包括特区开放城市)进行试点,尤其是在业已开展过 HSCT 的省市开展进行为好,获得经验后以点带面,逐步再在全国展开,但面不易铺的过宽,限制在省血液中心或血站为宜,甚至经济不发达地区可完全不建。因为,我国人口基数庞大,每年出生的新生儿数量极为可观,一是短时间内就会储集到大量脐血,二则如真能在全国经济发达的各省城市建立好脐血库,所储存的脐血量足可满足全国病人移植的需求。

总之,鉴于在 CBSCT 的基础与临床研究领域中尚未填补的空白还很多,我国医学工作者在对待 CBSCT 和脐血库这一新生事物上,既要有时不待我奋力追赶的精神,又要根据我国的现状,实事求是地提出自己的特色思路来开展应用基础探索,尤其是要大力开展 CBSCT 的临床应用研究。在充分借鉴吸收国际上已有的先进经验、模式与技术的基础上,实施改良与创新相结合的策略,各省市要有选择有组织地重点支持已有一定基础和水平的单位,在脐血造血及免疫细胞的基础研究上要避免低水平的重复,在脐血库建立方面尤其是要避免在一个城市内重复建设导致资源浪费。充分发挥我国脐血资源丰厚的巨大优势,加强科研院所基础研究、移植中心与脐血库之间的强强联合,力争做出具有我国特色的创新性成就。

本文编辑:王良华