

· 临床论著 ·

自体外周血干细胞移植治疗系统性自身免疫病

赵岩 周道斌 冷晓梅 王书杰 李太生 段云 沈悌 赵永强
张洁萍 白连钧 崔巍 张福全 曾小峰 张奉春 董怡 唐福林

【摘要】 目的 探讨大剂量化疗并自体外周血干细胞移植治疗重症/难治性系统性自身免疫病的可行性、疗效及安全性。**方法** 对包括系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)、原发性干燥综合征(pSS)、系统性硬化症(SSc)、混合性结缔组织病(MCTD)在内的 21 例常规治疗不能缓解病情的重症/难治性系统性自身免疫病患者给予大剂量免疫抑制剂并自体外周血干细胞移植治疗。采用环磷酰胺(CTX)3~4 g/m² 及粒细胞集落刺激因子(G-CSF)行干细胞动员,并行 CD₃₄⁺ 细胞分选。预处理方案采用环磷酰胺 200 mg/kg + 抗胸腺细胞免疫球蛋白(ATG) 90 mg/kg 或环磷酰胺 200 mg/kg + 全身照射 4~6 Gy,之后进行分选后的造血干细胞回输。**结果** 21 例患者中 2 例死于移植相关并发症,分别为巨细胞病毒感染和粒细胞缺乏时的严重肺部感染。1 例于干细胞动员后等待移植前死于原发病。2 例 SLE 患者分别于移植后 26、37 个月复发,1 例 RA 患者于移植后 15 个月复发。其余 SLE 患者随访超过 6 个月者,其疾病活动评分(SLE-DAI)平均由移植前 17 分降至移植后 2 分,尿蛋白由 6.7 g 降至 2.3 g; RA 患者的简明疾病活动评分(DAS28)下降;pSS 患者的症状改善,唾液流率等客观检查恢复正常。**结论** 对于常规治疗无效的重症、难治性自身免疫病,自体外周血干细胞移植是可供选择的治疗方案,可使病情达到短期和中期缓解,具有可行性和一定的安全性。移植后有一定的复发率,长期效果有待进一步观察。

【关键词】 造血干细胞移植, 自体; 治疗; 自身免疫病, 系统性

Treatment of severe systemic autoimmune diseases with autologous peripheral blood stem cell transplantation ZHAO Yan, ZHOU Dao-bin, LENG Xiao-mei, WANG Shu-jie, LI Tai-sheng, DUAN Yun, SHEN Ti, ZHAO Yong-qiang, ZHANG Jie-ping, BAI Lian-jun, CUI Wei, ZHANG Fu-quan, ZENG Xiao-feng, ZHANG Feng-chun, DONG Yi, TANG Fu-lin. Department of Rheumatology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility, efficacy and safety of high dose immunosuppressive therapy (HDIT) and autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) with CD₃₄⁺ cell selection in patients with refractory and severe autoimmune diseases. **Methods** Twenty-one patients with SLE, RA, pSS, SSc or MCTD were enrolled in the study from 1999. Autologous haemopoietic stem cells were mobilized with CTX 3~4 g/m² and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). CD₃₄⁺ cells were selected by CliniMACS. After conditioning with CTX (200 mg/kg) and pig antithymocyte globulin (ATG, 90 mg/kg) or CTX (150 mg/kg) and total body irradiation (TBI, 4~6 Gy), the enriched CD₃₄⁺ cells were reinfused. **Results** All patients completed the mobilization and leukapheresis procedures successfully, and proceeded to receive conditioning and transplantation. Two patients died of complication related to transplantation, one is CMV infection, the other is severe pneumonia during the course of granulocyte deficiency. A MCTD patient completed the stem cell mobilization and died of severe pulmonary hypertension and heart failure before CD₃₄⁺ cells reinfusing. Two SLE patients relapsed in 26, 37 months respectively and a RA patient relapsed in 15 months after transplantation. Other patients got improved, with SLE-DAI score decreasing from 17 to 4 score and proteinuria decreasing from 6.7 g to 2.3 g in SLE patients; DAS28 score from 7.9 to 2.1 in RA patient; Symptom improved and lab results recovered in SS. **Conclusion** High dose immunosuppressive therapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation with CD₃₄⁺ cell selection is feasible and relative safe. Patients remain free from disease active and improved continuously. Some patients could relapse after transplantation. Long-term effect need to be further observed.

基金项目:卫生部 2001 年临床学科重点基金资助项目(20010101)

作者单位: 100730 中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院风湿免疫科(赵岩、冷晓梅、曾小峰、张奉春、董怡、唐福林),血液科(周道斌、王书杰、段云、沈悌、赵永强、张洁萍),感染科(李太生),输血科(白连钧),检验科(崔巍),放疗科(张福全)

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation, autologous; Therapy; Autoimmune diseases, systematics

造血干细胞移植(HSCT)传统上应用于血液系统的恶性疾病,随着实验室和临床研究的迅速发展及安全性的提高,这一技术的应用已扩展至自身免疫病(AID)领域并得以快速发展。HSCT 治疗 AID 主要的方法为自体外周血干细胞移植(PBSCT),近年来 PBSCT 治疗危重/难治性系统性自身免疫病已在国内多中心进行。北京协和医院自开展此项工作 4 年多时间内共治疗此类患者近 30 例,目前已完成 PBSCT 全过程的有 21 例。现将对上述病例进行分析总结,以探讨自体外周血干细胞移植治疗系统性自身免疫病的可行性、有效性和安全性。

对象与方法

一、对象

21 例自身免疫病患者均为 1999 ~ 2003 年住院患者,其中男 2 例,女 19 例。病种包括系统性红斑狼疮(SLE)15 例,类风湿关节炎(RA)3 例,原发性干燥综合征(pSS)1 例,系统性硬化症(SSc)1 例,混合性结缔组织病(MCTD)1 例。21 例患者均符合美国风湿病学会(ACR)相应的分类诊断标准。21 例患者均接受过正规的糖皮质激素及免疫抑制剂治疗至少半年,病情不能得到控制或药物不能减量。

病例的入选原则主要包括 4 个方面:常规治疗方法失败或无有效的治疗方法;病情进行性发展,可能导致严重致残或危及生命,预后差;病情控制后生活质量有一定程度改善的可能;无严重的不可逆的内脏器官受损。据此主要选择以下患者:(1)病情持续活动,对常规治疗反应不佳的 RA,此类患者致残率高。(2)系统性硬化症,本病药物疗效差,死亡率高。(3)致命的活动性 SLE,其占 SLE 死亡病例中的 15% ~ 20%,尤其经 3 个月或更长时间环磷酰胺(CTX)及糖皮质激素治疗效果不佳者,5 年死亡率可高达 40%。(4)系统性血管炎及其他。具体标准按文献[1]报道的标准。

主要的排除指标有:血肌酐 $> 176.8 \mu\text{mol/L}$,肾小球滤过率(GFR) $< 45 \text{ ml/min}$;丙氨酸氨基转移酶(ALT) > 2 倍正常值,总胆红素(TBil) $> 42.8 \mu\text{mol/L}$;左室射血分数 $< 50\%$;肺一氧化碳弥散量(DLCO) $< 45\%$;胃肠道细菌过度增生;活动性感染;严重药物过敏史;严重精神病史。

二、方法

1. 干细胞动员、采集和分选:用环磷酰胺 $3 \sim 4 \text{ g/m}^2$ 和粒细胞集落刺激因子(G-CSF) $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 行干细胞动员,动员成功后用血细胞分离机采集外周血单个核细胞(其中富含 CD_{34}^{+} 细胞)。应用 CliniMACS 细胞分选仪(德国)进行采集物的 CD_{34}^{+} 细胞分选,经处理完毕的采集物深低温冻存以备回输。

2. 预处理及干细胞回输:包括两种标准的预处理方案,根据患者的具体情况选用:(1)环磷酰胺 + 猪抗胸腺免疫球蛋白(ATG):环磷酰胺 200 mg/kg ,分 4 d 给药,ATG 90 mg/kg ,分 3 d 给药;(2)环磷酰胺 + 全身照射(TBI):环磷酰胺 150 mg/kg ,分 3 d 给药,全身照射 $4 \sim 6 \text{ Gy}$,分 1 ~ 2 d 照射。预处理完毕后,将冻存的造血干细胞于 37°C 水浴中快速复温,10 ~ 30 min 内快速回输。回输后第 2 天开始给予 G-CSF $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 皮下注射,至外周血中性粒细胞(ANC) $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 。预处理药物应用、干细胞回输及造血重建均在无菌层流病房进行。

3. 疗效评价:采用 ACR 的 SLE 疾病活动评分(SLE-DAI)评价 SLE 患者疗效^[2]。对 RA 患者采用两种方法进行疗效评价:(1)ACR 定义的 RA 临床改善标准,临床改善标准达 ACR20 以上认为治疗有效^[3]。(2)国际公认的通过对 28 个关节进行评估的简明疾病活动评分法(DAS28)^[4]。

4. 随访:移植后 1 个月及以后每 3 ~ 6 个月随访 1 次,观察临床症状、体征、实验室指标的变化。

5. 统计学处理:对计量资料计算 $\bar{x} \pm s$ 或中位数;差异显著性检验采用 t 检验比较移植前后的指标变化,非正态分布者用中位数表示;以上计算采用 SPSS 11.0 软件包进行。

结 果

一、造血重建

21 例患者中存活的 18 例患者均顺利地重建造血。中性粒细胞 $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 的时间为移植后第 10 天(5 ~ 16 d),血小板 $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 的时间为移植后第 11 天(0 ~ 17 d)。应用 G-CSF 的天数为 7 d(4 ~ 14 d)。

二、并发症及移植相关死亡

21 例患者中有 2 例死于移植相关并发症,其中 1 例为 SLE,死亡原因为大剂量免疫抑制后细胞免

免疫功能极度低下的情况下发生了严重的巨细胞病毒 (CMV) 感染, 表现为肝功能急剧恶化、骨髓抑制和肺间质改变; 1 例为 SSc, 因存在较严重的肺功能不全、肺间质病变, 在粒细胞缺乏期间死于严重的肺部感染。另有 1 例重度肺动脉高压 (110 ~ 120 mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa) 的 MCTD 患者于动员后 5 个月在当地出现心功能不全而死亡, 死亡原因为原发病进展, 非移植相关死亡。

依据世界卫生组织 (WHO) 的急性和亚急性毒性分级标准, 本组病例中治疗相关毒性包括多种药物的应用致肝酶升高, 可逆性肾功能损害, 预处理后病毒、细菌及真菌感染等。其中 CMV 感染发生 3 例, 除 1 例死于严重 CMV 感染外, 其余经抗病毒治疗后恢复。环磷酰胺、全身照射致恶心、呕吐、脱发及 G-CSF 所致骨痛经对症处理后均可耐受。1 例发生全身照射后放射性腮腺炎, 无放射性肺炎发生。随访过程中未发现肝静脉闭塞病等干细胞移植中期并发症。

三、免疫重建

移植后随访时间超过 12 个月的 10 例 SLE 患者, 其免疫重建的初步资料表明, 移植前患者 T、B、NK 细胞计数基本正常或轻度减少, CD_4^+ 、 CD_8^+ 计数及比例正常。移植后淋巴细胞及其各亚群 (包括 T、B 和 NK 细胞) 均显著减少, CD_4^+ 、 CD_8^+ 细胞数量减少, 以 CD_4^+ 细胞减少为著, CD_4^+ / CD_8^+ 比例倒置, 提示细胞和体液免疫功能均严重低下。在随访过程中, 可见各亚群计数逐渐回升, 但 B 细胞较 T 细胞回升快, CD_8^+ 细胞恢复较 CD_4^+ 细胞快, 记忆 CD_4^+ 细胞恢复较纯真 CD_4^+ 细胞快。到移植后 6 个月淋巴细胞总数及 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞数量已大致恢复正常, 但 CD_4^+ / CD_8^+ 比例仍明显倒置。观察 6 例随访时间超过 2 年的患者, 其 CD_4^+ / CD_8^+ 比例仍未完全恢复。10 例患者各亚群移植前后比例的变

化情况见表 1。

四、疗效

1. SLE: 15 例 SLE 患者移植后随访时间 3 个月到 47 个月不等。其中, 随访时间超过 6 个月的为 12 例, 超过 12 个月的 10 例, 超过 24 个月者 4 例, 超过 36 个月者 2 例。由于入组及随访时间不同, 因此将临床疗效分为 6 个月以内的近期疗效及 6 个月以上的中远期疗效进行分析。

从近期疗效看, 15 例 SLE 患者在完成环磷酰胺 3 ~ 4 g/m² 的干细胞动员方案后, 病情活动即得以基本控制, SLE-DAI 评分由动员前的 17 分降至动员后的 3 分 (0 ~ 4 分, $P < 0.01$)。在移植后随访的 6 个月内, 病情均持续缓解, 未见浆膜炎、关节炎、狼疮脑病、肾小球肾炎等表现, 无狼疮活动的证据。SLE-DAI 在移植后均不高于 4 分。

从中远期疗效来看, 对 12 例随访 6 个月以上的 SLE 患者的分析表明, 其 SLE-DAI 活动性评分在移植后 6 个月由 19 分 (12 ~ 24 分) 降至 2 分 (0 ~ 4 分), 较治疗前和动员后更进一步下降, 经 t 检验证明差异具有显著意义 ($t = 13.1$, $P < 0.01$)。同时, 对 8 例大量蛋白尿 (> 2.5 g/d) 患者分析表明, 其蛋白尿由动员前的 6.7 g/d $\pm$ 1.9 g/d 降至动员后的 3.5 g/d $\pm$ 1.2 g/d ($t = 4.26$, $P < 0.05$) 和移植后 6 个月的 2.3 g/d $\pm$ 2.2 g/d ($t = 5.64$, $P < 0.01$)。

在 15 例患者中有 8 例自发病以来即有持续高滴度的抗核抗体 (ANA) 和抗双链 DNA (dsDNA) 抗体以及低水平的血清补体 (CH50、C3、C4)。完成移植的所有患者在 3 个月随访时抗 dsDNA 抗体阳性者均转阴, 补体水平均恢复正常。所有患者中仅 3 例患者 ANA 和抗可提取性核抗原 (抗 ENA) (分别为抗 SSA、抗 SSB 和抗 RNP) 在移植后 6 个月转为阴性, 其他患者的自身抗体在移植前后仅有滴度的变化, 且变化幅度不大。

表 1 10 例 AID 患者 PBSCT 前后淋巴细胞表型情况 [百分比 (%)]

移植时期	CD_3^+	CD_4^+	CD_8^+	CD_4^+ / CD_8^+ *	CD_4^+ $CD_{45}RA^-$
移植前	76	38.6	32.9	1.36	70.5
移植后					
6 个月	40.3	20.7	22.2	0.71	82
12 个月	79.8	28.9	45.5	0.56	80.6
移植时期	CD_4^+ $CD_{45}RA^+$	CD_{19}^+	CD_{16}^+ CD_{56}^+	CD_4^+ CD_{28}^+	CD_8^+ CD_{38}^+
移植前	20.5	16	7.8	88.8	60.1
移植后					
6 个月	10.6	2.2	5.6	91.2	75.3
12 个月	16.6	2.8	14	80.1	67.2

注: * 非百分比, 为 CD_4^+ 与 CD_8^+ 比值

15 例 SLE 患者中,有 2 例分别在移植后 37 个月和 26 个月复发。1 例表现为发热、低补体、dsDNA (Farr 法) 7.7%、抗心磷脂抗体 (ACL) (+ + +) 和血小板降低等, SLE-DAI 升高至 7 分; 另 1 例表现为发热、关节痛、低补体、dsDNA (Farr 法) 33.8%、24 h 尿蛋白 9.7g 等, SLE-DAI 升至 11 分。上述 2 例患者加用激素和 CTX 后病情活动得到有效控制, SLE-DAI 再度下降, 分别降至 2 分和 4 分。

2. RA: 3 例 RA 患者中, 第 1 例患者在接受总剂量 4 g 环磷酰胺的干细胞动员方案后, 病情已有改善, 达到了 ACR20 标准, DAS28 评分由动员前的 7.9 分降至 3.6 分。预处理及移植全部完成后, 疾病活动指标进一步下降, 红细胞沉降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP) 降至正常, 类风湿因子 (RF) 转阴, 已达到 ACR50 标准, DAS28 评分降至 2.1 分^[5]。但此患者于移植后 15 个月时病情复发, 表现为双手小关节肿痛, ESR 增快至 45 mm/h, 在加用移植前无效的甲氨蝶呤 (MTX) 15 mg/周后病情再次得到有效控制。目前移植后已随访 29 个月, 病情稳定。此患者移植前后的疾病活动情况比较见表 2。第 2、3 例患者目前随访仅 1~2 个月, 但目前看来, 二者的 DAS28 评分分别由移植前的 6.6 分、7.2 分降至移植后的 3.0 分和 2.4 分, 提示病情的活动得到有效控制。

3. pSS: 此患者移植后已随诊满 50 个月, 病情持续保持稳定。其口干、眼干和关节痛等症状缓解, 未再出现关节肿胀和皮肤紫癜。移植后 1 年随访可见患者口腔科及眼科的客观检查恢复正常, 双眼 Schirmer 实验由移植前的 6/4 mm/10 min 恢复至 > 10 mm/10 min, 唾液流率由移植前的 0 ml/min 恢复至 1.2~1.3 ml/min, 血清 IgG 和 γ 球蛋白降至正常

水平。且移植后重复唇腺活检发现原有的灶性淋巴细胞消失, 仅见散在的淋巴细胞浸润。在移植后 48 个月时随诊, 患者的病情仍保持稳定, 无临床症状的反复, IgG 和 γ 球蛋白仍正常。但整个过程中患者的抗 SSA、抗 SSB 未转阴, 仅有滴度的下降。

讨 论

HSCT 是对骨髓功能摧毁或原发缺陷的患者静脉输注造血干、祖细胞以重建骨髓功能的一种治疗手段。全世界范围内接受 HSCT 治疗的患者已超过 30 000 例, 其中绝大部分为血液系统肿瘤患者。HSCT 同样可用于治疗大量非恶性疾病, 如再生障碍性贫血、严重联合免疫疾病、珠蛋白生成障碍性贫血和镰状细胞贫血等。最近许多自身免疫动物模型在接受 HSCT 治疗后显示病情明显改善或完全根治, 激发了人们对 HSCT 治疗自身免疫性疾病进行探究的极大热情^[6]。应用 HSCT 治疗包括严重的自身免疫病成为目前风湿病学和血液学研究的热点。

本研究中入选的患者均为常规治疗无效的难治性 AID, 而大多数患者接受移植后获得了短期及中长期缓解, 那么, 其缓解机理如何呢? AID 是在多元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结果, 尚无完整的理论能够解释 AID 的所有发病机制。但免疫系统中所有的细胞都来源于造血干细胞, 在摧毁患者的造血和免疫系统后输注的造血干细胞将在患者体内分化形成新的造血系统并重建免疫, 这样, 原有的 AID 即有可能得以缓解。目前认为, HSCT 治疗 AID 的机理在于以下两点: (1) 大剂量免疫抑制剂的作用: 对 AID 患者进行预处理的意義主要在于清除机体内的免疫病理细胞。近年来, 人们在采用去髓性预

表 2 1 例 RA 患者 PBSCT 前后 ACR 评分比较

时期	评分项目							ACR 评分值	DAS28 评分值
	疼痛关节 数(个)	肿胀关节 数(个)	患者对疼痛 评估*	患者对病情 活动总体 评估*	医生对病情 活动总体 评估*	患者身体 情况评估*	CRP(g/L)		
PBSCT 前									
7~5 年	26	24	7	3	4	62.1	0.120	<20	7.9
4~2 年	26	22	8	3	3	60.2	0.095	<20	7.4
1 年	28	24	8	3	4	63.8	0.130	<20	7.6
PBSCT 后									
0 个月	0	3	3	7	7	31.6	0.020	>50	3.7
12 个月	1	0	2.5	8	7	30.0	0.010	>70	2.1
15 个月 [△]	16	14	5	6	5	46.2	0.028	<50	4.2
29 个月	0	0	2	8	8	34.0	0.014	>70	2.4

注: * VAS (visual analog scales) 法: 以 10 cm 为评判标准; [#] AIMS (arthritis impact measurement scales) 法计算; [△] 复发时评分, 在加用甲氨蝶呤 15 mg/周后病情活动得以控制

处理方案后行自体造血干细胞移植治疗自身免疫病的研究中发现部分患者在应用环磷酰胺干细胞动员后而尚未行 PBSCT 时病情即获得完全缓解^[7];另有报道应用大剂量化疗治疗再生障碍性贫血可获得长期缓解^[8]。本研究中也发现接受 PBSCT 的患者在干细胞动员后病情已较前明显改善, SLE 和 RA 患者的疾病活动评分下降, 这说明大剂量免疫抑制本身对 AID 即具有治疗作用。(2) HSCT 后免疫重建: HSCT 后免疫重建可能是 AID 长期缓解的基础。免疫重建主要表现为 T 细胞池改变、CD₄/CD₈ 淋巴细胞比例倒置、自然抑制细胞增多等。免疫活性细胞的免疫重建大大迟于造血重建, 一般发生于移植后半, 甚至在移植后 2 年免疫功能仍有缺陷。移植后重建的新的免疫系统在未暴露于疾病启动因素前不会发生自身免疫反应。本研究移植后免疫重建的结果与文献报道相同^[9]。有文献报道, 外周血 CD₄⁺ 细胞的量恰与疾病复发呈正相关, 即移植后病情平稳时 CD₄⁺ 细胞显著减少, 而复发时则较大幅度地回升。可能正是这种 T 淋巴细胞持续减低、T₄/T₈ 比例持续倒置的免疫功能异常的状态是使得患者病情持续缓解的免疫学基础。

尽管多数患者在移植后最长达 4 年的随访过程中病情保持稳定, 但仍有 3 例患者复发。目前, 对于造血干细胞移植能否完成彻底的免疫剔除并诱导免疫耐受尚无定论, 或许移植后原有的免疫系统并未改变, 干细胞输注仅是支持造血重建。移植后重建免疫在动物实验中已获得部分结果, 但在临床上尚未得到证实。而在移植后免疫重建的观察中我们也发现 CD₄⁺ 细胞和 CD₄₅RO⁺ 细胞(记忆 T 细胞)的恢复比 CD₄₅RO(纯真 T 细胞)要快, 目前尚不能确定这是否移植后残留的 T 细胞在外周血中的增殖。由于目前 AID 的发病机理及 HSCT 治疗 AID 的机制均有尚不明之处, 因此, 无论预处理的强度怎样, 无论是否进行 CD₃₄⁺ 细胞分选, 干细胞移植后 AID 仍有复发的可能。但尽管可能复发, 但复发后病情往往较移植前为轻, 且较移植前容易得以控制^[10]。在这一点, 本结果与文献报道相同。

本组资料有 3 例患者死亡, 死因分别为 CMV 感染、骨髓抑制情况下的肺出血和病情未得到有效控制。AID 本身就存在细胞免疫和体液免疫功能的异常, 而在大剂量预处理方案后骨髓抑制情况下感染发生的几率更高, 因此 CMV 感染的预防和治疗是移植成功的重要环节。死亡的 1 例 SSc 患者病程长,

肺功能差, 对大剂量免疫抑制的耐受性差而死于血小板低下时大咯血。最后 1 例 MCTD 患者则是因严重的肺动脉高压控制不佳死亡。由此我们认识到, 对入选患者进行严格控制, 根据不同患者的耐受情况适当调整预处理方案的强度是很有必要的。欧洲骨髓移植小组和欧洲抗风湿病联盟 (EBMT/EULAR) 2002 年 4 月提供的资料表明, 在 275 例接受 HSCT 的患者中, 死亡原因中主要有移植相关毒性、病情进展以及感染^[1]。这也与本结果相符。

从我们的研究结果来看, 对于常规治疗无效的重症 AID, PBSCT 是一可供选择的有效方案, 能使病情达到短期和中期缓解, 具有可行性和一定的安全性。但移植后患者有一定的复发率, 长期效果有待进一步观察。

参 考 文 献

- 1 Tyndall A, Grotwohl A. Immune ablation and stem-cell therapy in autoimmune disease clinical experience. *Arthritis Res*, 2000, 2: 276-280.
- 2 Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI, a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum*, 1992, 35: 630-640.
- 3 Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum*, 1993, 36: 729-740.
- 4 Prevoo ML, Van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995, 38: 44-48.
- 5 Leng XM, Zhao Y, Zhou DB, et al. Study of treatment of refractory rheumatoid arthritis with autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Natl Med J China*, 2002, 82: 748-751.
- 6 冷晓梅, 赵岩, 周道斌, 等. 自体外周血干细胞移植治疗难治性类风湿关节炎一例. *中华医学杂志*, 2002, 82: 748-751.
- 7 Adachi Y, Inaba M, Amoh Y, et al. Effect of bone marrow transplantation on antiphospholipid antibody syndrome in murine lupus mice. *Immunobiology*, 1995, 192: 218-230.
- 8 Verburg RJ, Kruize AA, van den Hoogen FH, et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 754-760.
- 9 van Laar JM. Immune ablation and stem cell therapy in autoimmune disease: immunological reconstitution after high-dose immunosuppression and hematopoietic stem cell transplantation. *Arthritis Res*, 2000, 2: 270-275.
- 10 Pavletic SZ, Odell JR, Pirruccello SJ, et al. Intensive immunoablation and autologous blood cell transplantation in patients with refractory rheumatoid arthritis: the University of Nebraska experience. *J Rheumatol*, 2001, 28 (Suppl 64): 13-20.
- 11 Bingham SJ, Snowden J, McGonagle D, et al. Autologous stem cell transplantation for rheumatoid arthritis-interim report of 6 patients. *J Rheumatol*, 2001, 28 (Suppl 64): 21-24.

(收稿日期: 2004-04-29)

(供稿编辑: 刘小梅)