

自体外周血纯化造血干细胞移植治疗系统性红斑狼疮概况

孙乐栋

(南方医科大学珠江医院皮肤科, 广东 广州 510282)

[摘要] 自体外周血纯化造血干细胞移植为系统性红斑狼疮的治疗开辟了一条新的途径并取得了很好的效果,但尚处于临床研究阶段,对其适应症、干细胞动员、预处理及去除 T 淋巴细胞方案及远期疗效等仍有争议。但只要我们抓住治疗中的主要矛盾就能有效治疗 SLE。

[关键词] 造血干细胞; 移植; 红斑狼疮, 系统性

[中图分类号] R593.24⁺1 **[文献标识码]** C **DOI:**10.3969/j.issn.1674-8468.2013.04.028

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)被认为是一种典型的多器官受损害的自身免疫性疾病,由一系列免疫系统内的相互作用关系的紊乱所致^[1]。在 SLE 的发病过程中,T 细胞的参与以及伴有的 B 细胞的高度活化,导致患者血清中出现多种自身抗体,是其发病的关键环节^[1-2]。近年来,自体外周血造血干细胞移植治疗 SLE 等自身免疫性疾病取得显著效果,其确切机制尚不完全清楚,但可以肯定的是原有的自身免疫性的细胞克隆受到彻底摧毁,重建正常免疫细胞体系是造血干细胞移植成功治疗自身免疫性疾病的关键^[1,3-4]。但在治疗过程中会产生许多矛盾,如何把握治疗中的主次矛盾,分清矛盾的主次方面是迫切需要研究的课题。

1 治疗中的矛盾——治疗方案的选择

在传统治疗中,皮质类固醇激素结合细胞毒性药物的治疗方案仍是目前的首选。但在皮质类固醇激素和(或)免疫抑制剂治疗过程中,由于用药量大,时间长,容易出现副作用和并发症,60%以上患者最后死于皮质类固醇激素和(或)免疫抑制剂的副作用,严重影响患者的生存期和生活质量^[1]。静脉注射免疫球蛋白法在治疗重症狼疮时取得较好效果,但其在病情好转后必须及时或同时使用皮质类固醇激素和(或)免疫抑制剂以巩固疗效,且此治疗方法花费高,适应症及最佳剂量尚需进一步探索^[5]。由于 SLE 患者体内存在大量的致病性自身抗体,通过免疫净化去除这些异常抗体和免疫复合物,阻断 SLE 发病的中间环节,再结合皮质类固醇激素和(或)免疫抑制剂治疗,常可延缓重症 SLE 患者病情的目的。但其不是 SLE 的病因治

疗,不能抑制疾病本身继续产生自身抗体等致病性物质,不能停用皮质类固醇激素和(或)免疫抑制剂。此外,治疗过程中的置换液、抗凝剂及体外循环,都会增加感染和过敏等不良反应的机率,且其治疗费用昂贵^[5]。部分生物制剂,如去除 B 细胞的生物制剂已应用于临床并取得较好的效果,但不得不承认的是尚需更多的动物实验和临床研究以证实其安全性和有效性^[5]。近年来,自体外周血造血干细胞移植治疗 SLE 取得了显著的近期效果,但仍存在争议。因此,应客观评价造血干细胞移植治疗 SLE。

1.1 自体外周血造血干细胞移植治疗的概念

自体外周血造血干细胞移植是指先用大剂量的免疫抑制剂或放射治疗对患者产生强烈的免疫抑制,然后通过移植自体外周血造血干细胞来重建患者的免疫系统^[5]。

1.2 自体外周血造血干细胞移植治疗 SLE 的优点

自体外周血造血干细胞移植通过大剂量免疫抑制剂或全身放疗消除自身成熟免疫淋巴细胞,造血干细胞因含大量己醛脱氢酶而抵抗环磷酰胺。预处理过程提供一个避免记忆 T 细胞影响的窗口,让新的造血干细胞发育成非抗自身的淋巴细胞,诱导对自身抗原的耐受。另外,动员和预处理阶段消除了自身免疫淋巴细胞,使自身抗体和免疫复合物的数量减少,允许损伤组织的愈合,这样自身抗原、自身抗体和免疫复合物数量的减少将允许正常的免疫调节。自身免疫和自身耐受之间是一个动态平衡过程,利用免疫抑制剂削弱自身免疫的力量,通过造血干细胞移植扶持自身耐受的力量,最终使机体恢复正常的免疫平衡系统^[3]。从理论上有可能达到治愈自身免疫性疾病的目的。

1.3 自体外周血造血干细胞移植治疗 SLE 存在的问题

目前,造血干细胞移植治疗系统性红斑狼疮仍有许多问题值得我们进一步思考和研究^[6-9]。如:SLE 的多基因

异常首先存在于干细胞基因水平,输入的干细胞是否会分化出同样的自身反应性免疫细胞;疾病复发时,与疾病相关的淋巴细胞是否起源于输入的干细胞;新输入的干细胞是否可以在相对正常的内环境中发育成自身耐受的 T、B 淋巴细胞;如何确定移植中最佳干细胞采集时间、数量;是否进行保留 T 细胞的自体外周血干细胞移植治疗等等。

2 矛盾的几个方面——治疗中的选择

2.1 干细胞动员方案

造血干细胞移植可接受的细胞数范围通常为 $(2 \sim 5) \times 10^6/\text{kg}$,但外周血中干细胞的数量通常低于 0.1%,需要一种方法来提高外周血干细胞的浓度。这种方法被称为干细胞动员。干细胞动员的方法,目前主要采用化疗 + 粒细胞集落刺激因子或单用粒细胞集落刺激因子两种方法。但单用粒细胞集落刺激因子作为动员方案可能会加重 SLE 病情,而环磷酰胺 + 粒细胞集落刺激因子联合动员则可缓解 SLE 的病情,且联合动员效果优于单用粒细胞集落刺激因子^[1]。

2.2 预处理方案

预处理的主要目的是消灭患者体内的异常细胞,最大限度减少复发,并为造血干细胞的植入提供必要的空间。目前用于 SLE 的预处理方案没有统一。目前多采用环磷酰胺(200 mg/kg) + 抗胸腺细胞球蛋白(ATG, 90 mg/kg),个别病例报告应用环磷酰胺(120 ~ 150 mg/kg) + 全身淋巴结照射(400 ~ 600 cGy,肺屏蔽至 400 cGy)或环磷酰胺(120 mg/kg) + 马利兰(16 mg/kg)以及 BEAM 方案(卡氮芥 300 mg/m²、VP16 400 ~ 800 mg/m²、阿糖胞苷 800 ~ 1 600 mg/m²、马法兰 140 mg/m²)^[1,8,9]。但全身淋巴结照射可能会诱发肿瘤以及较多的相关并发症^[9]。临床疗效与预处理的强度有一定的关联,同时预处理强度增高者移植相关死亡率也明显增高。由于 SLE 本身多伴有脏器损害,且其预后与恶性血液肿瘤有很大的差异,所以不主张采用强烈的清髓方案,而多侧重于淋巴清除方案。

2.3 预处理中去 T 淋巴细胞方案

动物实验证实,移植中的 T 淋巴细胞与移植后的疾病复发有关^[1,10]。目前大多采用细胞分选系统行体外去除 T 细胞的造血干细胞移植步骤,但现行的技术只能去除约 3 个对数级的 T 细胞,因此,去除 T 细胞后,自体反应细胞仍可被输入受体内重建疾病的自身反应克隆。ATG 是将收集人胸腺细胞免疫动物血清提取免疫球蛋白制成的多克隆抗体,其选择性对抗人体 T 淋巴细胞。抗胸腺细胞球蛋白在体内可与 T 细胞结合,由循环的单核细胞进行吞噬作用,并固定巨噬细胞成分,通过活化补体去除 T 细胞^[11]。在预处理时可应用大量的 ATG 进行体内去除 T 细

胞,以清除体内部分残留的 T 淋巴细胞及记忆细胞,可望提高自体造血干细胞移植的成功率,减少复发率。

3 把握主要矛盾——个体化治疗

对于一些轻型患者,仍然以激素等传统治疗方法为主。由于静脉注射免疫球蛋白可有效改善溶血性贫血、血小板减少等症状,可作为难治性和常规治疗无效的 SLE 患者的辅助治疗。而在病情紧急,需迅速改善症状时可选择免疫净化去除治疗。尽管造血干细胞移植为 SLE 的治疗开辟了一条新的途径,但因为存在一定危险,仍需要严格掌握适应症,结合现有的治疗研究成果及我们在自体外周血造血干细胞移植治疗 SLE 方面所积累的经验,至少有下列一项表现者可考虑进行造血干细胞移植治疗;①出现癫痫或精神症状;②肺部受累至少下列 1 项:肺出血、浸润而无感染存在,最近 6 个月内用力肺活量降低 > 15%,肺动脉高压;③难治性溶血性贫血,网织红细胞计数 > 3%,血红蛋白 < 100 g/L;或存在其他有致命危险的血细胞减少;④SLE 疾病活动指数 > 16 分;⑤存在严重抗心磷脂抗体综合征;⑥肾炎并且有下列一项者:蛋白尿 > 1 g/d 且白蛋白 < 30 g/L,血清肌酐 > 15 mg/L 并有血尿、细胞管型、肾活检提示急性增生性损害。同时需要患者对下列治疗无效:口服泼尼松 0.5 mg/kg 至少 2 月,或最近 6 个月内静脉注射甲泼尼龙 1 g,共 3 次;应用 CTX 500 mg/m²,1 次/月,共 3 次^[1,6,11]。

4 小结

自 1997 年 Marmont 利用自体骨髓干细胞移植治疗 SLE 成功以来,国内外已进行了大量的骨髓和外周血干细胞移植治疗 SLE 的研究,并取得了可喜的临床效果。刁友涛等^[10]研究结果也进一步表明,自体外周血纯化造血干细胞移植治疗 SLE 具有理想的近期效果,所有患者移植后造血功能重建良好,多数患者的临床表现和相关的免疫学指标消失,明显提高了患者的生存质量。但该方法仍存在很多争议,且其远期疗效尚需进一步评价。临床医师要以目前最佳的循证医学证据,为 SLE 患者制定最佳的个体化治疗方案。

[参考文献]

- [1] 孙乐栋,曾抗,周再高. 自体外周血干细胞移植治疗系统性红斑狼疮的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2006,28(5):421-422,427.
- [2] Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ. From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease[J]. Nat Rev Immunol, 2001,1(2):147-153.

总之,本届大会的学术气氛浓厚,会议进程紧凑,内容均代表毛发研究各领域的世界先进水平。主办方在爱丁堡的古城堡举办欢迎晚会,邀请了苏格兰民族乐队助兴。因本文篇幅有限,不能囊括三天会议的所有精彩内容,如毛干研究、瘢痕性脱发、心理学和毛发疾病、组织工程学和再生、干细胞和表观遗传、遗传性毛囊发育、毛囊周期和色素等方面,有兴趣者可参阅 <http://www.hair2013.org/> 和 2013 年 J Invest Dermatol 杂志的第 133 册。2012 年,中华医学会皮肤性病病学分会在主任委员张建中教授的带领下,已经成立毛发研究学组。相信在不久的将来,我们也会以正式的身份参加和主办世界性毛发研究会议,报告国人从事该领域研究的成果,促进毛发研究事业的发展,提高人们的生活质量。

附:我国学者参加 2013 年第七届毛发研究大会的文摘题目

- [1] Zhang XT, Zhao Y, Zhang B, et al. Hair follicle cycle and inflammatory infiltrate in alopecia areata at early stage [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133:1391, P001.
- [2] Ye Y, Zhao Y, Gong Y, et al. Non-scarring patch alopecia in patients with active systemic lupus erythematosus differs from that of alopecia areata [J]. J Invest Derma-

tol, 2013, 133:1391, P005.

- [3] Zhao Y, Zhang XT, McElwee KJ, et al. Early stage of alopecia areata is associated with T-cell infiltration, Th1/Th2 balance shift and epithelial apoptosis in the upper dermis [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133:1391, P006.
- [4] Fan W, Zhuang X. Mechanisms of caffeine antiandrogenic on human dermal papilla cells in vitro [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133:1410, P116.
- [5] Song Q, Ye Z, Nan X, et al. Mutation detection of type II hair cortex keratin gene hHB6 in a Chinese han family with congenital monilethrix [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133:1428, P137.
- [6] Dai S, Nan X, Li CT, et al. A novel deletion mutation in the TRPS1 gene underlies trichorhinophalangeal syndrome type I [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133:1428, P138.
- [7] Lin CM, Huang K, Li Y. New development in unlimited hair follicle transplant [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133:1429, P221.
- [8] CM Lin, Huang K, Y Li. Calcium microcapsule: a possible scaffold for building artificial dermal papillae [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133:1428, P227.

[收稿日期] 2013-06-18

(上接第 306 页)

- [3] 孙乐栋, 孙竞, 曾抗, 等. 系统性红斑狼疮患者自体外周血纯化造血干细胞移植后免疫功能的变化 [J]. 大连医科大学学报, 2008, 30(1): 29-32.
- [4] Sun LD, Sun J, Zeng K, et al. Autologous peripheral hematopoietic stem-cell transplantation in a patient with refractory pemphigus [J]. Front Med China, 2008, 2(2): 191-194.
- [5] 孙乐栋, 钱芳, 曾抗. 系统性红斑狼疮的治疗 [J]. 岭南皮肤性病科杂志, 2008, 15(4): 248-250.
- [6] Snowden JA, Pearce RM, Lee J, et al. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in severe autoimmune diseases: analysis of UK outcomes from the British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT) data registry 1997-2009 [J]. Br J Haematol, 2012, 157(6): 742-746.
- [7] Tyndall A. Application of autologous stem cell transplan-

tation in various adult and pediatric rheumatic diseases [J]. Pediatr Res, 2012, 71(4 Pt 2): 433-438.

- [8] Jayne D. Stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2004, 17(2): 291-304.
- [9] Daikeler T, Tyndall A. Stem cell treatment of autoimmune disease [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2011, 136(33): 1684-1686.
- [10] 刁友涛, 曾抗, 孙竞, 等. 自体外周血纯化造血干细胞移植治疗系统性红斑狼疮 [J]. 中华皮肤科杂志, 2006, 39(6): 317-319.
- [11] 冯学兵, 孙凌云. 造血干细胞移植治疗自身免疫疾病研究进展 [J]. 中华血液学杂志, 2005, 26(2): 122-124.

[收稿日期] 2013-03-20