



小剂量G-CSF联合GM-CSF动员外周血CD34⁺细胞

本文报告粒细胞集落刺激因子(G-CSF)联合粒单巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)动员外周血的效率,并与单用G-CSF动员的结果进行配对比较分析。

1 资料与方法

1.1 病例

20例成年人恶性血液病全部符合诊断标准,其中非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)6例,急性非淋巴细胞白血病(ANLL)M2型和M3型各5例,M4型4例。全部病例在完全缓解后6~10个月开始动员。按统计学配对资料的方法,根据年龄、诊断、缓解后至动员时的病程、动员前化疗的次数、动员化疗方案类同分为G-CSF联合GM-CSF组和单用G-CSF组。配对资料如表1所示。

表 1 外周血干细胞动员的临床资料

Tab.1 General clinical data of the patients before peripheral blood stem cell mobilization

Item	Group	
	G-CSF+GM-CSF	G-CSF
Cases	10	10
Male	6	4
Female	4	6
Median age (years)	31	30
Non-Hodgkin's lymphoma (cases)	3	3
Acute non-lymphocytic leukemia (cases)	7	7
Course of disease before mobilization (month)	7(6-10)	6.5 (6-9)
Times of chemotherapy before mobilization	6	6

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor;

G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor

1.2 方法

应用细胞因子之前全部接受化疗,NHL患者的化疗方案为环磷酰胺2.0 g/d,静脉滴注第1~2天;足叶乙

甌(VP16)0.2 g/d, 静脉滴注第1~3天。ANLL患者的化疗方案为阿糖胞苷2.0 g/d, 静脉滴注第1~3天; VP16剂量用法同前。20例病人按统计学配对方法等分为2组, 当白细胞 $1.0 \times 10^9/L$ 时开始应用细胞因子。实验组应用GM-CSF 2.5 $\mu\text{g}/\text{d} \cdot \text{kg} \cdot \text{b. w.}$ 联合G-CSF 2.5 $\mu\text{g}/\text{d} \cdot \text{kg} \cdot \text{b. w.}$, 皮下注射5~6 d; 对照组患者单用G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{d} \cdot \text{kg} \cdot \text{b. w.}$, 皮下注射5~6 d。当白细胞 $>5.0 \times 10^9/L$ 时开始用CS-3000 pluse分选单个核细胞, 每例分选1~2次, 每次循环血量10~20 L。对照组有2例分离3次, 每例循环血量30 L。全部病例记录不良反应, 分选的产品分类计数单个核细胞比例, 流式细胞仪测定CD34⁺细胞, 常规方法培养CFU-GM。

2 结果

研究组10例患者在用细胞因子第5天时外周血CD34⁺细胞平均值为2.8%(1.6%~3.4%), 产品细胞分类单个核细胞95%~99%, 平均采集CD34⁺细胞为9.4(8.4~10.2) $\times 10^6/\text{kg} \cdot \text{b. w.}$, CFU-GM 42.4 (21.9~72.8) $\times 10^4/\text{kg} \cdot \text{b. w.}$ 。对照组动员第5天时外周血CD34⁺细胞平均值1.5%(0.9%~3.2%), 产品细胞分类单个核细胞94%~98%, 平均采集CD34⁺细胞4.8(4.1~8.3) $\times 10^6/\text{kg} \cdot \text{b. w.}$, CFU-GM 28.1(7.1~60.2) $\times 10^4/\text{kg} \cdot \text{b. w.}$, 动员后研究组的CD34⁺细胞收集率明显高于对照组($P < 0.05$)。

不良反应主要表现为乏力、头晕、分离过程中肢端和舌头发麻, 偶表现有骨痛和肌肉痉挛, 停用动员剂和补充葡萄糖酸钙症状消失。分离单个核细胞后血小板降低至(30~50) $\times 10^9/L$ 者占25%, 无明显出血发生, 随访1周后逐渐回升。

3 讨论

CD34⁺细胞是造血干细胞的特征性标志之一, 在生理状态下仅占外周血有核细胞的0.1%。为了满足造血干细胞移植的需要, 不得不动员骨髓中的造血干细胞迁移到外周血, 从而提高外周血中的造血干细胞浓度便于获取。当前用于动物实验研究证实有动员作用的生物细胞因子较多[1][2], 但用于临床较为成功的只有G-CSF, 其次是GM-CSF。国内G-CSF和GM-CSF的常用剂量多为5 $\mu\text{g}/\text{d} \cdot \text{kg} \cdot \text{b. w.}$ [3], 常需要分离多次才能达到干细胞移植所需要的安全剂量, 给病人带来较多的负担。为了提高动员效率, Winter等[4]研究了G-CSF联合GM-CSF动员的效率和毒性, 发现先用GM-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{d} \cdot \text{kg} \cdot \text{b. w.}$, 第1~6天, 第7天开始联合G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{d} \cdot \text{kg} \cdot \text{b. w.}$ 至第12天。结果显示动员的CFU-GM产率提高80倍, 明显优于单一G-CSF组。崔秀珍等[5]在20例实体瘤化疗后白细胞从最低点回升至(2.4~6.4) $\times 10^9/L$ 时皮下注射G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{d} \cdot \text{kg} \cdot \text{b. w.}$, 12 h后皮下给予G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{d} \cdot \text{kg} \cdot \text{b. w.}$ 并联合地塞米松5 mg/d进行动员外周血干细胞, 当白细胞达到 $20 \times 10^9/L$ 以上时开始应用CS-3000 pluse分选单个核细胞, 所获得的CD34⁺细胞为(23.1 \pm 11.53) $\times 10^6/\text{kg} \cdot \text{b. w.}$ 、CFU-GM (3.44 \pm 2.85) $\times 10^5/\text{kg} \cdot \text{b. w.}$ 。本研究所用的GM-CSF和G-CSF剂量比文献报告的减少一半, 但动员效率相当, 甚至高于单一细胞因子动员的效率[3], 完全能够满足移植时造血重建的需要; 副作用轻微能够耐受, 同时还可明显减少病人的负担, 值得进一步扩大临床应用研究。

参考文献:

- [1] 蒋祖军, 孟凡义. 外周血干细胞动员的研究进展[J]. 中华实用医学, 2002, 4(9): 62-3.
Jiang ZJ, Meng FY. Advancement of peripheral blood hematopoietic stem cells mobilization[J]. J Chin Prac Med, 2002, 4(9):62-3.
- [2] 孟凡义, 蒋祖军, 易正山, 等. rh IL-11联合rhG-CSF动员小鼠外周血造血干细胞的研究[J]. 中华血液学杂志, 2003, 24(5): 225-6.
Meng FY, Jiang ZJ, Yi ZS, et al. Study of murine hematopoietic stem/progenitor cell mobilized by recombinant human interleukin 11 in combination with granulocyte-colony stimulating factor[J]. Chin J Hematol, 2003, 24(5): 225-6.

[3] 魏永强, 冯 茹, 易正山, 等. 自体与异基因外周血干细胞移植早期造血重建的初步研究[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(6): 616-8.

Wei YQ, Feng R, Yi ZS, et al. Hematopoietic reconstitution in early period after autologous and allogeneic peripheral blood stem cell transplantation[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(6):616-8.

[4] Winter JN, Langarus HM, Rademaker A, et al. Phase I /II study of combined granulocyte colony stimulating factor and granulocyte- macrophage colony-stimulating factor administration of hematopoi-etic progenitor cells[J]. J Clin Oncol, 1996, 14(1): 277-86.

[5] 崔秀珍, 邵 莹, 伍宝柱, 等. 化疗加G-CSF和GM-CSF联合动员自体外周血干细胞[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(5): 247-9.

Cui XZ, Shao Y, Wu BZ, et al. Mobilization of autologous peripher-al blood stem cells by chemotherapy and recombinant granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (G-CSF)[J]. Chin J Hematol, 2000, 21(5): 24-97.

参考文献:

[1] 蒋祖军, 孟凡义. 外周血干细胞动员的研究进展[J]. 中华实用医学, 2002, 4(9): 62-3.

Jiang ZJ, Meng FY. Advancement of peripheral blood hematopoietic stem cells mobilization[J]. J Chin Prac Med, 2002, 4(9):62-3.

[2] 孟凡义, 蒋祖军, 易正山, 等. rh IL-11联合rhG-CSF动员小鼠外周血造血干细胞的研究[J]. 中华血液学杂志, 2003, 24(5): 225-6.

Meng FY, Jiang ZJ, Yi ZS, et al. Study of murine hematopoietic stem/progenitor cell mobilized by recombinant human interleukin 11 in combination with granulocyte-colony stimulating factor[J]. Chin J Hematol, 2003, 24(5): 225-6.

[3] 魏永强, 冯 茹, 易正山, 等. 自体与异基因外周血干细胞移植早期造血重建的初步研究[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(6): 616-8.

Wei YQ, Feng R, Yi ZS, et al. Hematopoietic reconstitution in early period after autologous and allogeneic peripheral blood stem cell transplantation[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(6):616-8.

[4] Winter JN, Langarus HM, Rademaker A, et al. Phase I /II study of combined granulocyte colony stimulating factor and granulocyte- macrophage colony-stimulating factor administration of hematopoi-etic progenitor cells[J]. J Clin Oncol, 1996, 14(1): 277-86.

[5] 崔秀珍, 邵 莹, 伍宝柱, 等. 化疗加G-CSF和GM-CSF联合动员自体外周血干细胞[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(5): 247-9.

Cui XZ, Shao Y, Wu BZ, et al. Mobilization of autologous peripher-al blood stem cells by chemotherapy and recombinant granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (G-CSF)[J]. Chin J Hematol, 2000, 21(5): 24-97.