

# 造血干细胞捐献者动员采集效果和不良反应的观察

周小玉<sup>1</sup> 汪承亚<sup>1</sup> 徐智杰<sup>1</sup> 孙云雨<sup>1</sup> 华岚<sup>1</sup> 熊婷<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨中华骨髓库(CMDP)造血干细胞捐献者接受重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)动员后外周血造血干细胞(PBSC)的采集效果及不良反应,关注 CMDP 志愿者 rhG-CSF 有关的不良反应。**方法:**分析 108 名正常供者接受 rhG-CSF 动员后的症状、体征、PBSC 采集总量、外周血白细胞计数、CD34<sup>+</sup> 细胞比例和肝功能等实验室指标变化及其恢复情况。**结果:**108 名供者接受(5~10)μg/kg 体重的 rhG-CSF 动员后,均获得良好的动员效果。104 经 1 次采集,4 经 2 次采集 PBSC 达到受体需要的移植细胞量的要求。动员、采集期间供者可耐受动员药物引起的不良反应。但外周血白细胞和 ALT 的恢复正常的时间最长者达 30 d。**结论:**rhG-CSF 可有效动员正常供者的造血干细胞,但应严格采集前的体检和实验室检查,以保证中华骨髓库志愿者造血干细胞捐献的正常进行。

**[关键词]** 重组人粒细胞集落刺激因子;造血干细胞移植;供者

**[中图分类号]** R457 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2012)10-0628-03

## Study of healthy donor for hematopoietic stem cell transplantation mobilized by recombinant human granulocyte-colony stimulating factor

ZHOU Xiaoyu WANG Chengya XU Zhijie SUN Yunyu HUA Lan XIONG Ting

(Department of Transfusion Blood, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing, 210029, China)

Corresponding author: WANG Chenya, E-mail: wangcylu@126.com

**Abstract Objective:** To investigate the adverse reactions of the healthy donors mobilized with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor(rhG-CSF). **Method:** A mobilization course in 108 donors for hematopoietic stem cell transplantation(HSCT) was retrospectively studied. **Result:** All of the donors treated with rhG-CSF (5~10)ug/kg given subcutaneously for five days were well mobilized and the desired CD34<sup>+</sup> cells for HSCT were obtained after one or two aphereses. The adverse reactions of rhG-CSF were well tolerated during the mobilization course in the 108 donors. **Conclusion:** It was confirmed that rhG-CSF could mobilize the stem cell or progenitor cell to peripheral blood effectively to meet the requirements of HSCT.

**Key words** recombinant human granulocyte-colony stimulating factor; hematopoietic stem cell transplantation; donor

当前中华骨髓库(CMDP)已成为我国无关供体异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)供者的主要来源。CMDP 为大陆和海外华人的血液患者提供的外周血造血干细胞(PBSC)已达千余例。这些 PBSC 的无关供者展现出对血液患者的无私关爱,也获得了社会的尊敬。为促进 CMDP 工作和无关供体 Allo-HSCT 的健康发展,我们应该对 CMDP 志愿者造血干细胞动员、PBSC 采集和采集后生理指标的恢复给予特别的关注。本文对 2004 年 9 月以来,我院进行的 108 名 CMDP 供者 PBSC 的动员、采集和采集后随访进行初步小结,并提醒同行对某些 rhG-CSF 动员、采集有关的不良反应地注意。

### 1 资料与方法

#### 1.1 供者选择

108 名健康供者均为 CMDP 志愿者,经 HLA 高分辨分型与相应恶性血液病患者相合,经当地医疗部门体检合格。其中男 80 名,女 28 名;年龄

21~45 岁,中位年龄 32 岁。

#### 1.2 PBSC 动员方案

108 名正常供者均使用 rhG-CSF(商品名惠尔血,日本 Kirin 公司产品)作为动员剂,剂量和用法为 5~10 μg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×5 d,HD,Q12H,第 5 天上午进行采集,若采集数量不足,继续用 rhG-CSF,并于次日再次采集。

#### 1.3 PBSC 采集

采用美国 COBE Spectra<sup>TM</sup> 血细胞分离机,选择 PBSC 自动采集程序,常规输入性别,身高,体重,白细胞总数,单个核细胞比例,红细胞压积等参数,循环血量设为 2.0~2.5 倍的全身血容量(total blood volume, TBV)。采集容量为依据各人不同的参数输入后,血细胞分离机程序系统提示的默认值,以 MNC 的期望值作相应调整。

#### 1.4 PBSC 相关检测

**1.4.1 单个核细胞(MNC)计数** 利用全自动血细胞分析仪分析计数采集物中的细胞总数和分类,并同时血涂片观察 MNC 比例,从而得出确切

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院输血科(南京,210029)  
通信作者:汪承亚, E-mail: wangcylu@126.com

的MNC计数结果。

**1.4.2 CD34<sup>+</sup>细胞比例分析** 流式细胞仪为Beckman-Coulter公司的Epics XL型(USA),采用Expo32-ADC分析软件,CD34单抗为法国Immunotech公司产品。取新鲜分离的干细胞采集物,调整细胞数至 $(0.5 \sim 1.0) \times 10^6/\text{ml}$ ,取100  $\mu\text{l}$ 加入不同荧光抗体标记,采用CD45设门,并加做同型对照管,避光15 min后溶血,上机检测至少10 000个细胞,分析CD34<sup>+</sup>细胞群百分含量。

### 1.5 不良反应及随访

仔细观察rhG-CSF动员和采集过程中各种不良反应的症状,体征。在动员后分别于PBSC采集后1~2周、4周、8周、3个月、6个月、1年、2年对供者进行随访,复查相关指标。注意远期不良反应。

### 1.6 统计学处理

数据资料采用SPSS11.5软件,应用配对样本的 $t$ 检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 动员前、后血细胞的变化

108例正常供者动员前、后血常规的变化见表1。

表1 108名供者对rhG-CSF动员后的

WBC、PLT和Hb反应情况

$\bar{x} \pm s$

| 时间  | WBC/<br>( $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ) | PLT/<br>( $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ) | Hb/<br>( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) |
|-----|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 动员前 | 6.13 $\pm$ 1.45                               | 202.00 $\pm$ 73.34                            | 152.28 $\pm$ 15.93                        |
| 动员后 | 50.96 $\pm$ 16.06 <sup>1)</sup>               | 198.46 $\pm$ 55.61                            | 151.72 $\pm$ 14.10                        |

与动员前比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

在108名供者采集中,有4例采集2次,其余均1次采集完成移植要求。采集体积最高176 ml,最低97 ml,平均为 $(128.31 \pm 18.91)$  ml。采集MNC总量为 $(3.64 \pm 1.03) \times 10^{10}$ ,CD34<sup>+</sup>细胞比例为 $(1.31 \pm 0.55)\%$ ,CD34<sup>+</sup>细胞总量为 $(4.64 \pm 2.35) \times 10^8$ 。以患者体重计算,受者可得MNC为 $(6.81 \pm 3.87) \times 10^8/\text{kg}$ ,受者可得CD34<sup>+</sup>细胞为 $(8.53 \pm 6.39) \times 10^6/\text{kg}$ 。

### 2.3 不良反应观察

在动员过程中,骨痛为最常见的不良反应,有105名患者有程度不等的骨痛,发生率97.0%。有12名在动员5 d后复查生化显示ALT升高,发生率11.0%。采集过程中出现口唇、手足麻木有21名,有1名出现恶心、呕吐,休息后好转。有1例严重低钙反应,采集160 min时出现口唇麻木、胸闷、烦躁,肌肉抽搐,手呈鸡爪状,静脉推注10%葡萄糖酸钙20 ml,终止采集15 min后,症状体征逐渐消失,抽搐停止,除疲劳外无其他症状。

### 2.4 随访

随访血常规结果,供者一般在1周左右时间恢复正常,但其中有1名在2周后复查血常规WBC仍偏低,并有ALT轻度升高(62  $\mu\text{L}$ )。另有一名供者采集后发生WBC降低,并发有肝功能损害,随访1个月后恢复正常,经分析与rhG-CSF使用剂量上无明显相关性。未发现与G-CSF动员及采集相关的长期不良反应发生,但仍需进一步紧密随访。

## 3 讨论

PBSC是存在于外周循环血液中的一种具有自我更新、分裂增殖和分化功能的细胞,正常成人PBSC占外周血液单个核细胞的1%左右,经适当动员处理可提高至10%。重组人粒细胞刺激因子动员外周血单个核细胞中以淋巴细胞、单核细胞为主,有一定数量的原始细胞,CD34<sup>+</sup>细胞比例较高。采用血细胞分离机采集外周血造血干细胞与骨髓移植相比较,前者较为方便,其动员和采集过程中出现的不良反应均比较轻,被采集者无需麻醉,也没有多部位骨髓穿刺的痛苦和不便,容易被患者或供者接受。这对于减少公众对捐献造血干细胞的恐惧感,扩大无血缘关系供者造血干细胞库的人数登记,提高外周血造血干细胞动员和采集的心理护理水平平均大有裨益。

重组人粒细胞集落刺激因子动员人造血干细胞方案已广泛应用于临床工作中。动员机制目前尚不十分清楚,有人提出可能是rhG-CSF影响造血干/祖细胞和骨髓基质微环境的黏附分子表达而使大量造血干/祖细胞进入外周血循环<sup>[1]</sup>。在我们所动员的108名正常供者中,rhG-CSF用量为5~10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,结果外周血WBC在动员后均得到了有效的提高( $P < 0.05$ )。文献报道<sup>[2]</sup>经rhG-CSF动员后可发生血小板计数下降,原因可能为rhG-CSF具有抑制血小板增生的作用,在所观察的108名供者中尚未发现这一情况( $P > 0.05$ )。108名供者中有4名采集了2次,其余均1次完成采集计划,采集MNC在 $5.0 \times 10^8/\text{kg}$ 受者体重以上,CD34<sup>+</sup>细胞在 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 受者体重以上。采集时机一般选择在动员后第5天,这是因为在第5天动员的WBC可达到最高峰,临床观察结果与文献报道一致<sup>[3]</sup>。

健康献血员在应用重组人粒细胞集落刺激因子时,可能出现一些不良反应,反应一般较轻,不影响生活质量和情绪,易耐受。而且,不良反应的轻重程度与PBSC采集效果无相关性。常见有低热、骨髓肌肉酸痛、乏力等不良反应,一般停药后即恢复常态,对健康基本无影响。文献报道<sup>[4]</sup>G-CSF最常见的不良反应为骨骼胀痛、发热及食欲下降,骨痛与动员后造血细胞迅速增殖使骨髓腔压力增加有关;而在PBSC采集过程中,需要使用抗凝剂枸橼酸钠保证血液在管路中不凝集,枸橼酸钠进入人体后,与血

中的钙离子结合引起血钙降低,使被采集者产生枸橼酸钠中毒症状<sup>[5]</sup>,这是采集时最常见的不良反应,一般反应较轻,表现为口唇、手足麻木,在我们所观察的对象中占 18%,在口服 10%葡萄糖酸钙 2~4 g 溶液后,一般都能缓解,不影响采集程序的顺利进行。有 1 例发生严重的低钙反应,究其原因,虽预防性口服补钙,该供者体重达 86 kg,身高 191 cm,抗凝剂流速达 4.7 ml/min,单位时间内进入供者体内的抗凝剂量大于常人所致,分 2 次静脉补钙后,30 min 后症状完全消失。长期观察国内尚无明显不良反应发生,国外资料显示有发生脾破裂、血栓形成、心梗、急性髓系白血病等报道<sup>[4,6-7]</sup>,但与 G-CSF 使用之间的关系还不是很清楚。在所观察的 108 名供者中,所发生的短期不良反应与文献报道基本相同。此外,肝功能受损在我们动员中发生比例较高(11%),这同类文献中未见报道。为减少这一反应,建议适当降低 rhG-CSF 使用量,注意复查肝功能指标等有助于发现并解决问题。

年龄、性别、体重等对采集效果均可有一定影响<sup>[3]</sup>,该调查研究中由于数量有限,无法得出具有统计意义的数据,有待进一步观察。

(上接第 627 页)

Fy<sup>b</sup>、JK<sup>a</sup>、JK<sup>b</sup>、S、s、M、N 和 Le<sup>a</sup>。不应将多个不同供者的红细胞进行混合以达到包含多种抗原的目的<sup>[9]</sup>。宫济武<sup>[10]</sup>报道,试剂红细胞,国产和进口红细胞有明显差异,说明试剂红细胞的标准影响临床测定结果。试剂红细胞上血型抗原成份能在一定环境保存下保持稳定,保存不当致溶血失去细胞结构的完整性而失败。因此,试剂红细胞必须保存在适宜温度环境中,在有效期内使用,可使抗原的丢失程度最低。

**3.3.4 结果的判断与报告** 人工阅读和判断 ABO 和 Rh(D)血型时易出现记录误差。为避免误读误报,我们设计并制作了《室间质评检测原始记录表》,按实验项目分别列出 3 个分表,实验人员先把原始反应结果判读后,审核人员进行复核,科主任审核检查后上报结果。输血实验室血液相容性实验程序指南<sup>[9]</sup>建议:①将实验反应记录 and 结果判断分开;②正、反定型判读和记录分开。对反应卡进行 2 次核对,以防出错。抗体筛选试验弱凝集易漏报,因此,必须仔细认真判读结果。另外,实验中应常规设置阴性和阳性质控,当质控品出现非预期结果,说明实验系统存在误差,不能发出实验报告。

总之,通过参加 EQA,我们体会到建立 IQC 的重要性,可以监测常规检测工作的质量,帮助我们发现在临床输血检验中易忽视的问题,使输血相容性检测工作更加规范化和标准化,使临床输血更

## 参考文献

- [1] 黄文荣,张伯龙,达万明.粘附分子与造血干细胞移植[J].国外医学·输血及血液学分册,2000,23(1):1-4.
- [2] ARBONA C,PROSPER F,BENET I,et al. Comparison between once a day vs twice a day G-CSF for mobilization of peripheral blood progenitor cells(PBPC)in normal donors for allogeneic PBPC transplantation[J]. Bone Marrow Transplant,1998,22:39-45.
- [3] LYSAK D,KOZA V,JINDRA P. Factors affecting PBSC mobilization and collection in healthy donors[J]. Transfusion Apheresis Sci,2005,33:275-283.
- [4] TAKEYAMA K,OHTO H. PBSC mobilization [J]. Transfusion Apheresis Sci,2004,31:233-243.
- [5] 黄文荣,张伯龙,达万明,等. Rh-G-CSF 动员正常供者和恶性血液病患者外周血造血干 P 祖细胞的比较研究[J]. 中华血液学杂志,2003,24(2):96-99.
- [6] FALZETTI T, AVERSA F, MINELLI O. Antonio Tabilio Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilization in a healthy donor[J]. Lancet,1999,353:555-555.
- [7] MAKITA K,OHTA K,MUGITANI A,et al. Acute myelogenous leukemia in a donor after granulocyte colony-stimulating factor-primed peripheral blood stem cell harvest[J]. Bone Marrow Transplant,2004,33:661-665.

(收稿日期:2012-03-08)

加安全。

## 参考文献

- [1] 徐艳,文永.血型鉴定错误原因分析[J].检验医学与临床,2011,8(11):1356-1357.
- [2] 乔姝,胡同平.临床输血相容性室间质评分析体会[J].现代预防医学,2011,38(11):2126-2127.
- [3] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].北京:人民卫生出版社,2006:246-249.
- [4] 汪德清.输血研究进展[M]//刘景汉,汪德清.临床输血学.北京:人民卫生出版社,2011:452-501.
- [5] 涂源泉,郭萍,朱祥明,等.血型血清学室间质量评价分析[J].中国实用医药,2009,4(1):211-212.
- [6] 陶志华,陈晓东.临床免疫学检验质量控制[M]//从玉隆,冯仁丰,陈晓东.临床实验室管理学.北京:中国医药科技出版社,2004:500-515.
- [7] 赵维齐,李喜莹,赵国牛.临床输血相容性室间质评总结和分析[J].北京医学,2007,29(10):621-622.
- [8] 谢文卫,徐正琴,沈红粉.卡式配血法浅析[J].检验医学与临床,2011,8(1):124-124.
- [9] 徐先国,朱发明,严力行.输血实验室血液相容性实验程序指南[J].国外医学输血及血液学分册,2005,28(1):73-80.
- [10] 宫济武,刘燕明,周航,等.北京市医院输血相容性检测室间质量评价分析[J].北京医学,2007,29(10):615-618.

(收稿日期:2012-01-31)