

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2010.05.015

重组人粒细胞刺激因子在干细胞动员中的应用

王志同 王 娟 曹艳华 张爱民
(济宁市中医院,山东 济宁 272100)

摘 要 **目的** 观察重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)在外周血干细胞动员中的应用效果,总结动员方案。**方法** 采用3日常规剂量(300μg,每日1次),第4~5日强化(300μg,每日2次),采集当日晨强化1次(300μg),皮下注射。**结果** 患者150例,动员后第6天外周血白细胞总数平均 $(33.91\pm4.38)\times10^9/L$,达到了临床采集的要求。**结论** 此方法可作为常规动员方案在临床中应用。

关键词 重组人粒细胞刺激因子;干细胞;糖尿病

中图分类号:R456 **文献标志码**:B **文章编号**:1000-9760(2011)10-343-02

临床应用重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)作为动员剂,动员、采集骨髓单个核细胞治疗多种疾病,已成为一种可靠并得到广泛认可的方法^[1-2]。但是,临床对动员剂应用的时间、剂量、方法等还无统一标准和方案。自2005年始,我院应用rhG-CSF作为动员剂,动员、采集外周血单个核细胞治疗糖尿病及糖尿病足等150例,报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

150例均为住院患者,男72例,女78例。年龄19~81岁,平均 61 ± 9.14 岁。其中,急性脑梗死1例,股骨头坏死3例,双下肢脉管炎1例,1型糖尿病21例,2型糖尿病和/或并糖尿病足124例。所有患者:1)无严重心、肝、肺、肾衰竭或一般情况很差不能耐受干细胞移植者。2)糖尿病患者糖化血红蛋白 $<8.5\%$,糖尿病性视网膜病变 $<IV$ 级。3)5a内无恶性肿瘤史。4)无介入或造影禁忌症。

1.2 动员方法

采用rhG-CSF(瑞白 齐鲁制药有限公司生产)300μg,每日1次,皮下注射,连用3d。300μg,每日2次,连用2d。动员期间每日检查外周血粒细胞总数、分类和单个核细胞计数。第6日WBC $\geq30\times10^9/L$ 时决定采集。采集当日早晨7时追加注射300μg。

1.3 外周血干细胞采集方法

应用美国生产GS-3000血细胞分离机,采用Ficoll密度梯度离心法分离外周血单个核细胞,循环血量10000ml,采集量60ml。

2 结果

动员后第6天外周血白细胞总数平均 $(33.91\pm4.38)\times10^9/L$,达到了临床采集的要求。采集后单个核细胞悬液计数平均 $(346.83\pm51.71)\times10^9/L$ 。达到了临床治疗的要求。

不良事件和副反应:患者在动员期间感轻度头痛、乏力、恶心、周身肌肉酸痛者101例,占67.33%;上述症状反应稍明显者28例,占18.67%。伴低热($37.5^{\circ}C$ 左右)者11例,占7.33%。所有患者均未作特别处理,均完成动员和干细胞采集,后逐渐减轻至消失。

表1 rhG-CSF注射后外周血粒细胞数量的变化($\bar{x}\pm s$)

时间(d)	粒细胞数量($\times10^9/L$)
0	4.25±0.53
1	16.45±2.85
2	25.03±6.70
3	20.29±6.11
4	17.44±2.30
5	27.68±5.44
6	33.59±4.38

表2 rhG-CSF注射后外周血单个核细胞数量的变化($\bar{x}\pm s$)

时间(d)	单个核细胞数量($\times10^9/L$)
0	1.78±0.22
1	2.36±0.66
2	3.93±0.94
3	3.52±0.66
4	3.11±0.82
5	4.84±1.07
6	5.99±1.92

3 讨论

重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)不仅能促进骨髓粒系造血祖细胞的增殖、分化,还可以有效地动员骨髓中的单个核细胞,使其大量释放到外周血中。文献报道,应用 rhG-CSF 可以使外周血中粒系造血祖细胞增加 10~100 倍^[3]。一项临床 rhG-CSF 动员观察,经过动员后采集的造血祖细胞高于常规骨髓采集的 10 倍^[4]。目前,临床应用 rhG-CSF 作为动员剂,动员、采集外周血单个核细胞治疗相关疾病已成为一种可靠的方法。rhG-CSF 连续注射 5~6d 后,外周血中单个核细胞达高峰。本临床观察 150 例,动员后第 6 天粒细胞总数平均 $(33.91 \pm 4.38) \times 10^9/L$,达到了临床采集的要求。采集后单个核细胞悬液计数平均 $(346.83 \pm 51.7) \times 10^9/L$,达到了临床治疗的要求。

本临床观察中发现:rhG-CSF 动员的时间与外周血粒细胞数量及单个核细胞数量之间存在着一定的关系。最初动员的 1~3d,外周血粒细胞数量及单个核细胞数量上升较快,但在动员的 3~4d 出现一个明显的下降趋势,尤其在第 4 天晨血化验结果表现明显。经强化动员后(rhG-CSF 300 μ g,每日 2 次注射),两者再次上升,至第 6 天采集日达到采集要求。究其原因,可能是 rhG-CSF 动员的前 3 天,外周血粒细胞数量及单个核细胞数量主要反应的是患者骨髓池中原有的细胞状况。在动员剂的

作用下,原有细胞快速释放入血,其后骨髓对动员剂出现了一定时间的不应期,经强化动员后,外周血粒细胞数量及单个核细胞数量再次上升。此时外周血单个核细胞中可能包含更多的造血干细胞和其它干细胞。

我们体会:临床应用 rhG-CSF 作为动员剂,动员、采集外周血单个核细胞,采用 3d 常规剂量(300 μ g,每日 1 次,皮下注射)动员,第 4~5 日强化(300 μ g,每日 2 次,皮下注射),采集当日晨强化 1 次(300 μ g,皮下注射)是一较为有效和可靠的动员方案。可使绝大多数患者达到采集的目标和要求,临床观察未发现明显的不良反应,可作为常规动员方案在临床中应用。

参考文献:

- [1] 葛胜洁,沈飞霞,吴文俊,等.自体外周血干细胞移植治疗糖尿病下肢缺血性血管病[J].温州医学院学报,2006,36(5):458-461.
- [2] 吴雁翔,杨晓凤,王红梅,等.自体外周血干细胞治疗糖尿病下肢血管病疗效观察[J].中国糖尿病杂志,2008,16(9):557-559.
- [3] 张之南,杨天樞,郝玉书.外周造血干细胞移植[M].北京:人民卫生出版社,2003.2047-2067.
- [4] TO LB, Haylock DN, Simmons PJ, et al. The biology and clinical uses of blood stem cell[J]. Blood, 1997, 89(7):2233-2258.

(收稿日期 2011-09-21)

(上接第 342 页)复鞘管的方法越来越多。直接缝合修复桥观法,由此种方法容易导致本来狭窄的鞘管更加狭窄,加之肌腱吻合口较正常肌腱增粗,同时肌腱在修复愈合过程中,伴有瘢痕形成,难免引起肌腱在鞘管内的嵌压,从而影响手术效果。如鞘管损伤严重,则难以直接缝合。Eiken 用拇趾伸肌腱周组织移植代腱鞘,但这样对供区损伤大,直接影响到关节,但是滑膜可供切除的大小有限,不能满足较大损伤时的修复需要,同时操作复杂^[1]。有人报告用人工胶条再造鞘管的方法或应用生物膜预防肌腱粘连取得了较好的效果,但组织反应大,排斥反应明显,无通透性,严重时可能因阻隔肌腱营养而使肌腱坏死,现已基本不用^[2]。

本组病例经长达 5a 的随访,伤指均能做正常的屈伸功能,说明了大隐静脉代替肌腱鞘管是可行的。应用大隐静脉修复鞘管与其他方法比较具有以下优点:1)静脉和鞘管内壁不同属单层扁平上皮

覆盖的光滑内膜结构,肌腱在血管中不与血管粘连,具有减少摩擦促进滑动的相同功能,从而达到正常活动的目的;2)静脉组织重建的鞘管壁柔软,具有一定得弹性,不易引起肌腱吻合的嵌压而粘连;3)大隐静脉为白体组织,移植后对周围组织亲和力强,愈合快,大隐静脉能与周围组织粘连,建立微循环,不存在异物排斥反应和毒副作用,且具有手术操作简单,取材方便,供区范围广,而且损伤小,易推广。不影响供区功能,只需要一次手术。

参考文献:

- [1] 王继宏,温树正.防止肌腱粘连的研究进展[J].医学综述,2005,11:1127-1131.
- [2] Eiken o Lundbory Gexperimentai tendon grafting intact tendon sbeath Scand Piast Reconstr Surg, 1983, 17:137-139.

(收稿日期 2011-09-22)