

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.08.021

## 单倍型供者性别与年龄对外周血造血干细胞采集质量的影响

张月梅<sup>1</sup>, 张建平<sup>2</sup>, 李学英<sup>3</sup>, 陈娟<sup>1△</sup>, 马菲菲<sup>4</sup>, 乔佳丽<sup>1</sup>, 彭露霞<sup>1</sup>, 尹晴雪<sup>1</sup>

河北燕达陆道培医院:1. 血细胞分离室;2. 移植科;3. 护理部, 河北廊坊 065200;

4. 山东德州联合医院神经内科, 山东德州 253000

**摘要:**目的 观察健康供者性别与年龄因素对外周血造血干细胞采集质量的影响。方法 回顾性分析 2016 年 2 月至 2018 年 2 月在河北燕达陆道培医院血细胞分离室接受外周血造血干细胞采集的 311 例单倍型健康供者的临床资料, 根据供者性别分为男性组和女性组, 根据年龄分为 ≤35 岁组和 >35 岁组, 比较各组采集物 WBC、单个核细胞(MNC)%、CD34<sup>+</sup>%、MNC 数、CD34<sup>+</sup>数。结果 男性组采集物的 WBC、CD34<sup>+</sup>%、MNC 数、CD34<sup>+</sup>数与女性组比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。男性组 ≤35 岁者采集物的 WBC、CD34<sup>+</sup>%、MNC 数、CD34<sup>+</sup>数与女性组 ≤35 岁者比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。男性组 >35 岁者采集物的 CD34<sup>+</sup>数、MNC%与女性组 >35 岁者比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。男性组 ≤35 岁者采集物的 MNC%、CD34<sup>+</sup>%、CD34<sup>+</sup>数与 >35 岁者比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 女性组 ≤35 岁者采集物的各项指标与 >35 岁者比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 男性供者的外周血造血干细胞质量优于女性供者, ≤35 岁男性供者优于 >35 岁男性供者。

**关键词:** 外周血; 造血干细胞; 单倍型供者; 性别因素; 年龄因素

中图法分类号: R394.2; R733.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)08-1083-04

### The influence of sex and age of haplotype donors on the quality of peripheral hematopoietic stem cell collection

ZHANG Yuemei<sup>1</sup>, ZHANG Jianping<sup>2</sup>, LI Xueying<sup>3</sup>, CHEN Juan<sup>1△</sup>,

MA Feifei<sup>4</sup>, QIAO Jiali<sup>1</sup>, PENG Luxia<sup>1</sup>, YIN Qingxue<sup>1</sup>

1. Blood Cell Separation Room; 2. Department of Transplantation; 3. Department of Nursing, Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang, Hebei 065200, China; 4. Department of Neurology, Shandong Dezhou United Hospital, Dezhou, Shandong 253000, China

**Abstract: Objective** To observe the influence of sex and age of healthy donors on the quality of peripheral blood hematopoietic stem cell collection. **Methods** The clinical data of 311 haplotype healthy donors who received peripheral blood hematopoietic stem cells from February 2016 to February 2018 in the Blood Cell Separation Room of Hebei Yanda Lu Daopei Hospital were retrospectively analyzed. They were divided into the male group and female group, and according to age, they were divided into a group of 35 year-old and less and a group of over 35 year-old. The WBC count, monocyte (MNC)%, CD34<sup>+</sup>%, MNC count, CD34<sup>+</sup> count of the samples in each group were compared. **Results** The WBC count, CD34<sup>+</sup>%, MNC count and CD34<sup>+</sup> count of the male group aged 35 year-old and less were significantly different from those of the female group aged 35 year-old and less, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The WBC count, CD34<sup>+</sup>%, MNC count and CD34<sup>+</sup> count of male group aged over 35 year-old were significantly different from those of female group aged over 35 year-old, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in MNC%, CD34<sup>+</sup>, and CD34<sup>+</sup> count between males aged 35 year-old and less and males aged over 35 year-old, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the indicators of the samples collected between females aged 35 year-old and less and females aged over 35 year-old ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The quality of peripheral blood hematopoietic stem cells in male donors is better than that in female donors, and that in male donors aged 35 year-old and less is better than that in male donors aged over 35 year-old.

**Key words:** peripheral blood; hematopoietic stem cells; haploid donor; sex; age

造血干细胞移植(HSCT)是血液系统恶性疾病的有效治疗手段,单倍体相合造血干细胞移植在临床应

用已近 20 年,并且取得了巨大发展。对于恶性血液病患者,无人白细胞抗原(HLA)全相合供者时,单倍体相合亲缘供者已成为国内最为广泛的供者来源<sup>[1]</sup>。大部分患者均有至少 1 位 HLA 部分相合或单倍体亲属供者。HLA 等位基因的遗传规律遵从孟德尔遗传定律,在遗传过程中作为一个完整的遗传单位由亲代传给子代,即是单倍型形式连锁遗传的,子代可随机从亲代双方各遗传一个 HLA 单倍型,因此,单倍体亲属包括父母、子女、同胞或堂表亲。外周血造血干细胞联合骨髓造血干细胞移植可减少慢性移植抗宿主病发生,提高患者生存质量<sup>[2]</sup>。河北燕达陆道培医院在单倍型 HSCT 中,第 1 天在适合的麻醉术下采集适量骨髓造血干细胞,第 2 天行外周血造血干细胞(PBSC)采集术,采集足够的造血干细胞是 HSCT 成功的关键<sup>[3]</sup>。河北燕达陆道培医院采用 COBE apectra 血细胞分离机应用 AutoPBSC 程序通过离心作用将血液细胞进行分离,以收集所需的血液成分。本研究对河北燕达陆道培医院 311 例单倍型移植的健康供者的采集情况及相关指标进行分析比较,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采用回顾性分析方法,选取 2016 年 2 月至 2018 年 2 月在河北燕达陆道培医院进行 PBSC 采集的 311 例单倍型供者作为研究对象。纳入标准:(1)应用 COBE apectra 血细胞分离机,循环血量 10 000~15 000 mL;(2)供者年龄 $\geq 20$  岁;(3)骨髓造血干细胞采集术后次日行 PBSC 采集术者。因各种原因需再次采集 PBSC 者未纳入本研究中。将纳入研究的供者按性别分为男性组和女性组,男性组 160 例,平均年龄(36.24 $\pm$ 0.64)岁,平均体质指数(BMI)(24.97 $\pm$ 3.94)kg/m<sup>2</sup>;女性组 151 例,平均年龄(35.85 $\pm$ 0.63)岁,平均 BMI(22.91 $\pm$ 3.29)kg/m<sup>2</sup>。两组供者年龄、循环血量、采集前 WBC、采集时间等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经河北燕达陆道培医院伦理委员会审查批准。

**1.2 仪器与试剂** 供者采集前血常规采用血细胞分析检测仪(美国贝克曼库尔特 DXH800),采集物 WBC 和采集物单个核细胞(MNC)%采用血细胞分析检测仪(迈瑞 BC-2600),采集物 CD34<sup>+</sup>%采用流式细胞检测仪(BD FACSCalibur)。抗凝剂为山东威高集团生产的血液保存液(I),为复方制剂,其 1 000 mL 的主要组分为:枸橼酸钠 22.0 g、枸橼酸 8.0 g、葡萄糖 24.5 g。

**1.3 方法** 分析性别与年龄因素对健康供者造血干细胞质量的影响。比较各组供者采集物中的 WBC、MNC%、CD34<sup>+</sup>%、MNC 数和 CD34<sup>+</sup>数。(1)供者动员:移植前单倍体亲属供者常规做 HLA 配型、血常规+血型、生化全项、感染 8 项、凝血 4 项、HBV 定

量、HCV 定量、弓形虫免疫球蛋白(Ig)G+IgM、巨细胞病毒(CMV)IgG+IgM、EBV IgG+IgM、胸部 X 线片、心电图等检查,供者采用集落刺激因子(G-CSF)5~10  $\mu$ g/(kg·d)分早晚 2 次皮下注射进行干细胞动员。(2)静脉通路:COBE apectra 血细胞分离机应用双针式管路,需建立 2 条静脉通路,异基因供者采血端一般选择肘部静脉穿刺,使用 AutoPBSC 管路自带的背孔钢针或 18G 静脉留置针,回输端一般选择手背或手腕处静脉穿刺,使用 18G 或 20G 静脉留置针。因采集时间比较长,回输端选择手背或手腕处静脉,可减少供者采集过程中的制动顾虑,增加舒适性,且回输端选择留置针,方便供者活动。(3)采集方法:动员 3 d 后行骨髓造血干细胞采集术,次日采集前 2 h 皮下注射 G-CSF 5~10  $\mu$ g/(kg·d)后行 PBSC 采集术。采用血细胞分离机安装 AutoPBSC 管路,机器自检通过后,输入供者性别、身高、体质量、外周血 WBC 和红细胞比容(HCT),根据输入资料自动设置相关程序参数,采集过程根据具体情况手动调整。采集前口服葡萄糖酸钙溶液 20 mL,采集过程中每一小时口服 10~20 mL。女性供者或瘦小男性供者采集全程将 10%葡萄糖酸钙注射液加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 中,另建静脉通路缓慢输注,严密观察有无枸橼酸盐中毒症状,一旦发生中毒应及时对症处理。循环血量 10 000~15 000 mL。全血流速 40~60 mL/min。枸橼酸钠抗凝剂/全血比率 1:12~1:15。将每一位供者的各项指标记录在采集登记本中。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析处理。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用两独立样本  $t$  检验;非正态分布的计量资料以中位数和四分位间距 [ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ] 表示,采用两样本 Mann-Whitney  $U$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 男性组和女性组造血干细胞供者一般情况比较** 见表 1。男性组和女性组造血干细胞供者年龄、采集前 WBC、循环血量及采集时间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 男性组和女性组造血干细胞供者采集物情况比较** 见表 2。男性组采集物的 WBC、CD34<sup>+</sup>%、MNC 数、CD34<sup>+</sup>数与女性组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );男性组采集物的 MNC%与女性组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.3 男性组和女性组不同年龄者采集物情况比较** 见表 3。男性组 $\leq 35$ 岁者采集物的 MNC%、CD34<sup>+</sup>%、CD34<sup>+</sup>数与 $> 35$ 岁者比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );女性组 $\leq 35$ 岁者各项采集物指标与 $> 35$ 岁者比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。男性组 $\leq 35$ 岁者采集物的 WBC、CD34<sup>+</sup>%、MNC 数、CD34<sup>+</sup>数与女性组 $\leq 35$ 岁者比较,差异均有统计学意

义( $P < 0.05$ ); 男性组  $> 35$  岁者采集物的 MNC%、 $CD34^+$  数与女性组  $> 35$  岁者比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 男性组和女性组造血干细胞供者一般情况比较

组别	n	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	采集前 WBC ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	循环血量 [ $M(P_{25} \sim P_{75})$ , mL]	采集时间 [ $M(P_{25} \sim P_{75})$ , min]
男性组	160	36.24 $\pm$ 0.65	42.57 $\pm$ 0.84	13 000(12 000~15 000)	284.5(252.0~317.0)
女性组	151	35.85 $\pm$ 0.63	42.03 $\pm$ 0.90	12 000(12 000~15 000)	280.0(257.0~319.0)

表 2 男性组和女性组造血干细胞供者采集物情况比较 [ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]

组别	n	WBC( $\times 10^9/L$ )	MNC%(%)	$CD34^+$ % (%)	MNC 数( $\times 10^8/L$ )	$CD34^+$ 数( $\times 10^6/L$ )
男性组	160	253.5(213.5~287.0)*	73.5(66.0~81.0)	0.63(0.44~0.83)*	327.96(255.62~417.62)*	306.45(280.33~332.57)*
女性组	151	233.0(205.0~269.0)	75.0(67.0~83.0)	0.50(0.38~0.71)	298.09(242.95~356.22)	234.83(211.75~257.91)

注:与女性组比较,\*  $P < 0.05$ 。

表 3 男性组和女性组不同年龄者采集物情况比较

组别	n	年龄 (岁)	WBC ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	MNC% ( $\bar{x} \pm s$ , %)	$CD34^+$ % [ $M(P_{25} \sim P_{75})$ , %]	MNC 数 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^8/L$ )	$CD34^+$ 数 [ $M(P_{25} \sim P_{75})$ , $\times 10^8/L$ ]
男性组	160	$\leq 35$	253.06 $\pm$ 48.13 <sup>#</sup>	75.52 $\pm$ 9.85*	0.67(0.50~0.95)* <sup>#</sup>	337.69 $\pm$ 114.09 <sup>#</sup>	304.07(194.67~426.99)* <sup>#</sup>
		$> 35$	251.94 $\pm$ 53.34	71.22 $\pm$ 11.79 $\Delta$	0.58(0.37~0.77)	337.61 $\pm$ 99.96	268.38(167.91~340.09) $\Delta$
女性组	151	$\leq 35$	234.52 $\pm$ 43.73	73.76 $\pm$ 11.91	0.54(0.38~0.68)	289.89 $\pm$ 84.26	193.64(138.56~288.61)
		$> 35$	238.12 $\pm$ 44.49	76.10 $\pm$ 10.66	0.49(0.36~0.75)	311.06 $\pm$ 77.86	196.31(129.65~303.98)

注:与本组  $> 35$  岁者比较,\*  $P < 0.05$ ;与女性组  $\leq 35$  岁者比较,<sup>#</sup>  $P < 0.05$ ;与女性组  $> 35$  岁者比较, $\Delta$   $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

PBSC 主要存在于有核细胞群体中<sup>[4]</sup>。HSCT 成功的关键是供者提供的  $CD34^+$  细胞是否足量,采集物中  $CD34^+$  细胞越多,即  $CD34^+$  细胞  $> 2 \times 10^6/kg$ (受者体质量),对于受者造血及免疫系统的重建有重要作用<sup>[5]</sup>。替代供者尤其是单倍型移植的发展,使 HSCT 彻底告别供者来源困难的年代。目前的主要问题已不再为是否有供者,而是如何在多个供者中选择最佳供者。本研究结果显示,相同动员及采集情况下,男性供者年龄  $\leq 35$  岁与年龄  $> 35$  岁时  $CD34^+$  细胞数均优于女性,年龄  $\leq 35$  岁的男性供者更优于年龄  $> 35$  岁的男性供者。年龄  $> 35$  岁的女性供者 MNC% 方面优于年龄  $\leq 35$  岁的女性供者,但  $CD34^+$  细胞数方面无区别。本研究结果可为临床医生在选择供者时提供理论依据。有研究报道,在大量临床病例基础上提出的单倍型移植供者“优化选择法则”,即首选年轻、男性、非遗传母系抗原不和供者,可有效降低移植合并发病率,提高患者生存率<sup>[6]</sup>,这与本研究结果相符。

有报道发现,性别、年龄对 PBSC 动员采集并无明显影响,但其报道中为患者,而本研究中全部为健康供者,患者与供者之间干细胞动员及采集的区别有待研究<sup>[6-7]</sup>。同时,也有研究表明, $CD34^+$  细胞数与性别、年龄、外周血 WBC 无关,而外周血 MNC 数量是

影响采集效率的重要因素<sup>[8]</sup>,此研究中人群为儿童,其中位年龄为 10 岁,而本研究中人群为中青年。另外,有研究报道,供受者性别组合对于移植预后的影响主要存在于男性患者中,女供男是预后较差的供受者性别组合,女供男组非复发病死率较高,无病生存率及总生存率较低<sup>[2]</sup>。本研究结果显示,男性供者在  $CD34^+$  细胞方面优于女性,当患者是男性时,优先选择男性供者,可为临床提供理论依据。RINALDI 等<sup>[9]</sup>和白连军等<sup>[10]</sup>研究显示,男性采集结果优于女性,与本研究相符。张曦等<sup>[11]</sup>分析结果显示,18~60 岁患者采集效果最好, $> 60 \sim 65$  岁患者最差;男性较女性好,健康供者中性别对采集效果无影响。朱玲等<sup>[12]</sup>研究显示,BMI 仅对每公斤体质量  $CD34^+$  产率呈弱负相关,提示高 BMI 会减低供者每公斤体质量细胞产率,但临床 PBSC 成功的关键在于患者输入  $CD34^+$  细胞  $> 2 \times 10^6/kg$ (受者体质量)。郑龔龙等<sup>[13]</sup>分析结果显示,BMI 对采集 PBSC 后供者血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)降幅有影响,偏瘦组 Hb 水平下降程度远远高于超重组及肥胖组,对偏瘦供者,应在参数设置上进行调整,减少供者外周血 Hb 降幅,提高 PBSC 采集的安全性。美国骨髓捐赠者登记中心规定,供者在 PBSC 采集前,若第 1 天  $PLT < 120 \times 10^9/L$  或第 2 天  $< 80 \times 10^9/L$  需考虑供者 PBSC 采集的安全性,以避免在采集后出现  $PLT < 50 \times 10^9/L$ <sup>[14]</sup>。

相对于非血缘造血干细胞来源与脐带血造血干细胞来源,单倍型移植具有供者来源广泛的特点,几乎所有人都可找到供者。从伦理层面分析,由于亲情关系的存在,供者的意愿会更强,当患者因植入不良或复发等合并症再次需要供者来源的造血干细胞或淋巴细胞时,操作性更强,有利于提高总体生存率。在有选择供者空间时,优先选择年轻男性供者。

## 参考文献

- [1] 于文静,王昱,许兰平,等. 供受者性别组合对急性白血病单倍体相合造血干细胞移植预后的影响[J]. 中华血液学杂志,2018,39(5):398-403.
- [2] 郭彩利,林欢,孙春红,等. 自体外周血造血干细胞采集患者临床护理路径的实施[J]. 护理学杂志,2013,28(17):29-31.
- [3] 金婷,金珍琳,陈颖,等. 骨髓采集术的手术护理[J]. 现代实用医学,2013,25(8):951-952.
- [4] 曾丰,魏世金,黄豪博,等. 血细胞分离机 AutoPBSC 程序与 MNC 程序采集外周血干细胞的效果比较及影响因素分析[J]. 中国实验血液学杂志,2014,22(6):1684-1690.
- [5] 王文,黄晓兵. 供/患者行造血干细胞采集术的效果分析及采集方法的研究[J]. 护理实践与研究,2018,15(16):1672-1676.
- [6] 熊艺颖,刘林,唐晓琼,等. 48 例非霍奇金淋巴瘤患者自体外周造血干细胞动员采集的影响因素分析[J]. 重庆医学,2017,46(24):3328-3331.
- [7] 孙巍,高敏,谢嵘,等. 151 例淋巴瘤外周血造血干细胞采

集影响因素分析[J]. 中国实验血液学杂志,2016,24(2):416-421.

- [8] 张根玲,苗莹莹,滕本秀,等. 儿童外周血造血干细胞采集影响因素分析[J]. 临床输血与检验,2018,20(3):1671-1673.
- [9] RINALDI C, SAVIGNANO C, PASCA S, et al. Efficacy and asfety of peripheral blood stem cell mobilization and lollection; a sin-gle-center experience in 190 allogeneic donors[J]. Transfusion,2012,52(11):2387-2394.
- [10] 白连军,甘佳,李卫平,等. 用 CS-3000 血细胞分离机进行自体外周血造血干/祖细胞采集的回顾性研究[J]. 北京医学,2007,29(12):741-743.
- [11] 张曦,李忠俊,陈幸华,等. 血液病患者/健康供者外周血造血干细胞动员及采集效果分析[J]. 中国输血杂志,2010,23(12):1010-1013.
- [12] 朱玲,周立坤,薛梅,等. rhG-CSF 动员健康供者 CD34<sup>+</sup> 细胞产率的影响因素分析[J]. 中国实验血液学杂志,2009,17(6):1541-1545.
- [13] 郑冀龙,周梦,谢万灼,等. 外周血造血干细胞采集对 166 名健康供者外周血细胞计数的近期影响[J]. 中华血液学杂志,2015,36(12):1011-1015.
- [14] PULSIPHER M, CHITPHAKDITHAI P, LOGAN B R, et al. Acute toxicities of unrelated bone marrow versus peripheral blood stem cell donation; results of a prospective trial from the national marrow donor program[J]. Blood,2013,121(1):197-206.

(收稿日期:2019-09-26 修回日期:2019-12-27)

(上接第 1082 页)

## 参考文献

- [1] QIN X, LV H, MO Z, et al. Reference intervals for serum sex hormones in han Chinese adult men from the fang chenggang area male health and examination survey[J]. Clin Lab,2012,58(3/4):281-290.
- [2] ARNOLD A P, CASSIS L A, EXHALE M, et al. Sex hormones and sex chromosomes cause sex differences in the development of cardiovascular diseases[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2017,37(5):746-756.
- [3] OZARDA Y, ICHIHARA K, BARTH J H, et al. Protocol and standard operating procedures for common use in a worldwide multicenter study on reference values[J]. Clin Chem Lab Med,2013,51(5):1027-1040.
- [4] ITO H, KURODA S, KAWAHARA T. Clinical factors prolonging the operative time of flexible ureteroscopy for renal stones;a single center analysis[J]. Urolithiasis, 2015,43(5):467-475.
- [5] ARAUJO A B, TRAVISON T G, BHASIN S, et al. Association between testosterone and estradiol and age-related decline in physical function in a diverse sample of men

[J]. J Am Geriatr Soc,2010,56(11):2000-2008.

- [6] WANG N, ZHANG K, HAN B, et al. Follicle stimulating hormone, its novel association with sex hormone binding globulin in men and postmenopausal women[J]. Endocrine,2017,56(3):649-657.
- [7] MAGANTY A, OSTERBERG E C, RAMASAMY R. Hypogonadism and testosterone therapy: associations with cardiovascular risk[J]. Am J Mens Health,2015,9(4):340-344.
- [8] 冯仁丰. 临床检验质量管理技术基础[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,2003:36.
- [9] 黄玉萍,程守科,秦士新. 健康成年男性性激素增龄性变化及分析[J]. 武警医学,2015,26(7):725-726.
- [10] 李江源,李小鹰,李明,等. 健康成年男子性激素水平调查[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2004,6(4):232-234.
- [11] SONGLIN Y, LING Q, MIN L. Establishing reference intervals for sex hormones and SHBG in apparently healthy Chinese adult men based on a multicenter study[J]. Clin Chem Lab Med,2018,56(7):1152-1160.

(收稿日期:2019-09-10 修回日期:2019-12-23)