

破解移植排异的“时间密码”

● 本报记者 王敏

2024年2月6日,距离春节仅剩3天,中国科学技术大学(以下简称中国科大)教授占成正埋头给《细胞》编辑发邮件,讲述团队最新的研究成果。为了让编辑更容易理解研究成果的意义,他甚至分享了医学史上的一个故事。

令占成开心的是,编辑很快就将论文送审。两位审稿专家一致认为,该研究“有深远的临床意义,可能改变临床实践”,建议“尽快发表,以便进行讨论和独立验证”。

近日,这项研究成果发表于《细胞》。占成与中国科大附属第一医院主任医师朱小玉合作,首次证实调整造血干细胞的回输时间,能显著降低患者术后急性移植物抗宿主病的发生风险及其严重程度,使发生率降低40%至65%。这为临床预防造血干细胞移植后并发症开辟了一条简便易行且行之有效的新路径。

首次发现移植时间有影响

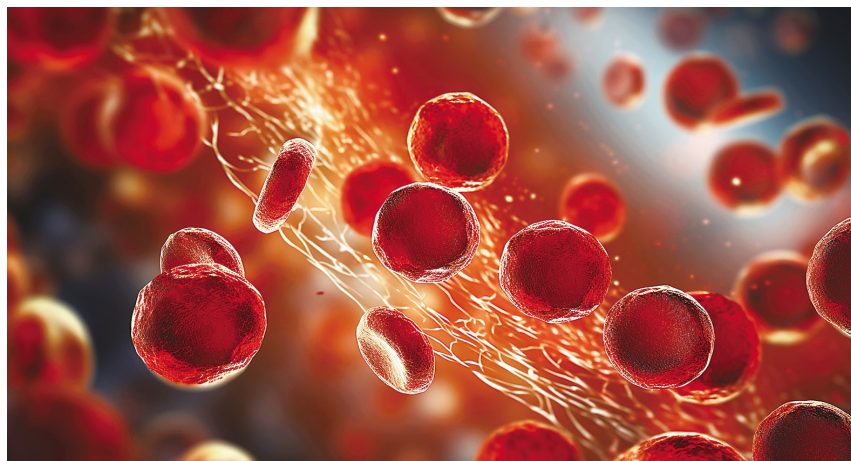
异基因造血干细胞移植是治疗恶性血液病、造血衰竭性疾病、先天免疫缺陷病等疾病的关键手段。急性移植物抗宿主病是移植后最常见的并发症,俗称排异,是导致移植相关死亡的主要原因。

统计数据显示,2023年中国进行的1.5万例异基因造血干细胞移植中,急性移植物抗宿主病发生率约为40%,重度急性移植物抗宿主病死亡率高达55%。如何有效防治急性移植物抗宿主病,成为全球医学领域亟待攻关的难题和研究热点。

“当供者移植物中的淋巴细胞识别受者的细胞为外来物时,就会‘攻击’受者的皮肤、胃肠道、肝脏等组织和器官。”占成介绍,目前在临床防治中,临床医生多利用药物抑制供者淋巴细胞的活跃度,忽略了受者自身对移植物的作用。

占成等另辟蹊径,首次从受者自身生理功能受昼夜节律调控这一全新视角切入,深入探究干细胞回输时间对急性移植物抗宿主病产生的影响,为该领域的研究开拓了新方向。

具体来说,研究团队构建了急性移植物抗宿主病的小鼠模型,并在一天中的不同时间点对小鼠进行干细胞回输。结果显示,干细胞回输时间显著影响急



图片来源:视觉中国

性移植物抗宿主病的发生。

为验证在小鼠中观察到的现象,研究团队收集并分析了中国科大附属第一医院200多例异基因造血干细胞移植患者的数据。结果显示,下午2点前回输干细胞的患者,急性移植物抗宿主病发生率显著低于下午2点后回输的患者,而且患者长期生存率明显提高。随后,他们分析了来自北京大学人民医院、上海交通大学附属瑞金医院等500多例患者的数据,得出的结论一致。

占成说:“这项研究提示临床医生,在开展异基因造血干细胞移植手术时,需要高度关注治疗时间的潜在影响;在评估相关药物治疗效果时,时间因素也应该被纳入考量范围。”

炎症因子的“双面性”

占成提出,探究上述现象的原因,要溯源急性移植物抗宿主病的发病机制。

此前大量研究表明,这种疾病的发生分为3个阶段。在第一个阶段,由于患者在移植前经过放化疗,损伤的组织释放炎症因子,导致体内炎症因子水平较高;第二阶段是炎症因子释放“求救信号”,激活供者淋巴细胞中的T细胞;第三阶段是大量增殖的T细胞无差别攻击受者的皮肤、胃肠道、肝脏等,从而引发急性移植物抗宿主病。

占成强调,炎症因子是机体免疫反应产生的一类物质,具有“双面性”——适量时,能够帮助机体对抗病原体;过量或失控时,会引发过度免疫反应,损伤正常组织。

“回输干细胞是急性移植物抗宿主病的起点。简单来说,只有在回输干

细胞时,供者的免疫细胞(如淋巴细胞)才会进入患者体内,在高炎症因子水平的环境中被激活,最终攻击受者。”占成说,所以他们很自然地推测,回输时间影响的是早期事件,也就是炎症因子水平。

于是,研究人员分别检测了患者和小鼠移植前外周血清中的炎症因子水平。研究发现,患者和小鼠在早上刚睡醒时,血清中包括IL-1 α 在内的多种炎症因子浓度明显降低,机体呈现出较弱的炎症因子水平。

细胞实验同样证实,在移植干细胞前,刚苏醒的患者或小鼠血清中较弱的炎症分子水平,能够降低供者淋巴细胞中T细胞的早期活跃度和增殖速度。

基于以上研究结果,研究人员发现输注干细胞前,患者体内IL-1 α 炎症因子浓度与移植后急性移植物抗宿主病严重程度呈正相关。

“这个结论意味着,患者在早上睡醒后,尽早回输干细胞,发生急性移植物抗宿主病的风险降低;同时,对于实际无法尽早输注干细胞的患者,降低回输前IL-1 α 炎症因子浓度,可能是降低排异反应的有效干预手段。”占成透露,目前,团队正在研发相关药物进行干预。

做有用的研究

这项研究缘起于占成与朱小玉4年前的一次聚餐。其间,朱小玉接了一个电话,一名急性移植物抗宿主病患者极度危险。这令两人陷入了沉思。

占成长期从事神经调控免疫细胞研究,也是中国科大附属第一医院血液内科特聘教授;朱小玉则在临床一线,主要

从事造血干细胞移植临床和基础研究。两人各有优势,于是一拍即合,决定尝试攻克急性移植物抗宿主病这一重大临床难题。

在前期一项工作中,占成注意到血液中的免疫细胞数量受神经调控,表现出非常强的节律性,即夜晚时机体血液中的免疫细胞数量更多,而早上血液中的免疫细胞数量偏少。“急性移植物抗宿主病本质上是免疫疾病,既然免疫系统具有节律性,那节律是否会影响急性移植物抗宿主病的发生?”占成想。

循着这一思路,研究团队开始构建动物模型,设计小鼠实验,开展临床回顾性研究,提供相关支持证据,撰写论文直至顺利发表。

占成初次给《细胞》编辑发邮件时,讲述了一个医学史上的故事。

“做这项研究期间,我正在看《医学大神》。其中一则小故事是,18世纪匈牙利的塞麦尔维斯博士观察到,同一家医院两个病房的产妇产褥热的发病率不同,并且第一病房发病率比第二病房高得多。通过进一步观察,他推断出,第一病房的医生每天早上先解剖前一天死亡的产妇,再到产房做分娩手术,这个过程中可能将传染源传播给产妇。于是,他们定了一个制度,医生做手术前要用次氯酸钙溶液洗手、清洁手术器械。”占成感慨,正是这个简单的发现,显著降低了产褥热发病率,挽救了很多生命。

占成介绍,目前团队已经启动两项前瞻性多中心随机对照临床研究,进一步验证移植时间能否优化临床效果。同时,他们正在做不同的移植类型研究,比如昼夜节律是否同样影响脐带血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的发生率。

“在生命医学科研领域,‘面向人民生命健康’是科研工作者的使命。当下,将基础研究与临床实践深度融合,从临床实际问题出发开展针对性研究,已成为推动医学进步、攻克疑难病症的关键路径。”占成表示,将继续朝这一方向努力,做有用的研究,造福患者。

相关论文信息:

[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(25\)00295-8](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(25)00295-8)