



2015年度浙江大学学术进展

# 异基因造血干细胞移植关键技术 创新与推广应用

★★★★★ (入选年度十大学术进展)

黄河教授团队以“提高移植患者长期生存率”为总体目标，通过10年系统攻关，创建了具有中国特色的异基因造血干细胞移植一体化技术体系，疗效处于国际领先水平。

项目负责人：黄河

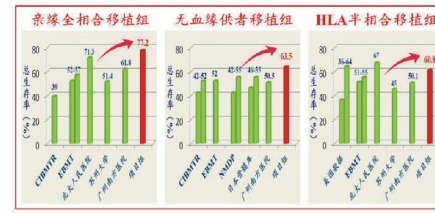
造血干细胞移植是恶性血液病等 70 余种疾病的唯一根治手段，但全球最新数据显示移植患者3 年生生存率仍徘徊在40-50%，主要死亡原因是移植后复发和移植物抗宿主病等严重并发症。此外，仍有相当部分急需移植病患无法找寻到合适的干细胞供者。因此，移植后复发、移植物抗宿主病和干细胞供者来源匮乏是目前全球移植领域最具有挑战和急需解决的难题。针对上述关键问题，本项目历经十年系列研究，取得下列创新性成果：

1、阐明移植后复发新机制并建立防治新策略：（1）在《Blood》杂志首次提出并证明在移植后复发中存在关键功能基因突变和白血病细胞克隆演变，揭示免疫逃逸关键靶点。（2）建立移植后复发的术前风险分层，针对中、高危患者创立预防与抢先治疗免疫干预技术，使复发率与国际移植组织数据相比，在无血缘供者移植中降低20-40%，在HLA 半相合移植中降低50%。（3）创建符合国情的慢性粒细胞白血病移植分层治疗新方案，有效减少移植后复发，74%患者实现治愈，避免终身服药。



## 体系创新 创建具有中国特色的造血干细胞移植一体化技术体系

■ 使移植患者总生存率提高20%左右，处于国际领先水平



数据来源: Blood 2014; 124: 2735-2743; Blood 2012; 119:3908-3916; Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21:12-150; J Clin Oncol 2013; 31(17):3116; Transplantation 2014; 98:569-577; Cancer 2013; 119:978-85; Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 1243-1254; 中华医学杂志 2014; 93:825-830

## 全球移植领域最具有挑战和急需解决的难题

- | 主要难点                     | 技术突破, 理论创新         |
|--------------------------|--------------------|
| ■ 复发死亡率高, 机制不明           | ■ 复发新机制并建立防治新策略    |
| ■ 移植物抗宿主病, 缺乏术前预警和早期诊断策略 | ■ 移植物抗宿主病预警与防治新体系  |
| ■ 造血干细胞供者来源匮乏            | ■ 造血干细胞来源及干细胞应用新技术 |
|                          | ■ 具有中国特色的移植一体化技术体系 |

经过10年的集中攻关, 基础研究与临床转化相结合, 获得系列创新性成果

- ▶ 国家973计划课题1项, 国家863计划课题2项
- ▶ 国家自然科学基金(重点项目)1项
- ▶ 国家自然科学基金(面上项目)3项

## 创新点一 典型病例

### 我国首例慢性粒细胞白血病患者移植后产下龙凤胎

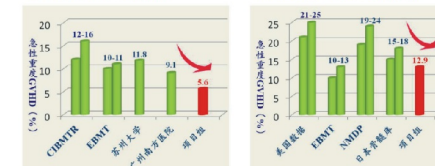
吴XX, 22岁, 女, 2006年诊断CML  
经移植分层治疗联合靶向治疗新方案  
移植后1年停药达完全缓解, 2010年6月顺利生产



## 创新点二

预警与防治新体系显著降低GVHD发生率

重度急性GVHD发生率在亲缘全相合移植中仅5.6%  
重度急性GVHD发生率在无血缘供者移植中仅12.9%



■ 在美国血液学年会等国际大型会议专题报告、口头报告10次

## 创新点三 建立造血干细胞来源及干细胞应用新技术



15年来中国唯一入选医学F1000推荐造血干细胞移植领域最有阅读价值论文

评论认为项目建立的HLA半相合移植治疗新方案取得令人瞩目的临床疗效



2、创建移植物抗宿主病(GVHD)预警与诊治新体系：（1）率先在最大样本的中国移植患者中，系统性研究关键非HLA 基因多态性与GVHD 关系，首次揭示高风险基因型，创建适合中国人的GVHD 移植前风险分层体系。（2）创立适合中国人的GVHD 预防新方案。与国际骨髓移植研究中心最新数据相比，重度急性GVHD 发生率在亲缘全相合移植中由12-16%降低至5.6%，无血缘供者移植中由21-25%降低至12.9%。

3、建立造血干细胞来源及干细胞应用新技术：（1）亲缘HLA半相合移植技术使几乎100%的病患能够立即找到合适供者，但移植难度最大，项目组创立半相合移植优化新方案，患者5 年生生存率达60.8%，处于国际领先水平。（2）建立骨髓间充质干细胞(MSC)临床应用技术平台，制备具有自主知识产权的人骨髓MSC特异性单克隆抗体，创立快速、高效富集MSC 技术体系，在此基础上建立骨髓MSC 治疗慢性广泛型GVHD 的细胞治疗方案。

在技术创新基础上，创建具有中国特色的异基因造血干细胞移植一体化技术体系，使移植患者总生存率较国际报道提高20%，5 年生生存率在亲缘全相合移植组达77.2%，无血缘供者移植组和HLA 半相合移植组分别达63.5%和60.8%，处于国际领先水平。成果获世界骨髓移植组织、欧洲血液与移植组织、亚太血液与骨髓移植组织主席的高度评价。

成果在国内 55 家三甲医院推广应用，使4500余例患者受益。获省、部级科学技术奖7项（一等奖4 项），授权发明专利15 项，发表论文被医学F1000 推荐，被Nature Reviews 等引用。在国际会议专题报告、口头报告48 次，两次（2005，2014 年）在杭州主办亚太骨髓移植年会。