

# 临床血液学杂志

LINCHUANG XUEYEXUE ZAZHI

月刊 1988年3月创刊 第29卷 第11期(总第207期) 2016年11月15日出版

## 主管

中华人民共和国教育部

## 主办

华中科技大学同济医学院附属协和医院  
北京大学医学院血研所

## 编辑

《临床血液学杂志》编辑委员会

## 主编

宋善俊 陆道培 胡丽华

## 杂志社社长

胡豫

## 出版

《临床血液学杂志》编辑部  
430022,武汉市解放大道1277号  
电话:(027)85726342-8806  
传真:(027)85727988  
网址:www.whuhzss.com  
电子信箱:lexyxzz@qq.com

## 印刷

武汉湖印印务有限责任公司

## 发行

国内:中国邮政集团公司湖北省分公司  
中国邮政报刊订阅网址: <http://bk.11185.cn>  
国外:中国国际图书贸易集团公司  
(北京车公庄西路35号,100048)

## 订购

全国各地邮局 邮发代号 38-169

## 邮购

《临床血液学杂志》编辑部  
430022,武汉市解放大道1277号  
电话:(027)85726342-8035

## 定价

每期15.00元,全年90.00元

## 中国标准刊号

ISSN 1004-2806  
CN 42-1284/R

## 广告经营许可证

4201004000319



2016年版权归《临床血液学杂志》编辑部所有

## 目次

### 溶血性贫血专栏

- 自身免疫性溶血性贫血治疗进展 ..... 邵宗鸿 郑萌颖(855)  
溶血性贫血:补体介导红细胞破坏机制 ..... 高清妍 张凤奎(861)  
ICSH 推荐遗传性红细胞膜病诊断指南及相关方法学研究现状  
..... 李津婴 钱宝华 查占山 等(866)

### 学术争鸣

- 获得性重型再生障碍性贫血治疗方案的优化选择——没有配型相  
合同胞供者的年轻患者应该接受替代供者的移植  
..... 许兰平(871)  
免疫抑制治疗再生障碍性贫血的选择 ..... 何广胜(874)

### 临床研究

- 儿童中重度缺铁性贫血的相关因素分析  
..... 吴婷婷 胡迎 刘爱国 等(877)  
国产地西他滨单药治疗老年骨髓增生异常综合征临床疗效观察  
..... 黄琴 李燕 王晓敏 等(880)  
达沙替尼治疗伊马替尼耐药的慢性髓细胞白血病急变期临床分析  
..... 钟丽红 杜新 丘创华 等(883)  
慢性粒细胞白血病患者服用伊马替尼期间生育情况的临床观察  
..... 桂瑞瑞 张龚莉 李珍 等(887)  
阿米福汀联合地西他滨及CHG方案治疗高危骨髓增生异常综合  
征的疗效观察 ..... 周文锦 石岳坚 郑翠苹 等(891)

### 研究报告

- 304例原发性结外淋巴瘤临床病理分析  
..... 杨喜格 杨锡贵 孟良 等(894)  
依尼舒二线治疗慢性髓系白血病慢性期15例患者的初步临床疗效  
..... 孔军 付海霞 赖悦云 等(898)

不同剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征临床疗效观察 ..... 孙淑香 赵洪国 许宏 等(902)

### 经验交流

来那度胺联合地塞米松为主的方案治疗复发难治性多发性骨髓瘤的临床观察

..... 高顺姬 孙艳花 李广伦 等(905)

T315I 突变慢性粒细胞白血病治疗策略——TKI 联合 HHT 治疗 2 例 T315I 突变慢性粒细胞白血病伴文献复习 ..... 何国民 陈婷 徐娟 等(908)

培门冬酶与左旋门冬酰胺酶治疗成人急性淋巴细胞白血病临床观察 ..... 周阳 刘延方 王萌 等(912)

### 病例报告

以慢性粒单核细胞白血病样表现的 t(8;21)急性髓细胞白血病 1 例并文献复习

..... 冶秀鹏 包慎 魏玉萍 等(915)

下颌骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症 1 例并文献复习 ..... 马婷 王丽娜 李卓 等(918)

以大量胸腔积液为首表现的原发性浆细胞白血病 1 例并文献复习 ..... 李叶琼 包慎 冶秀鹏(920)

### 综述

《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)》治疗部分解读 ..... 耿传营 陈文明(923)

骨髓微环境中细胞因子影响骨髓瘤骨病的研究进展 ..... 刘召云 付蓉(927)

Treg 细胞在再生障碍性贫血中的异常及临床意义 ..... 周巧林 邹兴立 魏锦(932)

\* \* \* \*

(本刊稿约见本卷第 1 期封三)

---

执行编委 刘新月 校 对 叶 莎 师 菲

责任编辑 师 菲 录入排版 李文龙

英文摘要审校 褚章波

# JOURNAL OF CLINICAL HEMATOLOGY

Monthly    Established in March, 1988    Vol 29 No 11 (TNo 207)    Publication date: Nov 15, 2016

## CONTENTS IN BRIEF

### Supervisor

Ministry of Education People's Republic of  
China

### Sponsor

Union Hospital, Tongji Medical College,  
Huazhong University of Science and Tech-  
nology and Institute of Hematology, Pe-  
king University Medical College

### Editing

Editorial Board of Journal of Clinical  
Hematology(China)  
Add:1277, Jiefang Dadao, Wuhan 430022  
Tel:(027) 85726342-8806  
Fax:(027) 85727988

### Chief Editor

SONG Shanjun    LU Daopei    HU Lihua

### Managing Director

HU Yu

### Publishing

Editorial Department of Journal of Clinical  
Hematology  
Add:1277, Jiefang Dadao, Wuhan 430022  
Tel:(027) 85726342-8806  
Fax:(027) 85727988  
http://www.whuhzss.com  
E-mail:lxyxzz@qq.com

### Printing

Wuhan Huyin Printing Co., Ltd

### Overseas Distribution

China International Book Trading Corpora-  
tion  
35 Chegongzhuang Xilu, Beijing, 100048,  
China

### Mail-Order

Circulation Section of Editorial Department

### CSSN

ISSN 1004-2806  
CN 42-1284/R

Copyright © 2016 by the Editorial De-  
partment of Journal of Clinical Hematol-  
ogy

## SPECIAL COLUMN FOR HEMOLYTIC ANEMIA

### Progress in the treatment of autoimmune hemolytic anemia

..... SHAO Zonghong    ZHENG Mengying(855)

### Hemolytic anemia, complement mediated red cell destruction

..... GAO Qingyan    ZHANG Fengkui(861)

### ICSH recommendations for diagnosis of hereditary red cell membrane disorders and research status of related methodology

..... LI Jinying    QIAN Baohua    ZHA Zhanshan    et al(866)

## ACADEMIC CONTENTION

### Optimized choice of treatment regimen for acquired aplastic anemia--stem-cell trans-plantation from an alternative donor should be used in patients who lack an iden-tical sibling donor .....

XU Lanping(871)

### The choice of immunosuppressive therapy in the treatment of aplastic anemia

..... HE Guangsheng(874)

## CLINICAL RESEARCH

### Analysis of risk factors for children with moderate and severe iron deficiency anemia

..... WU Tingting    HU Ying    LIU Aiguo    et al(877)

### Clinical efficacy of domestic decitabine monotherapy in elder patients with myelodys-plastic syndrome .....

HUANG Qin    LI Yan    WANG Xiaomin    et al(880)

### Clinical effect of dasatinib in treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leuke-mia blast crisis ...

ZHONG Lihong    DU Xin    QIU Chuanghua    et al(883)

### Clinical observation of fertility circumstance among patients with chronic granulocyt-ic leukemia treated with imatinib

..... GUI Ruirui    ZHANG Gongli    LI Zhen    et al(887)

### Effect of amifostine combine with decitabine and CHG regimen on high-risk myelo-dysplastic syndrome

..... ZHOU Wenjin    SHI Yuejian    ZHENG Cui ping    et al(891)

## RESEARCH REPORT

### Clinical analysis of 304 patients with primary extranodal lymphoma

..... YANG Xige YANG Xigui MENG Liang et al(894)

### Dasatinib of China Tai-tianqing as second line treatment for chronic myelogenous leukemia in chronic phase

..... KONG Jun FU Haixia LAI Yueyun et al(898)

### The clinical efficacy of different doses of decitabine to treat myelodysplastic syndrome

..... SUN Shuxiang ZHAO Hongguo XU Hong et al(902)

## EXPERIENCE EXCHANGE

### Clinical observation on therapeutic regimen of relapsed and refractory multiple myeloma based on lenalidomide and dexamethasone

..... GAO Shunji SUN Yanhua LI Guanglun et al(905)

### Therapeutic strategy for patients with refractory chronic myeloid leukemia (CML)-blast crisis with T315I point mutation--HHT combined with TKI for patients with CML-BC with T315I mutation; two cases report and literature review

..... HE Guomin CHEN Ting XU Juan et al(908)

### Clinical observation of Pegaspargase and L-asparaginase in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia

..... ZHOU Yang LIU Yanfang WANG Meng et al(912)

## CASE REPORT

### A case of the t(8;21) acute myeloid leukemia like as chronic myelomonocytic leukemia and literature review

..... YE Xiupeng BAO Shen WEI Yuping et al(915)

### Mandibular langerhans cell tissue hyperplasia; a case report and literature review

..... MA Ting WANG Lina LI Zhuo et al(918)

### A case of the primary plasma cell leukemia with a large pleural effusion as the first manifestation and literature review

..... LI Yeqiong BAO Shen YE Xiupeng(920)

## REVIEW

### The treatment interpretation of Chinese guideline for the diagnosis and treatment of multiple myeloma (2015 edition)

..... GENG Chuanying CHEN Wenming(923)

### Progress of the impact of cytokines in bone marrow microenvironment on multiple myeloma bone disease

..... LIU Zhaoyun FU Rong(927)

### The abnormalities and clinical significance of Tregs in patients with aplastic anemia

..... ZHOU Qianlin ZOU Xingli WEI Jin(932)

# 自身免疫性溶血性贫血治疗进展

## Progress in the treatment of autoimmune hemolytic anemia

邵宗鸿<sup>1</sup> 郑萌颖<sup>1</sup>

[关键词] 自身免疫性溶血性贫血;治疗

Key words autoimmune hemolytic anemia; treatment

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.001

[中图分类号] R556.6 [文献标志码] C



**专家介绍:**邵宗鸿,教授,主任医师,博士生导师。1982年毕业于上海医科大学(现复旦大学上海医学院)后在中国医学科学院血液病医院从事临床工作。1989—1991年和1998—1999年分别在美国Miami大学医学院和美国North Carolina大学医学院学习。曾任中国医学科学院血液学研究所血液病医院副所长、学术委员会副主任,高评委副主任,血液免疫研究室主任。2004年至今任天津医科大学总医院血液科主任,天津医科大学总医院“211工程”中心实验室主任。现兼任中华医学会血液学分会副主任委员兼红细胞疾病学组组长;中国医师协会血液科医师分会副会长;中国免疫学会血液免疫学分会候任主任委员兼临床治疗学组组长、临床流式细胞术学组主任委员;中华医学会生物免疫学会血液学分会副主任委员;天津市血液学会主任委员;中国抗癌协会CSCO常委;中国输血协会理事;中华医学会医疗事故技术鉴定专家;中华医学科技奖评审委员会委员;美国血液学会海外会员;《中华内科杂志》通讯编委,《中华血液学杂志》副总编,《医学参考报》血液病学频道副主编,《中国实验血液学杂志》、《中国实用内科杂志》、《临床血液学杂志》、《中国肿瘤临床》等编委;《中国真菌学杂志》副主编;《中国实用内科杂志》常务编委,美国血液学会刊物《Blood》杂志海外审稿人。主持国家、省市、部级等各级课题16项,获科研奖励13项,发表学术论文300余篇,SCI收录29篇,主/参编血液学著作及教材26部。

原发性温抗体型自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)是由于不明病因导致B淋巴细胞功能紊乱产生红细胞自身抗体,进而导致红细胞过多过早破坏而发生溶血性贫血。最新报告显示AIHA的年发病率为0.8~3.0/10万,死亡率达到11%<sup>[1]</sup>。根据致病抗体作用于红细胞最佳活性温度可将AIHA分为3类:①温抗体型(wAIHA):自身抗体与红细胞反应最佳温度为37℃,抗体主要为IgG型;②冷抗体型:包括冷凝集素综合症(CAD)和阵发性冷性血红蛋白尿症(PCH)。自身抗体与红细胞反应最佳温度为0~5℃,抗体为冷凝集素(IgM型)或冷溶解血素(D-L抗体,IgG型);③混合型:自身抗体为IgG温抗体和冷凝集素并存。自身抗体的分型与本病

的疗效和预后有关。然而,目前尚缺乏能够短时间内显著缓解溶血症状的针对性药物,许多患者的治疗效果并不尽如人意,甚至出现严重的不良反应。目前大部分治疗方案都是基于小型的回顾性研究、病例报告或经验性治疗,缺乏长期随访,复发率高,疾病本身不易根治。现对AIHA的治疗进展综述如下。

### 1 wAIHA

wAIHA以慢性、血管外溶血为主要表现,年发病率为0.6~1.3/10万,可发生于任何年龄,但多见于中老年患者,女性多于男性。

#### 1.1 一线治疗

尽管不良反应多且复发率高,肾上腺皮质激素仍是目前绝大多数wAIHA患者的首选药物。初始剂量要足够,以泼尼松计算,给予1.0~1.5 mg/(kg·d),肾上腺皮质激素治疗的疗效通常自第

<sup>1</sup>天津医科大学总医院血液内科(天津,300052)

通信作者:邵宗鸿,E-mail:shaozonghong@sina.com

2 周开始显现,若直至第 3 周病情仍无明显改善则视为无效。若初始治疗有效,当血红蛋白水平逐渐升至 10 g/dL 后,将泼尼松以每周减量 10~15 mg 的速度逐渐减至 20~30 mg/d,随即以每 1~2 周减量 5 mg 的速度减至 15 mg/d,此后,改为每 2 周减量 2.5 mg,直至停药。迅速停药会引起溶血复发,因此建议 AIHA 患者以最适的维持治疗量持续服药 3~4 个月( $\leq 10$  mg/d)<sup>[2]</sup>。Dussadee 等<sup>[3]</sup>进行的回顾性研究发现,低剂量泼尼松维持治疗 6 个月以上的患者复发率较激素治疗 6 个月以内的患者明显减少,缓解持续时间大幅延长。值得注意的是,长期类固醇激素治疗需同时补充双磷酸盐、维生素 D、钙剂、抑酸药物,以最大程度减轻激素带来的不良反应<sup>[4]</sup>。若患者出现急性溶血或严重的贫血,以及符合 Evans 综合征表现,则需静脉注射甲基强的松龙 100~200 mg/d,持续 10~14 d,或 250~1 000 mg/d,持续 1~3 d,以期在短时间内缓解症状、稳定血常规<sup>[5]</sup>。对于重症患者,应给予静脉地塞米松 40 mg/d,持续 4 d,其疗效优于静脉注射甲基强的松龙。尽管类固醇激素治疗有效率可达 70%~85%,但只有不到 20% 的患者停药后获得长期缓解,仍有 50% 的患者依赖于激素的维持治疗,20%~30% 的患者需要进一步联合二线治疗。当激素治疗不敏感时临床医师需要重新评价患者是否存在合并恶性肿瘤、溃疡性结肠炎、畸胎瘤等其他基础疾病<sup>[4]</sup>。在肾上腺皮质激素治疗期间,应密切注意防治其不良反应,如 Cushing 综合征。肾上腺皮质激素联合硫唑嘌呤或环磷酰胺可以避免或减少不良反应的发生。肾上腺皮质激素可能的作用机制包括:①作用于淋巴细胞及浆细胞,抑制抗体的生成;②改变抗体对红细胞膜上抗原的亲合力;③减少巨噬细胞 IgG 及 C3 受体与致敏红细胞相结合<sup>[6]</sup>。

## 1.2 二线治疗

### 1.2.1 脾切除术

基于脾脏既是抗体生成的器官,又是致敏红细胞的主要破坏场所,理论上脾切除术适用于本病的治疗,且该方案对 Fc 介导的细胞吞噬作用起病的患者疗效优于补体 C3b 介导的细胞吞噬作用或血管内溶血起病的患者。当 wAIHA 患者肾上腺皮质激素治疗无效或不耐受激素治疗(出现严重不良反应)时,或是激素维持量大于 10 mg/d 以及反复复发的患者,脾切除术在国际上通常被认为是最有效的常规二线治疗。脾切除近期有效率为 32%~82%,但尚缺乏对远期疗效的准确评估<sup>[7]</sup>。脾切除术仍存在一定的风险,主要为严重感染及静脉血栓。术后荚膜菌感染率虽只有 3.3%~5%,但病死率高达 50%,故应严格掌握其适应证。建议脾切除术前预防性接种肺炎球菌、脑膜炎球菌、流感嗜血杆菌和肺炎球菌疫苗,并

每 5 年重复接种 1 次。但由于脾切除手术属于创伤性操作,复发率高,目前国内不作为普通免疫抑制治疗失败后的首选治疗。

### 1.2.2 利妥昔单抗和其他分子

利妥昔单抗(rituximab, RTX)是一种人类 IgG1-k 嵌合的抗 CD20 单克隆抗体,能够直接诱导 B 细胞凋亡,或通过激活补体破坏 B 淋巴细胞,并上调 Treg、重建 Th1/Th2 平衡,降低干扰素- $\gamma$ 、IL-12、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等细胞因子分泌水平,从而最终达到抑制自身抗体产生的目的。RTX 对前体 B 细胞影响较大,可持续数月,当体内的药物被清除后,骨髓干细胞需重新分化为成熟的 B 细胞以补充循环内数量,因此用药后循环系统中的 B 细胞耗竭状态可持续相当长的一段时间。该药主要用于治疗非霍奇金淋巴瘤和其他血液系统恶性肿瘤,近年来在多发硬化、特发性血小板减少症、血栓性血小板减少症等众多自身免疫病的治疗中展现了良好的效果<sup>[8-10]</sup>。RTX 已被证实在原发性和继发性 AIHA 中均有良好疗效,如自身免疫性疾病、淋巴系统增殖性疾病和骨髓移植后继发的 AIHA<sup>[11-12]</sup>。同时,目前越来越多的研究证实 CD20 单克隆抗体是肾上腺皮质激素和脾切除无效的难治性 AIHA 有效的治疗选择。RTX 甚至有取代脾切除成为 AIHA 首选二线治疗方案的趋势。RTX 药物起效时间从数日到数月不等,具有很强的异质性。每次滴注 RTX 前应预先使用解热镇痛药(如扑热息痛)和抗组胺药(如苯海拉明),还应该预先使用糖皮质激素以降低输注相关反应。虽然安全性较好,但仍有极少数的患者使用 RTX 治疗后出现严重的不良反应,包括细菌和病毒感染、血清病、急性呼吸窘迫综合征、进行性多灶性白质脑病以及引发恶性淋巴瘤的风险<sup>[13]</sup>。为了防止 RTX 及长期激素治疗后出现病毒激活复制,建议治疗期间联合使用预防性抗病毒药物。一份多中心的调查研究显示大多数患者(60%~70%)对 RTX 的治疗反应良好,但只有 20% 的患者可以达到 5 年以上的持续缓解<sup>[10,14-15]</sup>。复发后再次应用 RTX 一般有效<sup>[1]</sup>。另一份来自欧洲的多中心报告对 42 例复发或激素抵抗型患者使用常规剂量 RTX(375 mg/m<sup>2</sup>,第 1、8、15、22 天)的疗效进行研究,部分缓解率约为 50%,完全缓解率可达 43%<sup>[16]</sup>。Barcellini 等<sup>[17]</sup>在最近的研究中给予 23 例原发性 AIHA 患者低剂量的 RTX(100 mg,第 7、14、21、28 天)联合口服泼尼松(1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,第 1~30 天,此后逐渐减量至停药)治疗,总有效率可达 80% 以上。且 wAIHA 的疗效优于冷抗体型 AIHA(wAIHA 总有效率 100%,CAD 为 60%)。预计 wAIHA 和冷抗体型 AIHA 的 2 年无复发生存率可分别达到 81% 和 40%。这项研究显示低剂量 RTX 联合

短期肾上腺皮质激素是一种安全且有效的治疗手段,尤其是对于新诊断的 wAIHA 患者的疗效完全不输于常规剂量 RTX 治疗,使患者免于长期使用激素带来的严重不良反应,并大大降低了罹患淋巴瘤恶性肿瘤的风险。目前认为使用较常规方案更低剂量 RTX 治疗仍旧有效的原因可能是由于 RTX 对参与本病致病的细胞因子具有免疫调节作用(如降低干扰素- $\gamma$ 、IL-12、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等细胞因子分泌水平),且 AIHA 患者体内自身反应性 B 细胞数量要远远少于淋巴瘤患者体内的瘤性 B 细胞数量。但目前关于 RTX 的适宜剂量的研究均为小样本研究,我们需要更多的前瞻性随机对照研究来证实这一结论。有证据表明 RTX 在新生儿和儿童的疗效优于成人,但其远期药物不良反应仍需持续随访观察<sup>[18]</sup>。阿仑单抗是人源化抗 CD52 单克隆抗体,CD52 在人淋巴细胞和单核细胞表面表达,CD52 单克隆抗体通过补体依赖或抗体依赖的细胞毒作用,或通过细胞凋亡机制长期抑制外周血中的 T、B 细胞。该药毒副作用和 RTX 相似。在一个小规模病例研究中证实对原发性/难治性 AIHA 患者治疗有效,完全缓解率为 81% (13/16),其中包括 3 例儿童<sup>[19]</sup>。另一份报告显示阿仑单抗对激素、脾切除和 RTX 治疗无效的慢性淋巴细胞白血病继发 AIHA 的有效率为 92% (11/12)<sup>[20]</sup>。最近还有研究发现 FcRn 单抗、C3 激活肽抑制剂、IgG 特异内切糖苷酶 EndoS 以及激酶抑制剂等对难治性和继发性 AIHA 有效,但多数报道均为回顾性的小样本研究,尚缺乏大宗的临床试验以证实其治疗作用,有待于进一步研究<sup>[21-26]</sup>。

**1.2.3 免疫抑制剂** 对于肾上腺皮质激素反应欠佳,以及存在激素使用禁忌证或脾切除无效者,可使用免疫抑制剂治疗。常用的免疫抑制剂有硫唑嘌呤( $3\sim 4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )、环孢菌素 A ( $3\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )或环磷酰胺( $1.5\sim 2.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )。大剂量环磷酰胺( $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,连续 4 d)联合粒细胞集落刺激因子对复发 AIHA 治疗有效,但患者由于大剂量环磷酰胺的细胞毒性易出现严重的骨髓抑制,应谨慎使用<sup>[27]</sup>。Thabet 等<sup>[28]</sup>开展了一项前瞻性研究,入组的 17 例难治/复发的 AIHA 患者均为肾上腺皮质激素、硫唑嘌呤、静脉免疫球蛋白和(或)口服环磷酰胺治疗无效。给予静脉环磷酰胺 1 g/月,连续治疗 4 个月,部分缓解率可达 82% (14/17),另外 3 例治疗无效。6 个月后随访发现 47% 的患者达到完全缓解,53% 的患者达到部分缓解。这一治疗方案避免了由于使用大剂量细胞毒性药物引发的胃肠道不适及短暂脱发等并发症,且相对于价格昂贵的靶向治疗药物花费较少,更能够为普通经济水平患者所接受,为难治性 AIHA 提供了新的治疗选择。联

合适剂量的类固醇激素可提高疗效。如病情严重,可在初始治疗时给予足量糖皮质激素和硫唑嘌呤使病情在短期内获得稳定,随后逐渐减少激素用量。若患者出现不耐受硫唑嘌呤或环磷酰胺的症状,如腹部疼痛、明显的白细胞减少、肝酶持续升高或其他严重的不良反应,可用霉酚酸酯( $1\sim 2\text{ g/d}$ )作为硫唑嘌呤的替代治疗。免疫抑制剂治疗期间应密切注意其骨髓抑制毒性,并及时减量停药。环孢素 A 能够抑制钙调磷酸酶的活性,阻断 IL-2 转录,影响 IL-2 依赖性 T 细胞的生长和分化。失去了 T 细胞的辅助,B 细胞抗体的产生亦受到抑制。因此环孢素具有间接抑制体液免疫、减少抗体产生的作用。环孢素 A 在一部分复发 AIHA 患者中取得了良好疗效<sup>[29]</sup>。国内刘鸿等(2001)指出,相比单独使用泼尼松和达那唑,环孢素 A 联合泼尼松和达那唑显著提高了 wAIHA 患者的完全缓解率(89% : 58%)并减少了复发。另一方面,这种 3 药联合方案由于激素用量较少,总体不良反应发生率明显减低。

**1.2.4 促红细胞生成素** 重组促红细胞生成素用于治疗红细胞生成减少导致的贫血,如肾性贫血<sup>[30]</sup>。最近,Sinclair 等<sup>[30]</sup>成功地使用重组促红细胞生成素和促红细胞生成素的生物仿制药治疗了一部分的自身免疫性溶血性贫血患者。Salama 等<sup>[31]</sup>也证实此类药物在复发/难治性 AIHA 患者的治疗效果同样显著,且不良反应少见。这种治疗的作用方式可以通过不同的机制解释,包括进一步刺激红细胞生成,减少红细胞膜表面结合的自身抗体数量,延长红细胞的寿命,并可能参与抑制红细胞的凋亡<sup>[31]</sup>。

**1.2.5 红细胞输注** AIHA 患者应尽量减少成分血输注,这是因为 wAIHA 自身红细胞抗体具有同种抗体特性,易导致严重输血反应,甚至加重溶血。AIHA 输血指征为:①爆发型 AIHA;②溶血危象;③可能危及生命的极重度贫血。目前 AIHA 的输血类型主要有去白红细胞悬液和三洗红细胞输血。其中去白红细胞是通过白细胞滤器过滤掉 90% 以上白细胞制成的红细胞悬液,白细胞含量较洗涤红细胞低,但血浆蛋白和补体含量较洗涤红细胞高。三洗红细胞是采集全血后去除血浆成分和绝大部分白细胞、血小板,将浓缩后的红细胞使用无菌生理盐水洗涤 3~4 遍制成的成分血,可以有效去除 80% 以上白细胞、90% 以上的补体和血浆蛋白成分,从而降低输血相关不良反应的发生率,被认为是临床治疗过程中的首选输血方式<sup>[32]</sup>。输血以改善重症患者的贫血缺氧症状和体征,维持重要脏器(心、肺、脑)功能,恢复组织氧供为目的。wAIHA 患者自身抗体滴度较高时会覆盖红细胞膜表面,增加血型鉴别的难度。因此输血时遵循以下原则:

- ①必须经严格的交叉配血;②避开具有患者自身抗体的血型抗原;③输血前给予足量抗过敏药物;④输血速度慢,密切观察有无输血反应。

### 1.3 造血干细胞移植

近年来关于造血干细胞移植的报道有限,均为小样本研究。异基因造血干细胞移植和自体造血干细胞移植的完全缓解率据报道分别约 60% 和 50%。然而移植后的长期缓解率并不理想,移植相关死亡率更是高达 15%,因此并不推荐进行<sup>[33]</sup>。

### 1.4 其他药物

达那唑作为人工合成的类固醇和弱雄激素类药物,早期有医学工作者提出可联合泼尼松用于治疗 AIHA,但有报道显示其在复发/难治性 AIHA 的完全缓解率仅为 40% 左右<sup>[34]</sup>,近 10 年的报告指出达那唑缺乏实质性的 AIHA 治疗效果。

近年报道应用大剂量免疫球蛋白( $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连续 5 d)联合泼尼松治疗这一类自身免疫性疾病尤其是 ITP 取得一定疗效,且不良反应极小,但疗效通常短暂,不能长期维持<sup>[35]</sup>。丙种球蛋白输注对 AIHA 继发感染的儿童有一定作用。最近一份关于丙种球蛋白的治疗指南中提到不推荐其作为常规方案治疗 AIHA,除非患者出现危及生命的重症溶血<sup>[36]</sup>。应用 CD20 单抗时,可小剂量并用丙种球蛋白,以克服 CD20 单抗导致的低丙种球蛋白血症,进而减少感染。

当患者出现激素及成分血无法纠正的重度贫血时,可采用血浆置换作为姑息治疗。用血细胞分离机在置换血浆时可在短时间内清除掉自身抗体、补体,稀释血浆中所含抗体浓度及免疫复合物的浓度,对处在危急抢救情况下的患者有显著的疗效。血浆置换可配合其他药物治疗难治性 AIHA,但其疗效尚不明确。为了尽量减轻或避免不良反应,可给予 10% 葡萄糖酸钙静脉滴注防止低钙血症的发生,并静脉滴注地塞米松 10 mg 防止过敏反应。

### 1.5 病因治疗

临床上相当一部分 wAIHA 患者为继发,因此应注重寻找病因,积极治疗原发病。如继发于淋巴系统增殖性疾病的患者应进行放、化疗或造血干细胞移植等;继发于其他自身免疫性疾病的患者应给予免疫抑制治疗。只有当原发病得到及时并适宜的治疗, AIHA 方能缓解。

### 1.6 对症支持治疗

长期慢性溶血患者,注意补充造血原料,充分碱化,利尿,降低胆红素,积极防治胆石症。

## 2 冷抗体型 AIHA

与 wAIHA 略有不同,约 90% 的 CAD 均可找到继发性因素,因此应积极治疗原发病。另有 10% 病因不明,属于原发性 CAD。CAD 患者若因贫血出现严重的循环衰竭症状应予以干预治疗,此

外,如果没有明显的临床症状则不予特殊处理,只需注意保暖即可。激素、硫唑嘌呤和脾切除疗效差(10%~35%有效),不推荐用于 CAD。RTX 有望成为治疗 CAD 的一线治疗药物。RTX 在 CAD 患者体内引发持久的药物作用,为治疗方法局限的 CAD 提供了有效的治疗策略。RTX 中位起效时间为 1~2 个月,对于难治患者可能在第 2~3 个治疗周期效果才得以展现。Berentsen 等<sup>[37]</sup>进行的研究发现,RTX 联合口服氟达拉滨( $40 \text{ mg}/\text{m}^2$  第 1~5 天)的方案在 CAD 患者的有效率达到 75%,完全缓解率约为 20%,平均血红蛋白增长  $3.1 \text{ g}/\text{dL}$ ,预计平均有效持续时间超过 66 个月,且在 10 例单用 RTX 治疗无效的患者中也获得良好效果(1 例完全缓解,6 例部分缓解)。由于环磷酰胺的血液系统毒性和感染等并发症常见,建议使用此方案治疗难治性 AIHA 患者时应视病情需要增加 RTX 治疗周期数<sup>[38]</sup>。近期一项对 89 例 AIHA 患者开展的回顾性分析表明<sup>[39]</sup>,RTX 对冷抗体型患者治疗有效率达 80%,与其他治疗相比,RTX 疗效持续时间更长(中位时间 2 年)、患者需进行进一步治疗的概率更低(55%)。

CAD 患者如病情需要必须输血,则血制品应尽量去除血浆成分,并加温至  $37^\circ\text{C}$  再进行输注,同时注意患者保温,尤其是输液区的肢体保温<sup>[38]</sup>。冷型自身抗体主要游离在患者血浆中,因此急性重型 CAD 及 PCH 患者通过血浆置换可在较短时间内清除自身抗体,进而控制溶血,但同时应配合给予免疫抑制治疗以减少冷抗体的产生。一些小样本资料研究提示环磷酰胺及苯丁酸氮芥治疗慢性冷凝集素病有一定疗效,但硫唑嘌呤、干扰素- $\alpha$  和低剂量克拉屈滨无明显疗效<sup>[40-41]</sup>。免疫抑制剂治疗 PCH 患者效果不佳,不予推荐。经济条件允许的患者也可尝试 C5 单抗(eculizumab)( $600 \text{ mg}/\text{周}$ ,持续 4 周,随后改为每 2 周 900 mg)。

## 3 总结

近年来逐渐开始使用的治疗性单克隆抗体展现出安全性好、缓解率高、复发率低的治疗优势,使用频率逐日增高,位于细胞毒性免疫抑制治疗之前,在 wAIHA 的治疗中严重威胁到脾切除术作为二线首选治疗方案的地位,更是被推荐作为冷抗体型 AIHA 的一线治疗。但 RTX 的剂量、疗程、维持治疗方案等问题仍需进一步探讨。在临床实践中,如今对于 AIHA 的治疗选择越来越丰富,但除了 RTX 之外近年来并无突破性的研究进展,并且这些治疗方案面临统一的问题,即研究样本量小,缺乏大宗临床对照试验以指导临床医师用药。开展 AIHA 的特异性针对治疗是十分必要的。相信更多新疗法的普及将随着临床病例和随访的增多而不断完善。



## 参考文献

- [1] Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults warm antibody autoimmune hemolytic anemia[J]. *Blood*, 2015, 125: 3223—3229.
- [2] Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias[J]. *Haematologica*, 2014, 99: 1547—1554.
- [3] Dussadee K, Taka O, Thedsawad A, et al. Incidence and risk factors of relapses in idiopathic autoimmune hemolytic anemia[J]. *J Med Assoc Thai*, 2010, 93: S165—S170.
- [4] Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults[J]. *Blood*, 2010, 116: 1831—1838.
- [5] Ozsoylu F. Megadose methylprednisolone for the treatment of patients with Evans syndrome[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2004, 21: 739—740.
- [6] 张之南, 郝玉书, 赵永强, 等. 血液病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 428—428.
- [7] Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment[J]. *Transfus Med Rev*, 2010, 24: 195—210.
- [8] Stasi R. Rituximab in autoimmune hematologic diseases: not just a matter of B cells[J]. *Semin Hematol*, 2010, 47: 170—179.
- [9] Zaja F, Baccarani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2010, 115: 2755—2762.
- [10] Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders[J]. *Br J Haematol*, 2008, 141: 149—169.
- [11] Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2012, 119: 5989—5995.
- [12] D'Arena G, Laurenti L, Capalbo S, et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia[J]. *Am J Hematol*, 2006, 81: 598—602.
- [13] Shetty S, Ahmed AR. Preliminary analysis of mortality associated with rituximab use in autoimmune diseases[J]. *Autoimmunity*, 2013, 46: 487—496.
- [14] Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, et al. A multicentre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2013, 163: 118—122.
- [15] Roumier M, Loustau V, Guillaud C, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: new insights based on a single-center experience with 60 patients[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89: E150—E155.
- [16] Crowther M, Chan YL, Garbett IK, et al. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults[J]. *Blood*, 2011, 118: 4036—4040.
- [17] Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies[J]. *Blood*, 2012, 119: 3691—3697.
- [18] Ansari S, Tashvighi M, Arbani BD, et al. Rituximab for child with chronic relapsing autoimmune hemolytic anemia[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 28: 164—166.
- [19] Jaime-Pérez JC, Rodriguez-Martinez M, Gomez-de-Léon A, et al. Current approaches for the treatment of autoimmune hemolytic anemia[J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2013, 61: 385—395.
- [20] Karlsson C, Hansson L, Celsing F, et al. Treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia in B-cell chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab (humanized CD52 monoclonal antibody)[J]. *Leukemia*, 2007, 21: 511—514.
- [21] Liu B, Gu W. Immunotherapy treatments of warm autoimmune hemolytic anemia[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 561852.
- [22] Wang Y, Tian Z, Thirumalai D, et al. Neonatal Fc receptor (FcRn): a novel target for therapeutic antibodies and antibody engineering[J]. *J Drug Target*, 2014, 22: 269—278.
- [23] Shi J, Rose EL, Singh A, et al. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins[J]. *Blood*, 2014, 123: 4015—4022.
- [24] Risitano AM, Ricklin D, Huang Y, et al. Peptide inhibitors of C3 activation as a novel strategy of complement inhibition for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2014, 123: 2094—2101.
- [25] Allhorn M, Briceño JG, Baudino L, et al. The IgG-specific endoglycosidase EndoS inhibits both cellular and complement-mediated autoimmune hemolysis [J]. *Blood*, 2010, 115: 5080—5088.
- [26] Tan SL, Liao C, Lucas MC, et al. Targeting the SYK-BTK axis for the treatment of immunological and hematological disorders: recent progress and therapeutic perspectives[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138: 294—309.
- [27] Moyo VM, Smith D, Brodsky I, et al. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia[J]. *Blood*, 2002, 100: 704—706.
- [28] Thabet AF, Faisal M. Pulse cyclophosphamide therapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia: a new perspective[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2014, 30: 313—318.

- [29] Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment [J]. *Transf Med Rev*, 2010, 24: 195—210.
- [30] Sinclair AM. Erythropoiesis stimulating agents: approaches to modulate activity [J]. *Biologics*, 2013, 7: 161—174.
- [31] Salama A, Hartnack D, Lindemann HW, et al. The effect of erythropoiesis-stimulating agents in patients with therapy-refractory autoimmune hemolytic anemia [J]. *Transfus Med Hemother*, 2014, 41: 462—468.
- [32] Li BJ, Yuan X, Jiang YJ, et al. Retrospective analysis of 30 severe autoimmune hemolytic anemia patients treated by whole blood exchange transfusion [J]. *Transfusion*, 2015, 55: 2231—2237.
- [33] Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47: 770—790.
- [34] Pignon JM, Poirson E, Rochant H. Danazol in autoimmune haemolytic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 1993, 83: 343—345.
- [35] Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients [J]. *Am J Hematol*, 1993, 44: 237—242.
- [36] Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions [J]. *Transfus Med Rev*, 2007, 21: S9—S56.
- [37] Berentsen S, Randen U, Vågan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease [J]. *Blood*, 2010, 116: 3180—3184.
- [38] Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia [J]. *Blood Rev*, 2012, 26: 107—115.
- [39] Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease [J]. *Blood*, 2013, 122: 1114—1121.
- [40] Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients [J]. *Haematologica*, 2006, 91: 460—466.
- [41] Berentsen S, Tjønnfjord GE, Shamma FV, et al. No response to cladribine in five patients with chronic cold agglutinin disease [J]. *Eur J Haematol*, 2000, 65: 88—90.

(收稿日期: 2016-02-03)

# 溶血性贫血：补体介导红细胞破坏机制

## Hemolytic anemia; complement mediated red cell destruction

高清妍<sup>1</sup> 张凤奎<sup>1</sup>

[关键词] 贫血,溶血性;补体

Key words hemolytic anemia; complement

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.002

[中图分类号] R556.6 [文献标志码] C



**专家简介:**张凤奎,医学博士,主任医师,血液内科学教授,博士生导师。现任中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所血液病医院贫血诊疗中心主任,国家新药临床试验机构主任。主要从事造血系统红细胞疾病临床及实验研究,对各种疑难贫血性疾病诊断与治疗经验非常丰富,重型再生障碍性贫血治疗效果达国际先进水平,率先系统报告我国大颗粒淋巴细胞白血病、先天性红细胞生成异常性贫血、再障造血细胞遗传不稳定性、一线应用兔 ATG 联合 CsA 及大剂量环磷酰胺治疗再障等。将单个核细胞 DNA 电泳技术用于先天性骨髓造血衰竭疾病的筛查,获得良好效果。现兼任《中华血液学杂志》副总编和多个血液杂志编委。主持和参与多项课题研究,发表论文 90 余篇。曾多次被评为先进工作者、优秀共产党员、医科院优秀教师和天津市“五一劳动奖章”。

补体是免疫系统的重要组成部分,可保护机体防御病原体侵犯。补体活化受精细调控,不适当或不受控制的补体激活可引起局部和(或)全身炎症反应、组织损伤以及疾病。补体参与某些疾病的病理机制很早就被认识到,但其在各类溶血性贫血(hemolytic anemia, HA)疾病中所起作用直至近 10 年才逐渐清晰,并促进了补体通路抑制剂的研发。本文综述补体在溶血性疾病中的作用,以及补体通路抑制剂用于临床治疗的现状。

### 1 补体激活途径及调节

补体系统由约 50 种血浆和膜蛋白组成<sup>[1]</sup>,其生物学功能主要有 3 个:防御化脓性细菌感染;桥接先天固有免疫和适应性免疫,增强适应性免疫功能;清除免疫复合物和凋亡细胞<sup>[2]</sup>。

补体由 3 条不同途径激活:经典激活途径(CP)、替代激活途径(AP)和凝集素激活途径(LP,亦称甘露糖结合凝集素途径)。3 条途径生成各自补体 C3 转化酶、C5 转化酶,最终生成生物效应分子-膜攻击复合物(MAC)。

CP 主要由抗原-抗体复合物激活。C1 复合物(包括 C1q、C1r、C1s)识别结合抗原的抗体 Fc 段,依次裂解 C4、C2,形成 CP 之 C3 转化酶-C4b2a。后者裂解 C3,形成 CP 的 C5 转化酶(C4b2a3b)<sup>[1-2]</sup>。AP 依赖体质性少量缓慢自发水

解的 C3 激活(“tick-over”)。血浆中存在的少量 C3b 结合至细胞表面碳水化合物/蛋白质的羟基,随后结合 B 因子(FB),FB 被 D 因子(FD)裂解,形成 AP 之 C3 转化酶-C3bBb,在 C3bBb 作用下更多 C3 被裂解,形成正反馈放大环,进而形成 C3bBb-替代途径 C5 转化酶。备解素结合于 C3bBb 并使其保持稳定,减缓 C3 转化酶自然衰变及分解速度<sup>[1]</sup>。LP 产生与 CP 相同的 C3 转化酶-C4bC2a。凝集素或纤维凝胶蛋白识别结合病原体表面 N-乙酰氨基葡萄糖或甘露糖基团,激活丝氨酸蛋白酶 MASP1、MASP2。凝集素与 MASP1、MASP2 组合,起类似 C1 复合物作用,裂解 C4、C2 形成 C3 转化酶-C4b2a,其后通路与 CP 相同<sup>[1-2]</sup>。3 条补体激活途径形成 C5 转化酶后,终末激活途径相同。由 C5 转化酶裂解 C5,并依次结合 C6、C7、C8、多分子 C9,形成跨膜细胞溶解孔道 C5b6789n-MAC<sup>[1]</sup>,引起细胞或病原体溶解。

其他如结合于磷脂表面 C 反应蛋白、凋亡细胞、活化的 FⅫ 凝血因子可直接激活 CP。C1q 可不依赖抗体,直接结合于某些病原微生物、肿瘤细胞及凋亡细胞表面特定表位引起 CP 活化<sup>[1-2]</sup>。CP 中形成的 C3b 亦可共价结合于细菌活化表面激活 AP<sup>[1]</sup>。不论补体激活如何起始,最终大约 75% 补体活化产物由 AP 产生<sup>[3]</sup>。

补体激活受可溶性及膜结合调节蛋白精细调控<sup>[1]</sup>。液相补体抑制剂包括 C1 抑制物、C4 结合蛋

<sup>1</sup> 中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所血液病医院(天津,300020)  
通信作者:张凤奎, E-mail:zhfk@hotmail.com

白、因子 I(FI)、因子 H 以及甘聚糖-凝集素相关 44 kDa 蛋白 (Map44/MAP1) 等;膜结合类包括 CR1 受体 (CR1/CD35)、膜辅因子蛋白 (MCP/CD46)、衰变加速因子 (DAF/CD55) 以及 CD59 等<sup>[1]</sup>。多种细胞因子如 IL-4、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$  等可增强内皮细胞补体调节蛋白表达<sup>[1]</sup>。主要表达于内皮细胞表面的血栓调节蛋白,可调节 FI 介导的 C3b 失活<sup>[4]</sup>。凝血酶可直接裂解灭活补体 C3,还可不依赖 C3 直接裂解 C5 形成 C5a,被认为是不同于传统 3 条补体激活通路的补体旁路激活途径<sup>[5]</sup>,将凝血途径和补体激活途径相互关联。

## 2 膜结合补体抑制物缺失所致 HA

### 2.1 先天性 CD59 缺乏

先天性膜结合补体抑制物缺失引起 HA 可见于先天性 CD59 缺乏。CD59 蛋白是通过 GPI 锚蛋白联结于细胞表面的膜结合补体抑制物,与补体 C8、C9 结合,抑制 MAC 形成<sup>[6]</sup>。先天性 CD59 缺乏由 CD59 基因突变引起,文献报道不足 10 例<sup>[6]</sup>。相较于获得性造血干细胞 pig-a 基因突变引致 GPI 锚缺失,锚联蛋白 CD59 无法锚定于细胞表面,引起红细胞破坏出现溶血的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH),先天性 CD59 缺乏可涉及机体所有组织细胞<sup>[6]</sup>。患者常自幼发病(3~7 个月),与获得性 PNH 相似,因无法抑制 MAC 形成,表现为慢性持续性血管内溶血,以及因溶血及 NO 消耗引起的急性肾功能损害、血栓形成<sup>[6]</sup>。此外,CD59 缺失尚可能通过激活补体引起神经脱髓鞘改变,呈现进行性免疫相关性神经病变<sup>[4]</sup>。神经系统异常表现常比溶血症状更为突出<sup>[6]</sup>。

流式细胞术检测是鉴别先天性和获得性 CD59 缺失的重要手段。PNH 患者锚蛋白缺失仅发生于血细胞,导致包括 CD55、CD59 在内的多种锚联蛋白不同程度缺失。而先天性 CD59 缺乏患者 CD59 缺失不局限于血细胞,但仅 CD59 缺失。流式细胞术检测应包括至少 2 种 GPI 锚联蛋白标记物(包括 CD59),检测至少 2 个以上细胞系有助于鉴别<sup>[6]</sup>。溶血及神经系统表现是诊断先天性 CD59 缺乏的重要线索,若被检细胞系孤立性 CD59 缺失,且伴血液以外系统表现时,须考虑先天性 CD59 缺乏,并以 CD59 基因测序证实或排除。

### 2.2 PNH

获得性膜结合补体抑制物缺失引起的 HA 最典型者为 PNH。PNH 是获得性克隆性造血干细胞基因突变引起的溶血病,特征为慢性持续性血管内溶血阵发性加重,骨髓衰竭以及血栓形成倾向<sup>[7-8]</sup>。PNH 几乎均是由 X 染色体连锁基因 pig-a 突变引起 GPI 锚的缺乏所致。

由于 GPI 锚蛋白缺乏,导致超过 150 种锚联蛋白无法定位于细胞表面<sup>[9]</sup>,其中补体调节蛋白

CD55、CD59 在细胞表面缺乏,致使补体持续激活,主要是 AP 持续激活(“tick-over”),通过形成 MAC,破坏红细胞,发生慢性持续性血管内溶血<sup>[4-5]</sup>。这是 PNH 溶血最重要的机制。CD55 缺失致 C3 转化酶活性增加,除增加 MAC 形成导致血管内溶血外,还可引致 C3b 相关的血管外溶血;CD59 缺失则增加 MAC 的形成,介导红细胞血管内溶血。相较于 CD55,CD59 缺失对 PNH 患者溶血发生更为重要<sup>[4]</sup>,这与 CD59 直接抑制 MAC 形成有关,并且 CD59 可代偿性阻断 CD55 缺失引起的补体激活。当机体存在炎症、感染、手术等情况时,补体激活迅速增加,导致 PNH 发生急性溶血事件<sup>[4-5]</sup>。

Eculizumab(ECU)是人源化补体 C5 单克隆抗体,通过与 C5 结合阻断补体终末途径形成 MAC,从而阻抑血管内溶血发生,被用于溶血性 PNH 的治疗<sup>[8]</sup>。ECU 结合 C5 阻断 MAC 形成,明显减少 PNH 血管内溶血,补偿了 CD59 缺失。但 ECU 不能改变血细胞 PNH 克隆,不能代偿 CD55 缺乏,CD55 缺乏持续存在,使大量 C3 沉积于红细胞表面,这种被 C3 调理的红细胞在经过肝脾时被捕获吞噬。经 ECU 治疗后,PNH 患者补体 C3 介导的红细胞破坏增加,患者可发生轻中度血管外溶血<sup>[10-12]</sup>。文献报道经 ECU 治疗后 68% 患者直接库姆试验抗 C3 阳性(抗 IgG 阴性)<sup>[12]</sup>。

ECU 几乎可完全终止 PNH 患者血管内溶血,改善因贫血导致的乏力症状,以及因血管内溶血导致的腹痛、吞咽障碍及勃起功能障碍等严重不适,约 2/3 输血依赖患者可脱离血制品输注<sup>[8]</sup>。25%~35% 患者仍需要红细胞输注支持,主要与 C3 沉积引起的血管外溶血有关<sup>[4]</sup>。

CR1 基因多态性与 PNH 患者对 ECU 治疗反应有关,CR1 基因双低表达患者更易对 ECU 治疗反应欠佳<sup>[13]</sup>。C5 基因突变不影响其介导发生血管内溶血,但可影响 ECU 的结合,从而导致 ECU 治疗效果欠佳,11 例 ECU 治疗失败者均检测到 C5 基因突变<sup>[14]</sup>。

## 3 自身免疫性溶血性贫血

根据自身抗体与红细胞最适反应温度不同,自身免疫性溶血性贫血(AIHA)分为温抗体型(wAIHA)、冷抗体型(cAIHA)[包括冷凝集素病(CAD),冷凝集素综合征(CAS)以及阵发性寒冷性血红蛋白尿(PCH)]和温冷抗体混合型。不同类型 AIHA 抗体依赖的细胞介导的细胞毒性(AD-CC)和补体依赖细胞毒性(CDC)溶血机制已有清楚认识<sup>[15]</sup>,近年关于补体参与 AIHA 溶血机制也得以进一步阐明。

在 wAIHA 中自身抗体绝大多数为 IgG 型,约 50% 可检测到补体,多为 C3d。IgG 亚型中 IgG3

激活补体效能强于 IgG1, 而 IgG2 效能弱, IgG4 无补体激活能力<sup>[15-17]</sup>。由于自身抗体 IgG 并不总能固定补体, 绝大多数结合自身抗体的红细胞主要被脾脏巨噬细胞 Fc 受体识别并吞噬, 经 ADCC 发生血管外溶血; 仅少量结合自身抗体的红细胞能够有效结合补体 C1, 在感染等诱因作用下, 通过 CP 激活补体, C3b 沉积于红细胞表面, 经网状内皮系统特别是肝脏 Kupfer 细胞时被吞噬, 加重血管外溶血。因 DAF 及 CD59 存在, 仅有极少数红细胞激活终末补体途径通过 CDC 发生血管内溶血。因而补体系统在 wAIHA 中仅介导部分患者血管外尤其发生在肝脏的血管外溶血加重, 以及少量红细胞血管内溶血<sup>[15]</sup>。

cAIHA 中红细胞破坏则主要由补体介导。CAD 是一种独立的克隆性淋巴瘤组织增殖性疾病, 而 CAS 指继发于感染、肿瘤等疾患的冷凝集素介导的临床和实验室异常<sup>[18]</sup>, 引致二者的自身抗体-冷凝集素绝大多数为 IgM 型<sup>[19]</sup>, 是强力补体结合激活剂, 低温(4℃)下结合红细胞抗原及 C1, 激活补体经典途径形成 C3 转化酶, 裂解 C3 使 C3b 沉积于红细胞表面。由于红细胞表面 DAF 及 CD59 存在, 仅有部分红细胞通过补体终末途径激活, 发生直接受 MAC 细胞毒作用的溶解, 即血管内溶血。绝大多数红细胞在体温复升至 37℃ 时, 自身抗体 IgM 脱离, 大量 C3b 持续存留, 红细胞在通过网状内皮系统时被吞噬, 特别是通过肝脏的 Kupfer 细胞吞噬, 导致在肝脏发生严重血管外溶血<sup>[15]</sup>。

PCH 为一极少见溶血性疾病, 可表现为小儿急性短暂性 AIHA, 常继发于病毒、细菌或支原体感染<sup>[20-21]</sup>, 或继发于恶性血液病和 III 期梅毒<sup>[15]</sup>, 呈慢性溶血。PCH 溶血由针对红细胞 P 抗原的双向自身抗体(D-L 抗体)所致, 引发补体介导的血管内溶血<sup>[20-21]</sup>。典型的 D-L 抗体为多克隆 IgG, 是强效补体激活物, 在低温下与红细胞结合, 当红细胞循环至身体温暖部位时, D-L 抗体激活补体经典途径, 经 CDC 作用介导红细胞发生血管内溶血; 少数红细胞 C3b 沉积于表面, 在肝脏发生血管外溶血<sup>[15]</sup>。急性发作 PCH 多可自限, 患者往往只需避免受凉及支持治疗, 当血管内溶血严重时, 可给予输注红细胞<sup>[20]</sup>。某些重症 PCH 采用免疫抑制治疗可能获益。

严重 CAD 患者利妥昔单抗(RTX)起效前可用 ECU 行过渡治疗, 在严重补体依赖的血管外溶血时, ECU 治疗可使血红蛋白保持稳定及溶血指标下降<sup>[22]</sup>。糖皮质激素、RTX 无效的 CAD, 应用 ECU 可使病情得到良好控制<sup>[23]</sup>。CAD 主要溶血机制并非由 C5/MAC 导致, ECU 可能通过阻止慢性 CAD 血管内溶血急性加重而发挥作用<sup>[15]</sup>。文

献报道应用丝氨酸蛋白酶 C1s 单克隆抗体 TNT003 可成功阻断 CAD 溶血发生<sup>[24]</sup>。血浆来源 C1 抑制剂治疗 1 例侵袭性非霍奇金淋巴瘤继发 wAIHA 有效<sup>[25]</sup>。基于补体参与 AIHA 红细胞破坏的机制, 以及初步的临床证据, 有理由相信补体抑制剂极可能是 cAIHA 治疗希望, 而其用于治疗 wAIHA 缺乏充足理论证据, 且疗效不肯定。若 wAIHA 直接库姆试验显示抗补体阳性, 则其也可能为补体抑制剂适用者<sup>[15]</sup>。

#### 4 微血管病性溶血性贫血

微血管病性溶血性贫血(TMA)是一组病理生理机制相近的异质性疾病, 临床常见有血栓性血小板减少性紫癜(TTP), 溶血尿毒综合征(HUS), 不典型溶血尿毒综合征(aHUS)等。不同类型 TMA 临床表现多有重叠, 以内皮细胞(EC)损伤和凝血紊乱为特征<sup>[26]</sup>, 表现为微血管病性血管内溶血、血小板减少、微血管栓塞以及终末器官功能衰竭(最常见为急性肾功能衰竭)等<sup>[26-27]</sup>。过度血小板粘附/聚集, EC 分泌/锚联超大 vWF(ULVWF)多聚体表面补体 AP 异常活化在上述 TMA 综合征发病中起重要作用<sup>[28]</sup>。

TTP 以 ADAMTS13 酶活性降低为特征(活性 < 5%~10%)<sup>[26-27]</sup>。因 ADAMTS13 基因突变或自身抗体存在, 使 ADAMTS13 酶活性降低, 致使 vWF 降解减少, 过多 ULVWF 多聚体形成, 触发病理性血小板聚集, 引起血管内皮损伤, 导致微血管血栓。EC 是补体成分合成重要“微工厂”, 受损 EC 可分泌并锚联 ULVWF 多聚体, 为补体 C3b 提供了可结合的活化表面, 由此引发补体 AP 激活<sup>[28]</sup>。研究发现补体成分 C3b、FB、FD、FP、C5b、FH、FI 均粘附于 ULVWF 上, 而无 C4 粘附, 提示 TTP 主要涉及补体替代激活途径<sup>[28]</sup>。FH、FI 等 AP 负性调节因子与 ULVWF 结合少于 C3b, 故 AP 异常激活形成 C5 转化酶, 最终形成 MAC。EC 细胞膜上 MAC 形成可使 Ca<sup>2+</sup> 内流, 促进 EC 分泌更多 ULVWF<sup>[28]</sup>。

HUS 系指继发于肠道产志贺毒素(Stx)细菌感染, 以发生 TMA、血小板减少以及急性肾功能衰竭为特征的综合征, 是儿童急性肾损害最常见病因之一<sup>[29]</sup>。在 HUS 中 ADAMTS13 酶通常降低不明显<sup>[28]</sup>。Stx-1 可迅速结合于 EC 分泌/锚联的 ULVWF 上, 降低 ADAMTS13 酶对 vWF 的裂解, 或可能阻碍 ADAMTS13 酶与 vWF 剪切位点结合, 使得 ULVWF 多聚体降解减慢, 延长 ULVWF 作用时间, 促进血小板聚集活化以及 C3b 与 ULVWF 结合、AP 激活。报道显示 Stx-2 可结合并灭活 AP 负性调节蛋白 FH, Stx-2 的 A 亚基胞吞入细胞后可减少 CD59 的 mRNA 表达及合成。HUS 患者体内存在 AP 异常激活, ECU 治疗可获良好

疗效<sup>[28]</sup>。

大多数 aHUS 病因为 AP 相关蛋白基因突变或针对 AP 补体调节蛋白的自身抗体产生,引致补体 AP 不受控制激活<sup>[4]</sup>。在多数情况下,aHUS 倾向为“二次打击(two-hit)”疾病<sup>[4]</sup>,特别是家族 aHUS,其外显率约 50%。补体相关蛋白基因异常或自身抗体产生,使得 aHUS 在诱因作用下易于发生补体异常活化<sup>[28]</sup>。患者经受触发因素如怀孕、感染、手术等致炎诱因,引起细胞因子释放,刺激 EC 分泌/锚联 ULVWF 多聚体,激活 AP,引致补体大量异常活化<sup>[4,28]</sup>。aHUS 中异常补体激活主要通过 AP 途径,CP 及 LP 亦有参与<sup>[30]</sup>。

约 20% aHUS 基因突变涉及 1 个以上基因,部分基因突变的同时还可能存在自身抗体;有报道 aHUS 中检测到涉及 FH、FI、MCP 基因突变超过 120 种,这些补体调节蛋白均具有下调细胞表面 C3b 密度的功能;在 aHUS 中也检测到血栓调节蛋白(THBD)基因突变。THBD 除可促进凝血酶活化蛋白 C 以外,还可抑制凝血酶裂解激活 C5;AP 途径关键蛋白 FB、C3 基因突变致其异常活化也有报道;补体 FH 调节蛋白(CFHR)超家族位于染色体 1q32 补体活化调节基因簇中,可能是 FH 竞争性抑制剂;有报道 CFHR3、CFHR1 纯合突变可引起 FH 自身抗体的产生,导致 aHUS 发生<sup>[31]</sup>。aHUS 基因缺陷总体分布情况为:FH 27%,MCP 7%,THBD 5%,FI 4%,C3 4%,其他如 FB/CFHR 等约占 2%,未知突变占 51%<sup>[4]</sup>。

仅通过临床表现难以区分 TTP、HUS 以及 aHUS。对于有 TMA 表现的患者,需积极检测其 ADAMTS13 酶活性以及 Stx,若 ADAMTS13 活性<10%应考虑 TTP 诊断,并根据是否存在 ADAMTS13 抑制物划分获得性和遗传性 TTP,而当 ADAMTS13 活性>10%且 Stx 检测分析阴性时,应考虑 aHUS 诊断<sup>[4]</sup>。目前尚无快速诊断 aHUS 的方法,AP 相关基因突变筛查昂贵、费时,并且只有 50%~60%患者可检出有意义突变。TTP 激活 AP 程度远不及 aHUS 血清,故间接 Ham 试验可鉴别 aHUS 和 TTP<sup>[4]</sup>。

对于进展性 TMA 患者,在 ADAMTS13 酶活性等检查结果回报前应实施血浆置换。单纯采用血浆置换治疗 aHUS 疗效甚差,40%~60%患者 1 年内发生终末肾病或死亡<sup>[26]</sup>。ECU 是美国 FDA 唯一批准用于治疗 aHUS 的药物。前瞻性临床试验显示 ECU 治疗 aHUS 收获良好疗效,可明显改善 aHUS 患者血液学指标、肾功能及生活质量<sup>[32-33]</sup>。

另外,ABO 血型不合输血、新生儿溶血、造血干细胞移植、实体器官移植以及大剂量丙种球蛋白输注时,也可通过经典途径激活补体,引致红细胞

发生血管内溶血,少数发生肝脾血管外溶血<sup>[34]</sup>。

综上所述,近年补体在溶血性疾病中所起作用逐渐得以认识,这也使补体成为相关疾病潜在新药研发及治疗靶点。除了已经上市,应用于临床治疗 PNH 并获得神奇疗效的 ECU 外,目前还有多个补体通路抑制剂正在研发中,部分已进入临床试验阶段,并初步取得可喜疗效<sup>[35]</sup>。相信未来关于补体致病机制的探索及补体通路抑制剂的研发,将显著提高相关血液疾病患者疗效,并明显改善其预后及生存质量。

#### 参考文献

- [1] Varela JC, Tomlinson S. Complement: an overview for the clinician [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 409-427.
- [2] Walport MJ. Complement. First of two parts [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1058-1066.
- [3] Harboe M, Mollnes TE. The alternative complement pathway revisited [J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12: 1074-1084.
- [4] Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia [J]. *Blood*, 2015, 126: 2459-2465.
- [5] Dezern AE, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a complement-mediated hemolytic anemia [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 479-494.
- [6] Hochsmann B, Schrezenmeier H. Congenital CD59 deficiency [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 495-507.
- [7] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2014, 124: 2804-2811.
- [8] Luzzatto L. Recent advances in the pathogenesis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *F1000Res*, 2016, 5: F1000 Faculty Rev-209.
- [9] Fujita M, Kinoshita T. GPI-anchor remodeling: potential functions of GPI-anchors in intracellular trafficking and membrane dynamics [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821: 1050-1058.
- [10] Lin Z, Schmidt CQ, Koutsogiannaki S, et al. Complement C3dg-mediated erythrophagocytosis: implications for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2015, 126: 891-894.
- [11] Risitano AM, Notaro R, Marando L, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab [J]. *Blood*, 2009, 113: 4094-4100.
- [12] Hill A, Rother RP, Arnold L, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization [J]. *Haematologica*, 2010, 95: 567-573.
- [13] Rondelli T, Risitano AM, Peffault de Latour R, et al. Polymorphism of the complement receptor 1 gene cor-

- relates with the hematologic response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Haematologica*, 2014, 99: 262—266.
- [14] Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 632—639.
- [15] Berentsen S, Sundic T. Red blood cell destruction in autoimmune hemolytic anemia: role of complement and potential new targets for therapy [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 363278.
- [16] Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies [J]. *Blood Rev*, 2008, 22: 17—31.
- [17] Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, et al. IgA red cell autoantibodies and autoimmune hemolysis [J]. *Transfusion*, 1997, 37: 175—181.
- [18] Randen U, Troen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma [J]. *Haematologica*, 2014, 99: 497—504.
- [19] Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients [J]. *Haematologica*, 2006, 91: 460—466.
- [20] Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias [J]. *Blood Rev*, 2008, 22: 1—15.
- [21] Shanbhag S, Spivak J. Paroxysmal cold hemoglobinuria [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 473—478.
- [22] Shapiro R, Chin-Yee I, Lam S. Eculizumab as a bridge to immunosuppressive therapy in severe cold agglutinin disease of anti-Pr specificity [J]. *Clin Case Rep*, 2015, 3: 942—944.
- [23] Roth A, Huttman A, Rother RP, et al. Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease [J]. *Blood*, 2009, 113: 3885—3886.
- [24] Shi J, Rose EL, Singh A, et al. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins [J]. *Blood*, 2014, 123: 4015—4022.
- [25] Wouters D, Stephan F, Strengers P, et al. C1-esterase inhibitor concentrate rescues erythrocytes from complement-mediated destruction in autoimmune hemolytic anemia [J]. *Blood*, 2013, 121: 1242—1244.
- [26] Kavanagh D, Raman S, Sheerin NS. Management of hemolytic uremic syndrome [J]. *F1000Prime Rep*, 2014, 6: 119.
- [27] Sperati CJ, Moliterno AR. Thrombotic microangiopathy: focus on atypical hemolytic uremic syndrome [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 541—559.
- [28] Turner N, Sartain S, Moake J. Ultralarge von Willebrand factor-induced platelet clumping and activation of the alternative complement pathway in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndromes [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 509—524.
- [29] Keir LS. Shiga toxin associated hemolytic uremic syndrome [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 525—539.
- [30] Chua JS, Baelde HJ, Zandbergen M, et al. Complement factor C4d is a common denominator in thrombotic microangiopathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26: 2239—2247.
- [31] Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5: 1844—1859.
- [32] Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68: 84—93.
- [33] Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 2169—2181.
- [34] Simmons DP, Savage WJ. Hemolysis from ABO incompatibility [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 429—443.
- [35] Risitano AM. Current and future pharmacologic complement inhibitors [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 561—582.

(收稿日期: 2016-07-21)



# ICSH 推荐遗传性红细胞膜病诊断 指南及相关方法学研究现状\*

## ICSH recommendations for diagnosis of hereditary red cell membrane disorders and research status of related methodology

李津婴<sup>1</sup> 钱宝华<sup>1</sup> 查占山<sup>1</sup> 蒋瑾瑾<sup>2</sup>

[关键词] 诊断;遗传性红细胞膜病

Key words diagnosis;hereditary red cell membrane disorders

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.003

[中图分类号] R556.6 [文献标志码] C



**专家简介:**李津婴,原第二军医大学附属长海医院血液科研究员,博士生导师,中华血液学分会红细胞疾病学组委员。现任长海医院输血科研究员。研究方向:红细胞疾病。专长:溶血性贫血鉴别诊断,重点:遗传性红细胞酶病和红细胞膜病。主编专著《溶血性疾病》,1988年筹建国内溶血性贫血红细胞酶病检测中心,2014年建立全军儿童溶血性贫血研究创新基地。

溶血性疾病是一大类病因多种多样、某些类型之间临床症状高度相似的异质性疾病。这类疾病的共同点是红细胞寿命缩短,溶血性贫血诊断就是根据红细胞破坏增多和红细胞代偿性增生等溶血指征,确定存在溶血并进一步查找致病原因。

溶血病因可分为遗传性和非遗传性,红细胞膜病、血红蛋白病和红细胞酶病是最常见的三大遗传病因。在欧洲和北美,红细胞膜病始终占据遗传性溶血病因第一<sup>[1]</sup>。笔者单位送检样本中单一病因导致溶血的膜病、血红蛋白病和酶病分别占比63%、22%和15%<sup>[2]</sup>,韩国报道分别为64.8%、19.9%和13.3%<sup>[3]</sup>。根据国内外已有的诊断指南和膜病通常伴有细胞形态学改变的提示,按理对膜病的诊断应是三大溶血遗传病因中相对较为容易解决的问题,但实际上从送检样本看,许多混杂因素常干扰诊断,例如使病情复杂化的合并症、继发病等,以及实验手段不完善造成的实验结果假阴性、假阳性,致使一些病患长期得不到确诊。本文介绍新近国际血液学标准化委员会(ICSH)推荐的

遗传性红细胞膜病诊断指南,简介红细胞膜蛋白的研究进展和膜病分类,综述国内外对提高膜病诊断方法敏感性和特异性的相关研究现状,探讨膜病鉴别诊断中应注意的问题。

### 1 与遗传性红细胞膜病相关的膜蛋白<sup>[1-5]</sup>

红细胞膜中脂、蛋白和糖分别约占40%、52%和8%,由于膜脂和膜糖在提取、检测方面难度大,相对而言,膜病的研究以膜蛋白病变较为深入,为理解膜病病理机制和膜病诊断提供较多实验依据。

#### 1.1 膜骨架蛋白

主要有血影蛋白(又称收缩蛋白,谱蛋白,spectrin)、锚蛋白(ankyrin,band 2.1)、肌动蛋白(actin,band 5)、4.1蛋白(band 4.1)、4.2蛋白(band 4.2)、P55等。骨架蛋白通过水平连接的主链三元复合物(spectrin-actin-4.1)形成膜骨架网络,是支撑红细胞形态的主体结构。

#### 1.2 内在蛋白(穿膜蛋白)

主要有带3蛋白(阴离子交换蛋白,band 3)、血型糖蛋白C(GPC)、碳酸酐酶、葡萄糖转运蛋白(GLUT1)、PIAZO1、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase、RhAG等。内在蛋白负责阴离子、阳离子、葡萄糖、O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>等物质的转运交换。膜骨架网络垂直连接内在蛋白,通过三元复合物band 3-2.1-4.2和GPC-P55-4.1R等附着在内侧膜表面。膜蛋白水平连接与垂直连

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:31070734、81570185、81400152);上海市科委基础研究重点项目(No:09JC1400100)

<sup>1</sup>全军儿童溶血性贫血研究创新基地 长海医院输血科(上海,200433)

<sup>2</sup>全军儿童溶血性贫血研究创新基地 长海医院儿科  
通信作者:李津婴,E-mail:jylahslc@smmu.edu.cn



接及胞内容质代谢共同使红细胞保持膜表面积/容积比在 1.5 左右,呈现红细胞特殊的圆盘状双面凹形态,并具有超高的变形能力,在通过细微血管后能恢复圆盘形态。

### 1.3 脂筏蛋白

主要有连接膜骨架的“脚手架”元件如 SPFH 家族 ( stomatin / prohibitin / flotillin / HflK )、MAGUK 蛋白家族 (MPP1)、钙调节的磷脂结合蛋白 (Synexin, sorcin, CaM) 及 GPI 锚联蛋白等。脂筏蛋白参与信号转导等生命活动。

## 2 遗传性红细胞膜病分类<sup>[1-2,5-6]</sup>

遗传性红细胞膜病以遗传性球形红细胞增多症 (HS)、遗传性椭圆形红细胞增多症 (HE) 和遗传性口形红细胞增多症 (HSt) 最为常见,分别代表了 3 种典型的膜病变机制,即垂直连接缺陷、水平连接缺陷和离子转运异常。

HS 是发病率最高的膜病,约 75% 为常染色体显性遗传,25% 为常染色体隐性遗传或新生突变。常见原因是膜垂直连接的三元复合物中的关键蛋白缺陷,膜组分缔结减弱而形成微泡脱落丢失,导致膜表面积/容积比下降,细胞呈小球形变化,变形力明显下降,易破损或被吞噬而溶血。常见缺陷膜蛋白有 spectrin、ankyrin、band 4.2 和 band 3。

HE 分为 3 种,一般所指 HE 为普通型 HE,病因为膜骨架水平连接缺陷,导致变形力减弱,通过微细血管后不能复原而形成椭圆形。国外报道为常染色体显性遗传,常见分子缺陷为  $\alpha$ -或  $\beta$ -spectrin 分子突变。我们报道 HE 个案为常染色体隐性遗传的 GPA 缺陷。第二种 HE 为遗传性热变性异形红细胞增多症 (HPP): 常染色体隐性遗传,以明显的小细胞及异形形态为特征,由  $\alpha$ -spectrin 突变、热稳定性下降所致。第三种为东南亚卵圆形红细胞增多症 (SAO): 常染色体显性遗传,纯合子致死,分子机制为 band 3 缺失突变后与 ankyrin 交联过紧而影响其横向及旋转运动,致使变形性下降。

HSt 为红细胞钾/钠渗漏性疾病,常染色体显性遗传。根据一价阳离子渗漏、水合状态、对温度敏感性的改变等特性将 HSt 分为 4 种,过度充水口形细胞增多症 (OHSt)、脱水口形细胞增多症 (DHSt, 又名遗传性干瘪细胞增多症, HX)、冷性充水细胞增多症 (CHC) 和家族性假性高血钾症 (FP)。已报道 band 3、stomatin、RhAG、MPP1 异常导致 OHSt; PIEZO1 突变致 DHSt; band 3、GLUT1、stomatin 与 CHC 相关; FP 与戈登综合征关联。

其他遗传性红细胞膜病: 涉及血型抗原 (糖链) 缺陷、膜脂和血脂代谢异常的因素也可导致溶血或形态学改变,如有口形改变的 Rh 缺乏综合征、家族性高密度脂蛋白缺乏症、植物固醇血症; 有棘形形

态的 McLeod 表型综合征、舞蹈病伴棘红细胞增多综合征、遗传性  $\beta$ -脂蛋白缺乏症; 靶形改变的家族性卵磷脂-胆固醇酰基转移酶缺乏症和高磷脂酰胆碱溶血性贫血。

## 3 遗传性红细胞膜病诊断

目前膜病试验主要是针对膜蛋白缺陷的设计,不同方法各有优点与局限性,应根据患者初诊指标提示和试验方法性价比进行选择,以缩短检查周期,尽早确诊。

### 3.1 溶血指征

遗传性红细胞膜病均以血管外溶血为主,贫血、黄疸和脾肿大三联征是常见体征,但有些类型 HSt、新生儿 HS 和轻型膜病脾大不明显。当患者发生溶血危象时,可并存血管内溶血,LDH 显著升高。常用溶血指征显示红细胞破坏增多 (细胞形态改变、间胆增高、红细胞计数下降、血浆游离血红蛋白增高、结合珠蛋白下降、尿胆原增高、血红蛋白尿、含铁血黄素尿、胆石症等) 和红细胞代偿性增生 (骨髓红系明显增生、网织红细胞增高、多染色性红细胞、髓外造血等)。患者病程、用药史、感染史、家族史等均需了解,以判断存在溶血与否、溶血场所并排查非遗传性溶血诱因。ICSH 指南要求所有做遗传膜病诊断试验的患者均应做抗人球蛋白试验 (DAT) 首先除外免疫性溶血<sup>[1,7]</sup>。

### 3.2 血常规参数提示

平均红细胞血红蛋白浓度 (MCHC)、平均红细胞体积 (MCV)、平均球形红细胞体积 (MSCV)、平均网织红细胞体积 (MRV)、网织红细胞 (Ret) 绝对值、未成熟网织红细胞 (IRF) 百分比、红细胞分布宽度 (RDW)、小红细胞 (MicroR) 和低色素红细胞 (Hypo-He) 等参数可提示膜病,诊断敏感性受新生红细胞数量、输血频次、叶酸缺乏等因素影响。

HS 血常规提示: MCHC 增高为 HS 诊断金标准之一,膜表面积/容积比下降的结果,尤其适用于新生儿鉴别 HS 溶血与 ABO 溶血<sup>[8]</sup>。MCV < 80 fl、MCHC > 354 g/L 和 RDW > 14%, 诊断 HS 的敏感性为 63%, 特异性为 100%。MCV-MSCV  $\geq 9.6$  fl 对 HS 诊断的敏感性为 100%, 特异性为 91%。典型 HS 的 Ret  $\times 10^9$  /L / IRF (%) 常 > 7.7, 轻型 HS 和无症状 HS 携带者常 > 19, 可用来鉴别 HS 与自身免疫性溶血 (AIHA)。HS 的 MRV 临界值为  $\leq 95.77$  fl, 特异性和敏感性分别为 86.8% 和 91.2%, 该指标在 AIHA 和 G6PD 缺乏症显著增高, 地中海贫血与正常对照无差异, 可以鉴别<sup>[9]</sup>。MicroR / Hypo-He 在重度 HS (Hb 低于 80 g/L)  $\geq 2.0$ , 轻至中度 HS (Hb 80~120 g/L)  $\geq 2.5$ , 对已切脾 HS 和未切脾 HS 的诊断敏感性分别为 84% 和 100%。

HE 血常规提示<sup>[1]</sup>: 普通型 HE 和 SAO 无明显

变化,但 HPP 有特征性的 MCV 降低,常低至 50~60 fl,并伴有大量异常形态红细胞。

HS<sub>t</sub> 血常规提示<sup>[1,6,10]</sup>:MCV 显著增高(120~140 fl)见于 OHS<sub>t</sub> 和 CHC2,伴巨红细胞形态;轻度增高(100~110 fl)见于 DHS<sub>t</sub>、CHC1 和 FP。MCHC 增高见于 DHS<sub>t</sub>。Ret 明显增高见于 OHS<sub>t</sub> 和 CHC2,常>10%,结合 MCV 变化,可提高预判。

### 3.3 红细胞形态学分析<sup>[1,7,11]</sup>

虽然有多种生化和分子生物学实验用于膜病诊断,但是红细胞形态学分析仍是最基础、有时是决定性的诊断指标。ICSH 将其列为红细胞膜病的首要诊断提示和金标准之一,制定了包括红细胞在内的各种血细胞异常形态的命名、异常程度分级,以便统一学术用语,在各实验室中获得可重复性的分析结果(详见 <http://www.morphology.mmu.ac.uk/>和 <http://www.icsch.org/>)。

HS 红细胞形态:小浓染细胞属于球形细胞范畴,HS 诊断金标准之一,浓染细胞增多(>4%)比球形红细胞增多更具有诊断意义。国内指南 HS 临界值定为球形红细胞>10%,ICSH 定为>5%。其他异形细胞:在未切脾的 band 3 缺陷 HS 更易见到蘑菇形红细胞;band 4.2 缺陷 HS 可见口形样球变细胞;合并缺失 spectrin/ankyrin 的 HS 易见不规则异形及棘状球形红细胞。需除外出现球形细胞的其他疾病:DHST、AIHA、ABO 溶血、婴儿固缩细胞增多症、不稳定血红蛋白病、II 型先天性红细胞生成不良性贫血(CDAII)、丙酮酸激酶缺乏症、寄生物感染、Gilbert's 综合征等。在有 HS 基础疾病的血管内装置(瓣膜、支架等)术后患者,可出现碎裂细胞,需排查微血管病性溶血。

HE 红细胞形态:普通形 HE 的椭圆形红细胞横径/长径之比小于 0.78,有些呈棒形或腊肠形,而伴有球样椭圆细胞则呈“肥胖”的卵圆形。HPP 血涂片易见红细胞碎片、极小(可≤3 μm)椭圆和球形及不规则异形细胞和“发芽”细胞。SAO 细胞呈两端弧度不等的卵圆勺形或口形凹陷,细胞径度带有横嵴。HE 诊断标准有争议,过去诊断标准普通型 HE 的椭圆形红细胞至少>25%,也有报道>15%可诊断 HE。2015 年 ICSH 膜病诊断指南认为椭圆红细胞 10%~100%都不能排除 HE。需要除外其他可出现椭圆红细胞的疾病:地中海贫血、巨幼细胞性贫血、缺铁性贫血、骨髓增生异常综合征和骨髓纤维化等,血型 Gerbich(Ge)和 Leach(Ge-2,-3,-4)也会出现椭圆形。

HS<sub>t</sub> 红细胞形态:正常人外周红细胞中口形细胞不超过 5%。OHS<sub>t</sub> 的口形红细胞明显增高,并可见巨红细胞。在 DHS<sub>t</sub>,口形细胞比例低,同时出现靶形、棘形和有血红蛋白浓染区的干瘪红细胞,湿片活体细胞观察可提高 DHS<sub>t</sub> 口形细胞检出率。

CHC 可合并出现口形与靶形。CHC2 和 DHS<sub>t</sub> 也有巨红细胞倾向。除外可出现口形、靶形红细胞的其他疾病:血红蛋白病、肝胆疾病、Rh 缺乏综合征、巨血小板减少症、酒精中毒、肿瘤、心血管疾病等。还应排除制片过程人为因素,如果血涂片上“口”形绝大部分方向一致,必须重新采样制片。

### 3.4 红细胞渗透脆性测定

膜表面积/容积比下降的红细胞膜病可出现阳性结果,即红细胞渗透脆性增高,包括 HS、OHS<sub>t</sub>、HPP 等。近期输血、缺乏叶酸等因素会明显降低实验敏感性。

盐水渗透脆性试验(OF):过去作为 HS 诊断金标的方法,对新鲜血样敏感性为 68%,对溶血代偿良好的 HS 敏感性仅为 30%,不能鉴别轻型 HS,对新生儿 HS 不敏感。孵育后 OF 测定可提高敏感性但特异性下降,血样抗凝剂种类对实验敏感性有影响<sup>[12]</sup>。

酸化甘油溶血试验(AGLT<sub>50</sub>)敏感性高于 OF,为 95%。阳性结果亦可见于 AIHA、严重的红细胞酶病、部分血透患者、部分孕妇等。

### 3.5 红细胞膜蛋白缺陷分析

伊红-马来酰亚胺结合试验(EMA BT)<sup>[1,3,13]</sup>:HS 诊断金标准之一,是目前特异性和敏感性最高的 HS 诊断方法。各家报道敏感度有差异(87%~96%),但特异性都是 98%。80%以上的 EMA 结合在 band 3 第一穿膜区 430 位赖氨酸的 ε-NH 基团上,其余结合在 Rh 血型蛋白、Rh 关联糖蛋白和 CD47 的巯基上。HS 因膜蛋白垂直连接异常、膜组分以微囊泡(包含 band 3 等膜蛋白)形式丢失,所以 HS 红细胞的 EMA 结合量(MCF,平均信道荧光读数)低于正常值。MCV 增高的红细胞其 MCF 呈现增高,比如 OHS<sub>t</sub>、DHS<sub>t</sub>,而血红蛋白病、免疫性溶血、红细胞酶病等的 MCF 没有明显变化,这是 EMA 优于 OF、AGLT 之处。但是,CDAII、SAO、HPP 和 DAT 阳性的 ABO 溶血也会出现 MCF 下降。如果细化分析 HPP 与 HS 的 MCF,将碎裂细胞群和非碎裂细胞群分别计算,HPP 完整细胞 MCF 无明显降低,而 HS 的两组细胞群测值均明显降低。虽然 EMA BT 作为新的金标准列入指南,但正常值界定仍有争议,从 MCF 下降 11%~17%均有报道。该试验对 ankyrin 突变的 HS 敏感性低。患者切脾后试验敏感性提高,故疑诊患者可在术后复查。由于便捷的 OF 和 AGLT<sub>50</sub>具有明确的标准值,仍是诊断 HS 和鉴别其他溶血性疾病的一线筛查试验,EMA 联合 AGLT<sub>50</sub>和(或)OF 可明显提高 HS 诊断敏感性。

红细胞膜蛋白电泳分析<sup>[1-2,13]</sup>:聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)检测主要膜蛋白相对含量变化。HS 常见 α-spectrin、β-spectrin、ankyrin、band

3、band 4. 2 缺乏,普通 HE 和 HPP 可见  $\alpha$ -spectrin、band 4. 1 等缺乏、GPA 电泳快迁移变化。OHSt 和 CHC 有 band 3、stomatatin 等缺乏。CD41 不归入膜病,但有球形改变,其 band 3 呈快迁移率变化,可与 HS 鉴别。由于某一种膜蛋白缺乏可导致与其相连接蛋白的继发缺乏,常见 ankyrin 或 band 3 基因突变继发 band 4. 2 缺乏、多种膜蛋白基因突变导致可 spectrin 继发缺乏,分析结果时应予以注意。高网红可掩盖 ankyrin 缺乏。用该法检测,约 10% 疑诊 HS 未见膜蛋白异常。

非变性凝胶电泳为针对 HE 尤其是 HPP 的试验,分析 spectrin 二聚体和四聚体的比值。普通型 HE 的 SpD/SpT 比高于正常值 3~5 倍,在 HPP 中该比值更高。

### 3.6 红细胞膜蛋白功能测定

渗透梯度激光衍射法(EKTA)<sup>[1,10,14]</sup>是对 HS 最有价值的诊断方法,国外已有 20 余年仪器研发和 10 余年的临床应用报道,国内临床尚未开展此项目。该法同时对红细胞变形能力、抗渗透能力、水合状态进行测定,监控在已知切变力的渗透梯度范围内红细胞变形过程中各项参数的变化,渗透梯度变形指数(DI<sub>max</sub>)反映与膜缺陷相关的细胞变形能力,Omin 反映膜表面积/体积之比,Hyper 反映细胞脱水程度。

HS:DHSt 的 DI<sub>max</sub> 正常、Omin 和 Hyper 左移,表明红细胞脱水,这是目前对 DHSt 的简单可信的筛查试验。有脱水表现的镰状细胞贫血也会出现 DI<sub>max</sub> 左移。OHSt 的 Omin 和 Hyper 则表现为右移。

HS:通常显示至少两种参数改变,DI<sub>max</sub> 下降、Omin 右移和(或)Hyper 下降(左移),其中 DI<sub>max</sub> 下降是持续稳定的变化参数。需注意,有些 AIHA 和 ABO 溶血也可出现类似 HS 的阳性指标。

HE:部分普通型 HE 患者的 DI<sub>max</sub> 呈现下降,Omin 和 Hyper 正常。HPP 可表现为 DI<sub>max</sub> 下降合并 Omin 左移。

在 DAT 阴性前提下,单独 EKTA 加形态学可以诊断 HE、HPP 和 SAO。EKTA 加 AGLT 可以鉴别 HS 和 HSSt。根据条件选用组合筛查试验以提高试验敏感性,如 OF/EMA、AGLT/EMA、EKTA/EMA。

### 3.7 膜蛋白基因突变分析

单基因突变分析<sup>[1]</sup>:即一代目的基因测序,常用 Singer 法。鉴定膜电泳阳性样本突变基因,可以分辨原发与继发膜缺陷。膜电泳阴性样本可以筛查出膜蛋白基因突变。与血红蛋白病基因突变有明确地域性和突变热点不同,膜蛋白基因突变是散在的、有些是新生突变,所以对膜蛋白基因逐一筛

查的工作量很大。可以根据形态提示选择性地分析,例如有蘑菇形红细胞的 HS 和 SAO、CHC、dRTA 进行 band 3 基因(SLC4A1)测序;DHSt 检查 PIEZO1;HE 分析 SPTA1 和 SPTB。

二代全基因组外显子测序(NGS):可解决单基因测序的局限性,费用/效益比及普适性优于其他新一代测序法。先用 NGS 筛出先证者可能的致病基因,再用费用较为低廉的测序法做家系验证以确诊。NGS 用于溶血疾病的报道逐年增加<sup>[15-16]</sup>,例如 1 例有球形形态但膜电泳和 EMA 未见异常的溶血患者,NGS 揭示其为 SPTA1 有两处位点双杂合突变合并 SLC4A1 杂合突变的 HS。ICSH 推荐 NGS 仅用于疑难病例、隐性遗传的膜病<sup>[1]</sup>,毕竟相较于其他膜病试验,NGS 费用仍超高,且有局限性,如无法检出远端内含子突变、调控元件突变和大片段缺失等变异。为减少费用和数据分析量、缩短检测周期、使分析结果与生物学表型符合率提高,根据特定疾病制定的基因包(基因模板,基因富集芯片)靶向测序更有优势,如针对贫血、针对黄疸的靶向基因模板,更适合溶血疾病分析。但是标准基因模板仍会漏诊未知因突变或罕见突变。NGS 质控在欧美有详细章程<sup>[17-18]</sup>,国内欠缺商业化测试管理,影响结果可信度。

## 4 遗传性红细胞膜病鉴别诊断注意事项

### 4.1 溶血合并症

双重病因可能干扰诊断,如 HS 合并地中海贫血、铁缺乏、PNH 时,由于细胞容积减少抵消了 HS 膜表面积下降的变化,降低膜病试验敏感性<sup>[2]</sup>。膜病指标阳性合并红细胞酶病时,应进行家系分析,鉴别原发与继发膜缺陷。膜病合并体质性黄疸可增加核黄疸、胆石症、铁过载、再障危象的风险,如果膜病指标轻微改变而总胆红素明显增高,应行相应排查试验<sup>[2,15]</sup>。

### 4.2 患者营养状态

溶血患者易缺乏叶酸,使红细胞体积增大,明显降低渗透脆性试验敏感性。严重缺乏叶酸和维生素 B12 也会使白细胞和血小板下降,并且由于无效造红使 LDH 升高、黄疸加重<sup>[7]</sup>。

### 4.3 婴儿期溶血

婴儿溶血表现差异极大,缺乏典型形态学表现,如 1/3 新生儿 HS 无明显球形变化,OF 阳性率仅 20%。这是婴儿期红细胞代谢特点所决定,不仅酶活力明显低于成人,而且细胞体积明显增大,血常规各参数变动很大。8 000 余份出生至 90 天龄婴儿的血常规参数给出婴儿期参数-年龄变动曲线图,有助于提供诸如溶血、缺铁、隐匿性出血等血液疾病的诊断线索<sup>[19]</sup>。内源性一氧化碳分析对新生儿溶血病有早期诊断价值,呼气末一氧化碳(ET-CO) $>2.0$  ppm 可以确定存在新生儿溶血(正常值

<1.7 ppm)<sup>[8]</sup>。膜病疑诊婴儿应在其周岁后复查。

#### 4.4 溶血危象期

广义指慢性溶血性疾病基础上发生的危及生命的急性溶血,狭义包括急性溶血危象、再障危象、巨幼细胞危象、血扣抑危象和血管栓塞危象。对膜病而言,药物、感染诱发的溶血危象和 VB19 诱发的再障危象报道较多,已有多位学者提醒注意危象期和恢复期的溶血表现差异,尤其是类似骨髓增生异常综合征样的病态造血变化,对此应了解患者病史、病程、家族史,鉴别诊断膜病血管外溶血、危象期血管内溶血、一过性再障、MDS 表现,避免误诊<sup>[20]</sup>。

#### 参考文献

- [1] King MJ, Garçon L, Hoyer JD, et al. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders[J]. *Int J Lab Hematol*, 2015, 37:304–325.
- [2] 李津婴, 顾海慧, 郑素娟, 等. 溶血病因系统分析在遗传性溶血性贫血诊断和鉴别诊断中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(6):394–398.
- [3] Jung HL. A new paradigm in the diagnosis of hereditary hemolytic anemia[J]. *Blood Res*, 2013, 48:237–239.
- [4] Sikorski AF, Podkalicka J, Jones W, et al. Membrane rafts in the erythrocyte membrane; a novel role of MPP1p55[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 842:61–78.
- [5] Joshi P, Aggarwal A, Jamwal M, et al. A comparative evaluation of Eosin-5'-maleimide flow cytometry reveals a high diagnostic efficacy for hereditary spherocytosis[J]. *Int J Lab Hematol*, 2016, 38:520–526.
- [6] Reithmeier RA, Casey JR, Kalli AC, et al. Band 3, the human red cell chloride/bicarbonate anion exchanger (AE1, SLC4A1), in a structural context[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1858:1507–1532.
- [7] Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia [J]. *Dis Markers*, 2015, 2015:635–670.
- [8] Christensen RD, Yaish HM. Hemolytic disorders causing severe neonatal hyperbilirubinemia[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42:515–527.
- [9] Xu Y, Yang W, Liao L, et al. Mean reticulocyte volume: a specific parameter to screen for hereditary spherocytosis[J]. *Eur J Haematol*, 2016, 96:170–174.
- [10] Rapetti-Mauss R, Lacoste C, Picard V, et al. A mutation in the Gardos channel is associated with hereditary xerocytosis[J]. *Blood*, 2015, 126:1273–1280.
- [11] Palmer L, Briggs C, McFadden S, et al. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features[J]. *Int J Lab Hematol*, 2015, 37:287–303.
- [12] Makhro A, Huisjes R, Verhagen LP, et al. Red cell properties after different modes of blood transportation[J]. *Front Physiol*, 2016, 7:288.
- [13] Andres O, Eber S, Speer CP. Early postnatal diagnosis of hereditary spherocytosis by combining light microscopy, acidified glycerol lysis test and eosin-5'-maleimide binding assay[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94:1959–1964.
- [14] Da Costa L, Suner L, Galimand J, et al. Diagnostic tool for red blood cell membrane disorders; assessment of a new generation ektacytometer [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2016, 56:9–22.
- [15] Agarwal AM, Nussenzweig RH, Reading NS, et al. Clinical utility of next-generation sequencing in the diagnosis of hereditary haemolytic anaemias [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174:806–814.
- [16] Bijleveld R, de Kok J, van der Zwaag B, et al. Solving a cold case of haemolysis; back to the basics [J]. *Neth J Med*, 2015, 73:86–89.
- [17] Lapin V, Mighion LC, da Silva CP, et al. Regulating whole exome sequencing as a diagnostic test [J]. *Hum Genet*, 2016, 135:655–673.
- [18] Matthijs G, Souche E, Alders M, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing [J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24:1515.
- [19] Christensen RD, Henry E, Bennett ST, et al. Reference intervals for reticulocyte parameters of infants during their first 90 days after birth [J]. *J Perinatol*, 2016, 36:61–66.
- [20] Paessler M, Hartung H. Dehydrated hereditary stomatocytosis masquerading as MDS [J]. *Blood*, 2015, 125:1841.

(收稿日期:2016-09-29)

# 获得性重型再生障碍性贫血治疗方案的优化选择 ——没有配型相合同胞供者的年轻患者 应该接受替代供者的移植

## Optimized choice of treatment regimen for acquired aplastic anemia --stem-cell transplantation from an alternative donor should be used in patients who lack an identical sibling donor

许兰平<sup>1</sup>

[关键词] 贫血,重症再生障碍性;异基因造血干细胞移植;单倍体相合

Key words severe aplastic anemia;allogeneic hemopoietic stem cell transplantation;haploidentical

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.004

[中图分类号] R556.5 [文献标志码] C



**专家简介:**许兰平,教授,博士生导师,北京大学血液病研究所北京大学人民医院血液科副主任。中华医学会血液学分会干细胞应用学组成员、中国医师协会血液学分会委员、海峡两岸医药卫生交流协会理事/血液学专委会总干事长。一直从事造血干细胞移植治疗血液病的临床和临床研究工作,在移植供者选择和适应证处理上具有丰富经验,在免疫功能低下感染和再生障碍性贫血造血干细胞移植方面做了很多工作。作为团队的骨干成员,所在团队曾获得国家科技奖励二等奖、中华医学科技奖二等奖、高等学校研究优秀成果奖科学技术进步奖一等奖、中国抗癌协会科技奖二等奖等,承担国家自然科学基金项目2项,发表或者参与发表核心期刊或SCI论文200余篇,参加编写教材或专著10余次。

重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)是由化学物质、生物因素、放射因素或其他不明原因引起的一类严重的骨髓造血功能衰竭,以贫血、出血、感染及全血细胞减少为特征的疾病。SAA按病因分为获得性及遗传性,半数以上的获得性为特发性,继发性包括化学因素(如苯等)、药物(如氯霉素等)、放射线、病毒(如EB病毒、肝炎病毒、微小病毒、艾滋病病毒等)、细菌(结核杆菌等)、妊娠及结缔组织病等。遗传性包括Fanconi贫血、Diamond-Blackfan贫血等。SAA诊断标准:①临床表现发病急,进行性贫血,常伴严重感染、出血;②血常规具备以下3项中2项:网织红细胞绝对值 $<0.015 \times 10^{12}/L$ ,中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ ,血小板 $<20 \times 10^9/L$ ;③骨髓像多部位增生减低,骨髓小粒非造血细胞及脂肪细胞增多。

获得性SAA的主要治疗手段包括两类:造血干细胞移植(HSCT)和以抗淋巴细胞球蛋白

(ATG)为主的免疫抑制剂治疗(IST)<sup>[1-3]</sup>。相较IST,HSCT突出的优势包括:造血重建快,造血重建完全,复发率低,克隆转化风险低,治疗周期短,对极重症AA(VSAA)和SAA同样有效。而HSCT同样存在缺点,譬如植入失败,移植相关死亡,移植抗宿主病(GVHD)等。目前对于年轻患者HLA匹配同胞供者异基因HSCT(MSD HSCT)的疗效优于IST,将MSD HSCT推荐为SAA的一线治疗方案,在没有同胞相合供者时,如何选择才是最优方案一直存在争议。

随着移植技术的进步,移植的疗效改善,替代供者移植在指南中的地位明显提高。英国血液学标准委员会(BCSH)发布的2009版《AA诊断治疗指南》<sup>[1]</sup>,对于年龄 $<40$ 岁且满足同胞全相合的患者,其一线治疗推荐HSCT。如果无配型相合同胞供者,在应用ATG+CSA治疗4个月的患者,若无效则将非血缘关系供者(MUD)骨髓移植作为二线治疗推荐。而对于另一部分无MUD的患者行二次ATG+CSA后4个月再评估,仍无效

<sup>1</sup>北京大学人民医院血液病研究所(北京,100044)  
通信作者:许兰平,E-mail:lpXu\_0415@sina.com

则将配型不合亲缘供者或脐带血 HSCT 作为三线治疗推荐。而 BCSH 2015 版的指南则进一步将年龄细化<sup>[2]</sup>, ≤35 岁及 35~50 岁患者均将配型相合的同胞 HSCT 作为一线首选, 其中对于儿童患者如果没有配型相合的同胞供者, 推荐非亲缘供者 (URD) HSCT 为一治疗线方案。而对于 >50 岁的患者, 在 ATG+CSA 治疗 3~6 个月后仍无效者, 则将配型相合的 URD HSCT 作为二线治疗的首选。对于难治或复发的 SAA 患者, 如无配型相合的同胞供者, 可行替代供者 (AD) HSCT, 而对于无匹配供者并经二次 IST 治疗的患者, 推荐 AD HSCT。

当一线 IST 治疗效果不佳时, 移植的疗效明显优于再次 IST, 应该首选替代供者移植; 儿童患者可以把 URD 移植作为一线选择, 年轻患者如果有配型相合的 URD 也应该尽早移植。2008 年, 日本学者 Kosaka 等<sup>[4]</sup>报道了一项前瞻性多中心研究结果, 对年龄 <18 岁的儿童 SAA/VSAA (SAA 86 例, VSAA 119 例) 均给予了初始的 IST (ATG+CSA) 治疗, 其中 60 例在 IST 治疗 6 个月后无效并接受二线治疗。60 例患儿中 21 例因没有合适供者接受二次 IST, 其中 3 例因 ATG 过敏反应退出; 6 个月后, 剩余 18 例中仅 2 例出现三系应答 (11%)。另外有 31 例接受 SCT, 5 年造血重建存活率 (FFS) 显示 SCT 组达 89.3%, IST 组仅为 9.5%,  $P=0.001$ 。这项研究提示初始 IST 治疗无效的患者, 接受替代供者移植的 FFS 明显优于二次 IST。在欧洲, 2012 年 Samarasinghe 等<sup>[5]</sup>进行了一项儿童 MUD HSCT 治疗 IST 无效的 SAA 疗效的多中心回顾性研究, 43 例儿童以免抗 ATG (rATG) 作为一线治疗, 其 5 年 FFS 为 13.3%; 另一组为 44 例接受移植的儿童, 其中 40 例为初始 IST 治疗失败者, 其 5 年 FFS 达 95.0%。该研究提示在儿童患者, MUD HSCT 用于首次 IST 治疗失败的患者疗效超出了一线 IST 的效果, 所以作为一线治疗是合理的。2015 年, EBMT 儿童疾病工作组对一线采取 URD 和 MRD HSCT 两种方式治疗的获得性儿童 SAA 患者进行历史对照分析, 两者的 2 年总生存率 (OS) 及 2 年无事件生存率 (EFS) 相似, 而 2 年 EFS 结果也明显优于一线 IST 患者, 而二线 URD 明显降低<sup>[6]</sup>。这一结论表明替代供者移植时机应该提前。2016 年, Devillier 等<sup>[7]</sup>通过对 2000—2012 年法国 BMT 和细胞治疗学会和 EBMT SAA 工作组收集的连续 139 例接受一线 URD HSCT 治疗的 SAA 患者进行多因素分析, 得出年龄 >30 岁, 诊断与移植时间间隔 >12 个月, 9/10 不匹配的无关供者是降低总体存活率的 3 个独立危险因素, 并按此 3 项区分低危组 (0~1 个危险因素) 和高危组 (2~3 个危险因素), 而高危

患者预后差。这一分层标准被 EBMT 通过 296 例患者得到验证。该研究支持年轻患者如果有配型相合的非血缘供者, 应该尽早移植。

配型相合的同胞移植为标准的异基因移植方式, 替代移植的疗效不比同胞移植的疗效差。2013 年, Chen 等<sup>[8]</sup>对亚太地区医疗机构在 2000—2011 年接受 HSCT 的 SAA 儿童做了一项回顾性研究, 53 例选择 MSD, 而另外 74 例选择 AD, 中位随访 45.5 个月, 与 MSD 组相比, AD 组的急性移植物抗宿主病 (aGVHD) 发生率更高 (14.3% : 32.8%,  $P=0.029$ ), 但在 II~IV 度 aGVHD, 慢性移植物抗宿主病 (cGVHD), 5 年 OS 方面, 两组相似。

近几年单倍体移植治疗 SAA 的方案获得了显著进步。2013 年, Im 等<sup>[9]</sup>对 12 例 SAA 患者行单倍体移植, 半数患者给予 FLU+CY+ATG 预处理方案, 另一半给予 FLU+CY+ATG+TBI 预处理方案, 输注经 CD3 阴性分选去除 T 淋巴细胞 (部分患者同时采用抗 CD20 单抗去除 B 细胞) 的外周造血干细胞, 结果显示 3 例发生移植排斥接受了二次移植, 1 年 OS 为 100%。尽管最终效果很好, 但病例数有限, 原发植入失败率仍高, 而且程序复杂费用高。近年来我国单倍体移植治疗 SAA 的探索取得了显著进展。中国骨髓移植登记处登记的数据显示, AA 患者接受 HSCT 的患者数量呈逐年增加趋势, 2015 全年共登记 AA 患者移植 569 例, 其中替代供者占 68.7%, 在替代供者中单倍体供者移植占 68.5%, 突显了单倍体移植在 SAA 患者治疗中的重要地位。2012 年北大血研所报道了 19 例患者的资料<sup>[10]</sup>, 对 ATG 联合 CSP 或 CSP 联合雄激素治疗无效且多次输血治疗的 SAA 患者, 预处理给予 BU/CY+ATG 方案, 采用 G-CSF 动员的未去除移植物 T 淋巴细胞的骨髓及外周造血干细胞回输, 结果显示 II~IV 度 aGVHD 发生率为 42.1%, cGVHD 发生率为 56.2%, 3 年 OS 为 64.6%。通过 11 家移植单位进行前瞻性的观察验证了此方案的稳定性和可行性。除上述单位外, 国内多家机构进行的 SAA 单倍体移植工作也取得可喜的成果<sup>[11-13]</sup>。

单倍体移植治疗 SAA 的疗效与其他供者来源的移植相比如何? 一项回顾性分析对 63 例接受不同方式异基因 HSCT 治疗的 SAA 患者进行了预后比较<sup>[13]</sup>, 收集 2008-05-08—2013-12-13 共 63 例 SAA 患者, 其中 53 例 MSD、HID 和 URD 患者全部造血重建, 白细胞 (WBC) 和血小板 (BPC) 植入时间差异无统计学意义, 但脐带血移植患者的 WBC/BPC 植入时间分别为 19 (18~29) d 及 32 (24~70) d, 明显长于其他移植方式 (均  $P<0.01$ ); WBC/BPC 植入率均为 42.0%, 明显低于其他移植方式 (均  $P<0.01$ )。4 例脐带血 HSCT 造



血重建失败自恢复,而 4 种方式的 5 年 OS 分别为 70.0%、81.0%、88.9% 和 77.8%,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),研究表明亲缘半相合移植、非亲缘 HSCT 及脐带血 HSCT 疗效与 MSD HSCT 相当,进一步肯定了单倍体移植的疗效。笔者所在单位牵头进行了一项由 11 个移植中心参加的前瞻性观察<sup>[14]</sup>,旨在证实单倍体移植治疗在 SAA 患者挽救治疗中的可行性。在 2012-06—2015-10 期间 101 例接受单倍体移植的患者在移植前均对既往 IST 失败,而且输血依赖。所有生存超过 28 d 的患者均接成功植入,粒细胞植活中位时间 12(9~25) d, BPC 植活中位时间 15(7~101) d, 累计 BPC 植活率 94.1%。中位随访时间 18.3(3.0~43.6) 个月,与 48 例接受全相合移植的患者相比,单倍体移植 II~IV 度 aGVHD 累积发生率高(33.7% : 4.7%,  $P<0.001$ ), 1 年内 cGVHD 发生率更高(22.4% : 6.6%,  $P=0.014$ ), 但 III~IV 度 aGVHD(7.9% : 2.1%,  $P=0.157$ ), 3 年 OS(89.0% : 91.0%,  $P=0.555$ ) 和 FFS(86.8% : 80.8%,  $P=0.659$ ) 均相似。多因素分析显示,两类移植方式在植活率及生存率方面无显著差异。总之,单倍体移植在 SAA 治疗方面取得了颇佳的疗效。笔者所在单位报道儿童 SAA 患者单倍体移植的结果<sup>[15]</sup>, 52 例患儿, 51 例植活, 3 例出现继发性植入不良, II~IV 度 aGVHD 发生率 39.2%, cGVHD 发生率 34.2%, 3 年 OS 和 FFS 分别为 84.5% 和 82.7%。移植作为一线和二线应用没有出现统计学差异。一项基于登记的多中心研究表明<sup>[16]</sup>, 89 例单倍体移植与同期 69 例同胞相合移植比较, GVHD 发生率在前者较高(aGVHD II~IV 度, 30.3% : 1.5%,  $P<0.001$ ; III~IV 度, 10.1% : 1.5%,  $P=0.026$ ; 1 年 cGVHD 30.6% : 4.4%,  $P<0.001$ ), 而 28 d 粒细胞植入率分别为 97.75% 和 97.10%, 广泛 cGVHD 分别为 3.4% 和 0, 3 年 OS 分别为 86.1% 和 91.3%, 3 年 FFS 分别为 85.0% 和 89.8%, 均差异无统计学意义。

中国异基因 HSCT 治疗血液系统疾病专家共识建议获得性 SAA/VSA<sup>[17]</sup>, 年龄 < 50 岁患者首选同胞相合供者移植, 儿童患者可以应用配型相合的 URD, 在有经验的单位甚至可以应用单倍体移植; ATG/CSA 治疗失败的患者推荐移植, 包括单倍体相合供者移植; 50~60 岁患者 ATG/CSA 治疗 6 个月无效的患者推荐同胞相合供者移植及非血缘供者移植。

综上所述, 异基因 HSCT 治疗 SAA, 在造血重建速度和长期 FFS 上均具有明显优势, 替代供者的移植获得了与配型相合移植相似的疗效, 故 SAA 患者一旦诊断应积极寻找供者, 当没有同胞相合的供者时可以选择替代供者移植, 而作为替代

供者, 单倍体供者在时效性和再次可得性上具有明显优势。

#### 参考文献

- [1] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147: 43-70.
- [2] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172: 187-207.
- [3] Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP) [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2015, 55: 40-47.
- [4] Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia [J]. *Blood*, 2008, 111: 1054-1059.
- [5] Samarasinghe S, Steward C, Hiwarkar P, et al. Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in paediatric aplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy: a United Kingdom multicentre retrospective experience [J]. *Br J Haematol*, 2012, 157: 339-346.
- [6] Dufour C, Veys P, Carraro E, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171: 585-594.
- [7] Devillier R, Dalle JH, Kulasekararaj A, et al. Unrelated alternative donor transplantation for severe acquired aplastic anemia: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies and the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party [J]. *Haematologica*, 2016, 101: 884-890.
- [8] Chen J, Lee V, Luo CJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for children with acquired severe aplastic anaemia: a retrospective study by the Viva-Asia Blood and Marrow Transplantation Group [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162: 383-391.
- [9] Im HJ, Koh KN, Choi ES, et al. Excellent outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19: 754-759.
- [10] Xu LP, Liu KY, Liu DH, et al. A novel protocol for haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired

## 免疫抑制治疗再生障碍性贫血的选择

## The choice of immunosuppressive therapy in the treatment of aplastic anemia

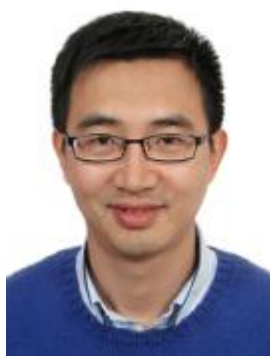
何广胜<sup>1</sup>

[关键词] 贫血,再生障碍性;免疫抑制治疗;异基因骨髓/造血干细胞移植

Key words aplastic anemia; immunosuppressive therapy; hematopoietic stem cell transplantation

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.005

[中图分类号] R556.5 [文献标志码] C



**专家简介:**何广胜,主任医师,硕士生导师。1995年毕业于中南大学湘雅医学院,同年工作于中国医学科学院血液病医院。2003年中国协和医科大学毕业,获医学博士学位,人才引进至苏州大学附属第一医院工作。2012年赴英国 St James' 医院做访问学者,学习血液临床协作管理及T细胞与造血功能衰竭关系的研究。2013年作为造血功能衰竭症首席专家引进至江苏省人民医院南京医科大学第一附属医院工作,任科室行政副主任。任第七、八届中华血液学会贫血学组委员兼学术秘书。中国研究型医院协会生物治疗专业委员会常委,江苏省血液免疫专业委员会副主任委员。《中国实用内科杂志》常务编委。参与编写了《再生障碍性贫血专家共识》、《骨髓增生异常综合征专家共识》、《阵发性睡眠性血红蛋白尿症专家共识》、《戈谢氏病专家共识》、《自身免疫性溶血性贫血专家共识》。

免疫抑制治疗(immunosuppressive therapy, IST)和异基因骨髓/造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗再生障碍性贫血(再障),尤其是重型再障(severe aplastic anemia, SAA)的主要手段<sup>[1]</sup>,但到具体再障患者具体选择,却仍有困难。本文拟就再障的IST选择相关因素展开讨论,以期优化IST,提高疗效。

### 1 方案选择之前

首先明确:IST和HSCT的区别所在,IST在于及早截断或控制异常免疫,在保留足够残存造血功能时,使自身造血恢复;HSCT是去除自身造血和抑制自身免疫功能,以异体细胞重建造血和免疫系统<sup>[2]</sup>。IST的关键之处在于异常免疫和残留造血功能;而HSCT在于植入和排斥反应。

其次明确:再障,尤其SAA,或者输血依赖、感染易发、病程迁延的非重型再障(non-SAA, NSAA)是应该选择强化IST或者HSCT治疗<sup>[1,3]</sup>。至于具体选择何种方案,需要考虑诸多因素。实际上,选择IST或HSCT存在困难病例,基本也有着各方案不利因素,即患者并不是按照已有指南、共识或者预后相关参数去得病的。

第三:应该强调,所有使用IST的各型再障患者均应及早行HLA配型,以便治疗失败及时寻找

到合适供体<sup>[1]</sup>。

### 2 再障诊断分型

再障诊断分型依据Cammita及Bacigluo标准均以形态学为基础,有助于治疗方案选择。分型依然是SAA、非重型和超重型<sup>[1]</sup>。SAA满足标准:骨髓增生度 $<25\%$ (或增生度在 $25\% \sim 50\%$ ,但残留造血细胞 $<30\%$ ),并满足以下条件中2个:①中性粒细胞绝对值 $<0.5 \times 10^9/L$ ;②血小板 $<20 \times 10^9/L$ ;③网织红细胞 $<20 \times 10^9/L$ 。超重型再障(very severe AA, VSAA)者中性粒细胞绝对值 $<0.2 \times 10^9/L$ ,NSAA符合再障标准,但指数未达到重型和超重型。之前有黄疸肝炎史者要考虑肝炎相关性再障。

近些年来,提出了输血依赖型NSAA(transfusion dependent NSAA, TD-NSAA)和爆发型再障(fulminant AA, FAA),前者指符合SAA血常规指标中1项的NSAA,而FAA指IST治疗前后2周时间中性粒细胞绝对值为0的病例<sup>[1,4]</sup>。TD-NSAA病情重于NSAA,但未达SAA,可以首选IST,不急于行HSCT。我们的资料显示TD-NSAA约70%进展为SAA,而单用CsA治疗TD-NSAA有效率为40%,而ATG联合CsA约70%。FAA对IST效果不如SAA和VSAA(40.0% : 63.6% : 63.7%,  $P = 0.027$ ),应该先选择HSCT<sup>[4]</sup>。

<sup>1</sup>江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)血液科(南京,210029)  
通信作者:何广胜, E-mail: heguangsheng@medmail.com.cn



50%的再障存有 PNH 克隆, 中小 PNH 克隆(克隆规模 < 50%) 不影响 SAA 的 IST 疗效, 但是克隆比例超过 50% 者由于溶血发作, IST 效果不会好, 且即使使用抗补体抗体治疗也只控制溶血, 不能改善造血功能衰竭, 因此伴 PNH 大克隆的 SAA 患者应该选择 HSCT<sup>[1]</sup>。

再障端粒长度缩短者 IST 后易复发 (HR = 6.25, P = 0.01), 克隆演变率高 (HR = 3.45, P = 0.01), 生存率低 (HR = 2.86, P = 0.005)<sup>[5]</sup>。可能应该单列出, 首选行 HSCT。

免疫相关性血细胞减少症是抗造血细胞自身抗体所致的造血功能衰竭症, 对 ATG 的疗效不佳, 而 rituximab 获得了缓解<sup>[6]</sup>。

### 3 年龄

SAA 和 VSAA 如何选择 IST 和 HSCT, 年龄非常重要, 但是依然不明确。纵观英国所做的再障治疗指南<sup>[1,7-8]</sup>, 每一版的年龄都在变化: 年轻, 有同胞供体首选 HSCT; 年纪大, 无同胞供体, 首选 IST。前两版简单以 40 岁为界, 40 岁以下选择同胞供体 HSCT, 无同胞供体则在 IST 失败后行无关供体 HSCT。但 2016 版做出了改变。首先, 首选移植年龄 < 35 岁, 似乎较前要严, 但是又放出了 35~50 岁范围的 IST 和 HSCT 皆可选, 放宽了 HSCT 和 IST 的年龄限制; 在 < 16 岁的儿童若无同胞相合供体, 可以选 IST 或无关供体的 HSCT, 这是较前两版对年龄限制的放宽<sup>[1]</sup>。这其实是近年来大量移植登记数据和临床试验能够逐渐明确出年轻的具体年龄对 HSCT 结果的影响, 所以能够写出数值。年龄 > 50 岁, 移植相关并发症高, 故 IST 首选。新版英国再障指南划出 35~50 岁范围的 IST 和 HSCT 皆可选, 也显示出考虑到一些具体情况, 体现了灵活性和实际可操作性。

### 4 IST 应用中关注事项

选择 IST 治疗再障, 患者残留造血功能多少无法选, 但免疫抑制强度是否足够和恰当, 尤为重要。比如, 从 CsA 角度看, 足够浓度(谷浓度 150~250 ng/μl) 是必要的<sup>[9]</sup>, 但一味增强免疫抑制, 可能引发感染并不能有较好结果。欧洲骨髓移植工作组(EBMT)的 SAA 工作组比较兔和马 ATG, 发现兔 ATG 免疫抑制深, 兔 ATG 组 1/3 患者发生了致命性感染, 显著高于马 ATG 组<sup>[10]</sup>。国内兔 ATG 可用剂量范围 2.5~5.0 mg/(kg·d), 具体剂量选择需要斟酌。

在 ATG + CsA 基础上联合第三个免疫抑制剂, 如霉酚酸酯<sup>[11]</sup>、西罗莫司<sup>[12]</sup> 亦未取得疗效的提高。Alemtuzumab 是 CD52 单抗, 免疫抑制作用也强于马 ATG, 在随机对照试验中, 初治 SAA 疗效仅有 19%, 被提前关闭<sup>[13]</sup>。

口服 CsA 长期维持, 缓慢减量已是共识, 免疫

调节和免疫稳态的获得和重建是需要时间的。根据造血干细胞移植经验, 一般免疫功能重建需要 12 个月, 再障是免疫功能亢进的疾病, ATG 清除 T 细胞后, CsA 持续免疫抑制/调节, 达到免疫稳态, 应该不少于这样的时间。IST 最好在 12 个月以后考虑 CsA 逐渐减量<sup>[2-3]</sup>。

那么减量中依据的指标是什么? 目前没有一致意见, 只有逐渐减量这样的经验, 故现有减量方法并不可靠。应该评价造血功能、免疫指标和相关基因表达等, 减停免疫抑制剂<sup>[2]</sup>。

### 5 IST 与 HSCT 优势

还是以英国新版再障指南讨论, 在 35~50 岁之间可以选择同胞 HSCT 或 IST, 那么如何选? 以下情况可能对 IST 效果好: 淋巴细胞绝对值高, 小 PNH 克隆提示存在免疫异常; 网织红细胞、中性粒细胞绝对值高提示残留造血功能尚好, 感染风险小; 年纪轻, 造血系统储备功能较好; trisomy 8 或 del(13q) 对 ATG 反应性较好<sup>[1-2]</sup>。总体而言, IST 1 个疗程疗效在 70% 左右, 5 年生存率: 年龄 < 20 岁 100%, 20~40 岁 92%, 40~60 岁 71%, 60 岁以上 56%<sup>[1]</sup>。

另外, 到实际临床工作, IST 较 HSCT 有以下优势: ① HSCT 需要寻找合适供体: HLA 配型(还涉及到供体的血型、性别、年龄选择)及 HLA 抗体(尤其半相合和脐血干细胞选择时<sup>[1]</sup>), 时间要 1~2 周。若患者白细胞数太低, 可能抽骨髓都不足以满足 HLA 配型需要。供体相合后, 需体检, 签捐献协议。时间又是 1~2 周, 甚至更长。供体捐献干细胞需安排生活、工作/学习, 又需要时间, 对于 SAA、VSAA 甚至 FAA 的急重症情况, HSCT 启动的时间偏慢。② HSCT 后的急性移植物抗宿主病(aGVHD)和慢性移植物抗宿主病(cGVHD)。再障是良性血液病, 由免疫功能亢进所致。恶性血液病需要 GVHD, 引发 GVT 效应, 以拮抗残留肿瘤细胞。而对于再障, 只增加机体的免疫损伤。EBMT 比较 2005—2009 年 1448 例 HSCT 治疗 SAA(同胞供体 940 例, 无关供体 508 例), 无关供体和同胞供体的 II~IV 度 aGVHD 分别为 25% vs. 13%, cGVHD 分别为 26% vs. 14%<sup>[14]</sup>。而 IST 是没有 GVHD 的。③ 治疗选择的其他方面。再障治疗无论 IST 还是 HSCT, 均是长期过程, 还需要考虑治疗便捷和依从性。治疗中心空间距离远近, 学科经验是擅于 IST 还是 HSCT, 血液制品供应、经费保证, 患者及家属心理期望值等因素, 看似非专业内容, 但往往影响甚至决定了最终治疗结果。

### 参考文献

[1] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia

- mia[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172, 187–207.
- [2] 何广胜. 再生障碍性贫血: 免疫抑制治疗存在的问题及对策[J]. *临床血液学杂志*, 2014, 27(3): 195–198.
- [3] 中华医学会血液学分会红细胞疾病组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(11): 790–792.
- [4] Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, et al. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93: 747–752.
- [5] Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, et al. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia [J]. *JAMA*, 2010, 304: 1358–1364.
- [6] Takamatsu H, Yagasaki H, Takahashi Y, et al. Aplastic anemia successfully treated with rituximab; the possible role of aplastic anemia-associated antibody as a marker for response[J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86: 541–545.
- [7] Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2003, 123: 782–801.
- [8] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147: 43–70.
- [9] Dufour C, Svahn J, Bacigalupo A, et al. Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48: 174–177.
- [10] Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party [J]. *Blood*, 2012, 119: 5391–5396.
- [11] Scheinberg P, Nunez O, Wu C, et al. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression; anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil [J]. *Br J Haematol*, 2006, 133: 606–611.
- [12] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study [J]. *Haematologica*, 2009, 94: 348–354.
- [13] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia [J]. *Blood*, 2012, 119: 345–354.
- [14] Bacigalupo A, Socié G, Hamladji RM, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia; an EBMT analysis [J]. *Haematologica*, 2015, 100: 696–702.
- (收稿日期: 2016-10-09)

(上接第 873 页)

- aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47: 1507–1512.
- [11] Wang Z, Zheng X, Yan H, et al. Good outcome of haploidentical hematopoietic SCT as a salvage therapy in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49: 1481–1485.
- [12] Gao L, Li Y, Zhang Y, et al. Long-term outcome of HLA-haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion for adult severe aplastic anemia after modified conditioning and supportive therapy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49: 519–524.
- [13] 卢静, 吴德沛, 胡绍燕. 不同方式异基因造血干细胞移植治疗 63 例重型再生障碍性贫血患者的预后比较 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(8): 633–636.
- [14] Xu LP, Wang SQ, Wu DP, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study [J]. *Br J Haematol*, 2016 Jun 28. doi: 10.1111/bjh.14225. [Epub ahead of print].
- [15] Xu LP, Zhang XH, Wang FR, et al. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia [J]. *BMT* (accepted).
- [16] Xu LP, Jin S, Wang CQ, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant [J]. *BHO* (accepted).
- [17] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识 (I)——适应证、预处理方案及供者选择 (2014 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8): 775–780.
- (收稿日期: 2016-09-06)

## 儿童中重度缺铁性贫血的相关因素分析

吴婷婷<sup>1</sup> 胡迎<sup>1</sup> 刘爱国<sup>1</sup> 张柳清<sup>1</sup> 胡群<sup>1</sup> 刘双又<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:了解儿童中重度缺铁性贫血(IDA)发生的危险因素。方法:回顾性分析我院儿科2011-09—2014-12收治的98例中重度IDA患儿的临床资料。结果:中重度IDA大部分发生在母乳喂养儿童和2岁以下儿童;早产,尤其是34周以下的早产儿是发生中重度IDA的主要高危因素( $\chi^2=23.135, P=0.000$ );未及时添加辅食也是危险因素( $\chi^2=11.674, P=0.020$ );重度IDA更易发生在农村患儿;2岁以上儿童中重度IDA常与其他疾病相关( $\chi^2=30.455, P=0.000$ )。结论:目前经济状况下儿童中重度IDA并不少见,应加强婴幼儿营养卫生宣教及定期体检以预防其发生,早期关注早产儿铁状态和及时补充铁剂对防治儿童中重度IDA至关重要。2岁以上儿童中重度IDA需考虑其他疾病的可能,注意寻找病因。

**【关键词】** 贫血,缺铁性;中重度;相关因素;分析

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.006

**【中图分类号】** R556.3 **【文献标志码】** A

### Analysis of risk factors for children with moderate and severe iron deficiency anemia

WU Tingting HU Ying LIU Aiguo ZHANG Liuqing HU Qun LIU Shuangyou

(Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China)

Corresponding author: LIU Shuangyou, E-mail: shuyliu@tom.com

**Abstract Objective:** To figure out the risk factors leading to moderate and severe iron deficiency anemia (IDA) in children. **Method:** The clinical data, involving 98 inpatients diagnosed as moderate and severe IDA from September 2011 to December 2014 in our pediatric department, was analyzed by a retrospective study. **Result:** The majority of patients were breast-fed infants less than 2 year old; premature babies, especially the babies born before 34 weeks gestational age, were at a high risk for moderate and severe IDA ( $\chi^2=23.135, P=0.000$ ); children fed by breast milk alone without other food intake after 6 months of age were much more prone to moderate and severe IDA ( $\chi^2=11.674, P=0.020$ ); severe IDA in countryside was more prevalent than that in city; most of moderate and severe IDA in children older than 2 years were caused by other diseases ( $\chi^2=30.455, P=0.000$ ). **Conclusion:** Currently, childhood moderate and severe IDA is still a problem in China, health education and food intake instruction for parents and grandparents, regular physical exam in children should be taken to prevent this disorder. Early screenings for iron status and iron supplement are key ways to avoid moderate and severe IDA in premature babies. For older children, further investigations should be considered in order to exclude some diseases causing iron deficiency.

**Key words** iron deficiency anemia; moderate and severe; risk factors; analysis

随着我国儿童营养条件的改善和医疗保健水平的提高,缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)的患病率已显著降低<sup>[1]</sup>,但临床上仍常见中重度贫血患儿。铁不仅参与血红蛋白的合成,还是体内许多代谢途径关键酶的重要元素<sup>[2]</sup>。IDA将影响儿童生长发育、学习能力及免疫功能<sup>[3-4]</sup>。而婴幼儿严重缺铁对认知、精神运动发育造成的影响甚至不能经补铁治疗所逆转<sup>[5-6]</sup>。因此,认识和防

治中重度IDA十分重要。本文回顾性分析我院儿科98例中重度IDA患儿的临床资料,以了解目前经济状况下我国儿童中重度IDA发生的危险因素,为预防及保障儿童的健康发育提供帮助。

#### 1 资料与方法

##### 1.1 资料

收集我院2011-09—2014-12住院的中重度IDA患儿共98例,其中男59例,女39例;年龄4个月~12.2岁,6个月以下7例,6个月~2岁79例,2岁以上12例。另选取同期住院的同年龄段轻度IDA患儿29例作为对照。

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科(武汉,430030)

通信作者:刘双又, E-mail: shuyliu@tom.com

## 1.2 诊断及分度

IDA 诊断参照《血液病诊断及疗效标准》<sup>[7]</sup>, 患儿均常规检查各项铁代谢指标(铁蛋白、血清铁、总铁结合力、转铁蛋白受体等), 部分患儿骨髓穿刺检查铁染色。贫血分度标准: 4~6 个月者 90~100 g/L 为轻度, 6 个月~6 岁者 90~110 g/L 为轻度, 6~14 岁者 90~120 g/L 为轻度; 60~90 g/L 为中度; 30~60 g/L 为重度; <30 g/L 为极重度。本研究中轻度贫血 29 例, 中度贫血 65 例, 重度贫血 32 例, 极重度贫血 1 例(纳入重度组)。

## 1.3 方法

采用回顾性病例分析法。分析内容包括患儿年龄、胎龄(足月产或早产)、喂养史(母乳喂养、人工喂养或混合喂养)、添加辅食时间(6 个月是否及时添加辅食)、居住地及母亲孕期贫血情况、有无导致 IDA 的疾病。

## 1.4 统计学处理

应用 SPSS17.0 软件进行数据分析, 对计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 中重度 IDA 患儿的危险相关性分析

#### 2.1.1 早产是发生中重度 IDA 的主要危险因素

本组 33 例重度 IDA 患儿中, 18 例(54.5%)为早产儿, 其中  $\geq 34$  周者 4 例, 占 12.1%, <34 周者 14 例, 占 42.4%。65 例中度 IDA 患儿中, 17 例(26.2%)为早产儿, 其中  $\geq 34$  周者 4 例, 占 6.2%, <34 周者 13 例, 占 20.0%。而作为对照组的 29 例轻度 IDA 患儿, 均为足月儿。经比较差异有统计学意义( $\chi^2=23.135, P=0.000$ )。表明早产是儿童中重度 IDA 的高危因素, 胎龄越小, 发生中重度贫血的可能性越大。

#### 2.1.2 未及时添加辅食也是中重度 IDA 的危险因素

本组 33 例重度 IDA 患儿中, 13 例(39.4%)尚未添加辅食, 11 例(33.3%)在 6 个月后添加辅食, 仅 9 例(27.3%)在 6 个月内及时添加辅食。65 例中度 IDA 患儿中, 13 例(20.0%)尚未添加辅食, 26 例(40.0%)在 6 个月后添加辅食, 26 例(40.0%)在 6 个月内添加辅食。而在对照组 29 例轻度 IDA 患儿中, 3 例(10.3%)尚未添加辅食, 18 例(62.1%)在 6 个月后添加辅食, 8 例(27.6%)在 6 个月内添加辅食。经比较差异有统计学意义( $\chi^2=11.674, P=0.020$ )。表明未及时添加辅食也是中重度 IDA 的危险因素。

#### 2.1.3 重度 IDA 更易发生在农村儿童

本组 33 例重度 IDA 患儿中, 22 例(66.7%)来自农村, 11 例(33.3%)来自城市。65 例中度 IDA 患儿中, 37 例(56.9%)来自农村, 28 例(43.1%)来自城市。29 例轻度 IDA 患儿中, 15 例(51.7%)来自农村, 14 例(48.3%)来自城市。虽然差异无统计学意义

( $\chi^2=1.516, P=0.469$ ), 但仍显示出相较于轻、中度 IDA, 重度 IDA 更易发生在农村儿童。

#### 2.1.4 中重度 IDA 大部分发生在母乳喂养儿和 2 岁以下儿童

本组 33 例重度 IDA 患儿中, 母乳喂养 30 例, 占 90.9%; 65 例中度 IDA 患儿中, 母乳喂养 53 例, 占 81.5%; 29 例轻度 IDA 患儿中, 母乳喂养 23 例, 占 79.3%。此外, 33 例重度 IDA 患儿中, 年龄 <2 岁者 28 例(84.8%); 65 例中度 IDA 患儿中, 年龄 <2 岁者 58 例(89.2%); 29 例轻度 IDA 患儿中, 年龄 <2 岁者 26 例(89.7%)。表明与轻度 IDA 一样, 中重度 IDA 大部分发生在母乳喂养和 2 岁以下的儿童, 婴幼儿仍是中重度 IDA 的高发人群。

#### 2.1.5 母亲孕期贫血导致的 IDA 显著减少

母亲孕期贫血在各组中构成均较低: 29 例轻度 IDA 患儿中 1 例(3.4%), 65 例中度 IDA 患儿中 4 例(6.2%), 33 例重度 IDA 患儿中 2 例(6.1%), 经比较差异无统计学意义( $P=0.857$ )。表明因母亲孕期贫血导致的儿童 IDA 因素显著减少。

### 2.2 2 岁以上儿童中重度 IDA 常与其他疾病相关

98 例中重度 IDA 患儿中, 11 例合并可致 IDA 的其他相关疾病, 最常见为消化道疾病(8 例), 其中消化道出血 3 例, 迁延性腹泻 2 例, 胆汁淤积性肝病 1 例, 炎症性肠病 1 例和慢性浅表性胃炎 1 例。此外, 还包括肺含铁血黄素沉积症 1 例(肺出血), 血小板减少性紫癜合并急性肾炎综合征 1 例(大量血尿), 维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症 1 例(牙龈出血 1 个月)。

分析疾病相关性中重度 IDA 患儿的年龄分布发现, 2 岁以上中重度 IDA 患儿 12 例, 其中 7 例合并可致 IDA 的其他相关疾病, 占 58.3%。而 2 岁以下中重度 IDA 患儿 86 例, 仅 4 例合并可致 IDA 的其他相关疾病, 占 4.7%, 差异有统计学意义( $\chi^2=30.455, P=0.000$ )。显示年长儿中重度 IDA 常与其他疾病相关。

## 3 讨论

IDA 是世界范围常见的营养性疾病。我国在上世纪 80 年代初, 6 个月~7 岁儿童营养性贫血患病率高达 43%, 其中大多为 IDA。此后, 随着健康教育的开展、含铁丰富的食物增加以及妊娠期补充铁剂, IDA 患病率呈显著下降趋势, 2004 年的全国流行病学调查资料显示, 7 个月~7 岁儿童 IDA 患病率已降至 7.8%<sup>[8]</sup>。尽管 IDA 以轻度贫血为主, 但临床上仍有部分 IDA 患儿贫血程度重, 而贫血越重对患儿的危害越大。

IDA 在婴幼儿中发病率高, 尤以 6 个月~2 岁最多见。本研究中, 绝大部分中重度 IDA 贫血患儿在 2 岁以下, 占 87.8%(86/98), 显示婴幼儿仍是中重度 IDA 高发人群。许多患儿贫血早期未被家

长发现,部分家长已知小儿贫血,却认为贫血可通过食物补充而未给予治疗,有些患儿因铁剂服用的顺应性差,未坚持服药,造成相当一部分患儿因贫血程度较重或合并其他疾病后才就诊。因此,婴幼儿营养卫生宣教及定期体检是预防中重度 IDA 发生的重要措施。

本研究重度贫血患儿中 54.5% 为早产儿, <34 周者占 42.4%; 中度贫血患儿中 26.2% 为早产儿, <34 周者占 20.0%; 而作为对照组的轻度贫血患儿均为足月儿, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 23.135$ ,  $P = 0.000$ )。显示早产是发生中重度 IDA 的主要高危因素, 尤其是 34 周以下的早产儿。早期关注早产儿铁状态并及时补充铁剂, 对预防儿童中重度 IDA 至关重要。

单纯母乳喂养但未按时添加辅食也是导致中重度 IDA 的危险因素。母乳虽营养丰富但铁含量低, 婴儿后期体内储存铁逐渐耗尽, 需要从含铁辅食中得到补充, 因此 4~6 个月时应开始添加富含铁的食物<sup>[9-10]</sup>。

农村居民往往由于缺乏喂养知识或受到落后风俗习惯的影响, 常导致儿童蛋白质和铁摄入不足, 同时由于对患儿健康关注度不够, 导致重度 IDA 患儿明显高于城市患儿 (66.7% : 33.3%)。因此, 对农村婴幼儿的家长更应注意营养宣教。

随着我国人民生活水平的提高, 孕妇产前检查和孕期保健的广泛普及, 母亲妊娠期营养情况明显改善, 母亲孕期 IDA 的发病率较过去明显减少, 因此母亲孕期贫血已非小儿患 IDA 的主要因素, 本调查中仅有 3.4%~6.2% 的母亲孕期有贫血。

某些疾病特别是消化系统疾病常可导致或加重 IDA。本组中重度 IDA 患儿中, 11 例合并可致 IDA 的其他相关疾病, 其中消化道疾病占绝大多数 (8 例, 72.7%), 消化道出血造成铁的丢失过多; 长期腹泻、炎症性肠病、胆汁淤积性肝病及慢性浅表性胃炎存在铁吸收不良<sup>[11]</sup>。此外, 肺含铁血黄素沉着症患儿的肺泡毛细血管出血、血小板减少性紫癜合并急性肾炎综合征患儿的大量肉眼血尿、维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症患儿的长期牙龈出血, 均导致体内储存铁不断丢失从而使贫血程度加重<sup>[12]</sup>。这些疾病相关性中重度 IDA 多发生于 2 岁以上的年长儿 (58.3%), 而 2 岁以下婴幼儿极少 (仅占 4.7%), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 30.455$ ,  $P = 0.000$ )。显示年长儿中重度 IDA 常与疾病相关, 而婴幼儿中重度 IDA 常与营养相关。因此, 对 2 岁以上年长儿的中重度 IDA 及临床上单纯补铁治疗效果不佳时, 需考虑其他疾病的可能, 要注意寻找

原发疾病和其他并发症, 以免漏诊, 切忌盲目加大铁剂用量。

#### 参考文献

- [1] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组. 儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(7): 502-504.
- [2] Theil E. Iron, ferritin, and nutrition [J]. Ann Rev Nutr, 2004, 24: 327-343.
- [3] Grantham-Mcgregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children [J]. J Nutr, 2001, 131(2S-2): 649S-666S; discussion 666S-668S.
- [4] Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials [J]. Public Health Nutr, 2005, 8: 117-132.
- [5] Lozoff B, Beard J, Connor J, et al. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy [J]. Nutr Rev, 2006, 64(5 Pt 2): S34-S43; discussion S72-S91.
- [6] Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy [J]. Pediatrics, 2000, 105: E51.
- [7] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 2008: 1-3.
- [8] 中国儿童铁缺乏症流行病学调查协作组. 中国 7 个月~7 岁儿童铁缺乏症流行病学的调查研究[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(12): 886-891.
- [9] Meinen-Derr JK, Guerrero ML, Altaye M, et al. Risk of infant anemia is associated with exclusive breastfeeding and maternal anemia in a Mexican cohort [J]. J Nutr, 2006, 136: 452-458.
- [10] Monterrosa EC, Frongillo EA, Vasquez-Garibay EM, et al. Predominant breast-feeding from birth to six months is associated with fewer gastrointestinal infections and increased risk for iron deficiency among infants [J]. J Nutr, 2008, 138: 1499-1504.
- [11] Serefhanoglu S, Buyukasik Y, Emmungil H, et al. Identification of clinical and simple laboratory variables predicting responsible gastrointestinal lesions in patients with iron deficiency anemia [J]. Int J Med Sci, 2010, 8: 30-38.
- [12] Poggi V, Lo Vecchio A, Menna F, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: a rare cause of iron-deficiency anemia in childhood [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2011, 33: e160-e162.

(收稿日期: 2016-05-22)

# 国产地西他滨单药治疗老年骨髓增生异常综合征临床疗效观察

黄琴<sup>1</sup> 李燕<sup>1</sup> 王晓敏<sup>1</sup> 刘虹<sup>1</sup> 安利<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:探讨国产地西他滨单药治疗老年骨髓增生异常综合征(MDS)的临床疗效和安全性。方法:评价我院2013-07-2015-06使用国产地西他滨(25 mg×5 d)治疗15例中危或不能耐受联合化疗的高危老年初治MDS患者的疗效和不良反应。结果:15例MDS患者中位年龄70岁,中危I 9例,中危II及高危6例。至少经过3个疗程的治疗,6例获得完全缓解,2例获得部分缓解,2例脱离成分输血,1例疾病稳定,4例未缓解,总反应率达66.7%。在6例细胞遗传学异常的患者中,5例获得完全细胞遗传学缓解,1例获得部分细胞遗传学缓解。III~IV级血液学毒性发生率为73.3%,III~IV级感染发生率为53.3%,无一例发生III~IV级出血、严重恶心呕吐和肝功能损害。中位随访时间12(2~24)个月,随访期间1例死亡。结论:国产地西他滨治疗中危或不能耐受联合化疗的高危MDS可取得良好的疗效。

**【关键词】** 国产地西他滨;老年;骨髓增生异常综合征

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.007

【中图分类号】R733 【文献标志码】A

## Clinical efficacy of domestic decitabine monotherapy in elder patients with myelodysplastic syndrome

HUANG Qin LI Yan WANG Xiaomin LIU Hong AN Li

(Department of Hematology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumchi, 830001, China)

Corresponding author: WANG Xiaomin, E-mail: wangxiaoming@medmail.com.cn

**Abstract Objective:** To explore the clinical efficacy and safety of domestic decitabine monotherapy in elder patients with myelodysplastic syndrome (MDS). **Method:** From July 2013 to June 2015, we collected the clinical data of 15 cases of intermediate-risk or combined chemotherapy non-tolerable high-risk elder patients with MDS. The patients received domestic decitabine (25 mg intravenously once daily for 5 days), and the efficacy and safety were evaluated. **Result:** Among the enrolled 15 patients, median age was 70 years, including 9 intermediate-risk I patients and 6 intermediate-risk II and high-risk patients. All patients at least underwent 3 courses of chemotherapy. Six cases achieved complete remission, 2 cases achieved partial remission, 2 cases was out of component blood transfusion, 1 case got stable disease, 4 cases was non-remission. The overall response rate was 66.7%. Of the 6 cases in whom cytogenetic evaluation could be performed, 5 cases achieved completely cytogenetic remission, 1 case achieved partial cytogenetic remission. Grade III to IV hematologic toxicity rate was 73.3%, and grade III to IV infection rate was 53.3%. There was none with grade III to IV bleeding, severe nausea and vomiting, liver injury. The median follow-up time was 12 (2 to 24) months, 1 patient died during the follow-up period. **Conclusion:** Domestic decitabine monotherapy shows a promising clinical efficacy and tolerance in intermediate-risk or combined chemotherapy non-tolerable high-risk elder patients with MDS.

**Key words** domestic decitabine; elderly patients; myelodysplastic syndrome

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组克隆性造血干细胞疾病,其特点是外周血细胞计数减少,髓系细胞一系或多系发育异常,无效造血以及演变为急性髓系白血病(AML)的风险增高<sup>[1]</sup>。目前研究发现DNA甲基化异常在MDS及AML的发生和发展中具有重要作用<sup>[2]</sup>。DNA异常甲基化导致抑癌基因沉默失

活从而导致细胞分化功能的抑制,而细胞分化功能的抑制正是导致MDS的原因之一。由于DNA甲基化状态改变是可逆的,逆转基因的甲基化失活成为治疗MDS的有效途径。地西他滨是一种特异性DNA甲基化转化酶抑制剂,可逆转DNA的甲基化过程,激活沉默失活的抑癌基因,诱导肿瘤细胞凋亡。2006年地西他滨已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于MDS的治疗,理想的治疗剂量仍在探索中,目前比较公认的是地西他滨20 mg/(m<sup>2</sup>·d),连用5 d有较好的疗效和安全性,但对骨

<sup>1</sup>新疆维吾尔自治区人民医院血液科(乌鲁木齐,830001)  
通信作者:王晓敏, E-mail: wangxiaoming@medmail.com.cn

髓抑制的程度重,感染和出血的风险大,治疗相关死亡率约为 6%<sup>[3]</sup>。地西他滨仿制品的上市为患者提供了更多的治疗选择,该药于 2013 年开始应用于临床,但目前尚无疗效及安全性的相关报道。因此,我们设计在中国首仿并上市的国产地西他滨单药 25 mg/d,连用 5 d 方案,探讨其对老年 MDS 中高危患者的疗效以及耐受情况,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选择我院血液科 2013-07—2015-06 收住的初治老年 MDS 患者 15 例,其中男 10 例,女 5 例;中位年龄 70(60~79)岁;3 例 RCMD,7 例 RAEB-1,5 例 RAEB-2;根据 IPSS 评分标准,中危 I 9 例,中危 II 4 例,高危 2 例;染色体正常 9 例,异常 6 例(复杂异常 5 例,+8 1 例)。所有患者治疗前完善血常规、生化、骨髓形态学、染色体、FISH 及骨髓病理。诊断标准根据 2008 年世界卫生组织(WHO)造血和淋巴系统肿瘤性疾病分类中对 MDS 的诊断和分型标准<sup>[4]</sup>。

### 1.2 治疗方法

国产地西他滨(晴唯可)25 mg/d,静脉滴注,持续 4 h,连续用 5 d,4~6 周为 1 个疗程,每例患者至少治疗 3 个疗程。治疗过程中密切监测血常规、肝肾功能,骨髓抑制期注意预防感染,中性粒细胞绝对值 $<1.0 \times 10^9/L$ 时,使用粒细胞集落刺激因子刺激造血治疗,成分血输注支持治疗,合并感染时使用抗生素。

### 1.3 疗效评价标准

疗效标准评价参照 MDS 国际工作组(IWG)2006 年 MDS 疗效修订标准<sup>[5]</sup>,在地西他滨治疗后血常规回升后进行骨髓穿刺检查评估其疗效。总反应率包括完全缓解(CR),部分缓解(PR),骨髓完全缓解(mCR),疾病稳定(SD),完全遗传学反应,部分遗传学反应和脱离输血(HI);总有效率(ORR)定义为 CR+PR+mCR+HI。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行统计分析,Kaplan-Meier 法估计总生存(OS)时间。

## 2 结果

### 2.1 血细胞恢复时间

经过 1 个疗程的治疗,10 例治疗有效的患者中性粒细胞数(ANC)明显回升,ANC 恢复至 $0.5 \times 10^9/L$ 的时间为 6~34 d,中位 16.5 d;血红蛋白恢复至 80 g/L 的时间为 15~42 d,中位 20.5 d;血小板恢复至 $100 \times 10^9/L$ 的时间为 13~40 d,中位 21.0 d。

### 2.2 疗效

经过 1 个疗程,15 例患者中 1 例 CR,2 例 PR,4 例 mCR,3 例 HI,1 例 SD,4 例未缓解;2 个疗程

治疗后 6 例 CR,2 例 PR,2 例 HI,1 例 SD,4 例未缓解;3 个疗程的治疗结果与 2 个疗程的治疗结果相同,仍为 6 例(40.0%)患者获得 CR,ORR 达 66.7%(10/15)。

在 6 例细胞遗传学发生异常的患者中,5 例获得完全细胞遗传学缓解,1 例获得部分细胞遗传学缓解。

### 2.3 不良反应

根据 WHO 制定的化疗毒副反应判定标准<sup>[6]</sup>,治疗后最常见的血液系统不良反应是骨髓抑制。III~IV 级血液学毒性反应发生率为 73.3%(11/15),平均粒细胞缺乏时间为 12 d;III~IV 级感染发生率为 53.3%(8/15),均为肺部感染。无一例发生 III~IV 级出血、严重恶心呕吐和肝功能损伤。

### 2.4 生存统计

随访至 2015 年 6 月 30 日,随访终点为患者死亡,OS 为 2~24 个月,中位 OS 为 12 个月,随访期间 1 例患者死亡。

## 3 讨论

MDS 是一种好发于老年人的恶性血液病,其病因尚未明确,但发现基因启动子的胞嘧啶残基甲基化水平增高,进而造成关键的肿瘤抑制基因失活。地西他滨是一种 2-脱氧胞苷类似物,在胞苷类似物 5 位嘧啶环上进行修饰,形成特异的 DNA 甲基化转移酶抑制剂。在肿瘤细胞内,地西他滨能够在 DNA 复制的过程中渗入到细胞 DNA 中,与 DNA 甲基转移酶结合,降低其生物学活性,从而使“超甲基化”基因去甲基化,进而激活沉默失活的抑癌基因。已有研究显示地西他滨在高浓度时去甲基化程度并未提高<sup>[7]</sup>,主要表现为细胞毒作用,且导致缓解率降低;低浓度时表现为逆转甲基化。

多中心的临床研究显示<sup>[3,8-11]</sup>,3 d 地西他滨方案( $135 \text{ mg}/\text{m}^2$  每疗程,每 6 周为 1 个疗程)导致较高的治疗相关死亡率,而减低剂量的 5 d 地西他滨方案( $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  每疗程,每 4 周为 1 个疗程)不仅提高了治疗的缓解率,而且减低治疗相关死亡率约为 6%,其结果令人满意。但为了最大程度降低治疗相关死亡率,仍在探索更合适的治疗剂量和疗程。

我们使用地西他滨单药(25 mg/d,连用 5 d,每 4~6 周为 1 个疗程)方案,相当于减低化疗剂量,延长疗程期。本研究显示,在血细胞恢复上,经过 1 个疗程的治疗,10 例治疗有效的患者 ANC 恢复至 $0.5 \times 10^9/L$ ,血红蛋白恢复至 80 g/L,血小板恢复至 $100 \times 10^9/L$ 的中位时间分别为 16.5 d,20.5 d 和 21.0 d。这与朱雨等<sup>[12]</sup>报道的使用地西他滨( $15 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 5 \text{ d}$ )联合粒细胞集落刺激因子治疗 MDS 的血细胞恢复时间分别为 29.0 d,23.5 d 和 24.0 d 基本相当,显示地西他滨并未延迟血细胞恢

复时间。15 例 MDS 患者经过 1 个疗程, 1 例 CR, 2 例 PR, 4 例 mCR, 3 例 HI, 1 例疾 SD, 4 例未缓解; 2 个疗程后 6 例 CR, 2 例 PR, 2 例 HI, 1 例 SD, 4 例未缓解, 3 个疗程后结果与 2 个疗程后相同, CR 率为 40.0%, ORR 为 66.7%。高苏等<sup>[13]</sup>研究发现, 地西他滨单药(20 mg/m<sup>2</sup> × 5 d)治疗 30 例 MDS/AML 患者, 其中 4 例 RCMD, 6 例 RAEB-1, 6 例 RAEB-2, 5 例 MDS 转 AML, 9 例 AML, 其 CR 率为 43.3%, ORR 为 53.3%。两者比较显示: 在 CR 率上两者相似, 但在 ORR 上, 似乎前者略优于后者。但两者之间的差异考虑与两组病例分型不同有关, 后者高危患者所占比例更高。

细胞遗传学异常已被公认为是判断 MDS 转归的重要依据。Lübbert 等<sup>[9]</sup>研究了 233 例 60 岁以上且不能耐受较强化疗的高危 MDS 患者, 其中 53% 的患者伴有不良染色体异常, 使用低剂量地西他滨(15 mg/m<sup>2</sup> 静脉维持 4 h, d1~3, 每 6 周 1 次)后, 13% 的患者达 CR, 6% 达 PR, 15% 达 HI, 14% 达 SD。患者无进展生存期显著延长, 1 年内的转白率下降, 生存质量提高。经骨髓细胞遗传学分析发现, 我国 MDS 患者 27.2%~64.0% 发生核型异常。在本研究中, 6 例(40.0%) 患者出现核型异常, 其中 5 例为复杂异常, 1 例为附加染色体异常。此 6 例患者经地西他滨治疗 1 个疗程后, 5 例达到完全细胞遗传学缓解, 1 例为部分细胞遗传学缓解, 提示地西他滨能克服 MDS 的染色体异常, 提高遗传学反应率。但是由于本组研究病例数较少, 尚无法统计地西他滨是否能够延长染色体异常组 MDS 患者的 OS 及进展至急性白血病的时间。

在不良反应方面, 本研究显示地西他滨出现 III~IV 级血液学毒性反应发生率为 73.3%, 平均粒细胞缺乏时间为 12 d; III~IV 级感染发生率为 53.3%, 均为肺部感染。而高苏等<sup>[13]</sup>研究显示, 地西他滨单药组平均粒细胞缺乏时间为 15 d, 感染发生率为 60.0%。说明两种治疗方法的血液学不良反应和感染的风险相当。

综上所述, 国产地西他滨为不能耐受联合化疗的老年 MDS 患者提供了新的治疗选择, 但治疗 MDS 的疗效尚需要进一步扩充病例后证实。

#### 参考文献

- [1] Platzbecker U, Santini V, Mufti GJ, et al. Update on developments in the diagnosis and prognostic evaluation of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): consensus statements and report from an expert workshop[J]. *Leuk Res*, 2012, 36: 264-270.
- [2] Figueroa ME, Skrabanek L, Li Y, et al. MDS and secondary AML display unique patterns and abundance of aberrant DNA methylation [J]. *Blood*, 2009, 114: 3448-3458.
- [3] Steensma DP, Baer MR, Slack JL, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3842-3848.
- [4] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon: IARC, 2008: 109-133.
- [5] Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia[J]. *Blood*, 2006, 108: 419-425.
- [6] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 102-103.
- [7] Borthakur G, Ahdab SE, Ravandi F, et al. Activity of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome previously treated with azacitidine [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49: 690-695.
- [8] Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study[J]. *Cancer*, 2006, 106: 1794-1803.
- [9] Lübbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 1987-1996.
- [10] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Blood*, 2007, 109: 52-57.
- [11] Lee JH, Jang JH, Park J, et al. A prospective multicenter observational study of decitabine treatment in Korean patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Haematologica*, 2011, 96: 1441-1447.
- [12] 朱雨, 洪明, 许乾, 等. 地西他滨联合粒细胞集落刺激因子预防治疗骨髓增生异常综合征 [J]. *临床血液学杂志*, 2014, 27(9): 766-769.
- [13] 高苏, 仇惠英, 金正明, 等. 地西他滨单药及联合半程和全程 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病疗效观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11): 961-965.

(收稿日期: 2015-09-01)



# 达沙替尼治疗伊马替尼耐药的慢性髓细胞白血病急变期临床分析

钟丽红<sup>1△</sup> 杜新<sup>1</sup> 丘创华<sup>1</sup> 蔡云<sup>1</sup> 张巧霞<sup>1</sup> 楼瑾<sup>1</sup> 李明<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:评价达沙替尼治疗伊马替尼耐药的 BCR-ABL 阳性慢性髓细胞白血病急变期(CML-BC)的疗效和安全性。方法:对7例伊马替尼耐药的 CML-BC 患者,给予达沙替尼 100 mg/d 口服治疗,观察达沙替尼对 CML 患者的血液学、遗传学及分子生物学反应,并监测不良反应,评估疗效和耐受情况。结果:7例伊马替尼耐药的 BCR-ABL 阳性 CML-BC 患者服用达沙替尼治疗后均获得完全血液学缓解,4例达到完全细胞遗传学缓解,1例达到完全分子学反应。4例达沙替尼治疗后检测到突变,4例死亡。2例出现 3~4 级中性粒细胞减少和 3~4 级血小板减少。结论:达沙替尼治疗伊马替尼耐药的 BCR-ABL 阳性 CML-BC 患者起效迅速,可获得完全血液学及细胞遗传学缓解,甚至获得完全分子生物学缓解,但维持时间短,容易再次出现疾病进展。达沙替尼治疗后可出现新的 ABL 激酶区突变,导致患者对达沙替尼耐药。

**[关键词]** 达沙替尼;白血病,髓细胞,慢性;耐药;突变

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.008

**[中图分类号]** R733.72 **[文献标志码]** A

## Clinical effect of dasatinib in treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia blast crisis

ZHONG Lihong DU Xin QIU Chuanghua CAI Yun  
ZHANG Qiaoxia LOU Jin LI Ming

(Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen, 518023, China)

Corresponding author: DU Xin, E-mail: duxingz@medmail.com.cn

**Abstract Objective:** To evaluate the efficacy and safety of dasatinib in blastic-phase chronic myeloid leukemia (CML) with resistance to imatinib. **Method:** Seven patients with imatinib-resistant CML received dasatinib 100 mg/d orally. We observed the hematologic, cytogenetic remission and molecular response and recorded the occurrence of side effects. The overall survival and tolerance were evaluated and monitored. **Result:** After the dasatinib treatment, all patients achieved complete hematologic response (CHR), 4 cases achieved complete cytogenetic response (CCyR), 1 case achieved complete molecular response (CMR). Mutation had been detected in 4 cases after dasatinib treatment, and 4 cases died. Three to four grade neutropenia and thrombocytopenia occurred on 2 patients. **Conclusion:** Dasatinib is an effective drug in imatinib-resistant BCR-ABL positive blastic-phase CML, and some patients could achieve CHR and CCyR, even CMR. But it could not maintain a long time, and disease progression will happen again. New mutations in ABL kinase domain are occurred in dasatinib treated patients which leading to dasatinib-resistant.

**Key words** dasatinib; chronic myeloid leukemia; resistant; mutation

慢性髓细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是一种发生在造血干细胞的恶性骨髓增殖性疾病,其病程通常分为慢性期,加速期及急变期(BC)三个阶段。约95%的CML患者都有特异的细胞遗传学改变,即有9号、22号染色体易位形成的BCR-ABL融合基因,该融合基因编码P210蛋白,通过持续激活的酪氨酸激酶导致其下游的信号转导通路活化,诱导不依赖生长因子的细胞增殖,抑制细胞凋亡,在CML的发病中发挥重要

作用。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)可以阻断BCR-ABL融合基因的活性,伊马替尼作为首个成功治疗靶向抑制BCR-ABL的TKI,已取代异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)成为CML的一线治疗,生存方面明显优于 $\alpha$ -干扰素和羟基脲。然而,耐药成为影响伊马替尼疗效的主要因素,据观察急变期(CML-BC)耐药率高达90%左右<sup>[1]</sup>。达沙替尼作为第二代TKI的代表药物,具有全新的分子结构,能结合多种构象的BCR-ABL(T315I突变除外),可同时抑制Src家族激酶以及抑制MAPK信号通路<sup>[2]</sup>。达沙替尼目前已被美国、欧盟、日本等多个国家或地区批准用于CML

<sup>1</sup>深圳市第二人民医院(广东深圳,518023)

<sup>△</sup>现在新读于广州医科大学(广州,511436)

通信作者:杜新, E-mail: duxingz@medmail.com.cn

的一线和二线治疗。我院自 2012 年 6 月以来,应用达沙替尼治疗伊马替尼耐药的 BCR-ABL 阳性 CML-BC 患者 7 例,对其疗效及安全性进行评估。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料

7 例伊马替尼耐药的 BCR-ABL 阳性 CML-BC 患者为 2012-06—2015-06 在我院门诊或住院的患者,发病中位年龄为 39(27~53)岁,ECOG 评分为 ≤1 分。1 例患者发病前 10 个月行肾移植手术,长期服用环孢素 A 抗排斥治疗,慢性肾脏病 2 期,其余 6 例肝肾功能、心功能正常。7 例 CML-BC 患者接受羟基脲、干扰素治疗的中位时间 23(3~37)个月,达沙替尼治疗前所有患者均接受伊马替尼治疗,伊马替尼治疗中位时间 20(6~45)个月,达沙替尼治疗前中位病程为 55(15~87)个月。

#### 1.2 CML-BC 患者染色体核型分析

1 例患者染色体核型分析结果为[46,xy,t(9;22)(q34;q11)[7]/46,idem,der(17)t(1;17)(q21;q25)[3]/47,idem,+der(22)t(9;22)[1]],1 例患者为[46,XY,t(9;22)(q34;q11)inc(12)],1 例患者为[46,xy,-7,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)[18]/46xy,[2]],1 例患者为[46,xx,t(4;5)(q31;q13),t(9;22)(q34;q11)]。

#### 1.3 给药方法

所有患者均给予达沙替尼口服,每日 1 次,每次 100 mg,达沙替尼治疗期间出现并发症时予以停药、药物减量或对症处理。

#### 1.4 观察指标及疗效评估

用药前查血常规、心电图、肝肾功能、骨髓细胞学检查、Ph 染色体及 BCR-ABL 融合基因和 ABL 激酶突变检测;用药期间复查血常规、心电图、肝肾功能;服药第 3、6 个月时复查骨髓细胞学、Ph 染色体及 BCR-ABL 融合基因,此后每 6 个月进行 1 次,同时密切观察患者的临床症状和体征的变化。

疗效评估标准依据 2013 年中国 CML 诊断与

治疗指南:血液学效应:完全血液学缓解(CHR)为外周血 WBC<10×10<sup>9</sup>/L,嗜碱性粒细胞<5%,外周血无髓性不成熟细胞,PLT<450×10<sup>9</sup>/L,无疾病的症状、体征,可触及的脾肿大已消失。细胞遗传学效应:①完全细胞遗传学缓解(CCyR):无 Ph<sup>+</sup>中期分裂象细胞;②部分细胞遗传学缓解(PCyR):Ph<sup>+</sup>中期分裂象细胞 1%~35%;③次要细胞遗传学缓解(mCyR):Ph<sup>+</sup>中期分裂象细胞 36%~65%;④微小细胞遗传学缓解(miniCyR):Ph<sup>+</sup>中期分裂象细胞 66%~95%;⑤无反应(noCyR):Ph<sup>+</sup>中期分裂象细胞>95%。分子学反应:①完全分子学反应(CMR):定量检测未检测到 BCR-ABL 转录本;②主要分子学反应(MMR):BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.1%。

### 2 结果

#### 2.1 治疗方案及疗效

7 例患者进入急变期后的治疗方案及疗效见表 1。其中例 7 患者截至随访期间仍在持续口服达沙替尼;例 4 患者骨髓配型不成功,化疗后获 2 个月缓解复发后出现中枢神经系统白血病,开始口服达沙替尼。

#### 2.2 血液学效应

7 例患者应用二代 TKI 达沙替尼治疗后,均达到 CHR,达到 CHR 的中位时间为 3(1~10)周,失去 CHR 的中位时间为 35(13~43)周。其中例 7 患者达沙替尼治疗 6 个月后回到慢性期,例 1 及例 6 患者分别于 6、11 个月失去 CHR 再次进入急变期。

#### 2.3 细胞遗传学效应及分子学反应

在细胞遗传学效应方面,4 例(57.1%)均在 3 个月时达 CCyR,其中 1 例在 6 个月时失去 CCyR,2 例在 9 个月时失去 CCyR,1 例仍维持 CCyR;2 例(28.6%)在 3 个月时达 mCyR,均在 6 个月时失去 mCyR;1 例(14.3%)在 3 个月时达 miniCyR。

表 1 7 例 CML-BC 患者的治疗方案及疗效

编号	化疗序贯达沙替尼	化疗方案	化疗后疗效	达沙替尼治疗							
				CHR /周	最佳疗效	达到最佳疗效 /月	最佳疗效维持 /月	治疗时间 /月	失去 CHR /周	是否减量、中断	治疗后 ABL 激酶突变
例 1	否	—	—	2	CCyR	3	6	20	43	50 mg 3 周	F317L
例 2	否	—	—	6	MMR	3	3	7	28	否	T315I
例 3	否	—	—	10	miniCyR	3	3	3	13	否	T315I/Q252H
例 4	是	TA/FLAG /HA/MA	完全缓解	7	mCyR	3	9	11	46	否	—
例 5	是	VICD	未缓解	3	MMR	3	9	10	41	停药 2 周	—
例 6	否	—	—	3	mCyR	3	6	7	29	否	T315I
例 7	是	VID	完全缓解	1	CMR	15	21	36	—	否	—

在分子学反应方面,3例(42.9%)在3个月时获得MMR,其中1例在3个月时失去MMR,1例在9个月时失去MMR,1例在15个月时达到CMR,维持21个月。

#### 2.4 BCR-ABL 激酶突变

在达沙替尼治疗前有2/7例患者检测出G250E、E255K突变,在达沙替尼治疗后有4/7例患者检测出新的突变位点,其中1例检测出F317L突变,2例检测出T315I突变,1例检测出T315I和Q252H双突变位点。

#### 2.5 达沙替尼治疗时机

4/7例患者未采取化疗,单用达沙替尼口服治疗。例1患者在11个月时失去CHR再次进入急变期后采用HAG+DXM方案化疗联合达沙替尼治疗,21个月时再次失去CHR。

3/7例患者采用化疗序贯达沙替尼治疗。

#### 2.6 安全性评估

7例患者在服用达沙替尼过程中,血液学不良反应为2例出现3~4级中性粒细胞减少和3~4级血小板减少,给予停药或减低药物剂量和给予粒细胞集落刺激因子及血小板输注治疗后血常规逐渐好转。非血液学不良反应主要表现为腹泻、头痛、恶心、皮疹、消化道出血,1例患者因出现消化道出血疾病进展,并发感染而死亡,其余患者对症处理后好转,均能耐受。1例患者出现胆红素及肝酶升高,对症保肝治疗后好转。未发现胸腔积液及Q-T间期延长。

#### 2.7 患者终止达沙替尼治疗后的治疗方案及转归

患者终止达沙替尼治疗后的治疗方案及转归见表2,其中例7患者截至随访期间仍在持续口服达沙替尼,并未终止药物治疗。例3患者移植前3周曾行脑区及中枢神经系统放射治疗,预处理方案BUCY,移植后78d死亡;例6患者行化疗后达完全缓解,骨髓配型成功,但患者及家属拒绝行allo-HSCT,缓解5个月后疾病进展;例2患者预处理方案FABC+ME-CCNU,行allo-HSCT术后2个月获得完全缓解,持续3个月;例1患者目前仍在随访,积极寻找合适的骨髓配型。

#### 2.8 死亡情况

4/7例患者死亡,死亡中位年龄46(31~50)岁,发病到死亡中位病程58.5(42~102)个月,达沙替尼治疗的中位时间6.5(3~11)个月,其服用达沙替尼至死亡的中位时间为15(7~27)个月。其中2例死于疾病进展,1例死于消化道出血,1例死于骨髓移植后出现的急性移植物抗宿主病IV度及双肺真菌感染。

#### 3 讨论

达沙替尼为二代TKI,体外细胞模型显示22个伊马替尼耐药的BCR-ABL突变位点中,达沙替尼对其中21个有活性,唯一例外的是T315I突变<sup>[3]</sup>。达沙替尼还可以透过血脑屏障,可能对CML中枢神经系统侵犯的患者有效<sup>[4]</sup>。

CML-BC为疾病终末期,CML病程中出现新的染色体异常克隆预示急变已得到广泛认可,进入急变期后附加染色体出现频率高、种类多。据文献报道,CML进入急变期后60%~80%的患者将出现附加染色体异常<sup>[5]</sup>,且预后差;本组患者亦检测到4例(57.1%)患者染色体易位、复杂染色体畸变及复杂变异易位。目前比较一致的观点认为,基因不稳定性在异常造血干细胞克隆内先于Ph染色体发生,同时认为BCR-ABL基因促进了遗传不稳定性<sup>[6-7]</sup>。

既往的研究发现,达沙替尼二线治疗后常见ABL激酶区突变位点为V299和F317、T315。Soverini等<sup>[8]</sup>将68例Ph<sup>+</sup>急性淋巴系统白血病患者在TKI治疗前和产生耐药后进行基因测序,发现18例患者产生新的TKI耐药突变位点,46/68例达沙替尼治疗失败患者检测出新的突变位点,其中T315I突变率最高(65.2%)。该研究推测传统基因测序法敏感度较低,有些突变位点如T315I已经存在但无法检测,TKI治疗诱发高表达后得以检出,并引起二代TKI达沙替尼耐药。Razga等<sup>[9]</sup>研究猜测BCR-ABL区TKI耐药突变位点在治疗前已经存在于部分CML患者中,TKI药物治疗通过消除敏感克隆,有效地筛选抗性克隆表达,导致伊马替尼治疗后BCR-ABL突变率与治疗前相比反

表2 患者终止达沙替尼治疗后的治疗方案及转归

编号	是否化疗	化疗方案	化疗后疗效	allo-HSCT	是否死亡	死因
例1	是	VIP	部分缓解	否	否	—
例2	是	IA、EA	部分缓解	是	否	—
例3	是	DA	部分缓解	是	是	急性移植物抗宿主病IV度、双肺真菌感染
例4	否	—	—	否	是	疾病进展
例5	否	—	—	否	是	消化道出血、感染
例6	是	VICP/TCLPMVCD/COAED	完全缓解	否	是	疾病进展

而升高。

本研究采用达沙替尼 100 mg 每日 1 次治疗 CML-BC 后,7 例患者均达到 CHR,达到 CHR 的中位时间为 3(1~10)周,失去 CHR 的中位时间为 35(13~41)周;4 例(57.1%)患者在 3 个月时达到 CCyR,其中 1 例最佳疗效 CCyR,持续 6 个月,2 例 3 个月时达到最佳疗效 MMR,分别持续 3 个月、9 个月,1 例 15 个月时达到最佳疗效 CMR,持续 21 个月。在达沙替尼治疗后检测到 4 个突变位点,其中 3 例 T315I 突变和 1 例 F317L 突变,提示 TKI 治疗导致白血病细胞特异性克隆的选择 BCR-ABL 突变。考虑到患者 BCR-ABL 转录水平上升以及丧失 MMR,我们推荐在患者进行 TKI 治疗时检测 BCR-ABL 突变,因为当停止 TKI 治疗时,潜在的突变细胞可能会被野生型细胞增殖而掩盖。本研究中有 3 例 T315I 突变患者,1 例移植术后 78 d 死亡;1 例移植术后 2 个月获得完全缓解;1 例拒绝移植,疾病进展死亡。4/7 例(57.1%)患者死亡,死亡患者达沙替尼治疗的中位时间为 6.5(3~11)个月。提示达沙替尼 100 mg 每日 1 次方案起效迅速,能达到血液学、遗传学甚至完全分子生物学的缓解,有一定的疗效,其持续时间短,仍易发生继发耐药和疾病进展,与既往报道结果一致<sup>[10]</sup>。因此建议有移植条件的急变期患者和有疾病复发高危因素的加速期患者,在达到 CHR 后应该尽早行 allo-HSCT。达沙替尼联合 allo-HSCT 治疗可以提高其缓解率,延长无病生存时间,同时也可以使加速期或急变期 CML 患者避免直接行移植所带来的严重并发症<sup>[11]</sup>。

我们监测到血液学不良反应方面,有 2 例出现 3~4 级中性粒细胞减少和 3~4 级血小板减少,给予停药或减低药物剂量和给予粒细胞集落刺激因子及血小板输注治疗后血常规逐渐好转。非血液学不良反应主要表现为腹泻、头痛、恶心、皮疹、消化道出血,其余患者对症处理后好转,均能耐受。1 例患者因出现消化道出血疾病进展,并发感染而死亡;1 例患者出现胆红素及肝酶升高,对症保肝治疗后好转。

总之,达沙替尼为对伊马替尼耐药的 BCR-ABL 阳性 CML 患者提供了一个有效的治疗选择,急变期患者改服达沙替尼有一定的疗效,为患者寻找合适的骨髓配型提供了契机,在移植前联合化疗,也提高了移植的成功率。由于 CML 急变期疾病的特点,部分患者即使骨髓移植成功,我们也不能忽视这些患者移植后的高复发率。同时如何降低达沙替尼治疗 CML 患者的血液学和非血液学不

良反应也是一个亟待解决的问题。第三代 TKI 药物帕纳替尼的研究也给多种 TKI(伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼)耐药的患者提供药物选择。

#### 参考文献

- [1] Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354:166-178.
- [2] Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieving complete cytogenetic responses on imatinib[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28:2381-2388.
- [3] McCormack PL, Keam SJ. Dasatinib: a review of its use in the treatment of chronic myeloid leukaemia and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Drugs*, 2011, 71:1771-1795.
- [4] Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia[J]. *Blood*, 2008, 112:1005-1012.
- [5] Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia[J]. *Acta Haematol*, 2002, 107:76-94.
- [6] Muvarak N, Nagaria P, Rassool FV. Genomic instability in chronic myeloid leukemia: targets for therapy[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2012, 7:94-102.
- [7] Skorski T. Genetic mechanisms of chronic myeloid leukemia blastic transformation[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2012, 7:87-93.
- [8] Soverini S, De Benedittis C, Papayannidis C, et al. Drug resistance and BCR-ABL kinase domain mutations in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia from the imatinib to the second-generation tyrosine kinase inhibitor era[J]. *Cancer*, 2014, 120:1002-1009.
- [9] Razga F, Jurcek T, Zackova D, et al. Role of treatment in the appearance and selection of BCR-ABL1 kinase domain mutations[J]. *Mol Diagn Ther*, 2014, 16:251-259.
- [10] McCormack PL, Keam SJ. Spotlight on dasatinib in chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Bio Drugs*, 2012, 26:61-64.
- [11] Latif AL, McQuaker G, Parker A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia is safe and effective in high risk patients following second generation tyrosine kinase inhibitors: a single centre's experience[J]. *Leuk Res Rep*, 2013, 2:47-50.

(收稿日期:2015-10-14)

# 慢性粒细胞白血病患者服用伊马替尼 期间生育情况的临床观察

桂瑞瑞<sup>1</sup> 张龚莉<sup>1</sup> 李珍<sup>1</sup> 赵慧芳<sup>1</sup> 祖璿玲<sup>1</sup> 李梦娟<sup>1</sup> 宋永平<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:观察慢性粒细胞白血病患者(CML)服用伊马替尼期间的生育情况。方法:回顾性搜集服用伊马替尼的CML患者或其配偶妊娠过程中疾病状态、妊娠类型、孕前或孕期服药情况、生产、婴儿及产后治疗等信息。结果:共12例患者或其配偶妊娠12次,其中男5例,女7例,共成功生产6例。7例女性患者妊娠时中位年龄28(25~32)岁,CML中位病程为42(19~97)个月,5例达主要分子学反应(MMR),2例为加速期,目前共成功生产2例,尚未生产2例(分别为孕29周和孕31周),3例流产。5例男性患者配偶妊娠时中位年龄31(22~36)岁,CML中位病程为32(24~84)个月,4例达MMR,1例达部分细胞遗传学反应,共生产4例婴儿,1例在孕9周自然流产。目前共生产6例婴儿的体重、身高等指标均正常,未见先天性畸形,中位年龄24(10~36)个月,2例胎儿行外周血查染色体及定期彩超检查均未发现异常。结论:伊马替尼治疗期间应有效避孕。对有强烈生育要求的女性患者,Sokal评分越低,越早达MMR,且MMR持续时间越长(至少2年),妊娠时停药安全系数越高。受孕前后3个月应避免伊马替尼暴露。男性患者妊娠过程中无需停药。

**【关键词】** 白血病,粒细胞,慢性;伊马替尼;生育

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.009

**【中图分类号】** R733.72 **【文献标志码】** A

## Clinical observation of fertility circumstance among patients with chronic granulocytic leukemia treated with imatinib

GUI Ruirui ZHANG Gongli LI Zhen ZHAO Hui fang  
ZU Yingling LI Mengjuan SONG Yongping

(Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, 450008, China)

Corresponding author: SONG Yongping, E-mail: songyongping@medmail.com.cn

**Abstract Objective:** To observe the fertility circumstance among patients with chronic granulocytic leukemia (CML) treated with imatinib. **Method:** The data associated with disease status, type of pregnancy, medication compliance before or during pregnancy, the production, the baby and postnatal treatments from the patients or patient's spouse who conceived imatinib were collected retrospectively. **Result:** There were 12 cases of pregnancy in 12 patients or their spouses (male 5 cases, female 7 cases), and 6 cases were successful production. Among 7 cases of women, the median gestational age was 28(25 to 32), the median duration of CML was 42(19 to 97) months, 5 cases got major molecular reaction (MMR), 2 cases was in acceleration period. At present, there were 2 cases of successful production, 2 cases respectively at 29 weeks and 31 weeks of pregnancy, 3 cases of abortion. In the male patients' spouses, 5 cases of median gestational age was 31(22 to 36), the median duration of CML was 32(24 to 84) months, 4 cases got MMR, 1 case got partial cytogenetic response. There were 4 cases of successful production, 1 case of abortion at 9 weeks of pregnancy. Currently there were 6 cases of produced baby without congenital malformation (weight, height and other indicators were normal), the median age of 24(10 to 36) months. No abnormalities were found in 2 cases of fetal by checking chromosome in peripheral blood and color Doppler ultrasound. **Conclusion:** It is recommended that childbearing female patients should be advised to practice adequate methods of contraception while on imatinib therapy. For female patients with strong fertility requirements, the lower of Sokal score, the earlier of MMR, and the longer duration of MMR ( $\geq 2$  years), the higher the safety factor of the drug withdrawal during pregnancy. Before and after 3 months of pregnancy, the patients should avoid imatinib exposure. No special precautions apply for male patients being treated with imatinib.

**Key words** chronic granulocytic leukemia; imatinib; pregnancy

<sup>1</sup> 郑州大学附属肿瘤医院血液科、河南省肿瘤医院血液科、河南省血液病研究所(郑州, 450008)  
通信作者: 宋永平, E-mail: songyongping@medmail.com.cn

酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的问世明显改善了慢性粒细胞白血病(CML)患者的预后,使其生活质量得以显著改善。由于个人、家庭、社会等因素,越来越多的 CML 患者开始注重生育问题。近年来随着这一需求的日益增加,CML 患者或其配偶的生育情况已成为我们讨论的热点。本文就我院服用伊马替尼期间 12 例 CML 患者或其配偶的生育情况进行如下总结。

1 资料与方法

截至 2015 年 11 月我院共收治 CML 患者 921 例,其中服用伊马替尼者 656 例。患者确诊 CML 后,给予适当的羟基脲和(或)干扰素治疗后,尽早服用伊马替尼治疗。育龄期患者服药前常规接受避孕教育。治疗期间依据 NCCN 指南严密监测患者血液学、细胞遗传学和分子学反应,且依据疗效

和不良反应及时调整伊马替尼剂量。回顾性分析治疗过程中 CML 患者或其配偶妊娠过程中疾病状态、妊娠类型、孕前或孕期服药情况、生产、婴儿及产后治疗等信息。

2 结果

共 12 例患者或其配偶妊娠 12 次,男 5 例,女 7 例;中位年龄 28(22~36)岁。目前共生产 6 例,尚未生产 2 例(分别为孕 29 周和孕 31 周),流产 4 例(2 例自然流产,2 例人工流产)。10 例为意外妊娠,2 例为计划内妊娠,且在确定妊娠后及时告知医生。确定妊娠时,服用伊马替尼的中位时间为 24(17~82)个月。12 例患者在疾病确诊阶段均为慢性期,Sokal 评分 10 例低危组,2 例高危组。10 例低危患者妊娠时服用伊马替尼剂量为 400 mg/d,2 例高危患者为 600 mg/d。见表 1、2。

表 1 12 例患者或其配偶妊娠时的疾病特征和生育结果

患者编号	性别	妊娠类型	妊娠时							婴儿情况					
			年龄/岁	疾病状态	病程/月	IM 剂量/(mg·d <sup>-1</sup> )	服用 IM 时间/月	IM 暴露时间/周	停用 IM	生产方式	性别	出生时体重/kg	出生时身高/cm	健康状况	目前年龄/月
1	男	意外	31	CP/CMR	24	400	22	—	否	顺产	女	2.8	42	健康	28
2	男	意外	23	CP/CMR	84	400	31	—	否	顺产	女	3.2	48	健康	36
3	男	意外	36	CP/CMR	32	400	31	—	否	剖腹产	女	3.8	55	健康	30
4	男	意外	22	CP/PCyR	39	400	33	—	否	顺产	男	3.1	48	健康	17
5	男	意外	33	CP/CMR	26	400	22	—	否	自然流产	—	—	—	—	—
6	女	计划	29	CP/CMR	94	400	58	无	停药	顺产	男	3.6	50	健康	20
7	女	意外	25	CP/CMR	42	400	17	5	停药	剖腹产	女	3.2	46	健康	10
8	女	意外	26	CP/CMR	47	400	33	4	停药	孕 29 周	—	—	—	—	—
9	女	计划	26	CP/CMR	97	400	82	无	停药	孕 31 周	—	—	—	—	—
10	女	意外	28	CP/CMR	23	400	18	9	停药	自然流产	—	—	—	—	—
11	女	意外	32	AP/NR	19	600	18	6	否	选择流产	—	—	—	—	—
12	女	意外	30	AP/NR	26	600	24	7	否	选择流产	—	—	—	—	—

表 2 5 例达 MMR 的女性患者疾病特征

编号	年龄/岁	确诊时间	开始服用 IM 时间	IM 剂量/(mg·d <sup>-1</sup> )	达 MMR 时间 <sup>△</sup>	确定妊娠时间	确定妊娠时 MMR 持续时间/月
6	29	2008.02	2008.06	400	第 3 个月	2013.07	59
7	25	2012.06	2012.12	400	第 6 个月	2014.05	12
8	26	2012.01	2012.08	400	第 3 个月	2015.04	30
9	26	2007.11	2008.02	400	第 3 个月	2015.03	83
10	28	2014.01	2014.02	400	第 6 个月	2015.07	12

△我院 Q-PCR 检测最低 BCR-ABL 值为 0.01%。

7 例女性患者妊娠时中位年龄 28(25~32)岁,CML 中位病程为 42(19~97)个月。5 例达主要分子学反应(MMR),2 例为加速期。2 例计划内妊娠患者,妊娠前均停药 3 个月,确定妊娠后继续停药,每个月监测血常规和外周血 BCR/ABL(IS)融合基

因定量,仍为 MMR。5 例意外妊娠患者,其中 3 例确定怀孕后立即停用伊马替尼,2 例加速期患者因选择流产未停药。目前已生产的 2 例患者持续 MMR,1 例至目前仍持续停药,1 例产后立即恢复伊马替尼 400 mg/d。1 例在孕 24 周时检测 BCR-

ABL(IS)转至阳性,丧失 MMR,给予干扰素治疗(60  $\mu\text{g}/\text{次}$ ,2 次/周),耐受可,目前仍在随访中。1 例在孕 15 周自然流产后立即原剂量服用伊马替尼。2 例目前分别为孕 29 周和孕 31 周,母亲和胎儿均无异常。

5 例男性患者在其配偶妊娠时中位年龄 31(22~36)岁,CML 病程为 32(24~84)个月;均为意外妊娠。确定妊娠时 4 例达 MMR,1 例达部分分子遗传学反应。妊娠后坚持服用伊马替尼。共生产 4 例婴儿,1 例在孕 9 周自然流产。

目前共生产 6 例婴儿,均为足月生产,体重、身高等指标均正常,未见先天性畸形。目前生长发育均健康,中位年龄 24(10~36)个月。2 例胎儿行外周血查染色体及定期彩超检查均未发现异常。

### 3 讨论

伊马替尼可靶向作用于 BCR-ABL 融合基因,从而显著改善 CML 患者的预后。但其同时抑制 PDGFR $\alpha/\beta$  和 C-kit 等激酶,使其相应毒性增加。目前已证实伊马替尼通过抑制此两种蛋白影响睾丸发育和精子生成、受精卵植入和胎儿生长发育等。动物模型证实伊马替尼无遗传毒性,但有生殖毒性,并与剂量呈正相关。

研究证实,男性患者服用伊马替尼期间其配偶受孕,子女先天性畸形风险率并未增加<sup>[1-2]</sup>。但对于有生育要求的女性患者而言,伊马替尼治疗期间受孕则面临着严峻考验,虽多数妊娠结果良好,但先天性畸形和流产率增加,可能与受孕前后伊马替尼暴露有关。目前的数据显示约 80%的妊娠是安全的,但先天性畸形风险为 14%,且 60%的患者在停用伊马替尼后丧失了细胞遗传学反应<sup>[3-4]</sup>。故建议在服用伊马替尼期间应避免妊娠。

2012 年,江倩等<sup>[5]</sup>回顾性分析了 9 例接受伊马替尼治疗的 CML 患者或其配偶的妊娠情况。其中男 7 例,女 2 例,共顺利生产了 9 例婴儿。2 例女性患者中,1 例仅停药 1 个月,1 例妊娠及哺乳全程持续服用伊马替尼。所有患者生育前后疾病均处于血液学、细胞遗传学或分子学缓解状态。除 1 例婴儿早产、低体重并有尿道下裂的畸形外,余 8 例均为健康婴儿。而我们观察的 5 例男性 CML 患者中,其中 1 例配偶在孕 9 周劳累后自然流产,并不能归因于伊马替尼的影响。因此,这些数据均能证实伊马替尼对男性 CML 患者配偶妊娠无增加先天畸形的风险。

妊娠最初几周时间内,母体通过单纯扩散方式进行胚胎营养供给,随后启动胎盘血主动运输方式。不同妊娠阶段伊马替尼暴露可影响生育结果。曾有文献指出妊娠前 3 个月伊马替尼暴露可增加先天性畸形风险<sup>[6-7]</sup>。但这一结论目前仍需要大宗的临床数据进一步证实。

Ault 等<sup>[3]</sup>报道了 18 例(男 8 例,女 10 例)服用伊马替尼的 CML 患者共妊娠 19 例次。10 例女性患者中,自发性流产 2 例,治疗相关性流产 1 例,顺利生产 7 例(其中尿道下裂 1 例、轻度小肠扭转 1 例)。总体来说,40%(20%自然流产、20%先天性畸形)妊娠的不良事件可能与伊马替尼暴露有关。所有的女性患者一旦确定妊娠应立即停用伊马替尼。8 例男性配偶妊娠事件中,确定妊娠后继续服用伊马替尼,自发性流产 1 例。另外他们推测随着入组病例数增加,先天畸形比例会进一步升高。故他们不建议在妊娠前或妊娠期间服用伊马替尼。

Pye 等<sup>[4]</sup>回顾性分析了 125 例女性 CML 患者服用伊马替尼期间的妊娠情况。其中自然流产 18 例(14.4%),先天畸形 12 例(9.6%,活胎 9 例,选择性流产 3 例),选择性流产 32 例(25.6%),63 例(50.4%)生产出健康婴儿。12 例先天性畸形婴儿中,3 例轻度异常(2 例尿道下裂,1 例幽门狭窄),9 例为复杂性先天畸形。总体来说,24%妊娠的不良事件可能与伊马替尼暴露有关。

Mukhopadhyay 等<sup>[8]</sup>研究结果显示,对于获得完全血液学缓解、完全分子遗传学反应和 MMR 的有计划妊娠的患者而言,重新服用伊马替尼 18 个月内疾病均可恢复至妊娠前水平。但 1 例意外妊娠的加速期患者停药后结局并不满意。此外,从受孕到胎儿器官形成期间停药可降低先天性畸形发生率,2 例先天性畸形婴儿(1 例尿道下裂,1 例脑积水)均为意外妊娠且妊娠前 3 个月有伊马替尼暴露<sup>[8]</sup>。

对于有计划的妊娠而言,能否安全妊娠多取决于患者对伊马替尼的反应,这要求女性患者应持续 MMR 至少 2 年,一旦受孕,应充分权衡妊娠及疾病的受益与风险后再做决策。在此期间,每个月监测血常规和 BCR-ABL(IS)定量。若持续 CMR/MMR,则不需治疗;若丧失 CMR/MMR,则需治疗,其中妊娠前 3 个月内可采取白细胞/血小板单采术,妊娠 3 个月以后采取白细胞/血小板单采术或干扰素。生产后若仍处于 MMR,依据患者意愿可继续停药并哺乳;若丧失 MMR,立即重新服用伊马替尼<sup>[9]</sup>。

在我们观察的 12 例患者中,10 例意外妊娠,2 例计划妊娠。意外妊娠的女性患者一旦决定继续妊娠均立即停用伊马替尼,虽受孕前均有伊马替尼暴露,但未出现先天性畸形,我们考虑可能与观察的病例数少且患者年龄小(中位年龄 28 岁)有关。计划妊娠的女性患者,确保持续 MMR 至少 2 年,停药至少 3 个月后方可受孕,且每个月监测血常规和外周血 BCR/ABL 融合基因定量。此外,目前已生产的 2 例女性患者中,Sokal 评分均为低危组,分别在服用伊马替尼的第 3、6 个月即达 MMR,其中

计划妊娠 1 例,持续 MMR 59 个月后受孕,目前已生产 20 个月,持续停药中,仍为 MMR;意外妊娠 1 例,持续 MMR 12 个月后受孕,妊娠中持续为 MMR,生产后立即原剂量服用伊马替尼。这一结果可能提示我们,对于有生育需求的女性患者而言,Sokal 评分越低,越早达 MMR,且 MMR 持续时间越长,妊娠过程中停药安全系数越高。

总之,理论上所有育龄期女性 CML 患者服用伊马替尼期间均应接受避孕教育。对于有强烈生育需求的患者,应在持续 MMR 至少 2 年以上时进行有计划妊娠。受孕前后 3 个月应避免伊马替尼暴露。妊娠期间应严格监测疾病状态及胎儿发育情况。意外妊娠应充分权衡妊娠及疾病的受益与风险。但由于病源、社会和地理文化差异、经济水平等因素,目前服用伊马替尼的 CML 患者生育安全性问题,需要多中心大样本的临床数据进一步证实。

#### 参考文献

- [1] Ramasamy K, Hayden J, Lim Z, et al. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy[J]. *Br J Haematol*, 2007, 137: 374-375.
- [2] Breccia M, Cannella L, Montefusco E, et al. Male patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib involved in healthy pregnancies; report of five cases[J]. *Leuk Res*, 2008, 32: 519-520.
- [3] Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 1204-1208.
- [4] Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome[J]. *Blood*, 2008, 111: 5505-5508.
- [5] 江倩, 江滨, 陈姗姗, 等. 慢性髓系白血病患者应用酪氨酸激酶抑制剂期间的生育结果[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(1): 6-9.
- [6] Russell MA, Carpenter MW, Akhtar MS, et al. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk[J]. *J Perinatol*, 2007, 27: 241-243.
- [7] Eskander RN, Tarsa M, Herbst KD, et al. Chronic myelocytic leukemia in pregnancy: a case report describing successful treatment using multimodal therapy[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011, 37: 1731-1733.
- [8] Mukhopadhyay A, Dasgupta S, Kanti Ray U, et al. Pregnancy outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib therapy[J]. *Ir J Med Sci*, 2015, 184: 183-188.
- [9] 江倩. 酪氨酸激酶抑制剂时代的慢性髓系白血病与生育[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(1): 66-68.

(收稿日期:2016-01-04)



# 阿米福汀联合地西他滨及 CHG 方案治疗 高危骨髓增生异常综合征的疗效观察

周文锦<sup>1</sup> 石岳坚<sup>1</sup> 郑翠苹<sup>1</sup> 胡映映<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:观察阿米福汀联合地西他滨及 CHG 方案(阿糖胞苷+羟基喜树碱+重组人粒细胞刺激因子)治疗高危骨髓增生异常综合征(MDS)的疗效。方法:将 42 例高危 MDS 患者随机分为 2 组,第 1 组应用小剂量地西他滨及 CHG 方案治疗(19 例),第 2 组应用阿米福汀联合地西他滨及 CHG 方案治疗(23 例),14 d 为 1 个周期,治疗 2 个周期后评估疗效,观察不良反应发生情况。结果:阿米福汀联合地西他滨及 CHG 方案治疗组总有效率与地西他滨及 CHG 方案组比较差异无统计学意义(78.3% : 78.9%,  $P > 0.05$ )。近期死亡率方面,阿米福汀联合地西他滨及 CHG 方案治疗组明显低于地西他滨及 CHG 方案治疗组(0 : 15.8%,  $P < 0.05$ ); III ~ IV 度白细胞减少和血小板减少发生率方面,阿米福汀联合地西他滨及 CHG 方案组明显低于地西他滨及 CHG 方案组(21.7% : 36.8%, 69.6% : 89.5%,  $P < 0.05$ );黏膜炎的发生率方面,阿米福汀联合地西他滨及 CHG 方案组明显低于地西他滨及 CHG 方案组(17.4% : 42.1%,  $P < 0.05$ )。结论:阿米福汀联合地西他滨及 CHG 方案治疗中高危 MDS 安全有效,其近期死亡率降低,III ~ IV 度血液学毒性及黏膜炎等不良反应明显减轻。

**[关键词]** 骨髓增生异常综合征;阿米福汀;地西他滨;CHG 方案

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.010

**[中图分类号]** R733 **[文献标志码]** A

## Effect of amifostine combine with dectabine and CHG regimen on high-risk myelodysplastic syndrome

ZHOU Wenjin SHI Yuejian ZHENG Cui ping HU Yingying

(Department of Hematology, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou, 325000, China)

Corresponding author: ZHOU Wenjin, E-mail: 26288777@qq.com

**Abstract Objective:** To observe the effect of amifostine combine with dectabine and CHG regimen (cytarabine+hydroxycamptothecin+recombinant human granulocyte colony stimulating factor) on high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). **Method:** Forty-two patients with high-risk MDS were randomly divided into two groups. Patients in the first group were used dectabine and CHG regimen, and patients in the second group were used amifostine with dectabine and CHG regimen. Fourteen days for 1 cycle, the efficacy was evaluated after 2 cycles of treatment, and the occurrence of adverse events were observed. **Result:** There was no significant difference in the total effective rate between amifostine with dectabine-CHG regimen and dectabine-CHG regimen (78.3% vs. 78.9%,  $P > 0.05$ ). Recent mortality was significantly lower in amifostine with dectabine-CHG regimen than that in dectabine-CHG regimen (0 vs. 15.8%,  $P < 0.05$ ). The incidences of grade 3 to 4 neutropenia and thrombocytopenia were significantly lower in amifostine with dectabine-CHG regimen than those in dectabine-CHG regimen (21.7% vs. 36.8%, 69.6% vs. 89.5%,  $P < 0.05$ ). The incidence of mucositis was significantly lower in amifostine with dectabine-CHG regimen than that in dectabine-CHG regimen (17.4% vs. 42.1%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Amifostine with dectabine-CHG regimen is safe and effective, with lower recent mortality and grade 3 to 4 hematologic toxicity and mucositis.

**Key words** myelodysplastic syndrome; amifostine; dectabine; CHG regimen

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)为获得性干细胞疾病,临床特点主要为不同程度的病态造血,往往伴有染色体的异常,原始细胞增多,导致外周血细胞不同程度的减少,引起贫血、感染和出血等临床表现,有较高的向急性白血病转化的风险。而高危 MDS 指国际预后评分在 1.5 分以上的中危 II 组及高危组患者<sup>[1]</sup>,其预

后差,白血病转化风险高,传统化疗方案疗效差,死亡率高。本研究旨在观察阿米福汀联合小剂量地西他滨及 CHG 方案治疗高危 MDS 的疗效。现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料

收集 2010-10-2015-02 我院初治和难治愈发老年高危 MDS 患者 42 例,均经血常规、骨髓涂片及活检、细胞遗传学等检查,依据《血液病诊断及疗

<sup>1</sup>温州市中心医院血液化疗科(浙江温州,325000)  
通信作者:周文锦, E-mail: 26288777@qq.com

效标准》<sup>[2]</sup> 诊断为 MDS, 其中男 24 例, 女 18 例; 年龄 42~73 岁, 中位 58 岁; WHO 分型难治性血细胞减少伴多系发育异常 6 例, 难治性贫血伴原始细胞增多 I 型 14 例, 难治性贫血伴原始细胞增多 II 型 17 例, 转化为急性髓系白血病 5 例。按照国际预后评分, 中危-2 组 22 例, 高危组 20 例。所有患者随机分为 2 组, 2 组间性别、年龄、WHO 分型等一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。所有患者均排除严重心肝肾肺肾等脏器器质性疾病。

1.2 方法

第 1 组共 19 例, 采用小剂量地西他滨及 CHG 方案: 地西他滨 20 mg/(m<sup>2</sup> · d<sup>-1</sup>), qd, 第 1~5 天, 静脉滴注; 阿糖胞苷 25 mg/次, q12 h, 第 1~14 天, 皮下注射; 羟基喜树碱 10 mg/次, qd, 第 1~7 天, 静脉滴注; 重组人粒细胞刺激因子 200 μg/次, qd, 皮下注射, 第 1~14 天。

第 2 组共 23 例, 在上述化疗方案基础上加用阿米福汀 500 mg/d, 化疗前静脉滴注, 15 min 滴注完毕, 第 1~14 天。治疗过程中隔日复查血常规, 若中性粒细胞计数  $> 5 \times 10^9/L$  或白细胞计数  $> 20 \times 10^9/L$ , 重组人粒细胞刺激因子暂停应用或减量; 若体温  $> 38.0^\circ C$ , 中性粒细胞计数  $< 1.0 \times 10^9/L$ , 给予抗感染治疗; 若血小板计数  $< 50 \times 10^9/L$ , 给予止血药物; 若血红蛋白  $< 60 g/L$ 、血小板计数  $< 10 \times 10^9/L$ , 给予成分输血。14 d 为 1 个周期, 间隔 1 个月进行第 2 个疗程治疗。2 个疗程后评定疗效。

1.3 观察指标

所有患者参照 MDS IWG 临床疗效评价标准对其进行评价, 且以治疗过程中的最佳疗效作为评价标准, 其主要包括完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、病情稳定 (SD)、血液学缓解 (HI)、无效 (NR)。总有效率 = (CR + PR + HI) / 总例数 × 100%。此外对治疗及随访过程中患者出现的不良反应进行完整记录, 依据 WHO 化疗药物毒性分级

标准, 主要包括骨髓抑制、心脏、肝脏、肾脏等毒性以及出血与感染、死亡等。

1.4 统计学处理

使用 SPSS19.0 软件进行分析。计数资料以百分比 (%) 表示, 采用秩和检验, *t* 检验,  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组近期疗效比较

地西他滨及 CHG 方案组共 19 例, 其中 CR 5 例, PR 6 例, HI 4 例, NR 4 例, 总有效率为 78.9%。阿米福汀联合地西他滨及 CHG 方案组共 23 例, 其中 CR 7 例, PR 7 例, HI 4 例, NR 5 例, 总有效率为 78.3%。2 组总有效率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。所有患者总有效率为 78.6%。

2.2 2 组不良反应比较

本研究结果显示, 阿米福汀联合地西他滨及 CHG 方案组的近期死亡率明显低于地西他滨及 CHG 方案组 (0 : 15.8%,  $P < 0.05$ ), 3 例死亡患者中 2 例在第 1 个疗程中因出血、感染死亡, 1 例在第 2 个疗程中因感染死亡。阿米福汀联合地西他滨及 CHG 方案组 III~IV 度白细胞减少和血小板减少发生率分别为 21.7% (5/23) 和 69.6% (16/23), 明显低于地西他滨及 CHG 方案组的 36.8% (7/19) 和 89.5% (17/19), 均差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。阿米福汀联合地西他滨及 CHG 方案组黏膜炎的发生率明显低于地西他滨及 CHG 方案组 (17.4% : 42.1%,  $P < 0.05$ )。其他非血液学不良反应大部分局限于 I~II 度, 经对症处理后好转。详见表 1。

3 讨论

低强度联合化疗、诱导分化治疗、靶向治疗等方法治疗高危 MDS 的疗效均不理想<sup>[3]</sup>。高强度化疗和异基因造血干细胞移植在治疗 MDS 方面虽取得一定进展, 但老年患者往往耐受力差、治疗死亡风险高、缺乏移植供者等因素均使其应用受限<sup>[4]</sup>。

表 1 2 组不良反应比较

不良反应	地西他滨及 CHG 方案组 (19 例)			阿米福汀联合地西他滨及 CHG 方案组 (23 例)		
	0 度	I~II 度	III~IV 度	0 度	I~II 度	III~IV 度
120 d 内死亡	3 (15.8)			0 <sup>1)</sup>		
分级	0 度	I~II 度	III~IV 度	0 度	I~II 度	III~IV 度
白细胞减少	0	12 (63.2)	7 (36.8)	0	18 (78.3) <sup>1)</sup>	5 (21.7) <sup>1)</sup>
血小板减少	0	2 (10.5)	17 (89.5)	0	7 (30.4) <sup>1)</sup>	16 (69.6) <sup>1)</sup>
消化道反应	10 (52.6)	7 (36.8)	2 (10.5)	15 (65.2)	6 (26.1)	2 (8.7)
黏膜炎	11 (57.9)	6 (31.6)	2 (10.5)	19 (82.6)	4 (17.4)	0 <sup>1)</sup>
心脏毒性	17 (89.5)	2 (10.5)	0	21 (91.3)	2 (8.7)	0
肝脏毒性	16 (84.2)	3 (15.8)	0	21 (91.3)	2 (8.7)	0
肾脏毒性	17 (89.5)	2 (10.5)	0	22 (95.7)	1 (4.3)	0
神经毒性	17 (89.5)	2 (10.5)	0	22 (95.7)	1 (4.3)	0

与地西他滨及 CHG 方案组比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

可见,选择安全、有效且毒副反应轻的治疗方案对高危 MDS 患者的预后至关重要。

地西他滨于 20 世纪 60 年代由 Pliml 和 Sorm 合成。1980 年 Taylor 和 Jones 发现地西他滨的作用与 DNA 甲基化有关<sup>[5]</sup>,其具有明显的抗肿瘤活性,在临床应用中发现不同剂量浓度其临床作用机制亦不相同,高浓度的地西他滨具有极其显著的细胞毒作用,低剂量时具有明显的去甲基化作用,其主要通过抑制 DNA 甲基转移酶的生理活性而起到恢复抑癌基因的活性,且地西他滨的去甲基化活性是 5-氮杂胞苷类化合物的 30 倍以上,因而其治疗中高危 MDS 有较显著的临床疗效<sup>[6-7]</sup>。羟基喜树碱是 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂,其对心脏毒副作用小,价格便宜,且对髓系肿瘤有特异性的效果。多项研究证实<sup>[8-9]</sup>,地西他滨联合 HCG 方案治疗中高危 MDS 有效率(66%~91%)较单用地西他滨(30%~73%)或 HCG 方案(30%~56%)明显升高,且安全性高。而本组实验共 42 例,总有效率为 78.6%,主要不良反应为白细胞、血小板减少和黏膜炎,其他非血液学不良反应较轻微,经处理后患者可耐受,与既往文献报道相仿。

阿米福汀是半胱氨酸衍生物硫磷酸盐,是一种前体药物,在体内可被碱性磷酸酶水解脱磷酸成活性代谢产物 WR-1065,而后由细胞摄入发挥保护、修复作用,保护残存的正常造血组织、使 DNA 免遭自由基攻击,修复损伤后的 DNA。随着近年研究的不断深入,阿米福汀在血液疾病,尤其是 MDS 治疗中的作用逐渐被认识<sup>[10-11]</sup>,阿米福汀可抑制 MDS 患者正常造血祖细胞的凋亡,并促进其增殖,减轻无效造血<sup>[12]</sup>。研究亦发现,化疗前使用阿米福汀能提高骨髓原始细胞的转化能力,使集落形成单位和爆式红系集落形成单位较快恢复,从而刺激骨髓造血功能。本实验结果亦显示,2 组治疗总有效率相近,且阿米福汀联合组短期内死亡率较地西他滨及 HCG 组明显降低(0:15.8%, $P<0.05$ ),3 例均死于感染和出血等并发症。Ⅲ~Ⅳ度血液学反应(白细胞减少和血小板减少)、黏膜炎的发生率方面,阿米福汀联合地西他滨及 HCG 组较地西他滨及 HCG 方案组均明显降低(21.7%:36.8%,69.6%:89.5%,0:10.5%, $P<0.05$ )。且治疗中发现,其骨髓抑制恢复时间较后者明显缩短,可能与其保

护正常造血细胞增殖的机制相关。因此可以认为,阿米福汀联合地西他滨及 HCG 方案治疗不影响高危 MDS 患者的总有效率,且能降低患者的近期临床死亡率,减轻血液学及黏膜炎等毒性反应的发生。

#### 参考文献

- [1] Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes[J]. J Natl Compr Cane Netw, 2011, 9: 30-56.
- [2] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 159-162.
- [3] 张诚. 小剂量 HA 方案联合亚砷酸治疗高危骨髓增生异常综合征疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(1): 93-94.
- [4] Mufti GJ, Potter V. Myelodysplastic syndromes: who and when in the course of disease to transplant[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012: 49-55.
- [5] Malik P, Cashen AF. Decitabine in the treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients[J]. Cancer Manag Res, 2014, 6: 53-61.
- [6] Garcia-Manero G, Jabbour E, Borthakur G, et al. Randomized open-label phase II study of decitabine in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndromes[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 2548-2553.
- [7] Sauntharajah Y, Sekeres M, Advani A, et al. Evaluation of noncytotoxic DNMT1-depleting therapy in patients with myelodysplastic syndromes[J]. J Clin Invest, 2015, 125: 1043-1055.
- [8] 陈伟丰, 李永谦. 地西他滨联合小剂量 HAG 方案治疗老年高危骨髓增生异常综合征疗效观察[J]. 北方医学, 2015, 12(3): 43-44.
- [9] 曹海武, 王智, 赵晓红, 等. 地西他滨联合半量 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病[J]. 中国医学创新, 2014, 11(31): 131-133.
- [10] 戴丹丹, 刘孟娟, 叶晓春, 等. 氨磷汀的临床应用概况[J]. 海峡药学, 2014, 26(5): 79-80.
- [11] 吴晓, 杨光. 氨磷汀治疗骨髓增生异常综合征的临床分析[J]. 现代实用医学, 2015, 27(1): 54-55.
- [12] Grossi A, Fabbri A, Santini V, et al. Amifostine in the treatment of low-risk myelodysplastic syndromes[J]. Haematologica, 2000, 85: 367-371.

(收稿日期: 2016-07-18)

## • 研究报告 •

## 304例原发性结外淋巴瘤临床病理分析

杨喜格<sup>1△</sup> 杨锡贵<sup>1</sup> 孟良<sup>2</sup> 常静<sup>3</sup> 姜超<sup>3</sup>

**【摘要】** 目的:探讨原发性结外型淋巴瘤(PENL)的临床和病理特征。方法:回顾性分析304例PENL的病例资料,从性别、发病年龄、病理类型、起病部位等方面进行总结分析。结果:①304例PENL中位年龄51岁(3~91岁),41~70岁为高发年龄段;男女比为1.2:1.0,原发于小肠和腮腺的好发于男性,甲状腺、扁桃体和脾则表现为女性明显多于男性。②本组PENL占同期淋巴瘤的53.0%(304/574),以非霍奇金淋巴瘤(NHL)为主,占95.1%;霍奇金淋巴瘤(HL)占4.9%。结外NHL占同期NHL的58.1%(289/497),结外HL占同期HL的19.5%(15/77)。③原发部位广泛,常见于胃肠道(25.0%)、鼻腔(12.2%)、纵膈(9.9%)、扁桃体(9.5%)。④原发于胃肠道、扁桃体、中枢神经系统、骨、乳腺、甲状腺、睾丸、子宫、卵巢、脾、肺、肾等部位的PENL病理类型,以弥漫性大B细胞淋巴瘤常见;原发于鼻腔的PENL病理类型,以结外NK/T细胞淋巴瘤常见。临床分期以I期、II期为主。结论: PENL发病率较高,发病部位广泛,临床表现多样且无特异性,临床中对各组织器官疾病进行诊断时应警惕淋巴瘤的可能性,尽早行组织病理学检查,避免漏诊和误诊。

**【关键词】** 原发性结外淋巴瘤;临床特征;病理特征

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.011

**【中图分类号】** R733.4 **【文献标志码】** A

## Clinical analysis of 304 patients with primary extranodal lymphoma

YANG Xige<sup>1</sup> YANG Xigui<sup>1</sup> MENG Liang<sup>2</sup> CHANG Jing<sup>3</sup> JIANG Chao<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Department of Internal Medicine Oncology, Shandong Cancer Hospital, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, 250117, China; <sup>2</sup>Wenshang County People's Hospital in Shandong Province; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine Oncology, the Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Sciences)

Corresponding author: YANG Xigui, E-mail: zlysxgy@126.com

**Abstract Objective:** To analyze the clinical and pathological characteristics of patients with primary extranodal lymphoma (PENL). **Method:** We analyzed retrospectively clinical data of 304 cases with PENL, including age, sex, pathological classification and onset locus of lymphoma and so on. **Result:** ①The median age of the patients was 51 years (range 3 to 91 years), the high incidence of age was 41 to 70 years. The ratio of male to female was 1.2 : 1.0, small intestine and the parotid gland lymphomas were significantly more common in males, while thyroid, tonsils and spleen lymphomas were found more often in females. ②The 304 patients with PENL accounted for 53.0% (304/574) of lymphoma over the same period, among them, 95.1% were non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and 4.9% were Hodgkin's lymphoma (HL). PENL constituted 58.1% (289/497) of all NHL during this period and 19.5% (15/77) of all HL. ③The primary sites of involvement were gastrointestinal tract (25.0%), nasal cavity (12.2%), mediastinum (9.9%), tonsils (9.5%). ④The common pathological type of gastrointestinal tonsils, central nervous system, bone, breast, thyroid, testis, uterus, ovary, spleen, lung, kidney lymphoma was diffuse large B-cell lymphoma; the common pathological type of nasal cavity lymphoma was extranodal NK/T cell lymphoma. Most PENLs were in stage I / II. **Conclusion:** The incidence of PENL is high, disease site is extensive, clinical manifestations have no specific, so in clinical work we should be wary of the possibility of lymphoma. Tissue biopsy should be done as soon as possible, in order to avoid misdiagnosis.

**Key words** primary extranodal lymphoma; clinical characteristics; pathological characteristics

原发性结外淋巴瘤(primary extranodal lymphoma, PENL)指原发于淋巴结外的淋巴组织或非淋巴组织的恶性淋巴瘤,有其独特的特点,发病部位及病理类型多种多样,几乎可发生于全身任何器

官,其临床表现复杂多样,缺乏特异性,早期诊断较困难,误诊或漏诊较为常见。为提高对结外淋巴瘤的认识,现对我院收治的304例PENL患者的临床资料进行总结分析,并通过与国内外文献比较来探讨其相应的临床和病理特征,现报告如下。

## 1 资料与方法

收集2010-01—2015-05山东省肿瘤医院及山东省医学科学院附属医院病理诊断为淋巴瘤的病例资料,剔除重复入院病例,共574例,其中PENL

<sup>1</sup>山东省肿瘤医院(济南,250117)

<sup>2</sup>山东省济宁市汶上县人民医院

<sup>3</sup>山东省医学科学院附属医院

△现在地址为山东省济宁市汶上县人民医院血液肿瘤科(山东济宁,272500)

通信作者:杨锡贵, E-mail: zlysxgy@126.com

304 例。病理诊断包括病理组织学和免疫组织化学诊断。按照 WHO(2008)造血淋巴组织肿瘤分类标准,从性别、发病年龄、起病部位、病理类型等方面进行总结分析。

## 2 结果

### 2.1 性别及年龄构成

304 例 PENL 中,男 167 例,女 137 例,男女之比为 1.2 : 1.0。发病年龄为 3~91 岁,平均 49 岁,中位 51 岁。20 岁以下 19 例,21~30 岁 39 例,31~40 岁 40 例,41~50 岁 63 例,51~60 岁 61 例,61~70 岁 62 例,71~80 岁 16 例,81 岁以上 4 例。提示 41~70 岁为高发年龄段,占有 PENL 的 61.2%。

### 2.2 发病部位

本组 PENL 发病部位见表 1,其中以胃肠道最多,其次为鼻腔、纵膈、扁桃体。其他少见部位如肺、甲状腺、腮腺、乳腺各 6 例;胸壁、睾丸、子宫各 5 例,肾、卵巢各 4 例,舌部 3 例,肾上腺、胸腺、腰椎、眼睑各 2 例,牙龈、上腭、泪腺、肝脏及精索各 1 例。

表 1 原发部位及所占比例

发病部位	例数	比例/%
胃	45	14.8
肠道	31	10.2
鼻腔	37	12.2
纵膈	30	9.9
扁桃体	29	9.5
鼻咽口咽	20	6.6
皮肤	12	3.9
中枢神经系统	11	3.6
骨与软组织	10	3.3
盆腹腔	9	3.0
脾	7	2.3
其他	63	20.7
合计	304	100.0

### 2.3 病理类型

本组 PENL 占同期淋巴瘤的 53.0%(304/574),以非霍奇金淋巴瘤(NHL)为主(289 例),占 95.1%;霍奇金淋巴瘤(HL)15 例,占 4.9%。结外 NHL 占同期 NHL 的 58.1%(289/497),结外 HL 占同期 HL 的 19.5%(15/77)。

289 例结外 NHL 主要病理类型以弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)为主(165 例),其次为 NK/T 细胞淋巴瘤(鼻型)41 例,黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(MALT 淋巴瘤)16 例,T 淋巴母细胞淋巴瘤 13 例,外周 T 细胞淋巴瘤 12 例,分别占 57.1%、14.2%、5.5%、4.5%、4.2%。15 例结外 HL 中,经典型结节硬化型淋巴瘤 7 例,占 46.7%;

混合细胞型淋巴瘤 4 例,占 26.7%;淋巴细胞为主要型淋巴瘤 2 例,占 13.3%;未具体分型者 2 例(表 2)。

原发于颅脑的 11 例 PENL 均为 DLBCL。原发于甲状腺的 6 例 PENL 中 5 例为 DLBCL,1 例为 MALT 淋巴瘤。原发于乳腺的 6 例 PENL 均为 DLBCL。原发于胸壁的 5 例 PENL 中,3 例为 DLBCL,1 例外周 T 细胞淋巴瘤,1 例前驱 B 淋巴母细胞性淋巴瘤。原发于睾丸的 5 例 PENL 中,DLBCL 为 4 例,1 例为伯基特淋巴瘤。原发于子宫的 5 例 PENL 及原发于卵巢的 4 例 PENL 均为 DLBCL。原发于脾脏的 7 例 PENL 中,6 例为 DLBCL,1 例脾脏边缘区 B 细胞淋巴瘤。原发于肺的 6 例 PENL 中,4 例为 DLBCL,1 例 HL,1 例边缘带 B 细胞淋巴瘤。原发于肾脏的 4 例 PENL 中 2 例为 DLBCL,2 例 B 细胞淋巴瘤。原发于肾上腺的 2 例 PENL 中,1 例为 DLBCL,1 例为 B 细胞淋巴瘤。原发于舌部的 3 例 PENL 中,2 例为舌根 DLBCL,1 例为舌体外周 T 细胞淋巴瘤。原发于腰椎的 2 例 PENL 中,1 例为 DLBCL,1 例为滤泡性淋巴瘤。原发于眼睑部的 2 例 PENL 中 1 例为 MALT 淋巴瘤,1 例为大 B 细胞淋巴瘤。原发于胸腺的 2 例 PENL 中 1 例为 DLBCL,1 例为 T 细胞淋巴瘤。原发于牙龈、泪腺、肝及精索的 PENL 均为 DLBCL。

### 2.4 临床分期及特点

根据 Ann Arbor 分期标准,304 例 PENL 中,I 期 102 例,II 期 93 例,III 期 27 例,IV 期 82 例。I/II 期占 64.1%,III/IV 占 35.9%。出现全身症状(发热、盗汗、体重下降)者 97 例,I 期 27 例,II 期 24 例,III 期 14 例,IV 期 32 例。181 例检测血清乳酸脱氢酶者,89 例高于正常水平,占 49.2%。163 例检测  $\beta_2$  微球蛋白者,63 例高于正常,占 38.7%。257 例进行了骨髓检查,骨髓浸润 62 例,占 24.1%。

304 例 PENL 患者中,221 例(72.7%)表现为原发器官肿大或局部肿块形成。其他首发症状因发病部位不同而异:胃肠道 PENL 多表现为上腹部不适、腹痛、腹胀、恶心、呕吐、腹部包块、黑便等;鼻腔 PENL 多表现为鼻肿物、鼻塞、涕血、耳鸣、听力下降、头晕、头痛、视力下降;扁桃体及咽部 PENL 多表现为咽痛、吞咽异物感、吞咽困难、声音嘶哑等;中枢神经系统 PENL 多表现为头痛、恶心呕吐、言语不清、视力障碍、肢体活动障碍、偏身麻木、甚至有癫痫等症状;皮肤 PENL 多表现为瘙痒、溃疡、结节、斑块等。

## 3 讨论

2003 年 Krol 等<sup>[1]</sup>提出 PENL 的诊断新标准,即以结外器官受累为主,伴少量淋巴结累及者均可

表 2 常见发病部位的病理类型

例

病理类型	原发部位										总计
	胃	肠道	鼻腔	纵膈	扁桃体	鼻咽部	皮肤	骨与软组织	腮腺	其他部位	
DLBCL	30	15	3	12	18	9	4	7	2	65	165
结外 NK/T 细胞淋巴瘤	1	0	30	0	1	6	1	0	0	2	41
MALT 淋巴瘤	9	3	0	0	1	1	0	0	1	1	16
外周 T 细胞淋巴瘤	3	2	3	0	3	0	0	0	1	0	12
T 淋巴母细胞淋巴瘤	0	2	0	3	1	1	4	0	1	1	13
滤泡性淋巴瘤	1	3	0	2	2	2	1	1	0	0	12
套细胞淋巴瘤	0	2	0	1	0	0	1	1	0	0	5
间变性大细胞淋巴瘤	1	2	0	0	1	0	1	1	0	0	6
伯基特淋巴瘤	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	3
HL	0	0	0	11	2	0	0	0	0	2	15
其他	0	1	0	1	0	0	0	0	1	13	16

诊断为 PENL。PENL 作为一种异质性较高的疾病,其发病率在世界范围内多有不同,临床表现多样且缺乏特异性表现,容易误诊。本组 PENL 发病部位、病理亚型分布与国内外相关报道有所不同。西方发达国家 PENL 占同期 NHL 的 25%~40%,美国为 26%,约旦为 30.5%,印度为 27.7%,台湾为 44.9%,土耳其为 12.4%<sup>[2-6]</sup>。本组资料为 59.5%。在我国,北京地区 PENL 占同期淋巴瘤的 40.7%,东北地区为 31.2%<sup>[7-8]</sup>,本组资料为 53.0%,表明本地区结外淋巴瘤的发病率高于其他地区。

从国内外文献来看,PENL 的常见发病部位存在明显的地区差异性,在美国常见于胃肠道、头颈部、软组织、皮肤、骨,分别占 37%、23%、9%、8%、5%;在印度常见于胃肠道、扁桃体、腮腺、睾丸,分别占 33.3%、21.8%、6.4%、5.2%<sup>[4]</sup>;在土耳其常见于头颈部、胃肠道、中枢神经系统,分别占 51%、37%、5%<sup>[6]</sup>;在北京常见于胃肠道、鼻腔、扁桃体、纵膈、皮肤,分别占 30.1%、10.6%、8.9%、5.9%、5.1%<sup>[7]</sup>;本组常见于胃肠道、鼻腔、纵膈、扁桃体、鼻咽口咽,分别为 25.0%、12.2%、9.9%、9.5%、6.6%,头颈部多于胃肠道。其发病率及首发部位的比例差异的原因不仅与地区和资料来源不同有关,还与医生采取病理部位的习惯有关,更重要的原因之一是与对 PENL 的概念争论有关。目前研究者比较公认的结外淋巴瘤的概念是:根据结内外受累程度不同,将结内外广泛累及的患者归属结内淋巴瘤,而以结外侵犯为主(>75%)、较少结内累及(<25%)者归属原发结外淋巴瘤。实际上,部分首发于结外器官的淋巴瘤患者就诊时即同时存在多处结外和结内器官的浸润。

由于结外淋巴瘤初次就诊时一般分散于临床各科室,不易被临床各科所掌握,因此有必要对结外淋巴瘤的特点有所熟悉,以防误诊、误治。随着

免疫学、内镜检查、PET-CT 等相关检查在寻找淋巴瘤原发病灶、评价分期、病理类型分类等方面的运用,常见发病部位如胃肠道、鼻腔等部位的 PENL 得到更准确的诊断,而少见发病部位如腮腺、眼睑、牙龈等部位的 PENL 也得以确诊。

本组资料中,PENL 性别上总体男性多于女性,以小肠和腮腺为主,而甲状腺、扁桃体和脾则表现为女性明显多于男性。年龄上 PENL 好发于中老年患者,41~70 岁为高发年龄段,占有 PENL 的 61.2%,睾丸和甲状腺淋巴瘤发病年龄较大。首发部位分布广泛,以胃肠道及头颈部为好发部位,且全身各个脏器均可发病,首发症状多无特异性,发病部位不同表现为各自相应的临床表现,体征多为原发器官的肿大或局部肿块形成。体检、B 超、X 线征与其他恶性肿瘤难鉴别。

本组资料中结外 HL 占同期 HL 的 19.5% (15/77);而天津这一比例为 10.4%,男女之比为 1.6:1.0,发病年龄 11~63 岁,中位 31 岁,以经典型结节硬化型淋巴瘤及混合细胞型淋巴瘤为常见,分别占 46.7%及 26.7%<sup>[9]</sup>。国内外研究显示,结外 HL 首发部位较常见于肺、胃肠道、肝、脾、骨及甲状腺等,病理亚型以经典型结节硬化型淋巴瘤及混合细胞型淋巴瘤为主<sup>[9-10]</sup>,而本组资料中首发部位仅见于纵膈、肺及扁桃体。

本组 289 例结外 NHL 主要病理类型为 DLBCL、NK/T 细胞淋巴瘤、MALT 淋巴瘤、T 淋巴母细胞淋巴瘤及外周 T 细胞淋巴瘤,分别占 57.1%、14.2%、5.5%、4.5%、4.2%。而中国西南及日本地区 PENL 则以 DLBCL、MALT 淋巴瘤及外周 T 细胞淋巴瘤为最常见<sup>[11-12]</sup>。本组 DLBCL 为最常见类型,尤其以原发于胃肠道、扁桃体、脑、骨、乳腺、甲状腺、睾丸、子宫、卵巢、脾、肺、肾及牙龈等部位的患者为常见。

Nakamura 等<sup>[13]</sup>报道,原发性胃肠道淋巴瘤占

所有结外淋巴瘤的 30%~40%, 占有 NHL 的 5%~10%, 原发于胃者占 60%~70%, 病理类型主要为 NHL。在西方国家, 肠道淋巴瘤主要为 T 细胞淋巴瘤。在日本, 胃肠道淋巴瘤以 B 细胞淋巴瘤为主, 其中 MALT 淋巴瘤占 40%~50%, DLBCL 占 35%~40%, 滤泡性淋巴瘤占 5%~10%<sup>[14-15]</sup>。本组资料中胃肠道淋巴瘤占有结外淋巴瘤的 25.0%, 占有 NHL 的 15.3%, 原发于胃者占 59.2%; 病理类型中 DLBCL、MALT 淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤分别占胃肠道淋巴瘤的 59.2%、15.8% 和 5.3%。可见本组资料中原发于胃肠道的淋巴瘤以 B 细胞淋巴瘤为主, 病理类型与其他地区相比具有一定的差异性。

原发于鼻腔的淋巴瘤以 NK/T 细胞淋巴瘤最常见, 地域性差异明显, 主要发生在亚洲、墨西哥和南美洲等地, 欧美国家较少见<sup>[16]</sup>。发病因素与 EBV 病毒感染密切相关, 还可能与环境污染、生活方式、种族及遗传等因素有关。本组资料中 37 例鼻腔淋巴瘤中 NK/T 细胞淋巴瘤占 81.1%, 其次为外周 T 细胞淋巴瘤及 DLBCL, 各占 8.1%。原发于鼻咽部的 20 例淋巴瘤则以 DLBCL 及 NK/T 细胞淋巴瘤常见, 分别占 45% 及 30%。

原发于扁桃体的 29 例淋巴瘤中 NHL 27 例, 占 93.1%, 其中 DLBCL 18 例, 外周 T 细胞淋巴瘤 3 例, 滤泡性淋巴瘤 2 例, 分别占 NHL 的 66.7%、11.1% 和 7.4%; HL 2 例, 占 6.9%。国内报道的 213 例扁桃体淋巴瘤以 DLBCL 最常见, 占 NHL 的 64.8%, 其次为滤泡性淋巴瘤及 MALT 淋巴瘤, 各占 NHL 的 5.6%<sup>[17]</sup>。本组资料中原发于扁桃体的 DLBCL 发病率与国外报道的 67%~80% 相符<sup>[18]</sup>, 高于国内数据, 可能与样本量较少有关。

本组资料将 3 例原发于纵膈的大 B 细胞淋巴瘤纳入纵膈 DLBCL。原发于纵膈的 30 例淋巴瘤中 HL 淋巴瘤 11 例, DLBCL 12 例, T 淋巴母细胞淋巴瘤 3 例, 分别占 36.7%、40.0% 和 10.0%。

目前临床对于原发性中枢神经系统淋巴瘤 (PCNSL) 的认识尚不足, 免疫功能低下是其唯一已知的危险因素, 发病机制尚未明确, 诊断主要依靠影像学检查 (CT、MRI)、立体定向活检及脑脊液细胞学检查等<sup>[19]</sup>。多数 PCNSL 是 B 细胞淋巴瘤, 其中 DLBCL 是其主要组织类型, 其他常见的组织类型包括免疫母细胞性淋巴瘤和淋巴母细胞淋巴瘤。本组资料中由术后病理明确诊断的 11 例 PCNSL 均为 DLBCL。

国外研究显示, 胃肠道、扁桃体、中枢神经系统、骨和软组织 PENL 以 B 细胞淋巴瘤为主, 而鼻咽、鼻腔及皮肤 PENL 以 T 和 NK 细胞淋巴瘤为主。本组结果与文献报道一致。

PENL 可起源于多种组织器官, 且缺乏特异的

临床表现, 误诊率高, 确诊和分型需要依靠常规石蜡切片及免疫组织化学检查。申健等<sup>[20]</sup>认为结外型淋巴瘤生存率常优于结内型, 原因为: ①病变往往为局灶性, 手术切除及治愈的机会较多; ②临床分期多数为 I 或 II 期; ③病理分型表现为高度恶性者较少; ④骨髓侵犯少见。因此, 对可疑患者提高淋巴瘤的警惕性, 及时进行活检, 以达到早期诊断、早期治疗, 对患者预后, 延长生存期具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] Krol AD, le Cessie S, Snijder S, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14: 131-139.
- [2] Zucca E. Extranodal lymphoma: a reappraisal [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19: 77-80.
- [3] Haddadin WJ. Malignant lymphoma in Jordan: a retrospective of analysis of 347 cases according to the World Health Organization classification [J]. *Ann Saudi Med*, 2005, 25: 398-403.
- [4] Mondal SK, Mandal PK, Roy SD, et al. Malignant lymphoma in Eastern India: a retrospective analysis of 455 cases according to World Health Organisation classification [J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10: 354-358.
- [5] Chen WL, Tsai WC, Chao TY, et al. The clinicopathological analysis of 303 cases with malignant lymphoma classified according to the World Health Organization classification system in a single institute of Taiwan [J]. *Ann Hematol*, 2010, 89: 553-562.
- [6] Mertsoylu H, Muallaoglu S, Besen AA, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma: clinicopathological features, survival and treatment outcome in two cancer centers of southern Turkey [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 15: 7207-7211.
- [7] 姜丽丽, 岑溪南, 欧晋平, 等. 236 例原发性结外淋巴瘤临床和病理分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22 (1): 85-92.
- [8] 王彦丽, 王炳元, 阙雪梅. 东北地区原发结外非霍奇金淋巴瘤 81 例分析 [J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11 (21): 5244-5244.
- [9] Ma J, Wang Y, Zhao H, et al. Clinical characteristics of 26 patients with primary extranodal Hodgkin lymphoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7: 5045-5050.
- [10] Ha-ou-nou FZ, Benjilali L, Essaoudouni L. Sacral pain as the initial symptom in primary Hodgkin's lymphoma of bone [J]. *J Cancer Res Ther*, 2013, 9: 511-513.
- [11] Yang QP, Zhang WY, Yu JB, et al. Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution [J]. *Diagn Pathol*, 2011, 6: 1-7.
- [12] Fujita A, Tomita N, Fujita H, et al. Features of primary extranodal lymphoma in Kanagawa, a human T-cell leukemia virus type 1 nonendemic area in Japan [J]. *Med Oncol*, 2009, 26: 49-54.
- [13] Nakamura S, Matsumoto T. Gastrointestinal lymphoma: recent advances in diagnosis and treatment [J]. *Digestion*, 2013, 87: 182-188.

## 依尼舒二线治疗慢性髓系白血病慢性期 15例患者的初步临床疗效

孔军<sup>1</sup> 付海霞<sup>1</sup> 赖悦云<sup>1</sup> 石红霞<sup>1</sup> 秦亚溱<sup>1</sup> 黄晓军<sup>1</sup> 江浩<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**评价对伊马替尼和(或)尼洛替尼/氟马替尼耐药或不耐受的慢性髓系白血病(CML)患者接受依尼舒治疗的疗效和安全性。**方法:**15例对伊马替尼和(或)尼洛替尼/氟马替尼耐药或不耐受CML患者,接受依尼舒100 mg qd,评价其血液学、细胞遗传学、分子学疗效、总体生存和疾病进展及不良反应。**结果:**15例患者中位随访时间12.3(8~20)个月,服用依尼舒中位时间12.3(2.7~17.6)个月。11例治疗前未达主要细胞遗传学反应(MCyR)患者,9例(82%)获得MCyR,中位时间2.9(2.6~5.4)个月;13例未达完全细胞遗传学反应(CCyR)患者,8例(62%)获得CCyR,中位时间3.1(2.9~7.9)个月;15例未达主要分子学反应(MMR)患者,7例(47%)获得MMR,中位时间6.3(2.6~9.1)个月;1例(7%)患者于治疗后3个月获得MR4.5。2例患者于治疗后3个月及8个月进展至急变期,均检出T315I突变,分别于治疗后8个月、10个月死亡;1例于治疗11个月时死于第二肿瘤。15个月预期无进展生存率为78%,总生存率为77%。血液学不良反应:3~4级中性粒细胞减少1例(6.7%),3~4级血小板减少4例(26.7%)。非血液学不良反应轻微,未发生3~4级不良反应。**结论:**伊马替尼和(或)尼洛替尼耐药和(或)不耐受的CML慢性期患者,应用依尼舒获得了较高的CCyR及MMR率。依尼舒治疗的近期观察中耐受性好,不良反应轻微,未出现胸腔积液及心脏毒性不良事件。

**[关键词]** 白血病,髓系,慢性;达沙替尼;伊马替尼

**doi:**10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.012

**[中图分类号]** R733.72 **[文献标志码]** A

### Dasatinib of China Tai-tianqing as second line treatment for chronic myelogenous leukemia in chronic phase

KONG Jun FU Haixia LAI Yueyun SHI Hongxia  
QIN Yazhen HUANG Xiaojun JIANG Hao

(Institute of Hematology, Peking University People's Hospital, Beijing, 100044, China)

Corresponding author: JIANG Hao, E-mail: jianghao0090@sina.com

**Abstract Objective:** To evaluate the efficacy and safety of dasatinib of China Tai-tianqing in chronic myelogenous leukemia (CML) patients with resistance or intolerance to imatinib and/or nilotinib. **Method:** Fifteen CML patients after imatinib and/or nilotinib failure or intolerance received oral administration of 100 mg dasatinib once daily. The overall survival, hematologic and cytogenetic response, as well as adverse events were evaluated. **Result:** The median duration of dasatinib therapy was 12.3 (2.7 to 17.6) months, with a median follow-up of 12.3 months. All patients achieved complete hematology remission, 8 of 13 patients (62%) achieved CCyR, the median time to CCyR was 3.1 (2.9 to 7.9) months, 7 of 15 patients (47%) achieved MMR, the median time to MMR was 6.3 (2.6 to 9.1) months. Two patients occurred blastic crisis, with T315I mutation, and died respectively in 8th and 10th month after treatment. One patient died of second tumor in 11th month. The estimated progression-free survival rate at 15 months was 78%, overall survival rate was 77%. Hematologic adverse events included 1 case (6.7%) of neutropenia and 4 cases (26.7%) of thrombocytopenia. Nonhematologic adverse events were mostly of grade 1 to 2. **Conclusion:** Dasatinib of China Tai-tianqing is an effective and safe drug therapy for CML-chronic phase patients with resistance or intolerance to imatinib and/or nilotinib, and can achieve higher rate of CCyR and MMR.

**Key words** chronic myelogenous leukemia; dasatinib; imatinib

慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)是一种以携带费城染色体(Ph)异常造血克隆为特征的骨髓增殖性疾病,发病的分子基础是t(9;22)形成具有高度酪氨酸激酶活性的BCR-ABL1融合蛋白<sup>[1]</sup>。伊马替尼作为第一代酪氨酸激

酶抑制剂(TKI)在CML的治疗中显示了较好疗效,但仍有15%~20%的CML慢性期(CML-CP)患者出现耐药<sup>[2-3]</sup>。达沙替尼作为第二代TKI,能结合多种构象的ABL1激酶结构域,几乎可以对抗除T315I以外的所有BCR-ABL1激酶突变,其抑制BCR-ABL1的能力是伊马替尼的325倍、尼洛替尼的16倍<sup>[4]</sup>。FDA于2006年6月首次批准达沙替尼用于伊马替尼不耐受或耐药的CML,2010年

<sup>1</sup>北京大学人民医院,北京大学血液病研究所(北京,100044)

通信作者:江浩,E-mail:jianghao0090@sina.com



批准其作为成人 CML-CP 的一线治疗。2013 年 9 月 CFDA 批准达沙替尼仿制药依尼舒<sup>®</sup>上市。本中心临床研究(注册号:2012L00641)证实依尼舒(正大天晴仿制达沙替尼)与施达赛<sup>®</sup>(施贵宝原研达沙替尼)在 CML 患者中生物等效(待发表)。本文在该研究患者基础上,共观察了依尼舒治疗对非达沙替尼 TKI 耐药或不耐受的 15 例 CML-CP 患者,探索依尼舒的近期临床有效性和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

我中心 2014-06—2015-05 经伊马替尼和(或)尼洛替尼/氟马替尼治疗后耐药或不耐受的 CML-CP 患者 15 例,年龄 >18 岁。2014 年 6 月起开始先后接受依尼舒治疗。其中 12 例患者参加了依尼舒<sup>®</sup>与施达赛<sup>®</sup>的药物等效性研究(方案号: DSTN201310)。既往和开始服用依尼舒时均经骨髓细胞学、染色体、融合基因检查确诊 CML。

根据 2015 年 NCCN 关于 CML 指南<sup>[5]</sup>,伊马替尼或尼洛替尼耐药定义为 CML 患者接受伊马替尼或尼洛替尼治疗 3 个月后未能达到完全血液学缓解(CHR),或 6 个月无细胞遗传学缓解,或 12 个月未能达到主要细胞遗传学缓解,或伊马替尼/尼洛替尼治疗期间发生任何一种血液学或细胞遗传学缓解的丧失。伊马替尼或尼洛替尼不耐受定义<sup>[5]</sup>为接受伊马替尼或尼洛替尼治疗的 CML 患者无论采取任何支持治疗情况下均出现 3~4 级不良反应,或出现 2 级不良反应持续超过 1 个月,或出现 2 级不良反应超过 3 次。

### 1.2 方法

服药方法:15 例进入研究的 CML-CP 患者,每日单次口服依尼舒 100 mg qd。

疗效评估:有效性指治疗当天、治疗后 1 周、1 个月、每 3 个月检查血常规及白细胞分类。治疗前、治疗后每 3~6 个月进行骨髓形态学、细胞遗传学及分子学检测。所有患者均于基线时及治疗后每 6 个月用直接测序法检测 BCR-ABL 激酶区点突变。

疗效标准:血液学疗效包括 CHR,细胞遗传学疗效包括完全细胞遗传学反应(CCyR)、部分细胞遗传学反应、主要细胞遗传学反应(MCyR)。分子学疗效为主要分子学反应(MMR)(指 BCR-ABL 转录本比基线下降 3 个对数级)及完全分子学缓解(指 BCR-ABL 转录本未检测出)。疾病进展包括疾病进展到加速期或急变期,失去 CHR、MCyR。具体标准参见文献<sup>[5]</sup>。生存分析:总生存(OS)时间指从依尼舒治疗开始日至死亡日或末次随访日;无疾病进展(PFS)时间指从依尼舒治疗开始日至疾病进展日或末次随访日。

安全性评价包括对所有不良事件、心脏毒性的评价,血液学、血液生化、尿液的分析,生命体征及体重和行为状态的监测。不良反应根据 NCI/NIH 毒性标准分级(版本 3.0)。

### 1.3 统计学处理

采用 Kaplan-Meier 曲线进行分析 OS 及 PFS,全部分析均采用 SPSS17.0 软件完成。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

15 例 CML-CP 患者中,男 12 例(80%),女 3 例(20%);中位年龄 39(19~63)岁。入组前伊马替尼耐药患者 13 例,1 例伊马替尼不耐受,服用伊马替尼中位时间 11(5~36)个月,该 14 例患者后出现尼洛替尼耐药 7 例,服用尼洛替尼中位时间 31(12~44)个月;1 例氟马替尼耐药,服用 9 个月;患者服用 TKI 中位时间 26(6~49)个月。入组前患者的 CML 中位病程为 39(9~101)个月。患者入组前除 TKI 外曾接受的其他治疗包括:羟基脲 10 例(67%),干扰素 1 例(7%)。既往接受伊马替尼的日均中位剂量 400(213.7~576.7) mg。既往接受尼洛替尼的日均中位剂量 729(468.9~800.0) mg。中位随访时间 12.3(8~20)个月,服用依尼舒的中位时间 12.3(2.7~17.6)个月。详见表 1。

截至 2016 年 1 月,仍有 11 例(73%)继续服用依尼舒;另外 4 例停药原因包括疾病进展 3 例,血液学不良反应(Ⅲ级)1 例。死亡 3 例,2 例死于疾病进展,其中 1 例服用依尼舒 3 个月时获最佳疗效 MCyR,8 个月时发生急变期,检测到 T315I 突变,10 个月时死亡,另 1 例最佳疗效为 CHR,服用依尼舒 2.7 个月时发生急变期,检测到 T315I 突变,8 个月时死亡;1 例服药 11 个月时死于第二肿瘤,服药 2.9 个月时获得最佳疗效 CCyR。

### 2.2 疗效评估

血液学、细胞遗传学、分子学疗效:至随访截止时间,15 例接受依尼舒治疗的患者中,有 5 例接受治疗前未达 CHR 患者均再次获得 CHR,达到 CHR 中位时间 15(10~90) d;11 例治疗前未达 MCyR 患者中 9 例(82%)获得 MCyR,达到 MCyR 中位时间 2.9(2.6~5.4)个月;13 例未达 CCyR 患者中 8 例(62%)获得 CCyR,达到 CCyR 中位时间 3.1(2.9~7.9)个月;15 例未达 MMR 患者中 7 例(47%)获得 MMR,达到 MMR 中位时间 6.3(2.6~9.1)个月,其中 1 例(7%)于伊马替尼治疗后 33 个月仅获 MCyR,后出现 BCR/ABL 上升 1 个 log 并检出 M351T 突变,依尼舒治疗后 3 个月获得 MR4.5。

15 个月的 OS 与 PFS:15 例患者中,2 例(13%)发生疾病进展,分别于治疗后 8 个月、3 个月

表 1 15 例患者依尼舒治疗前基线情况

序号	性别	年龄 / 岁	CML 病程 / 月	发病时 Sokal	既往 TKI / 月			累计 TKI 应用时间	换药原因	
					伊马替尼	尼洛替尼	氟马替尼		状态	突变
1	女	22	41	3	9	31	—	40	未获 MMR	—
2	女	29	37	2	6	—	—	6	失去 CHR	M244V
3	男	53	44	2	7	33	—	40	丧失 MCyR	F359I
4	女	19	17	2	16	—	—	16	丧失 MCyR	—
5	男	39	57	1	36	—	—	36	未获 CCyR	M351I
6	男	39	25	3	25	—	—	25	未获 MCyR	—
7	男	63	49	3	12	36	—	48	失去 CCyR	—
8	男	22	32	2	24	—	—	24	失去 MMR	E250G
9	男	40	101	3	5	44	—	49	丧失 CHR	F359V
10	男	32	39	1	—	—	9	9	失去 CCyR	—
11	男	55	14	2	10	—	—	10	未获 CCyR	—
12	男	42	9	1	8	—	—	8	未获 MCyR	—
13	男	52	53	2	8	28	—	26	丧失 CCyR	—
14	男	20	32	3	17	12	—	29	丧失 MCyR	E255K
15	男	20	44	1	26	18	—	44	未获 MMR	—

发生急变期,于治疗后 10 个月和 8 个月死亡,1 例服药 11 个月时死于第二肿瘤。接受依尼舒治疗患者 15 个月预期 PFS 率为 (78±22)%,OS 率为 (77±23)%。

BCR-ABL1 突变:接受依尼舒治疗前,6 例患者发生 BCR-ABL1 突变,分别为 M244V、F359I、M351I、E250G、F359V、E255K(表 1)。6 例患者依尼舒治疗后,有 1 例患者最佳疗效为 MR4.5,1 例最佳疗效为 MMR,1 例最佳疗效为 CCyR,2 例最佳疗效为 MCyR,1 例最佳疗效为 CHR,总体有效率为 100%。15 例患者中,1 例治疗后 3 个月时出现 T315I 突变,另 1 例治疗 8 个月时出现 T315I 突变,该患者治疗前有 F359V 突变,此 2 例患者分别于治疗开始后 8 个月和 10 个月死亡。

### 2.3 安全性评估

血液学不良反应:15 例患者中 8 例(53%)发生中性粒细胞减少,3~4 级中性粒细胞减少 1 例(6.7%);8 例(53%)发生贫血,无 3~4 级贫血;6 例(40%)发生血小板减少,3~4 级血小板减少 4 例(26.7%)。血液学不良反应经停药或减低药物剂量后大多能在短时间内恢复。

非血液学不良反应:常见的与达沙替尼可能相关的非血液学不良反应多为 1~2 级,本研究中未发生 3~4 级不良反应。腹泻 6.7%,恶心呕吐 13.3%,皮疹 13.3%。无肌痛、胸腔积液、转氨酶升高、心血管事件发生。

### 3 讨论

达沙替尼是第二代 BCR-ABL1 酪氨酸激酶的特异性抑制剂,它能够靶向作用于 BCR-ABL1 基因,阻断 BCR-ABL1 依赖的信号转导途径的活化,与活性和非活性形式的酪氨酸激酶都能结合,对伊马替尼甚至尼洛替尼耐药的 ABL1 激酶区突变都

有活性<sup>[3]</sup>。2006 年 6 月起施达赛(达沙替尼)批准用于伊马替尼不耐受或耐药的 CML,取得了较好的疗效<sup>[6-8]</sup>。2013 年 9 月 CFDA 批准达沙替尼仿制药依尼舒上市。本中心临床研究证实依尼舒(正大天晴仿制达沙替尼)与施达赛(施贵宝原研达沙替尼)在 CML 患者中生物等效。但国产达沙替尼对 CML-CP 患者的临床疗效仅有个别报道<sup>[9]</sup>。

我们对本中心服用依尼舒治疗的 15 例伊马替尼/尼洛替尼/氟马替尼耐药或不耐受的 CML-CP 患者资料进行了总结,评估该国产达沙替尼仿制药的近期疗效和安全性。15 例患者应用依尼舒前均为 CML-CP,14 例对伊马替尼耐药或不耐受,其中 7 例患者改服尼洛替尼,再次出现对尼洛替尼耐药。入组前中位病程为 39(9~101)个月,入组前服用 TKI 的中位时间 26(6~49)个月。故本组患者的基线均具有 CML 病史长且应用 TKI 时间较长的特点。

接受依尼舒治疗的 15 例患者中,有 82% 获得 MCyR,62% 获得 CCyR,47% 获得 MMR,1 例(7%)获得 MR4.5。15 个月预期 PFS 率为 78%,OS 率为 77%。总体疗效与国外原研达沙替尼相似。START-C 临床研究中,入组的 387 例患者均为 CML-CP,对伊马替尼耐药或不耐受,服用原研达沙替尼 70 mg 每天 2 次,中位随访 15.2 个月,MCyR、CCyR 分别为 59% 和 49%,PFS 和 OS 率分别为 90% 和 96%<sup>[8]</sup>。本研究患者病程长,且一半患者对尼洛替尼耐药,接受治疗前 6 例(40%)出现 ABL1 激酶区突变,对伊马替尼耐药,故本研究中患者情况要差于 START-C 研究,这也提示依尼舒疗效并不弱于原研达沙替尼。获得 CCyR 患者至随访截止时间无一例发生疾病进展,提示接受依尼舒治疗的伊马替尼或尼洛替尼耐药患者获得

CCyR 可能有助于患者的长期无病生存。在仅仅中位观察 12 个月的时间里,47% 的患者获得了 MMR,MMR 与良好的 OS 及 PFS 是相关的,显示了依尼舒良好的分子学疗效。

患者对依尼舒引起的不良反应多可耐受。最常见为血液学不良反应,53% 发生中性粒细胞减少,3~4 级中性粒细胞减少 1 例(6.7%),53% 发生贫血,无 3~4 级贫血,40% 发生血小板减少,3~4 级血小板减少 4 例(26.7%)。血液学不良反应经停药或减低药物剂量后大多能在短时间内恢复。非血液学不良反应多为 1~2 级,未发生 3~4 级不良反应。腹泻 6.7%,恶心呕吐 13.3%,皮疹 13.3%。无肌痛、胸腔积液、转氨酶升高、心血管事件发生。国外报道服用原研达沙替尼 CML-CP 患者胸腔积液发生率高达 29%<sup>[10]</sup>,本研究中未有患者出现胸腔积液,可能与本研究中患者服用依尼舒剂量为 100 mg/d 有关。

既往研究发现,达沙替尼治疗后容易产生新的 ABL1 激酶区突变,如 T315I、F317L、V299L 等<sup>[11]</sup>。本组患者接受依尼舒治疗后,检测到 2 例 T315I 突变,与报道相符。2 例患者改服依尼舒后均未达到 CCyR,考虑与新出现突变有关。

依尼舒的价格约为原研达沙替尼价格的 1/8 左右,作为一类需长期服用的药物,可大大降低患者的经济负担,使更多的患者可以接受有效的治疗,让更多的患者受益。

总之,伊马替尼和(或)尼洛替尼耐药的 CML-CP 患者,应用依尼舒获得了较高的 CCyR 及 MMR 率。依尼舒治疗的近期观察中耐受性好,不良反应轻微,未出现胸腔积液及心脏毒性不良事件;明显降低了患者的经济负担,是 CML 患者的一项选择。但本研究为小样本临床研究,进一步的疗效及不良反应有待扩大病例数观察。

#### 参考文献

[1] Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an ABL tyrosine kinase inhibitor for chronic

myelogenous leukemia[J]. *J Clin Invest*, 2000, 105: 3-7.

- [2] Hochhaus AO, Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2009, 23: 1054-1061.
- [3] Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutation in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate[J]. *Leukemia*, 2006, 20: 1767-1773.
- [4] McCormack PL, Keam SJ. Dasatinib: a review of its use in the treatment of chronic myeloid leukaemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Drugs*, 2011, 71: 1771-1795.
- [5] Susan OB, Jerald PR, Camille NA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology for chronic myelogenous leukemia, version 1. 2015 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12: 1590-1610.
- [6] Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354: 2531-2541.
- [7] Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib includes notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy [J]. *Blood*, 2007, 109: 2303-2309.
- [8] Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib includes durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib[J]. *Leukemia*, 2008, 22: 1200-1206.
- [9] 覃鹏飞, 谭获, 罗晓丹. 达沙替尼治疗慢性髓系白血病 1 例[J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(1): 69-70.
- [10] Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 3908-3914.
- [11] Soverini S, Gnani A, Golarossi S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant BCR/ABL kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors[J]. *Blood*, 2009, 114: 2168-2171.

(收稿日期:2016-08-26)

(上接第 897 页)

- [14] Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, et al. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends[J]. *Cancer*, 2003, 97: 2462-2473.
- [15] Psyrri A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19: 1992-1999.
- [16] Wood PB, Parikh SR, Krause JR. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2011, 24: 251-254.
- [17] 张晓敬, 谢建兰, 周小鸽, 等. 原发扁桃体淋巴瘤的类

型构成研究: 213 例会诊病例分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(10): 820-824.

- [18] Mohammadianpanah M, Daneshbod Y, Ramzi M, et al. Primary tonsillar lymphomas according to the new World Health Organization classification: to report 87 cases and literature review and analysis[J]. *Ann Hematol*, 2010, 89: 993-1001.
- [19] 程岗, 章翔. 原发性中枢神经系统淋巴瘤[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2013, 12(4): 382-384.
- [20] 申健, 达小萍, 王亚红. 53 例原发性结外淋巴瘤临床病理分析[J]. *临床血液学杂志*, 2013, 25(6): 741-743.

(收稿日期:2015-11-01)

## 不同剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征临床疗效观察

孙淑香<sup>1△</sup> 赵洪国<sup>1</sup> 许宏<sup>1</sup> 吴颖<sup>1</sup> 崔中光<sup>1</sup> 刘珊娇<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨不同剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的临床疗效。**方法:**地西他滨治疗中高危MDS患者29例,根据患者应用地西他滨剂量的不同,分为8d方案组( $12\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 8\text{ d}$ ,11例)和5d方案组( $20\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5\text{ d}$ ,18例),比较2组地西他滨的疗效及不良反应。**结果:**29例患者中完全缓解(CR)率为37.9%,总有效率(ORR)为62.1%。8d方案组及5d方案组CR率分别为45.5%和33.3%,ORR分别为72.7%和55.6%,2组比较均差异无统计学意义。地西他滨应用后,2组各疗程发生各级粒细胞及Ⅲ~Ⅳ级血红蛋白减少均差异无统计学意义,但8d方案组各疗程发生各级血红蛋白及血小板减少均较5d方案组轻( $P < 0.05$ ),2组骨髓抑制期三系血细胞最低值差异无统计学意义。感染仍为骨髓抑制期主要并发症,其中40.0%的用药疗程中出现感染,肺部细菌感染占首位。**结论:**8d方案和5d方案均有较好的疗效,但8d方案骨髓抑制程度轻,安全性更高。

**[关键词]** 骨髓增生异常综合征;去甲基化;地西他滨;疗效

**doi:**10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.013

**[中图分类号]** R733 **[文献标志码]** A

### The clinical efficacy of different doses of decitabine to treat myelodysplastic syndrome

SUN Shuxiang ZHAO Hongguo XU Hong

WU Ying CUI Zhongguang LIU Shanjiao

(Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao, 266003, China)

Corresponding author: ZHAO Hongguo, E-mail: zhao6201@126.com

**Abstract Objective:** To observe the clinical efficacy and safety of the patients with myelodysplastic syndrome (MDS) treated with different doses of decitabine. **Method:** Twenty-nine patients with medium and high-risk MDS were evaluated, and were divided into 8-day program ( $12\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 8\text{ d}$ ,  $n=11$ ) and 5-day program ( $20\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5\text{ d}$ ,  $n=18$ ) according to the doses of decitabine. We observed the efficacy and adverse events of the two groups. **Result:** Of all the patients, complete remission (CR) rate was 37.9%, and overall response rate (ORR) was 62.1%. The CR rate and ORR in the two groups were 45.5% vs. 33.3%, 72.7% vs. 55.6% respectively, with no significant differences. All grades of granulocytopenia and III or IV grade of anemia in two groups showed no significant differences after decitabine treatment, while all grades of anemia and thrombocytopenia in 8-day program were less severe than those in 5-day program ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the nadir of pancytopenia during bone marrow suppression. Infection was the main adverse event caused by decitabine and occurred in 40.0% of treatment courses, with lung was the primary bacterial infection site. **Conclusion:** 8-day program and 5-day program are equally effective, but 8-day program is less myelosuppressive and more safe.

**Key words** myelodysplastic syndrome; demethylation; decitabine; therapeutic effect

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组髓系肿瘤性疾病,多数以进行性骨髓衰竭为特征<sup>[1]</sup>,患者化疗耐受性差。近年来表观遗传学的研究及DNA去甲基化药物的使用,将MDS的治疗推向了一个新平台。地西他滨通过逆转DNA甲基化过程,诱导肿瘤细胞凋亡或向正常细胞分化,在临床应用中取得了一定疗效<sup>[2]</sup>。目

前国内外多采用5d方案( $20\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5\text{ d}$ ),但其最佳用药剂量仍不明确。本研究通过观察我院29例接受地西他滨治疗的中高危MDS患者的临床资料,探讨不同剂量地西他滨去甲基化治疗的临床效果及不良反应,现报告如下。

#### 1 资料与方法

##### 1.1 资料

29例中高危MDS患者,均符合2008年WHO的MDS分型。其中男20例,女9例,中位年龄52.7(29~76)岁;难治性血细胞减少伴多系发育异

<sup>1</sup>青岛大学附属医院血液内科(山东青岛,266003)

<sup>△</sup>现在地址为青岛大学附属烟台毓璜顶医院血液内科(山东烟台,264000)

通信作者:赵洪国, E-mail: zhao6201@126.com

常(RCMD)10例,难治性贫血伴原始细胞增多-I(RAEB-I)9例,RAEB-II 9例,MDS/骨髓增殖性疾病(MPD)1例;危险度分层,中危-1 16例,中危-2 12例,高危 1例;正常染色体核型 18例,45,XX,-6核型 1例,46,XX,del(11)(q13)核型 1例,46,XY,7q-核型 1例,复杂核型 8例。根据患者应用地西他滨剂量的不同,分为 8 d 方案组和 5 d 方案组。2组患者的临床资料差异无统计学意义,具有可比性,见表 1。

### 1.2 方法

2组采用地西他滨剂量分别为  $12 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连用 8 d;  $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连用 5 d。2组均 28 d 为 1 个疗程,使用方法静脉滴注  $>1 \text{ h}$ 。

### 1.3 疗效评估

结合其临床特征及治疗方案,对 2组不同剂量地西他滨的疗效及不良反应进行分析。疗效评估根据 MDS 2006 年修订的 IWG 疗效标准<sup>[3]</sup>。治疗结果分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、骨髓完全缓解(mCR)、血液学改善(HI)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。总反应率(ORR)即  $\text{CR} + \text{mCR} + \text{PR} + \text{HI}$ 。无进展生存(PFS)指从随机分组到 MDS 进展或死亡的时间。

### 1.4 不良事件及处理原则

治疗期间定期监测患者血常规及肝肾功能,对于地西他滨引起的骨髓抑制针对性采取成分输血,使用粒细胞集落刺激因子和促血小板生成素等支持手段,合并感染使用抗生素治疗。不良事件分级参考 NCI-CTCAE 肿瘤药物毒副反应评价标准。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS17.0 进行统计学分析。组间率的比较采用  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 总疗效

29 例 MDS 患者中 CR 11 例(7 例于 2 个疗程后达 CR,4 例于 3 个疗程后达 CR),mCR 不伴 HI

1 例,mCR 伴 HI 1 例,PR 2 例,HI 3 例,SD 3 例,PD 8 例。CR 率为 37.9%,ORR 为 62.1%。其中,中危-1 组 CR 率为 25.0%(4/16),中危-2 及高危组 CR 率为 53.8%(7/13)。8 例复杂核型患者中 5 例 CR(4 例于 2 个疗程后达 CR,1 例于 3 个疗程后达 CR),2 例 mCR,1 例 SD。中位起效 2 个疗程。中位 PFS 时间为 209(28~615) d。

### 2.2 分组疗效

8 d 方案组 CR 率为 45.5%,ORR 为 72.7%,5 例获得 CR 患者中,2 例于 2 个疗程后达 CR,3 例于 3 个疗程后达 CR。5 d 方案组 CR 率为 33.3%,ORR 为 55.6%,6 例获得 CR 患者中,5 例于 2 个疗程后达 CR,1 例于 3 个疗程后达 CR。2 组疗效及 PFS 比较,差异均无统计学意义,见表 2。

### 2.3 主要不良反应

血细胞受抑情况:地西他滨导致骨髓抑制期中,2组中性粒细胞、血红蛋白及血小板于各疗程中最低值差异无统计学意义,但 8 d 方案组发生贫血、各级血小板减少疗程均少于 5 d 方案组( $P=0.033, 0.005$  及  $0.026$ ),第 1、2 个疗程 8 d 方案组粒细胞缺乏(粒缺)持续时间较 5 d 方案组短( $P=0.021$ )。见表 3、4。

### 2.4 感染情况分析

感染仍为骨髓抑制期主要并发症,其中 40.0% 的用药疗程中出现感染,肺部细菌感染占首位。8 d 方案组无重度感染及感染相关死亡患者。5 d 方案组中 3 例患者发生重度感染,并有 2 例发生感染相关性死亡。其余患者经抗感染、成分输血及粒细胞集落刺激因子等治疗后,均度过骨髓抑制期。

## 3 讨论

MDS 患者表现为总体高甲基化,地西他滨通过降低患者总体甲基化水平<sup>[4]</sup>,激活一系列抑癌基因,达到治疗效果。目前常用的方案有 3 d 方案( $15 \text{ mg}/\text{m}^2, \text{q}8 \text{ h}, \times 3 \text{ d}$ )及 5 d 方案( $20 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 5 \text{ d}$ )<sup>[5-6]</sup>。3 d 方案骨髓抑制严重,患者耐受性差,单药应用多采用 5 d 方案,同时国内临床医师也进

表 1 2 组患者临床资料比较

组别	例数	男:女 /例	年龄/岁	WHO 分型/例				IPSS 评分/例		
				RCMD	RAEB-I	RAEB-II	MDS/MPD	中危-1	中危-2	高危
8 d 方案组	11	9:2	45.8(29~76)	5	1	5	0	4	6	1
5 d 方案组	18	11:7	53.3(37~74)	5	8	4	1	12	6	0

表 2 2 组患者疗效比较

组别	例数	疗效/例							CR/%	ORR/%	PFS 时间/d
		CR	mCR	PR	HI	SD	PD				
8 d 方案组	11	5	1	1	1	1	2	45.5	72.7	259(37~535)	
5 d 方案组	18	6	1	1	2	2	6	33.3	55.6	141(28~615)	

表 3 2 组患者治疗前后血细胞情况比较

组别	治疗前			治疗后(最低值)		
	中性粒细胞	血红蛋白	血小板	中性粒细胞	血红蛋白	血小板
	/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	/( $g \cdot L^{-1}$ )	/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	/( $g \cdot L^{-1}$ )	/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )
8 d 方案组	1.33(0~49.72)	75(52~103)	52(16~105)	0.52(0~1.40)	66(51~81)	37(14~69)
5 d 方案组	4.36(0.13~3.37)	72(41~113)	43(27~98)	0.73(0~3.81)	68(37~89)	38(17~84)

表 4 2 组患者血细胞减少及第 1、2 个疗程粒缺及感染情况

组别	中性粒细胞减少		血小板减少		血红蛋白减少		第 1、2 个疗程平均粒缺时间/d	感染发生率/%
	/疗程数(%)		/疗程数(%)		/疗程数(%)			
	各级	3~4 级	各级	3~4 级	各级	3~4 级		
8 d 方案组	29(72.5)	21(52.5)	24(60.0) <sup>1)</sup>	14(35.0) <sup>1)</sup>	24(60.0) <sup>1)</sup>	9(22.5)	10.29±4.98 <sup>1)</sup>	40.0 <sup>1)</sup>
5 d 方案组	45(81.8)	34(61.8)	47(85.5)	32(58.2)	44(80.0)	14(25.5)	15.56±10.50	65.5

与 5 d 方案组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

行了多次符合国内给药需求的研究。如将 5 d 方案剂量修订至  $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$  (总剂量为  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) 及 4 d 方案 ( $25 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$ ) 等<sup>[5,7]</sup>。但目前趋向于在不影响疗效的基础上可显著降低药物不良反应的减低剂量研究,且地西他滨为细胞周期依赖性药物,通过降低每天用量,延长用药天数,可能更好地作用于 S 期细胞。Kantarjian 等<sup>[8]</sup>关于地西他滨的一项 II 期随机对照研究中,比较过  $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$  及  $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 10 \text{ d}$  方案(总剂量均为  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ ),2 组 CR 率分别为 39% 和 24%,提示 5 d 方案更佳。本研究中应用地西他滨治疗的 29 例患者中,CR 率为 37.9%,ORR 为 62.1%,与国内外其他研究结果相似。而 8 d 方案组和 5 d 方案组的 CR 率分别为 45.5% 和 33.3%,ORR 分别为 72.7% 和 55.6%,可以看出 8 d 方案组 CR 率及 ORR 似乎优于 5 d 方案组,但 2 组 CR 率及 ORR 差异无统计学意义,可能与 2 组病例数较少有关,对于 2 组疗效的比较尚需增加病例数进一步研究。2 组 PFS 时间比较虽差异无统计学意义,但 5 d 方案组中早期不良事件发生率较 8 d 方案组高,本研究样本数较少,可能随着样本数的增加,2 组的疾病进展情况差异会逐渐明显。

地西他滨应用后导致的粒缺及相关感染是其最常见的并发症,2 组 3~4 级粒细胞减少发生率均较高,且粒缺时间持续较长,常导致用药间隔时间延长,本研究中 37.0% 的患者出现用药间隔时间的延长。但 8 d 方案组在前 2 个疗程粒缺持续时间明显较 5 d 方案组短,且无重度感染及感染相关死亡事件,各疗程发生各级血小板减少及贫血疗程均明显少于 5 d 方案组。所以,8 d 方案不仅在初始用药时产生的骨髓细胞毒性小,随着疗程的延长,后

续给药时产生的骨髓细胞毒性也较 5 d 方案少,可以看出 8 d 方案安全性更高。

参考文献

- [1] Tormo M, Marugán I, Calabuig M. Myelodysplastic syndromes: an update on molecular pathology[J]. Clin Transl Oncol, 2010, 12: 652-661.
- [2] Stone R, Sekeres M, Garcia-Manero G. Evolving strategies in the treatment of MDS and AML[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2009, 7: 1-14.
- [3] Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia[J]. Blood, 2006, 108: 419-425.
- [4] Kuendgen A, Lubbert M. Current status of epigenetic treatment in myelodysplastic syndromes[J]. Ann Hematol, 2008, 87: 601-611.
- [5] 徐杰, 许宏, 赵洪国, 等. 地西他滨 4 天方案治疗骨髓增生异常综合征的疗效及不良反应[J]. 临床血液学杂志, 2013, 26(11): 792-794.
- [6] Steensma DP, Baer MR, Stack JL, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial[J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 3842-3848.
- [7] 肖志坚. 地西他滨治疗骨髓增生异常综合征-规范和探讨在我国的临床应用[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(3): 185-186.
- [8] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia [J]. Blood, 2007, 109: 52-57.

(收稿日期: 2015-11-18)

## 来那度胺联合地塞米松为主的方案治疗 复发难治性多发性骨髓瘤的临床观察

### Clinical observation on therapeutic regimen of relapsed and refractory multiple myeloma based on lenalidomide and dexamethasone

高顺姬<sup>1,2</sup> 孙艳花<sup>2</sup> 李广伦<sup>3</sup> 郭振清<sup>3</sup> 赵洪国<sup>3</sup>

[关键词] 来那度胺;复发难治性多发性骨髓瘤;疗效;不良反应

Key words lenalidomide;relapsed and refractory multiple myeloma;efficacy;side effect

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.014

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] B

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种终末分化的B淋巴细胞来源的血液系统恶性肿瘤,占恶性血液系统肿瘤的10%~15%<sup>[1]</sup>,近年来发病率呈逐渐上升趋势且难以治愈。既往采用M2(卡氮芥、环磷酰胺、马法兰、泼尼松、长春新碱),MP(马法兰、泼尼松),VAD(长春新碱、阿霉素、地塞米松)等化疗方案完全缓解率很低,且缓解时间短暂。近年来随着蛋白酶体抑制剂硼替佐米的应用,本病的疗效有显著增高,生存期延长,但是仍有很大一部分患者复发并对硼替佐米产生耐药。来那度胺作为新一代的免疫调节剂,具有更强的抗肿瘤作用和更低的毒性,可以克服对传统化疗、沙利度胺和硼替佐米等药物的耐药。来那度胺联合地塞米松及其他化疗药物联合方案治疗MM具有疗效显著、不良反应少、患者耐受性好等特点<sup>[2-4]</sup>。本研究总结分析青岛大学附属医院和潍坊市人民医院28例使用来那度胺治疗的复发难治性MM患者的临床资料,报告如下。

#### 1 资料与方法

##### 1.1 资料

2013-01-2015-06在青岛大学附属医院和潍坊市人民医院接受来那度胺治疗的复发难治性MM患者28例,要求临床资料完整,完成至少2个周期治疗,其中复发19例,难治9例。随访至2015年10月。初诊时均符合张之南等<sup>[5]</sup>主编《血液病诊断及疗效标准》第2版中的国内诊断标准,其中男16例,女12例;中位年龄67(50~75)岁;IgG型16例,IgA型5例,IgD型2例, $\lambda$ 轻链型5例。所有患者的疾病分期采用Durie-Salmon分期体系,其中II期5例,III期23例。有18例患者伴肾功能

不全。所有患者既往均经过包括硼替佐米、沙利度胺在内的不同方案的治疗,中位化疗数为6(3~16)次。

##### 1.2 治疗方法

28例患者均采用来那度胺为主的治疗方案,28d为1个治疗周期,来那度胺用法为10~25mg/d,d1~21,休息7d。初始剂量由患者的肾功能、年龄、骨髓造血情况来决定(15mg/2d,10mg/d或25mg/d)<sup>[6-7]</sup>。其中20例患者采用联合地塞米松治疗(LD):地塞米松20mg/d,d1~4或d1,8,15,22。5例患者联合异环磷酰胺和地塞米松治疗(LCD):异环磷酰胺500mg/(m<sup>2</sup>·d),地塞米松同上。3例患者联合脂质体阿霉素和地塞米松治疗(LDD):脂质体阿霉素25mg/(m<sup>2</sup>·d),d1,地塞米松同上。服用来那度胺期间给予肠溶阿司匹林片100mg qd预防深静脉血栓的形成。

##### 1.3 疗效及不良反应评价

所有患者在完成2个周期治疗后复查血清M蛋白定量、 $\beta_2$ 微球蛋白、血沉、血钙、骨髓细胞形态学等检查以评价疗效。治疗疗效标准参照国际骨髓瘤工作组(IMWG)疗效标准。不良反应按照NCI CTCAE4.0(美国国立癌症研究所通用毒性标准)进行分级评价<sup>[8]</sup>。

##### 1.4 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件进行数据分析。计数资料以率或构成比表示,进行 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

#### 2 结果

##### 2.1 治疗前后临床评价指标的变化

对治疗前和治疗2个周期后的相关实验室检查结果进行比较发现,治疗后血清M蛋白、骨髓浆细胞、 $\beta_2$ 微球蛋白均下降,血红蛋白增高,均差异有统计学意义(均P<0.05),而血沉在治疗前后差异

<sup>1</sup>青岛大学(山东青岛,266003)

<sup>2</sup>潍坊市人民医院

<sup>3</sup>青岛大学附属医院

通信作者:赵洪国,E-mail:zhao6201@126.com

无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 治疗前后临床评价指标变化

组别	血清 M 蛋白	$\beta_2$ 微球蛋白	骨髓浆细胞	血红蛋白	血沉
	$/(g \cdot L^{-1})$	$/(μg \cdot L^{-1})$	$/\%$	$/(g \cdot L^{-1})$	$/(mm \cdot h^{-1})$
治疗前	43.11±7.24	6.02±1.12	42.92±17.20	65.23±11.80	58.21±36.53
治疗后	25.53±6.85 <sup>1)</sup>	2.77±1.24 <sup>1)</sup>	17.42±8.67 <sup>1)</sup>	89.53±12.32 <sup>1)</sup>	50.36±28.79

与治疗前比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 疗效评价

截止到随访时间,28 例患者均完成了以来那度胺为主的治疗 2 个周期,无完全缓解(CR)患者,3 例(10.7%)达到非常好的部分缓解(VGPR),7 例(25.0%)达到部分缓解(PR),总有效率(ORR=CR+VGPR+PR)为 35.7%。15 例(53.6%)维持疾病稳定(SD),疾病进展(PD)3 例(10.7%)。25 例患者接受到 4 个周期的治疗,其中 CR 1 例(4.0%),VGPR 2 例(8.0%),PR 7 例(28.0%),SD 13 例(52.0%),PD 2 例(8.0%),ORR 为 40.0%。18 例患者接受到 8 个周期的治疗,其中 CR 2 例(11.1%),VGPR 2 例(11.1%),PR 5 例(27.8%),SD 7 例(38.9%),PD 2 例(11.1%),ORR 为 50.0%。

中位缓解时间为 1.7(1~11)个月,中位疾病进展时间为 7.9(0.8~16.9)个月。截止到随访时间,共有 8 例患者死亡,死亡原因分别为 MM 疾病进展(5 例)、多脏器功能衰竭(2 例)和肺部感染(1 例)。

接受 4 个周期治疗后,将来那度胺联合化疗(LCD 或 LDD 方案)与来那度胺加地塞米松(LD 方案,其中有 3 例患者因严重的骨髓抑制、下肢深静脉血栓、严重感染、治疗无效等原因停止用药)的疗效进行比较,发现 ORR 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 来那度胺联合化疗与来那度胺加地塞米松疗效比较

组别	例数	CR	VGPR	PR	SD	PD	ORR
							$/\%$
LCD/LDD	8	1	1	2	3	1	50.0
LD	17	0	1	5	10	1	35.3

### 2.3 不良反应

所有接受来那度胺治疗的患者均有不同程度的乏力和食欲不振等不良反应。在治疗过程中,8 例(28.6%)出现 III 度以上血小板减少,15 例(53.6%)出现 I~II 度中性粒细胞减少,6 例(21.4%)出现 III 度中性粒细胞减少,其中 4 例(14.3%)出现粒细胞缺乏。继发感染 8 例(28.6%),其中肺部感染 6 例,肛周感染 1 例,腹腔

感染 1 例。过敏性皮疹 6 例(21.4%),下肢深静脉血栓 1 例(3.6%)。所有不良反应均给予积极对症支持治疗。9 例曾经因接受硼替佐米治疗而发生周围神经病变的患者,在使用来那度胺后均未出现周围神经病变的加重。

### 3 讨论

MM 作为恶性浆细胞白血病,目前临床上仍然是不可治愈的疾病,MM 的治疗迄今仍是世界性的难题。尽管近年来硼替佐米、沙利度胺等新型药物的出现显著提高了 MM 患者的缓解率,但是患者或早或晚仍会出现耐药并复发。对于这些复发难治性耐药的患者,目前尚无疗效满意的治疗药物。寻找治疗 MM 的新思路、新药物及新方法成为近年来研究的焦点。

来那度胺作为沙利度胺的衍生物是一种新型免疫调节药,具有改善机体免疫功能和杀伤肿瘤细胞的双重作用。来那度胺在 MM 的长期治疗策略中具有突出的临床疗效。

2007 年开展的两项随机、双盲 III 期临床试验(MM009/MM010)证实,来那度胺联合地塞米松治疗方案对复发难治性 MM 的疗效显著优于单用大剂量地塞米松组,ORR 明显增高。因疗效显著而进行揭盲,原大剂量地塞米松组患者应用 LD 方案治疗,其疗效仍优于单用大剂量地塞米松,可以显著延长患者的疾病进展时间<sup>[9]</sup>。在我国进行的多中心的临床试验 MM-021,结果提示应用来那度胺联合低剂量地塞米松治疗复发难治性 MM,疾病控制率(至少疾病稳定)为 94.7%,总缓解率(至少 PR)为 47.6%<sup>[10]</sup>。据国外文献报道,对于复发难治性 MM 来说,来那度胺联合阿霉素和地塞米松方案可使 73% 的患者达到稳定持久的缓解(包括 CR+VGPR+PR)<sup>[11]</sup>,而来那度胺联合环磷酰胺和泼尼松的临床 I/II 期试验显示用药 28 周时 ORR 高达 94.0%<sup>[12]</sup>。这表明来那度胺加地塞米松联合化疗药物可明显提高治疗反应,而在本研究结果中 LCD/LDD 和 LD 组的 ORR 差异无统计学意义,可能与病例数少、治疗疗程数较少、人种及生活差异等因素有关。

本研究中的病例在应用来那度胺治疗前均使用过传统化疗、硼替佐米、沙利度胺等一线治疗,在



难治/复发后应用本方案治疗 2 个周期,患者的 MM 主要临床指标(血清 M 蛋白、骨髓浆细胞、 $\beta_2$  微球蛋白、血红蛋白)均明显改善,血沉变化不明显可能与其特异性差、影响因素较多有关。本治疗方案的 ORR 为 35.7%~50.0%,与国内报道基本一致<sup>[10]</sup>。治疗周期数越多,ORR 越高,表明疗效可能与治疗的疗程数相关。

来那度胺已被确定的不良反应主要包括血液毒性(以中性粒细胞减少、血小板减少为主)、感染、皮疹、血栓并发症(包括深静脉血栓和肺栓塞等)、新发恶性肿瘤等<sup>[13]</sup>。来那度胺在使用过程中甚至由于明显的骨髓抑制而需要降低用药剂量或者停药<sup>[9]</sup>。

本组患者均有不同程度的乏力和食欲不振,除来那度胺的不良反应外,与患者 MM 晚期自身一般情况较差有很大的关系,并不影响药物的使用。其次最突出的不良反应为血液毒性,主要表现为中性粒细胞、血小板的减少,严重者合并感染、出血,甚至影响治疗。给予对症支持治疗后大部分患者均可继续治疗。但同时要明确应用来那度胺导致血液毒性的易感人群:①与中性粒细胞减少相关的风险因素:高龄患者应用高剂量药物;同时应用马法兰;具有发热性中性粒细胞减少病史。②与血小板减少相关的风险因素:肾功能衰竭患者未进行剂量的调整。但高龄并非血小板减少的风险因素<sup>[14-15]</sup>。

作为沙利度胺的衍生物,本研究中未出现沙利度胺常见的不良反应,如嗜睡、便秘、神经毒性、皮肤发红等。而对于应用硼替佐米导致的周围神经病变,应用来那度胺后未见明显加重。

对于复发难治性 MM 来说,来那度胺相比沙利度胺起效快、疗效好、不良反应小、患者耐受性好,更加重要的是其疗效不受既往应用沙利度胺的影响<sup>[16]</sup>,为复发难治性 MM 患者的治疗方案提供了重要的选择。

#### 参考文献

- [1] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1046-1060.
- [2] Larocca A, Cavallo F, Mina R, et al. Current treatment strategies with lenalidomide in multiple myeloma and future perspectives[J]. *Future Oncol*, 2012, 8: 1223-1238.
- [3] Rosovsky R, Hong F, Tocco D, et al. Endothelial stress products and coagulation markers in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: an observational study [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160: 351-358.
- [4] Coman T, Bachy E, Michallet M, et al. Lenalidomide as salvage treatment for multiple myeloma relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the French Society of Bone Marrow and Cellular Therapy[J]. *Haematologica*, 2013, 98: 776-783.
- [5] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 1998: 373-380.
- [6] Dimopoulos MA, Christoulas D, Roussou M, et al. Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma: dosing of lenalidomide according to renal function and effect on renal impairment[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85: 1-5.
- [7] Dimopoulos M, Alegre A. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function[J]. *Cancer*, 2010, 116: 3807-3814.
- [8] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4. 0 (CTCAE) [DB/OL]. (2009-05-28).
- [9] Weber DM, Chen C. Lenalidomide plus dexamethasone for relapse multiple myeloma in North America[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2133-2142.
- [10] 侯健, 杜欣, 金洁, 等. 一项有关来那度胺联合低剂量地塞米松治疗中国复发/难治性多发性骨髓瘤患者的多中心、开放性 II 期临床试验: MM-021 试验(全译文)[J]. *临床血液学杂志*, 2015, 27(9): 750-758.
- [11] Knop S, Gerecke C, Liebisch P, et al. Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom) [J]. *Blood*, 2009, 113: 4137-4143.
- [12] Reece DE, Masih-Khan E, Atenafu EG, et al. Phase I-II trial of oral cyclophosphamide, prednisone and lenalidomide for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2015, 168: 46-54.
- [13] Alegre A, Vicuna I. Safety and efficacy of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2012, 6: 1-10.
- [14] González Rodríguez AP. Management of the adverse effects of lenalidomide in multiple myeloma[J]. *Adv Ther*, 2011, 28: 1-10.
- [15] Reece D, Masih-Khan. Lenalidomide (Revlimid)  $\pm$  costivosteroid in elderly patients with relapsed/refractory multiple meloma[J]. *Blood*, 2006, 108: 3550-3550.
- [16] Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure [J]. *Blood*, 2008, 112: 4445-4451.

# T315I 突变慢性粒细胞白血病治疗策略——TKI 联合 HHT 治疗 2 例 T315I 突变慢性粒细胞 白血病伴文献复习

## Therapeutic strategy for patients with refractory chronic myeloid leukemia (CML)-blast crisis with T315I point mutation--HHT combined with TKI for patients with CML-BC with T315I mutation: two cases report and literature review

何国民<sup>1</sup> 陈婷<sup>1</sup> 徐娟<sup>1</sup> 蔡亚云<sup>1</sup> 贵海祥<sup>1</sup>

【关键词】 白血病, 粒细胞, 慢性; 高三尖杉酯碱; T315I; 酪氨酸激酶抑制剂; 达沙替尼; 逆转耐药

**Key words** chronic myeloid leukemia; homoharrington; T315I; tyrosine kinase inhibitors; dasatinib; reversal effect of drug resistance

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.015

【中图分类号】 R733.72 【文献标志码】 B

慢性粒细胞性白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是起源于骨髓造血干细胞克隆性增殖的恶性肿瘤。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)的出现,给 CML 的治疗带来了革命性变化,使 CML 患者生存率和生存时间极大延长。然而,TKI 疗效并非总尽如人意,有些患者出现不能耐受,有些患者出现耐药,尤其出现 ABL 激酶 T315I 突变患者,目前国内常用的伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼等二代 TKI 均耐药,三代 TKI 尚未上市,需要异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。但临床仅少部分患者可采用 allo-HSCT,或其他临床试验。我科 2 例 T315I 突变 CML 患者,用高三尖杉酯碱(HHT)治疗成功逆转耐药,T315I 突变转阴,并且达主要分子学缓解,但用 HHT 维持,又出现 BCR-ABL 转录本上升,继续 HHT 合并 TKI 维持治疗,病情控制,经验分享如下。

### 1 病例资料

患者 1,男,40 岁,2012 年 5 月因头昏乏力查血常规、骨髓涂片考虑 CML(慢性期),融合基因 BCR/ABL 11 632/10 000 ABLCOPIES,染色体为 46XY,t(9,22)<sup>[20]</sup>,脾肿大,给予羟基脲治疗,达血液学缓解。2013 年 11 月症状反复,上腹饱胀,潮热盗汗,血常规白细胞  $20.17 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 30 g/L,血小板  $25 \times 10^9/L$ ,结合骨髓像考虑 CML 加速期,给予伊马替尼(印度产)0.6 g qd 及输血支持,后病情好转,继续维持治疗。2014 年 2 月又症状反复,查血常规白细胞  $1.0 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 58 g/L,血小板  $68 \times 10^9/L$ ,BCR-ABL 97.19%,骨髓示 CML 急粒变,ABL 激酶 E450K 突变,后改服

达沙替尼(正大天晴公司依尼舒)140 mg qd,渐病情控制。2014 年 11 月 12 日查 BCR-ABL 0.16%,但后服药自行减量 70 mg qd,2015 年 4 月患者头昏乏力加重,全身酸痛,血常规白细胞  $6.0 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 83 g/L,血小板  $15 \times 10^9/L$ ,骨髓原始细胞 58%,POX 阴性,BCR-ABL 62.28%,ABL 激酶 T315I 突变,考虑 CML 急粒变。2015 年 4 月 20 日给予 HHT 2 mg $\times$ 5 d,后粒细胞缺乏感染,给予抗感染治疗,5 月 20 日骨髓原始细胞 53%,BCR-ABL 39.38%,5 月 21 日继续 HAG 方案化疗,6 月 24 日查血常规骨髓提示缓解,BCR-ABL 1.54%。6 月 25 日 HA 方案巩固,7 月 31 日骨髓缓解中,BCR-ABL 2.89%。8 月 1 日 HAA 方案巩固,9 月 7 日患者出现腰痛伴下肢麻木不适,腰椎 MRI 提示腰椎椎管内信号异常,考虑马尾神经纤维化可能,但查骨髓 CML 缓解中,BCR-ABL 0.93%,基因突变检测未检测到突变,T315I 突变转阴,染色体 46XY。脑脊液免疫分型,脑脊液有核细胞在 CD45-SSC 散点图中,幼稚细胞占 54.08%,主要表达 CD10、CD19、CD38、cCD22、TDT,考虑 B 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤,脑脊液 BCR-ABLP210 融合基因阳性,脑脊液蛋白 3.68 g/L,细胞数  $0.2 \times 10^9/L$ 。给予阿糖胞苷+甲氨蝶呤+地塞米松鞘内注射 6 次,腰痛伴下肢麻木等症状渐好转,脑脊液细胞数下降到  $0.02 \times 10^9/L$ ,但脑脊液蛋白 2.77 g/L,后血常规白细胞  $3.4 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 117 g/L,血小板  $54 \times 10^9/L$ 。9 月 29 日查融合基因 4.15%,继续鞘内注射化疗 4 次,脑脊液蛋白未明显下降。10 月 23 日给予高剂量 MA 方案化疗(甲氨蝶呤 4.0 g d1,阿糖胞苷 3.0 g q12 h,d2~3),渡过粒细胞缺乏后,12 月 9 日查血常规白细胞  $5.3 \times 10^9/L$ ,

<sup>1</sup>如皋市人民医院(江苏如皋,226500)

通信作者:何国民,E-mail:13962708128@163.com

血红蛋白 104 g/L,血小板  $79 \times 10^9$ /L,骨髓 BCR-ABL 4.48%,ABL 激酶突变阴性,查脑脊液细胞数  $0.03 \times 10^9$ /L,蛋白 1.02 g/L。继续行鞘内注射 2 次,后血小板低于  $50 \times 10^9$ /L,停鞘内注射,于 12 月 13 日 HHT 2 mg $\times$ 7 d,后 1 mg $\times$ 7 d。2016 年 1 月 23 日查骨髓融合基因 BCR-ABL 26.32%,ABL 激酶突变阴性,反复查血常规提示血小板  $50 \times 10^9$ /L 以下,但患者又出现背部疼痛乏力,用激素缓解。1 月 19 日加用达沙替尼 100 mg qd, HHT 2 mg $\times$ 7 d/月,地塞米松 5 mg $\times$ 7 d/月,后背部疼痛症状渐缓解。4 月 13 日查血常规白细胞  $2.1 \times 10^9$ /L,血红蛋白 83 g/L,血小板  $43 \times 10^9$ /L,查 BCR-ABL 0.14%,染色体为正常核型,目前达沙替尼 100 mg qd, HHT 2 mg $\times$ 7 d/月,地塞米松 5 mg $\times$ 7 d/月维持治疗中。

患者 2,男,42 岁,2005 年因头昏乏力,查血常规骨髓染色体等,明确诊断 CML 慢性期,给予羟基脲维持治疗,症状一直控制稳定。2011 年初患者头昏乏力反复,查血常规、骨髓等考虑 CML 加速期,改伊马替尼(印度产)0.4 qd,后血液学缓解。2012 年 10 月又出现乏力,来院查血常规白细胞  $74.3 \times 10^9$ /L,血红蛋白 139.0 g/L,血小板  $422 \times 10^9$ /L,结合骨髓提示 CML 慢性期,BCR-ABL 63.13%,继续伊马替尼+三氧化二砷治疗,但疗效不佳。2012 年 11 月查血常规白细胞  $31.2 \times 10^9$ /L,血红蛋白 143 g/L,血小板  $591 \times 10^9$ /L,改达沙替尼 100 mg qd,后血液学缓解。2013 年 4 月 25 日血常规白细胞  $12.5 \times 10^9$ /L,血红蛋白 139 g/L,血小板  $85 \times 10^9$ /L,骨髓 CML 慢性期,BCR-ABL 67.55%,ABL 激酶 T315I 突变。患者改尼洛替尼(诺华公司)0.4 g bid,2013 年 5 月 14 日给予 HHT 1 mg $\times$ 14 d 化疗 1 个疗程,后 10 个多月一直口服尼洛替尼 0.4 g bid 维持,当地查血常规白细胞缓慢进行性升高,BCR-ABL 转录本升高明显。2014 年 7 月 31 日查血常规白细胞  $25.6 \times 10^9$ /L,血红蛋白 116 g/L,血小板  $76 \times 10^9$ /L,骨髓 CML 慢性期,染色体 46XY,t(9,22)<sup>[20]</sup>,BCR-ABL 186.17%,ABL 激酶 T315I 突变,后继续尼洛替尼 0.4 g bid 维持不变,同时给予 HHT 2 mg $\times$ 7 d/月,断续干扰素 300 万 U qod,并 2014 年 9 月 26 日、11 月 23 日、12 月 30 日、2015 年 3 月 8 日继续 HHT 2 mg $\times$ 7 d 或 1 mg $\times$ 14 d 化疗。2015 年 5 月 9 日查血常规白细胞  $8.5 \times 10^9$ /L,血红蛋白 138 g/L,血小板  $114 \times 10^9$ /L,即停用尼洛替尼,继续 HHT 2 mg $\times$ 7 d,后停止治疗 5 个月余。至 2015 年 11 月 2 日查血常规白细胞  $206.5 \times 10^9$ /L,血红蛋白 133 g/L,血小板  $188 \times 10^9$ /L,骨髓提示 CML 慢性期,BCR-ABL 91.7%,ABL 激酶突变阴性,染色体 46XY,t(9,22)<sup>[20]</sup>,立即羟基脲预处理,后继续

HHT 1 mg $\times$ 14 d,尼洛替尼 0.4 g bid,目前 HHT +尼洛替尼 0.4 g bid 维持治疗。4 月 20 日查血常规白细胞  $9.6 \times 10^9$ /L,血红蛋白 118 g/L,血小板  $121 \times 10^9$ /L,查 BCR-ABL 2.93%,继续治疗中。

## 2 讨论及文献复习

自 TKI 靶向应用以来,其在治疗 CML 上取得了很大成功,成为治疗初诊 CML 的一线药物。但有部分患者不能耐受或者出现耐药,为克服伊马替尼的耐药问题,新的、更为强效的第二代 TKI 达沙替尼和尼洛替尼应运而生。这两种药物能克服大部分突变产生的耐药,但仍不能有效抑制 T315I 突变。有研究对 1301 例接受伊马替尼或二代 TKI 治疗的患者进行突变分析,发现在治疗失败的患者中尤其是失去完全细胞遗传学缓解或完全血液学缓解者,BCR-ABL 突变阳性率高达 31%及 50%。更糟糕的是,如果患者反复使用达沙替尼和尼洛替尼等第二代 TKI,T315I 突变所占的比例会进一步增加<sup>[1]</sup>。伴 T315I 突变的 CML 患者的治疗,目前仍是临床上的难题,尚无公认的治疗方法<sup>[2]</sup>。因此,开发针对 T315I 突变有效的治疗方法已迫在眉睫。

TKI 时代针对 T315I 突变的治疗,尤其是对于早期患者(即病程小于 12 个月),allo-HSCT 是有效的治疗方法,且可以取得不错的疗效<sup>[3]</sup>。Allo-HSCT 后也存在较高的复发风险<sup>[4]</sup>,有学者探讨了其他方案,如三氧化二砷、HHT 等,但是长期疗效都不如 allo-HSCT。Ponatinib 作为第三代 TKI 药物的代表,能有效抑制 BCR-ABL、FLT3、PDGFR、VEG-F、C. KIT 几种酪氨酸激酶的活性,可有效克服 T315I 突变介导的耐药<sup>[5-6]</sup>。一项重要的 II 期临床试验(PACE)表明<sup>[7]</sup>,存在 T315I 突变或对第二代 TKI 药物耐药的 CML 慢性期患者接受 ponatinib 治疗后,其主要细胞遗传学反应率可达 54%,展现出较好的临床应用前景。但目前国内尚未上市,且价格昂贵,一般患者不能承受。目前 allo-HSCT 成为治疗这些 TKI 耐药白血病的重要手段,但国内多数患者因经济或身体体质条件不允许。

HHT 是我国从三尖杉属植物中分离出的抗肿瘤生物碱之一,是一种作用机制不同于 TKI 的分子<sup>[8-9]</sup>。低剂量的 HHT 治疗慢性期 CML 患者血液学缓解率较高,并且部分患者可获得细胞遗传学反应<sup>[10]</sup>。HHT 能下调 CML 克隆细胞的 BCR-ABL 融合基因的转录,诱导 CML 细胞凋亡<sup>[11]</sup>。体内外实验证明 HHT 具有有效的杀死白血病干细胞(LSC)的能力<sup>[12-13]</sup>。其价格便宜,容易获取,作用机制不同于 TKI。HHT 作为蛋白合成抑制剂,可以抑制 BCR-ABL 以及其他相关蛋白的合成,并且不受 ABL 激酶突变的影响<sup>[14]</sup>。

随着 T315I 突变治疗难题的出现,在国外 HHT 也重新得到重视,国外针对合并 T315I 突变的 CML 作了前瞻性研究,应用 HHT 可以取得不错的疗效,但仅能获得短期血液学缓解<sup>[15]</sup>。美国食品和药品管理局(FDA)于 2012 年 10 月 26 日批准 Synribo(高三尖杉酯 omacetaxine mepesuccinate)用于治疗成人 CML,通过 FDA 加速审批程序获批,适用于经 TKI 类的至少 2 种药物治疗后肿瘤仍有进展的患者,用于连续皮下注射,其可阻止促进癌细胞发展的某些蛋白质。有关其作用机制再次被认识:HHT 能介导抗凋亡蛋白 MCL-1 的稳定性,进而促进肿瘤细胞的凋亡<sup>[16-17]</sup>,其疗效的发挥不受 ABL 激酶突变的影响,并能减少突变的发生<sup>[18]</sup>。Cortes 等<sup>[19]</sup>对 62 例包括伊马替尼在内的 TKI 治疗失败、合并 T315I 突变的 CML 患者给予皮下注射 HHT 治疗,结果 77% 的患者获得血液学完全反应,23% 的患者获得主要细胞遗传学反应,且治疗相对安全。

Marin 等<sup>[20]</sup>用伊马替尼治疗效果不佳患者,给予伊马替尼联合 HHT 定期检测 BCR-ABL,10 例患者中 7 例出现可评估的 BCR-ABL 转录本下降,其中 5 例下降 1 个 log 以上。且 HHT 治疗 CML 较为安全,血液学和非血液学毒副作用轻微,绝大多数患者可耐受,长期治疗无重要器官功能损害。TKI 不能作用于 LSC<sup>[21]</sup>,HHT 具有有效的杀死 LSC 的能力<sup>[22]</sup>。TKI 与 HHT 联合用药方案可以促进 CML 细胞凋亡,并下调 BCR-ABL 癌蛋白表达。黄彬涛等<sup>[23]</sup>研究发现,对于进展期单纯伊马替尼治疗效果不佳的 CML 患者,HHT 联合伊马替尼能够提高部分患者血液学反应、改善预后。HHT 能够促使复发耐药的白血病细胞株增强对伊马替尼的敏感性。原因在于 HHT 通过阻断 EphB4/RhoA 通路来增强 CML 患者细胞株对伊马替尼的敏感性。HHT 联合伊马替尼可以提高耐药的复发白血病细胞中,EphB4/RhoA 通路表达水平出现显著下降。李梦琪等<sup>[24]</sup>研究伊马替尼、尼洛替尼分别联合 HHT 对 CML 细胞系 K562 的影响,发现 TKI 联合 HHT 可以促进 CML 细胞凋亡并下调 BCR-ABL 癌蛋白。

本文 2 例患者都是病程比较长,经过羟基脲、干扰素等治疗,用过两种 TKI 的患者,在二代 TKI 治疗过程中出现 ABL 激酶 T315I 突变。例 1 患者使用伊马替尼时出现急粒变,ABL 激酶 E450K 突变,后改服达沙替尼,自行减少剂量,后又出现急淋变,伴 ABL 激酶 T315I 突变,即停用达沙替尼,使用含 HHT 方案化疗血液学缓解,并继续巩固治疗,BCR-ABL 转录本下降 2 个 log,T315I 突变消失。说明 HHT 有效逆转耐药,但巩固治疗过程中出现中枢神经系统白血病,可能 HHT 难以通过血

脑屏障,鞘内注射及高剂量 MA 方案化疗不能完全控制病情,高剂量甲氨喋呤、阿糖胞苷对 CML 效果差,且继续 HHT 治疗后,虽然 T315I 突变已阴性,BCR-ABL 转录本仍上升,考虑单药 HHT 难以有长期疗效。给予 HHT 合并达沙替尼能够继续控制病情,BCR-ABL 转录本继续下降,说明联合使用有长期疗效。例 2 患者也是在病情进展期使用伊马替尼,病情反复,效果不佳后改尼洛替尼,使用尼洛替尼过程中,出现 BCR-ABL 转录本上升,查 ABL 激酶 T315I 突变,仍然继续尼洛替尼治疗,同时给予高三尖杉 1 个疗程,中途没有来院检测融合基因及 ABL 激酶突变,后一直单药口服尼洛替尼 10 个多月,当地血常规白细胞缓慢进行性上升,BCR-ABL 转录本明显上升到 181.17%,ABL 激酶突变 T315I 阳性,当时没有放弃尼洛替尼,继续联合多疗程 HHT 治疗,病情稳定。后停用尼洛替尼,仅给予单药 HHT 治疗 2 个月,停止治疗 5 个月,病情反复,BCR-ABL 转录本明显上升,但 ABL 激酶突变阴性,继续 HHT 加尼洛替尼治疗,疗效满意。2 例均提示 HHT 逆转了 ABL 激酶 T315I 突变,但单药 HHT 难以维持长期疗效,同时联合使用 TKI 取得好的疗效。

对于伴 T315I 突变的预后差、没有其他治疗方案选择的白血病患者,HHT 是一种新的治疗选择。但是 HHT 长期疗效不理想,本文 2 例 HHT 联合 TKI 治疗,取得不错的疗效。药物治疗 CML 是目前基础及临床研究的最终目标。保持完全分子学缓解(CMR)2 年以上的患者有资格进行停药尝试,其中约 50% 的患者停药后可以保持稳定的 CMR。部分患者停药后的复发,如何提高疗效,扩大停药人群,目前有许多尝试。如果在初治 CML 患者使用 TKI 治疗时即联合 HHT,是否能够争取尽早更深层次的主要分子学缓解,尽早得到 CMR,值得一试。或者对于 TKI 治疗效果不理想,或治疗过程中 BCR-ABL 转录本上升患者,及时加用 HHT 治疗,减少病情恶化,节约治疗成本,更值得一试。

#### 参考文献

- [1] 第二代 TKI 治疗 CML 新理念和最新结果 [CSH&ISH2014]. 来源:中国医学论坛报,2014-09-25.
- [2] 周敏,沙信山,仇惠英,等. 伴 T315I 突变的 13 例 BCR-ABL 融合基因阳性白血病患者的治疗探讨[J]. 中华血液学杂志,2014,35(2):162-164.
- [3] Velev N,Cortes J,Champlin R,et al. Stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitors with BCR-ABL kinase domain mutation T315I [J]. Cancer,2010,116:3631-3637.
- [4] 桂晓敏,仇惠英,潘金兰,等. BCR-ABL 融合基因 T315I 突变的白血病行异基因 HSCT 的疗效及复发

- 后的治疗分析[J]. 中华器官移植杂志, 2014, 35(11): 689—692.
- [5] O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance [J]. *Cancer Cell*, 2009, 16: 401—412.
- [6] Cortes J, Talpaz M, Deininger M, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance [J]. *Blood*, 2009, 114: Abstract 643.
- [7] Cortes JE, Kim Dw, Pinilla-Ibarz J, et al. Initial findings from the PACE trial: a pivotal phase 2 study of ponatinib in patients with CML and Ph+ ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation [J]. *Blood*, 2011, 118: Abstract 109.
- [8] 胥彬. 高三尖杉酯碱(Homoharringtonine)抗癌研究新进展[J]. *肿瘤药学*, 2013, 3(3): 162—165.
- [9] 田怀平, 王芳, 陶荣, 等. 高三尖杉酯碱治疗慢性粒细胞性白血病的系统评价[J]. *世界临床药物*, 2015, 36(1): 19—25.
- [10] Kurtin SE, Matta L. Omacetaxine mepesuccinate: a new treatment option for patients with chronic myelogenous leukemia[J]. *J Adv Pract Oncol*, 2013, 4: 257—262.
- [11] Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, et al. Activity of omacetaxine mepesuccinate against ponatinib-resistant BCR-ABL-positive cells [J]. *Blood*, 2013, 122: 3086—3088.
- [12] Chen Y, Hu Y, Michaels S, et al. Inhibitory effects of omacetaxine on leukemic stem cells and BCR-ABL-induced chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia in mice[J]. *Leukemia*, 2009, 23: 1446—1454.
- [13] Allan EK, Holyoake TL, Craig AR, et al. Omacetaxine may have a role in chronic myeloid leukaemia eradication through downregulation of Mcl-1 and induction of apoptosis in stem/progenitor cells [J]. *Leukemia*, 2011, 25: 985—994.
- [14] Gandhi V, Plunkett W, Cortes JE. Omacetaxine: a protein translation inhibitor for treatment of chronic myelogenous leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 1735—1740.
- [15] Jorge C, Jeff H, Delphine R, et al. Phase 2 study subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation[J]. *Blood*, 2012, 120: 2573—2580.
- [16] Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Homoharringtonine, omacetaxine mepesuccinate, and chronic myeloid leukemia circa 2009 [J]. *Cancer*, 2009, 115: 5382—5393.
- [17] Wetzler M, Segal D. Omacetaxine as an anticancer therapeutic; what is old is new again [J]. *Curt Pharm Des*, 2011, 17: 59—64.
- [18] Verma D, Fava C, Kantarjian H, et al. Complexity of BCR-ABL kinase domain mutations during the course of therapy with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2009, 84: 256—257.
- [19] Cortes J, Lipton JH, Rea D, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation[J]. *Blood*, 2012, 120: 2573—2580.
- [20] Marin D, Kaeda JS, Andreasson C, et al. Phase I/ II trial of adding semisynthetic homoharringtonine in chronic myeloid leukemia patients who have achieved partial or complete cytogenetic response on imatinib [J]. *Cancer*, 2005, 103: 1850—1855.
- [21] Corbin AS, Agarwai A, Loriaux M, et al. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121: 396—409.
- [22] Chen Y, Hu Y, Michaels S, et al. Inhibitory effects of omacetaxine on leukemic stem cells and BCR-ABL-induced chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia in mice[J]. *Leukemia*, 2009, 23: 1446—1454.
- [23] 黄彬涛, 赵卫红, 肖镇, 等. 高三尖杉酯碱增强慢性粒细胞白血病细胞对于伊马替尼敏感性的研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(16): 1017—1020.
- [24] 李梦琪, 刘卓刚. 酪氨酸激酶抑制剂联合高三尖杉酯碱对慢性粒细胞白血病细胞系 K562 的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(16): 2265—2268.

(收稿日期: 2016-06-14)

培门冬酶与左旋门冬酰胺酶治疗成人  
急性淋巴细胞白血病临床观察Clinical observation of Pegaspargase and L-asparaginase  
in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia周阳<sup>1</sup> 刘延方<sup>1</sup> 王萌<sup>1</sup> 王冲<sup>1</sup> 徐衍<sup>1</sup> 孙慧<sup>1</sup> 万鼎铭<sup>1</sup>  
谢新生<sup>1</sup> 姜中兴<sup>1</sup> 孙玲<sup>1</sup> 马杰<sup>1</sup> 郭荣<sup>1</sup>

[关键词] 成人;白血病,淋巴细胞,急性;培门冬酶;左旋门冬酰胺酶;治疗

Key words adult;acute lymphoblastic leukemia;Pegaspargase;L-asparaginase;treatment

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.016

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] B

左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-Asp)是治疗急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的经典药物,其作用原理是耗竭患者体内L天冬酰胺从而阻断肿瘤细胞的蛋白质合成,抑制肿瘤细胞代谢<sup>[1-2]</sup>。但因其外源性蛋白质的特性,常引发机体过敏、骨髓抑制、凝血功能异常、生化指标异常、胃肠道不适等药物相关不良反应,影响药物的继续应用<sup>[3-6]</sup>。培门冬酶(Pegaspargase, PEG-Asp)作为一种聚乙二醇化学偶联修饰后的新型门冬酰胺酶制剂,既保持了L-Asp的酶活性,又降低了其外源性蛋白质的免疫原性。近年来儿科血液病方面的临床研究发现PEG-Asp与L-Asp相比,疗效无差异,但过敏反应发生率较低<sup>[5,7-9]</sup>。为比较国产PEG-Asp和L-Asp治疗成人ALL的有效性和安全性,回顾性收集我科采用含PEG-Asp或L-Asp化疗方案治疗初治成人ALL患者资料,就疗效与不良反应总结如下。

## 1 资料与方法

## 1.1 资料

2013-01-2015-01在我院住院接受治疗的初治成人ALL患者共41例;PEG-Asp组20例(其中3例因接受L-Asp皮试后发生过敏反应,转为应用PEG-Asp,顺利完成整个化疗过程,未发生过敏反应),中位年龄23岁;L-Asp组21例,中位年龄25岁。2组患者年龄差异无统计学意义( $t=-0.891$ ,  $P=0.378$ )。入选标准:按《血液病诊断及疗效标准》<sup>[10]</sup>确诊的ALL。

## 1.2 治疗

1.2.1 PEG-Asp组 长春新碱  $1.2 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , d1、8、15、22;柔红霉素  $40 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , d1~3、15~16;环磷酰胺  $750 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , d1、15;PEG-Asp  $2500 \text{ iu}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , d9、23;泼尼松  $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot$

d), d1~14,  $0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , d15~28。

1.2.2 L-Asp组 将PEG-Asp更换为L-Asp,其余用药均与PEG-Asp组相同。L-Asp用法:  $6000 \text{ iu}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , d19~28。

## 1.3 观察指标

治疗前及治疗期间至少每周监测1次血常规、生化、凝血、血尿酸淀粉酶及血糖,直至治疗结束,观察不良反应。化疗前查骨髓像,化疗结束3周后复查1次,后每1个月复查1次,统计病情缓解时间。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS17.0处理数据。计量资料采用 $t$ 检验,余采用 $\chi^2$ 检验,不满足正态分布的数值资料用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

## 2.1 2组缓解情况比较

PEG-Asp组20例(100%)均缓解, L-Asp组21例中19例(90.5%)缓解,差异无统计学意义( $\chi^2=2.774$ ,  $P=0.096$ )。完全缓解时间(自完全缓解至本研究随访结束时),PEG-Asp组中位时间为70.50(33.75~169.75) d, L-Asp组中位时间为106.00(84.00~129.00) d,差异无统计学意义( $Z=-0.952$ ,  $P=0.341$ )。

## 2.2 2组不良反应发生率比较

PEG-Asp组过敏反应发生率低于L-Asp组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表现为皮疹、发热、胸闷等,经对症处理可缓解;2组间丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、血尿素氮(BUN)、血糖、血清总蛋白(TP)、血清白蛋白(ALB)等异常的发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ );2组间活化部分凝血活酶时间(APTT)延长、凝血酶原时间(PT)延长、低纤维蛋白原血症发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但L-Asp组2例纤维蛋白原(FIB)低至0.5 g/L以下,根据不良事件的通用术语标准v3.0已达3级(重度的不良事件),并出现鼻出血、剧烈头痛等症状,虽经及时

<sup>1</sup> 郑州大学第一附属医院血液科(郑州,450000)  
通信作者:刘延方, E-mail: liuyf371@163.com

停药及对症治疗 2 例患者均脱离危险,但延误了化疗过程;2 组患者消化道不良反应(如食欲欠佳、恶心、呕吐、腹部不适、腹泻、便秘等)发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表 1)。2 组血细胞减少程度差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表 2)。

2.3 2 组住院时间比较

PEG-Asp 组患者平均住院时间为(23.0 ± 6.3) d,显著短于 L-Asp 组的(29.1 ± 8.6) d( $t = -4.334, P < 0.001$ )。

3 讨论

L-Asp 在 ALL 的治疗中发挥重要的作用。目前常用的门冬酰胺酶制剂有 3 种:天然大肠杆菌源性 L-Asp、PEG-Asp 及天然菊欧文菌源性 L-Asp,最常用的是大肠杆菌源性 L-Asp<sup>[11-13]</sup>。L-Asp 最主要、最常见的不良反应是过敏,发生率高达 15%~73%,与其外源性蛋白质特性及需多次给药有关,严重的过敏反应影响其临床应用<sup>[2-4,13]</sup>。PEG-Asp 作为一种聚乙二醇化学偶联修饰后的新型门冬酰胺酶制剂,在保持 L-Asp 酶活性的同时降低了其外源性蛋白质的免疫原性,以期减少过敏反应的发生率;同时其半衰期延长至 L-Asp 的 5 倍,延长了用药间隔时间,缩短了患者的住院时间<sup>[1,14-16]</sup>。关于 PEG-Asp 在儿童 ALL 治疗中的疗效和安全性国内外已有较多文献报道<sup>[2-6,9,11,16]</sup>,偶联的聚乙二醇大分子不影响酶活性,相较于 L-Asp,使用 PEG-Asp 的儿童 ALL 患者治愈率仍能保持在较高水平,两者无差异,且其过敏反应发生率显著降低,而其他不良反应发生率两者相似。关于 PEG-Asp 半衰期的延长是否使骨髓抑制程度加重、时间延长,并没有相应的临床数据。而国产 PEG-Asp 在成人 ALL 治疗中的疗效和安全性需要进一步观察。本研究初步观察了 PEG-Asp 在成人初治 ALL 中的疗效及不良反应,并与 L-Asp 进

行比较,结果表明 2 组患者疗效相近,PEG-Asp 组患者过敏反应发生率低,住院时间短,与其在儿童 ALL 治疗中的研究结果基本一致。提示 PEG-Asp 不仅可用于儿童 ALL,也可用于成人 ALL 的治疗。

本文结果表明,在成人 ALL 的诱导化疗中,PEG-Asp 与 L-Asp 均有较好的疗效,且骨髓抑制、凝血功能障碍、生化指标异常、消化道不适等不良反应发生率无差异。进一步分析结果发现,与 L-Asp 比较,PEG-Asp 引起 APTT 延长和肝功能异常(DBIL 及 ALT 升高)的发生率较高,虽差异无统计学意义,可能与本组样本量较小有关,临床工作中仍需注意监测。FIB 严重降低是 L-Asp 常见的不良反应之一<sup>[16]</sup>,本研究中 L-Asp 组低纤维蛋白原血症的发生率达 57%,其中 2 例患者 FIB 低至 0.5 g/L 以下(3 级),并出现鼻出血、剧烈头痛等症状,虽经及时停药及对症治疗 2 例患者均脱离危险,但延误了化疗过程,临床应用中应加以注意。PEG-Asp 能减少低纤维蛋白原血症的发生率至 40%,且无 3~4 级低纤维蛋白原血症发生,有助于患者顺利完成化疗方案。PEG-Asp 组患者过敏反应发生率较低,且对 L-Asp 过敏的患者更换为 PEG-Asp 后仍可继续应用,本研究中 3 例患者接受 L-Asp 皮试后即发生过敏反应,换用 PEG-Asp 后无严重不良反应发生,可按要求完成化疗方案。PEG-Asp 组患者住院时间明显短于 L-Asp 组,节省了患者的住院开支;且 PEG-Asp 给药次数较少,减少了患者痛苦,使治疗更加简便易控。

本研究结果仅基于此次纳入观察的单中心小样本临床数据,仍需多中心随机临床研究来进一步观察比较国产 PEG-Asp 与 L-Asp 在治疗成人 ALL 中的疗效和不良反应。

表 1 2 组不良反应发生情况比较

组别	例数	过敏	凝血功能障碍			生化指标异常					消化道不良反应		
			APTT 延长	PT 延长	FIB 降低	ALT 升高	TBIL 升高	DBIL 升高	BUN 升高	血糖 升高		TP 降低	ALB 降低
L-Asp 组	21	6 (28.6)	9 (43)	2 (10)	12 (57)	6 (29)	4 (19)	4 (19)	5 (24)	8 (38)	16 (76)	17 (81)	15 (71)
PEG-Asp 组	20	0 <sup>1)</sup>	13 (65)	3 (15)	8 (40)	11 (55)	6 (30)	8 (40)	6 (30)	8 (40)	18 (90)	16 (80)	14 (70)

与 L-Asp 组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 2 2 组血细胞减少情况比较

组别	平均中性粒细胞最低值 /( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	平均血红蛋白最低值 /( $g \cdot L^{-1}$ )	平均血小板最低值 /( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )
L-Asp 组	0.06	60.70	25.30
PEG-Asp 组	0.11	67.10	28.40



## 参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会(CSCO),中华医学会血液学分会(CHS),中华儿科血液学分会(CCHS). 培门冬酶治疗急性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤的专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18(3):256-263.
- [2] 高举,陆晓茜. 治疗急性淋巴细胞白血病中门冬酰胺酶的临床合理应用[J]. 中华妇幼临床医学杂志,2014,10(3):5-9.
- [3] Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2010,32:554-563.
- [4] 刘芳,邹尧,张丽,等. 培门冬酶治疗儿童初发急性淋巴细胞白血病的远期疗效[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2010,15(6):254-257.
- [5] 培门冬酶 II 期临床试验协作组. 培门冬酶与左旋门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的随机对照研究[J]. 中华血液学杂志,2008,29(1):29-33.
- [6] Dinndorf PA, Gootenberg J, Cohen MH, et al. FDA drug approval summary: pegaspargase (oncaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. Oncologist, 2007, 12: 991-998.
- [7] Apostolidou E, Swords R, Alvarado Y, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia: a new era[J]. Drugs, 2007, 67: 2153-2171.
- [8] Wetzler M, Sanford BL, Kurtzberg J, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511[J]. Blood, 2007, 109: 4164-4167.
- [9] 刘芳,万扬,常丽贤,等. 培门冬酶诱导治疗儿童初发急性淋巴细胞白血病的疗效观察[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(3): 215-217.
- [10] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:132-132.
- [11] 刘维,郭海霞,徐宏贵,等. 不同来源门冬酰胺酶在儿童急性淋巴细胞白血病应用的对照研究[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2013,18(2):69-73.
- [12] Avramis VI, Spence SA. Clinical pharmacology of asparaginases in the United States: asparaginase population pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK-PD) models (NONMEM) in adult and pediatric ALL patients[J]. J Pediatric Hematol Oncol, 2007, 29: 239-247.
- [13] Vassilios VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study[J]. Blood, 2002, 99: 1986-1994.
- [14] 曹欣欣,李剑,张薇,等. 培门冬酶联合化疗治疗急性淋巴细胞白血病与 T 细胞非霍奇金淋巴瘤的安全性分析[J]. 中华血液学杂志,2015,36(3):177-180.
- [15] Douer D, Yampolsky H, Cohen LJ, et al. Pharmacodynamics and safety of intravenous pegaspargase during remission induction in adults aged 55 years or younger with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2007, 109: 2744-2750.
- [16] 刘丽. 培门冬酶治疗儿童白血病研究进展[J]. 中国当代儿科杂志,2014,16(2):155-160.

(收稿日期:2015-08-10)

## 以慢性粒单核细胞白血病样表现的 t(8;21) 急性髓细胞白血病 1 例并文献复习\*

冶秀鹏<sup>1,2</sup> 包慎<sup>1,2</sup> 魏玉萍<sup>1,2</sup> 智峰<sup>1,2</sup> 李叶琼<sup>1,2</sup> 白洁<sup>1,2</sup> 李芳<sup>1,2</sup> 金立元<sup>1,2</sup>

[关键词] 骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤;慢性粒单核细胞白血病;t(8;21)急性髓细胞白血病;AML1/ETO 融合基因

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.017

[中图分类号] R733.7 [文献标志码] D

### A case of the t(8;21) acute myeloid leukemia like as chronic myelomonocytic leukemia and literature review

**Summary** To explore clinical characteristics, diagnosis and treatment of the t(8;21) acute myeloid leukemia (AML) like as chronic myelomonocytic leukemia (CMML). We analyzed a case of the t(8;21) AML like as CMML, and carried out the literature review. The peripheral blood mononuclear cells were significantly higher, with peripheral blood smear 10%, bone marrow primordial cell 16%, the patient was diagnosed as CMML-2. Chromosome result was 46, XY, del(7)(q32), t(8;21)(q22;q22)[10] and AML1/ETO positive after 3 weeks. According to the classification rules of WHO 2008 hematopoietic system diseases, even if the primary cells did not reach 20%, as the detection of clonal reproducibility of cytogenetic abnormalities t(8;21)(q22;q22) AML1/ETO, it can be diagnosed as t(8;21) AML. After received related treatment, the effect was not good, the patient died after one month. t(8;21) AML with del(7)(q32) like CMML is clinically rare, the prognosis is not good, we should strengthen the cognition to this kind of disease.

**Key words** myelodysplasia/myeloproliferative neoplasm; chronic myelomonocytic leukemia; t(8;21) acute myeloid leukemia; AML1/ETO fusion gene

急性髓细胞白血病(AML)是一组异质性疾病,传统上根据外周血和骨髓中原始细胞的最小数值来区分其他髓系肿瘤。虽然大多数 AML 都这样诊断,但是目前有几种特殊类型的 AML 可以不依据原始细胞的计数来诊断。根据 WHO 2008 造血系统疾病的分型规则,只要检出克隆性重现性细胞遗传学异常 t(15;17)(q22;q11-12) PML/RAR $\alpha$  和 t(8;21)(q22;q22) AML1/ETO,即使原始细胞未达到 20%,即可诊断为 t(15;17) AML 和 t(8;21) AML。以慢性粒单核细胞白血病(CMML)样表现起病的 t(8;21) AML 伴 del(7)(q32) 临床少见,表现不典型,容易误诊。为提高临床医师对此类疾病的认识,现分析我院诊治的 1 例此类患者,并结合文献进行复习。

#### 1 病例资料

患者,男,20岁,主因“头晕、乏力1个月余”,于2014年12月20日收住院。入院体检:全身浅表淋巴结未触及肿大,心、肺、腹未见异常。血常规:白

细胞  $13.57 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对值  $5.00 \times 10^9/L$ ,单核细胞绝对值  $3.52 \times 10^9/L$ ,单核细胞百分比 25.9%,血红蛋白 52.0 g/L,血小板  $30 \times 10^9/L$ ;生化:乳酸脱氢酶 779 U/L, $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶 616 U/L;腹部 B 超:肝、脾未见异常。末梢血涂片:原始细胞 10%,早幼粒细胞 2%,单核细胞 42%;血清铁蛋白 1 421.00 ng/ml,维生素 B12 131.00 pg/ml,叶酸 2.83 ng/ml。甲功、凝血、肿瘤标、肝肾功能未见异常。骨髓涂片:三系可见病态造血,粒系增生活跃,各阶段细胞均可见,原始粒细胞 16%,成熟单核细胞 14%,考虑 CMML-2。骨髓活检:骨髓有核细胞增生明显活跃,可见三系病态造血,局灶骨髓纤维化,小梁间区多见原始细胞呈簇状分布,考虑骨髓增生异常综合征(MDS)组织像。因外周血单核细胞增高绝对值大于  $1 \times 10^9/L$  且分类大于 10%,结合临床及以上相关实验室检查,我们初步诊断 MDS/MPN-CMML-2 型,同时送检 BCR-ABL 融合基因、JAK2V617F、JAK2 外显子 12、JAK2 外显子 13、CALR、MPL-W515、PDG-FRA、PDGFRB、FGFR1,结果均阴性。骨髓流式:可见约 12.0%的髓系原始细胞和约 27.4%的单核细胞;2015 年 1 月 10 日骨髓染色体回报:46,XY,

\* 基金项目:宁夏自治区对外科技合作项目资助(No:宁科技字 201420);中央高校基金项目资助(No:31920140074)

<sup>1</sup> 宁夏人民医院(银川,750002)

<sup>2</sup> 西北民族大学第一附属医院

通信作者:包慎,E-mail: yxp4200338@163.com

del(7)(q32), t(8;21)(q22;q22)[10]; 31 种白血病基因检查结果: AML1/ETO 融合基因阳性; 至此根据 WHO 2008 造血系统疾病的分型规则, 只要检出克隆性重现性细胞遗传学异常 t(8;21)(q22;q22) AML1/ETO, 即使原始细胞未达到 20%, 即可诊断为 t(8;21) AML。故本例患者修正诊断为 t(8;21) AML。1 月 25 日复查血常规: 白细胞  $4.91 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值  $0.96 \times 10^9/L$ , 单核细胞绝对值  $1.46 \times 10^9/L$ , 单核细胞百分比 29.7%, 血红蛋白 81.0 g/L, 血小板  $5 \times 10^9/L$ 。末梢血涂片: 原粒 28%, 单核细胞 22%, 此时患者才出现传统 AML 对原始细胞的最低诊断标准要求。开始给予 HA 方案(高三尖杉酯碱 2 mg d1~7, 阿糖胞苷 0.2 g d1~7) 治疗。2 月 3 日血常规: 白细胞  $20.97 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值  $5.00 \times 10^9/L$ , 单核细胞绝对值  $3.82 \times 10^9/L$ , 单核细胞百分比 55.4%, 血红蛋白 74.0 g/L, 血小板  $4 \times 10^9/L$ 。2 月 6 日复查血常规: 白细胞  $66.65 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 61.0 g/L, 血小板  $7 \times 10^9/L$ 。末梢血涂片: 原粒 16%, 单核细胞 36%, 提示骨髓无明显受抑, 加用吡柔吡星(30 mg d1~3) 治疗。2 月 10 日血常规: 白细胞  $9.17 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值  $2.86 \times 10^9/L$ , 单核细胞绝对值  $3.77 \times 10^9/L$ , 单核细胞百分比 41.1%, 血红蛋白 79.0 g/L, 血小板  $1 \times 10^9/L$ 。末梢血涂片: 原粒 10%, 单核细胞 36%。2 月 13 日死于脑出血。

## 2 讨论

CMML 是一种少见的慢性髓系白血病, 发病率每年为 1~2/10 万, 是一种以单核细胞增多为特征的造血干细胞克隆性疾病, 老年患者居多。其临床表现、血液学和形态学特点异质性强, 既表现有骨髓病态造血的特征同时又有骨髓增殖的特征, 外周血单核细胞数量和百分比对疾病的诊断起到关键作用, 是鉴别诊断 MDS 与 CMML 的重要界限。WHO 诊断 CMML 标准<sup>[1]</sup>: ①持续的外周血单核细胞增多  $> 1.0 \times 10^9/L$  和单核细胞大于 10%; ②无 Ph 染色体或 BCR/ABL 融合基因; ③无 PDG-FRA、PDGFRB、或 FGFR1 重排(伴有嗜酸性粒细胞增多的患者要特别加以排除); ④外周血和骨髓中原粒或原始单核细胞  $< 20\%$ ; ⑤一系或多系细胞发育异常; 根据原始细胞数值分为 CMML-1 和 CMML-2 型。尽管目前对此疾病的分类归属和诊断标准已有明确界定, 但其预后差, 缺乏有效的治疗方法。本研究患者如果未行染色体及融合基因检查, 则符合 CMML-2 型标准。染色体异常是 AML 独立的预后因素, WHO 修改了造血系统疾病的分型规则, 把染色体核型分析也作为分型依据, 使染色体核型分析的作用显得更为重要。WHO 2008 中 AML 伴重现性遗传学异常是一个

广泛的大类, 目前包括 7 种具有特定平衡遗传学异常的疾病和 2 个涉及特定基因突变的暂定类型<sup>[1]</sup>。许多伴有特定的重现性遗传学异常的白血病除了具有特定的细胞遗传学和分子遗传学表现外, 都有其独特的形态学、临床和预后特征<sup>[2]</sup>。最常见的平衡异常是 t(8;21)(q22;q22)、t(15;17)(q22;q12) 和 t(9;11)(p22;q23)。WHO 将 t(15;17)(q22;q11-12) PML/RAR $\alpha$  和 t(8;21)(q22;q22) AML1/ETO 单提出, 列为伴重现性细胞遗传学 AML 异常亚型。建议只要检出上述克隆性重现性细胞遗传学异常, 即使外周血或(和)骨髓原始细胞  $\leq 20\%$ , 即可诊断为 t(15;17) AML 和 t(8;21) AML。Grimwade 等<sup>[3]</sup>报道证实这 2 种异常是预后较好的因素。少数情况下, 本病初诊时的原始细胞比例不足 20%, 如果未进行细胞遗传学检测, 这些患者多被诊断为难治性贫血伴原始细胞增多, 如果治疗得当, 其临床行为仍与 AML 相似, 对化疗反应好, 完全缓解率高, 故这类疾病本质上应归入 AML, 而不是 MDS。本研究患者初诊时细胞遗传学染色体分析发现 46, XY, del(7)(q32), t(8;21)(q22;q22)[10], AML1-ETO 融合基因阳性, 按以上标准, 应诊断为 t(8;21) AML。t(8;21) 涉及 8 号染色体上的 ETO 基因与 21 号染色体 AML1 基因交互易位形成经典的 AML1/ETO 融合基因, 对大剂量的阿糖胞苷很敏感, 具有很高的缓解率及较长的生存时间。t(8;21) 见于 78.94% 的 M<sub>2</sub>、15.79% 的 M<sub>1</sub> 和 5.26% 的 M<sub>4</sub>。可见 t(8;21) 与 M<sub>2</sub> 有更紧密的相关性。近年发现 t(8;21) 易位的患者中 70%~80% 伴有附加染色体异常, 常见有性染色体丢失、9q-, 少见的有 +8、7q-、+4。性染色体丢失与临床预后无关, 而 9q- 和 +4 者预后不良<sup>[4]</sup>, 附加染色体异常是一个主要的不良预后因素。因此, t(8;21) AML 并不是一种均一性的疾病, 部分患者预后较差。本研究患者同时附加了 del(7)(q32) 异常, 诊断后即给予积极治疗, 但是白细胞总数持续增高, 短期内死亡, 考虑可能与其 del(7)(q32) 异常附加有关, 提示初诊时 del(7)(q32) 附加存在对于 t(8;21) AML 可能是个不好的预后因素, 这还有待更多研究加以证实。

CMML 发病率极低, 发生急性变的报道相对较少, 其急性变大多为 AML, 发生率为 20%~30%, 更多的患者则死于其他合并症(如感染), 并且没有转化的证据<sup>[1]</sup>。20%~34% 的 CMML 患者存在克隆性细胞遗传学异常, 最常见的异常核型是 +8、-7 及 7q- 和复杂核型, 这些染色体异常为高危组, 患者存活时间较短<sup>[5-6]</sup>。有研究发现, +8 在 M<sub>4</sub>、M<sub>5</sub>、CMML 等疾病中最为常见<sup>[7]</sup>, 提示 +8 与单核细胞性疾病的发生存在一定的相关性。在 8 号染色体上可能存在与单核细胞分化相关的基因, 由

于其扩增而活化,导致单核细胞的分化异常,引起相关的血液病发生。有报道 +8 和(或)8 四体与 M<sub>5</sub> 的皮肤浸润有关<sup>[6]</sup>,进一步说明 8 号染色体异常可能影响单核细胞的分化及其功能。7 号染色体缺失(-7 及 7q-)是 MDS 和 AML 较常见的一种畸变,其发生率分别约为 15% 和 4%,通常患者生存期很短<sup>[8]</sup>。在 AML 中,-7/7q- 在 M<sub>0</sub>、M<sub>1</sub> 及 M<sub>2</sub> 更多见,推测其可能与髓系白血病细胞的低分化程度有关<sup>[9]</sup>。7 号染色体长臂缺失和涉及 7q31-35 易位者可激活 PDGFR,并与嗜酸性粒细胞增多有关<sup>[10-11]</sup>。本研究患者从入院至死亡单核细胞始终异常增高,初诊时染色体异常为 46,XY,del(7)(q32),t(8;21)(q22;q22)[10],虽然存在附加 del(7)(q32),并未出现既往文献报道的嗜酸性粒细胞增多,而表现为持续的单核细胞增高,虽经积极治疗,短期内死亡。该患者虽然诊断为 t(8;21)AML,但由于伴随附加染色体异常 7q-,其预后似乎更符合 MDS/MPN 难治的特点,该患者到底是 MDS 转化成 CMML 后再转化为 AML,还是 t(8;21)AML 的不典型表现,是一个值得探讨的课题。

以 CMML 样表现的 t(8;21)AML 临床少见,其持续单核细胞增多和预后不佳的特征可能与出现附加染色体 del(7)(q32)有关,使此病具有 MDS 和 MPN 的双重特性。提示临床上髓系肿瘤的初始诊断应该是全面的,需高度重视细胞遗传学及融合基因等检测,以免误诊。对于此类疾病的治疗及预后判断,期待更多的临床研究和探索。

#### 参考文献

- [1] Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms[J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 184:16-20.
- [2] Peters JM, Ansari MQ. Multiparameter flow cytometry in the diagnosis and management of acute leukemia [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2011, 135:44-54.
- [3] Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5 876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials[J]. *Blood*, 2010, 116: 354-365.
- [4] 牧启田,陈志妹,楼基余,等. 154 例 t(8;21)急性髓系白血病遗传学分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2010, 39(3):236-240.
- [5] Germing U, Strupp C, Aivado M, et al. New prognostic parameters for chronic myelomonocytic leukaemia[J]. *Blood*, 2011, 100:731-732.
- [6] Such E, Cervera J, Costa D, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Haematologica*, 2011, 96:375-383.
- [7] Becker H, Maharry K, Mrózek K, et al. Prognostic gene mutations and distinct gene- and microRNA-expression signatures in acute myeloid leukemia with a sole trisomy 8[J]. *Leukemia*, 2014, 28:1754-1758.
- [8] Honda H, Nagamachi A, Inaba T. -7/7q- syndrome in myeloid-lineage hematopoietic malignancies: attempts to understand this complex disease entity[J]. *Oncogene*, 2015, 34:2413-2425.
- [9] Jerez A, Sugimoto Y, Makishima H, et al. Loss of heterozygosity in 7q myeloid disorders: clinical associations and genomic pathogenesis[J]. *Blood*, 2012, 119: 6109-6117.
- [10] Shah S, Loghavi S, Garcia-Manero G, et al. Discovery of imatinib-responsive FIP1L1-PDGFR $\alpha$  mutation during refractory acute myeloid leukemia transformation of chronic myelomonocytic leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7:26.
- [11] Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib[J]. *Blood*, 2014, 123:3574-3577.

(收稿日期:2015-05-30)

## 下颌骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症 1 例并文献复习

马婷<sup>1</sup> 王丽娜<sup>1</sup> 李卓<sup>1</sup> 牟晓丽<sup>1</sup> 吕莹<sup>1</sup> 李婷<sup>1</sup> 贾明峰<sup>1</sup> 李子坚<sup>1</sup> 席亚明<sup>1</sup>

[关键词] 朗格汉斯细胞组织细胞增生症;肿瘤

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.018

[中图分类号] R733.7 [文献标志码] D

## Mandibular langerhans cell tissue hyperplasia: a case report and literature review

**Summary** Langerhans cell histiocytosis is a lot of Langerhans cell proliferation, infiltration and granuloma formation, with varying numbers of neutrophils, eosinophils, lymphocytes, plasma cells and multinucleated giant cells infiltration. Causing tissue damage and leading to organ dysfunction is characterized by a group of neoplastic diseases.

**Key words** langerhans cell histiocytosis; tumor

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(langerhans cell histiocytosis, LCH)是以大量朗格汉斯细胞增生、浸润和肉芽肿形成,伴有数量不等的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞及多核巨细胞浸润,引起组织破坏,导致器官功能障碍为特征的一组肿瘤性疾病<sup>[1]</sup>。LCH 儿童多见,发病高峰在 1~3 岁,男女比例为(1.2~2):1,成人发病率很低<sup>[2]</sup>。此病罕见,临床表现多样<sup>[3]</sup>,缺乏特异性,极易误诊和漏诊。现收治 1 例 LCH 患者,报告如下并进行文献分析。

## 1 病例资料

患者,男,32岁。于2012年7月因右下智齿疼痛于当地医院拔除,术后半年左右出现右侧下颌疼痛,患者自服止痛药(具体不详)可缓解,未给予重视及进一步诊治。入院前半年右侧下颌疼痛加剧,下颌角可触及一核桃大小肿块,有触痛,伴右侧下磨牙松动,咬合痛,就诊于某医院口腔科,拔出右侧下第3磨牙,行X线检查时发现右下颌骨质破坏(图1),考虑造釉细胞瘤,建议手术治疗。为明确诊断,先后就诊于我市多家三级甲等医院,均诊断造釉细胞瘤或孤立性骨髓瘤,建议手术治疗。患者为求进一步诊治,于2014年6月就诊于我院,行全身X线骨骼检查,骨盆、腰椎骨等全身骨骼检查未见异常。颌面部CT检查结果(图2):右下颌(体部、升部)骨质破坏,见不规则低密度影,密度尚均匀,C-60.3Hu,增强后稍有强化,C+71.5Hu,病变膨胀不明显,颊、舌侧骨皮质连续性中断,升支及髁突区见骨膜反应,周围软组织未见明显肿胀。右侧枕骨部分骨质密度降低。右上3腭侧见数枚小类圆形牙密度影。右颌下、颈上见直径约为15mm淋巴结。考虑为右下颌骨组织细胞增生症;病灶部

位病理活检:单核样细胞增生,伴嗜酸性粒细胞浸润,免疫组织化学示:CD1a、langerin、S-100、PGM-1部分(+),Ki-67个别(+).确诊为LCH,给予CHOP方案化疗2个疗程,下颌骨疼痛消失,行下颌骨X线复查示(图3):骨质缺损明显缩小。建议转放疗科给予放射治疗。

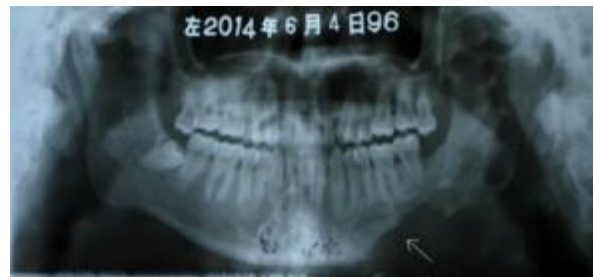


图1 化疗前牙齿X线结果(右下颌骨骨质破坏)

## 2 讨论及文献复习

LCH 以往被认为是一种肺组织细胞的肉芽肿,而目前国际卫生组织已将该病定性为组织细胞克隆性的恶性增殖。其病因未明,通过其细胞增殖的形态和特征性的炎性浸润,可以判断其可能为一种炎性病变,通常与吸烟密切相关<sup>[4-5]</sup>。其病变不具有特异性,可表现为单一器官发病,也可表现为多系统性疾病,靶器官涉及骨髓、内脏、以及黏膜等,皮肤甚为少见,如病变局限于骨骼能自行缓解,而波及多系统、多器官,则表现为暴发性以至于导致患者死亡<sup>[6-8]</sup>。骨骼病变最常见,尤其是颅骨、长骨和扁骨最易受累。局灶性骨骼病变一般表现为痛性肿胀。根据骨骼病变部位,尚可出现其他临床表现,如眶骨病变致突眼,乳突病变致乳突炎样表现,而颌骨病变易致牙齿松动。骨 LCH 的影像学改变依据病变累及部位和病变所处时期的不同而有差异,一般情况下病变表现为髓质骨的溶骨性

<sup>1</sup>兰州大学第一医院血液科(兰州,730000)  
通信作者:席亚明,E-mail:xiyaming02@163.com



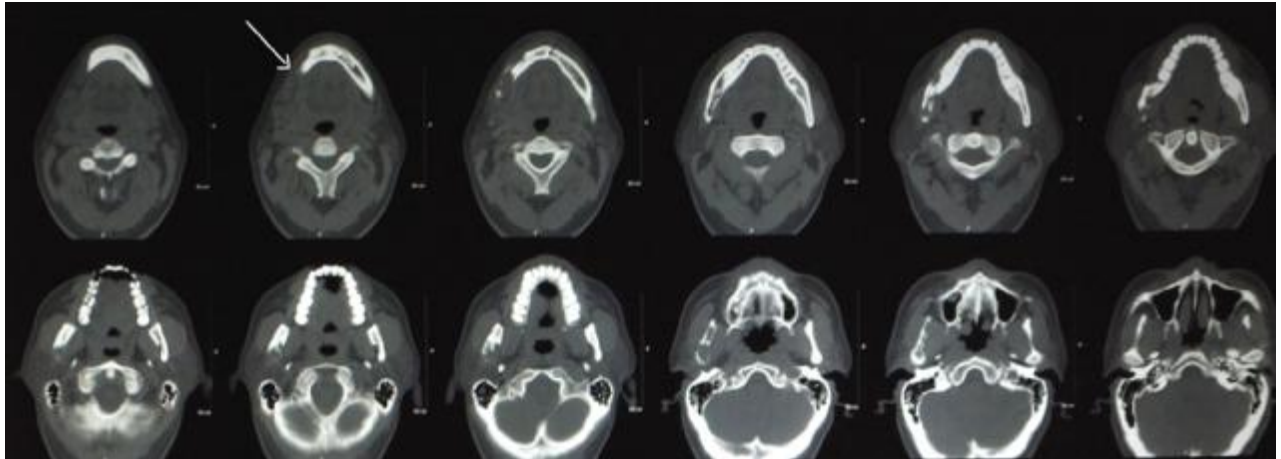


图 2 颌面部 CT 增强检查结果

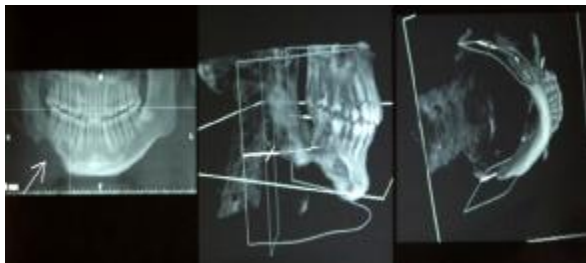


图 3 化疗 2 个疗程后下颌骨 X 线复查

病变,边界清楚,但也可侵蚀皮质,导致皮质变薄或破坏;部分患者可出现浸润性边缘并伴有骨膜反应和局部软组织肿胀,与恶性肿瘤如 Ewing 肉瘤鉴别困难,但可通过组织病理学检查并结合免疫组织化学标记一般容易区分。LCH 确诊主要通过临床表现、X 线检查和病理检查,通过病灶组织活检和病理学检查为最重要的依据。病理学检查可见特征性的朗格汉斯组织细胞增生,并伴有数量不等的嗜酸细胞浸润;超微结构示胞质内可见 Birbeck 颗粒。免疫组织化学检查可有特征性的 CD1a、langerin、S-100 阳性<sup>[9]</sup>。

本例患者初诊时 X 线片仅表现为右下颌骨局部骨质破坏,单纯靠影像学诊断易与造釉细胞瘤、孤立性骨髓瘤、Ewing 肉瘤等混淆。造釉细胞瘤是牙源性肿瘤中的常见肿瘤,属临界瘤,有局部浸润生长的特点。此瘤占口腔颌面部肿瘤的 3.05%,占牙源性肿瘤的 63.2%。通过免疫组织化学联合标记:VI、 $\alpha$ 1-AT、NSE 和 S-100 对诊断低分化的造釉细胞瘤有一定参考价值,阳性率高,而且反应也强。Howell 等<sup>[8]</sup>研究了造釉细胞瘤中癌胚抗原(CEA)的表达,阳性率为 68%。孤立性骨髓瘤为单发浆细胞瘤的一种,好发于中轴骨,常侵犯骨髓(局部或多部位),以局部骨痛为特征,无贫血及肾功能损害,通常无免疫球蛋白异常表现,属临床少见肿瘤,其他缺乏特异性,但是病灶组织取活检结

合免疫组织化学一般均可与 LCH 相鉴别。Ewing 肉瘤是由小圆细胞构成的恶性肿瘤,可发生于任何骨骼,好发于脊柱及长管状骨的骨干,躯体下半部的发病率为上半部的 4 倍,腓骨干特别好发,疼痛是最常见的症状,呈间歇性,夜间疼痛加剧,肿胀进展迅速并有发热、白细胞增高,X 线表现多样,主要是溶骨破坏并显示明显骨膜反应及新骨形成,患者行免疫组织化学检查,其中 Vim 阳性率为 87.5% (14/16),CD99 阳性率为 93.3% (14/15)<sup>[10]</sup>,可与 LCH 相鉴别。

LCH 的治疗仍存在争议,主要治疗手段包括手术治疗、激素治疗、化疗药物治疗、放射治疗、免疫治疗、造血干细胞移植等。针对儿童 LCH 可以应用长春花碱、依托泊苷进行治疗,泼尼松龙联合长春碱则被推荐为一线用药<sup>[11]</sup>。对化疗后残留的病灶需要用局部手术切除或局部放射治疗来控制,对放疗的适应证及剂量大小没有标准的方案,目前认为强烈化疗没有带来更好的预后,低剂量的放射治疗能够有效地控制局部病灶<sup>[12]</sup>。Minkov<sup>[13]</sup>发现单克隆抗体 VE1 对 LCH 中 BRAF 的基因突变患者具有高度的灵敏性,从而推动生物靶向治疗的应用。此外,对于病情严重、进展快的难治性 LCH 患者,给予交替应用化疗药物及微小的造血干细胞移植,其疗效也正在接受临床评估<sup>[14]</sup>。

总之,LCH 比较少见,在临床工作中应注意与其他疾病相鉴别。

#### 参考文献

- [1] Ohnishi K, Komohara Y, Sakashita N, et al. Macrophages in Langerhans cell histiocytosis are differentiated toward M2 phenotype; their possible involvement in pathological processes[J]. *Pathol Int*, 2010, 60: 27-34.
- [2] Morimoto A. Langerhans cell histiocytosis[M]//*Encyclopedia of cancer*. Springer Berlin Heidelberg, 2012:1975-1978.
- [3] Green AL. Langerhans cell histiocytosis[M]//*Pediat-*

ric head and neck tumors, Springer New York, 2014: 203—209.

[4] Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2010, 116: 1919—1923.

[5] Allen TC, Cagle PT, Mody DR, et al. Langerhans cell histiocytosis[M]//Atlas of neoplastic pulmonary disease. Springer US, 2010: 97—100.

[6] Park L, Schiltz C, Korman N. Langerhans cell histiocytosis[J]. *J Cutan Med Surg*, 2011, 16: 45—49.

[7] Hader WJ, Gallagher C. Langerhans cell histiocytosis [M]//Oncology of CNS tumors. Springer Berlin Heidelberg, 2010: 607—614.

[8] Howell RE, Handlers JP, Aberle AM, et al. CEA immunoreactivity in odontogenic tumors and keratocysts [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1988, 66: 576—580.

[9] Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society [J]. *Pediatr Dermatol*, 2008, 25: 291—295.

[10] 谢春芳, 刘孟忠, 习勉. 18 例骨外 Ewing 肉瘤的临床分析并文献复习 [J]. *癌症: 英文版*, 2010, 29 (4): 462—467.

[11] Sahm F, Capper D, Preusser M, et al. BRAFV600E mutant protein is expressed in cells of variable maturation in Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2012, 120: e28—e34.

[12] 姚原, 陆冬青, 林清, 等. 朗格汉斯组织细胞增生症放射治疗的临床研究 [J]. *医学研究杂志*, 2012, 41 (7): 48—50.

[13] Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children [J]. *Pediatr Drugs*, 2011, 13: 75—86.

[14] Wilejto M, Abla O. Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2012, 24: 90—96.

(收稿日期: 2015-09-20)

## 以大量胸腔积液为首表现的原发性浆细胞白血病 1 例并文献复习\*

李叶琼<sup>1,2</sup> 包慎<sup>1,2</sup> 冶秀鹏<sup>1,2</sup>

[关键词] 浆细胞白血病; 多发性骨髓瘤; 胸腔积液  
doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.019  
[中图分类号] R733.7 [文献标志码] D

### A case of the primary plasma cell leukemia with a large pleural effusion as the first manifestation and literature review

**Summary** To explore clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of the atypical primary plasma cell leukemia (PPCL) with a large pleural effusion as the first manifestation. We analyzed a case of PPCL with a large pleural effusion as the first manifestation, and carried on the literature review. The patient was 73 years old, with cough, chest tightness, large pleural effusion, the proportion of abnormal plasma cells in peripheral blood was 74.3 percent, pleural effusion flow detected in a large number of tumor plasma cells. The M protein by IFE detection was IgG-LAM. With no previous history of multiple myeloma, so the patient was diagnosed as PPCL. Prognosis FISH probes and complex karyotype prompted poor prognosis. By VAD regimen combined with arsenic trioxide, thalidomide experimental treatment, pleural effusion completely absorbed, pain significantly relieved, abnormal plasma cells in peripheral blood disappeared, the patient currently in stable condition. The atypical PPCL with a large pleural effusion as the first manifestation is rare, it is easily to be misdiagnosed, and we should strengthen the understanding of this disease.

**Key words** plasma cell leukemia; multiple myeloma; pleural effusion

浆细胞白血病(PCL)是一种较罕见的、侵袭性的血液系统恶性肿瘤,由 Foa 于 1904 年首次报道。一般认为 PCL 是多发性骨髓瘤(MM)的变异型,以外周血出现大量原始幼稚浆细胞为特征,常规化疗不敏感,生存期短,预后差<sup>[1]</sup>。根据先前有无 MM

证据,可分为原发性浆细胞白血病(PPCL)和继发性浆细胞白血病(SPCL)两类。PPCL 属白血病独立类型,临床表现与急性白血病相似。SPCL 大多为 MM 的一种终末期表现,也可继发于巨球蛋白血症、淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病和淀粉样变等。以大量胸腔积液为首表现的 PPCL 临床少见,为提高临床医师对该疾病的认识,现分析我院诊治的 1 例 PPCL 患者,并结合文献进行复习。

#### 1 病例资料

患者,男,73 岁,1 周前受凉后出现咳嗽、咳少

\* 基金项目:宁夏自治区对外科技合作项目资助(No: 宁科技字 201420);宁夏自然科学基金项目资助(No: NZ14182)

<sup>1</sup> 宁夏人民医院(银川,750002)

<sup>2</sup> 西北民族大学第一临床学院

通信作者:包慎, E-mail: 814764365@qq.com



量白色黏痰,无发热。当地医院给予抗感染治疗,效果不佳,渐出现胸闷、气喘,活动后加重,于 2015 年 6 月 6 日以肺部感染收住我院呼吸科。既往体健。胸部 CT:双侧胸腔大量积液并双下肺膨胀不全;血常规:WBC  $6.07 \times 10^9/L$ ,Hb 71.0 g/L,PLT  $84 \times 10^9/L$ ;给予抗感染治疗,胸水无明显减少,症状未缓解;6 月 16 日血常规:WBC  $16.10 \times 10^9/L$ ,不分类,Hb 71.0 g/L,PLT  $69 \times 10^9/L$ ;末梢血涂片:可见 38.0%幼稚浆细胞;我科会诊后以 PCL 转入血液科。入科体检:贫血貌,全身皮肤、黏膜未见出血点,浅表淋巴结未触及,腰背部疼痛不能坐起呈卧位状,胸骨无压痛,双下肺呼吸音消失,肝、脾未触及;神经系统未见异常。生化:白蛋白 31.4 g/L,球蛋白 66.5 g/L,IgG 54.51 g/L,IgA 0.08 g/L,IgM 0.07 g/L,乳酸脱氢酶 252 U/L,肌酐 128  $\mu\text{mol/L}$ ,尿素氮 9.85 mmol/L, $\beta$ 2-MG 4.37 mg/L,Ca 2.11 mmol/L;凝血功能:PT 26.90 s,APTT 34.20 s,FIB 1.50 g/L;24 h 尿蛋白定量 1365 mg/24 h;本周蛋白阳性;血轻链: $\kappa$  0.79 g/L, $\lambda$  13.90 g/L, $\kappa/\lambda$  0.06;尿轻链: $\kappa$  6.56 g/L, $\lambda$  375.00 g/L, $\kappa/\lambda$  0.02,免疫固定电泳提示 IgG-LAM 型。骨髓涂片:有核细胞增生活跃,粒、红及巨核系增生受抑,原始与幼稚浆细胞分别占 71%和 3%,符合 PCL 骨髓像;骨髓活检:骨髓有核细胞增生极度活跃,粒、红及巨核系增生受抑,幼稚浆细胞增生极度活跃,呈纯一性浸润,纤维组织局灶增生,符合 PCL 组织像;甲功、自身抗体谱、抗核抗体均正常。腹部 B 超未见异常;全身扁骨 X 线:L1、L2 椎体楔形变,颅骨多发性溶骨性破坏。骨髓流式:可见 60.8%的异常细胞,表达 CD20、CD38、CD56、cLambda,不表达 CD19,考虑 MM 或 PCL 可能;外周血流式:可见 74.3%的异常细胞,表达 CD38、CD56、CD138、cLambda,部分细胞表达 CD20、CD117,不表达 CD19,考虑为 PCL;胸腔积液流式细胞可见 20.7%的异常细胞,表达 CD38、CD56、CD138、cLambda,部分细胞表达 CD20、CD117,不表达 CD19;EBV(-)。结合患者既往无明确的 MM 病史,故诊断为 PPCL。FISH 检测:1q21 基因位点扩增阳性,TP53、RB1、D13S319 基因位点缺失阳性,IGH/FGFR3 基因位点融合阳性;染色体核型:44,XY,del(1)(p13p31),+del(1)(p12),add(5)(q35),-6,-13,add(14)(q32),add(17)(p13),-22,add(22)(q11)[8],提示患者预后不良。6 月 25 日血常规:WBC  $40.09 \times 10^9/L$ ,不分类,Hb 90.0 g/L(输血后),PLT  $60 \times 10^9/L$ ;给予 VAD(长春新碱 0.5 mg d1~4,吡柔吡星 10 mg d1~4,地塞米松 20 mg d1~4)方案化疗,睡前口服沙利度胺(100 mg 1 次/d)。6 月 30 日血常规:WBC  $11.95 \times 10^9/L$ ,不分类,Hb 82.0 g/L,PLT  $55 \times 10^9/L$ ;IgG 31.79 g/

L,外周血幼稚浆细胞 50%。7 月 1 日加用 AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(10 mg d1~7)治疗。7 月 9 日血常规:WBC  $2.17 \times 10^9/L$ ,ANC  $0.80 \times 10^9/L$ ,Hb 74.0 g/L,PLT  $56 \times 10^9/L$ ;IgG 27.32 g/L,外周血涂片浆细胞消失,肾功能恢复正常。血轻链: $\lambda$  0.83 g/L, $\kappa$  5.67 g/L, $\kappa/\lambda$  0.15;尿轻链: $\kappa$  6.56 g/L, $\lambda$  78.00 g/L。患者腰痛明显缓解,可下地活动。目前仍在治疗中。

## 2 讨论

PCL 是一种罕见的具有高度侵袭性的浆细胞疾病,预后不良和对常规化疗反应差,骨髓检查可见浆细胞恶性增殖,并可累及外周血。按照 WHO 建议,外周血中应持续有浆细胞至少 >20%或绝对值 >20  $\times 10^9/L$ ,是诊断 PCL 的主要依据之一,也是与 MM 鉴别的主要标志<sup>[2]</sup>。目前 PCL 的发病机制还不完全清楚,恶性浆细胞表达多种造血细胞表面抗原,提示起源于多能干细胞。研究显示大部分 PCL 存在细胞遗传学和分子遗传学异常,提示染色体、基因的改变可能与 PCL 的发生、发展有一定的关系。PCL 占白血病不到 0.2%,占所有浆细胞肿瘤的 1%~2%,其中 PPCL 占 60%,余 40%为 SPCL。PPCL 发病中位年龄为 55 岁,低于 SPCL 的 66 岁。PPCL 确诊前平均病程 2 个月,很少超过 6 个月;侵袭性强,常有贫血、高热、皮肤及黏膜出血,多脏器浸润、肝脾及淋巴结肿大较 SPCL 和 MM 多见等症状,与急性白血病相似。骨骼损害发生率(31.7%)较 MM(73.3%)低<sup>[3]</sup>,这可以用 PPCL 细胞在造成骨损害之前即离开骨髓,并进入外周血循环来解释,前者可能与骨髓中 Homing 归巢信号缺失有关<sup>[4]</sup>。80%的患者本周蛋白尿阳性。血清球蛋白常高达 30~50 g/L 或更高,尿蛋白常大于 2.5 g/24 h。低二倍体浆细胞增多、血清乳酸脱氢酶水平增高及髓外浸润等也较为常见。若病变侵犯胸膜可有胸水,胸水内可见大量浆细胞。该患者临床表现与上述文献报道相符。有报道在 PPCL 中以轻链型、IgE 或 IgD 型多见,而 IgG 或 IgA 型少见。王迎等<sup>[5]</sup>报道 IgG 和 IgA 多见(7/10 例),约 18%的患者不分泌 M 蛋白。本例患者临床表现不典型,急性起病,老年男性,骨损害表现突出但无 MM 病史,不表现急性白血病常见的高热、皮肤及黏膜出血,肝脾及淋巴结肿大等,而以大量胸腔积液为首表现,临床易误诊,需引起医师的重视。

PCL 有特异的免疫表型和遗传学改变,这与常规化疗不敏感及疾病的预后有关。2 种类型 PCL 的免疫表型相似,均为晚期 B 细胞或浆细胞的特征,胞质 Ig、CD38、PCA-1 强阳性,sIg、HLA-DR、CD19、CD20、CD22 及 CD24 常呈阴性。CD56 阴性或弱表达为 PCL 的一个特征。CD56 为神经细胞黏附分子的一种异构体,其在 MM 中的预后意义可能与其作为黏附分子作用有关。研究发现与处

于髓内阶段的 MM 相比,当骨髓瘤细胞离开骨髓至髓外,如外周血 SPCL 或其他部位继发髓外浆细胞瘤时,CD56 的表达率明显减低或无表达,说明 CD56 对骨髓瘤细胞特征性的生长方式 Homing 归巢式生长起到了重要的作用<sup>[4]</sup>。而本例患者外周血浆细胞及骨髓液流式均检测到 CD56 强阳性,与上述文献报道不一致。研究显示大部分 PCL 存在染色体数目改变和结构异常。13 单体是一个预后不良的指标<sup>[6]</sup>,相反,预后良好的细胞遗传学变化在 PPCL 患者中缺乏;染色体结构异常主要涉及 1、14、16、17 号染色体,相应的分子遗传学改变包括原癌基因 C-myc 重排、扩增;NRAS 和 KRAS 基因突变;抑癌基因 RB1 和 P53 重排或点突变<sup>[7]</sup>。PCL P53 的缺失较为普遍,其他还有 13q-、复杂核型及低二倍体等,均提示侵袭性强、进展快、对传统治疗耐药。遗传学异常如 t(4;14), del(17p)、del(13q)、del(1p21)、ampl(1q21)和 MYC 易位或扩增是 MM 预后不良的标记<sup>[7]</sup>,但在 PCL 中的意义尚不清楚。最近有研究分析 41 例 PCL 的分子遗传学改变,显示有或无 t(4;14)改变患者的总生存期分别为 1.5 个月和 21.6 个月(P=0.003)。本例患者染色体为复杂核型,其中可见 44,XY,-13,add(14)(q32),add(17)(p13)<sup>[8]</sup>。FISH 探针检测到 1q21 基因位点扩增阳性,TP53、RB1、D13S319(13q-)基因位点缺失阳性,检测到 IGH/FGFR3 阳性,提示 t(4;14)(p16;q32)染色体异常存在,这是由于细胞遗传学检测存在技术与概率上的缺陷所致,这种情况需以分子遗传学为标准。据文献报道,以上阳性突变多见于 MM,是高风险标志,在 PPCL 中也有预测价值,提示疾病不良本质,预后极差。

PPCL 目前尚无标准治疗方案,多采用 MM 的治疗方案,中位生存期仅 2~6 个月<sup>[8]</sup>。PCL 总的治疗反应率为 37%,在最初治疗的 10 d 内如果不能使血中浆细胞下降 50%,则预示着最终对治疗没有反应<sup>[8]</sup>。VAD 方案及类似的联合化疗治疗 PPCL,有效率可达 48%,且生存期明显延长。国外有学者采用沙利度胺/地塞米松治疗 1 例 PPCL,患者快速对治疗产生应答,并达到部分缓解<sup>[9]</sup>;研究显示硼替佐米较多柔吡星及地塞米松更为有效<sup>[10]</sup>;造血干细胞移植可改变 PPCL 患者的预后<sup>[11]</sup>。除此之外,徐瑞容等(2005)报道使用 CHOP、AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 等药物也能使该病达到完全缓解。由于 PPCL 病发病率低,目前尚缺乏大宗的病例研究,可尝试联合新药硼替佐米、来那度胺或许能提高疗效,延长生存期<sup>[12]</sup>。本例患者采用 VAD 联合沙利度胺及 AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 治疗后胸水完全吸收,外周血浆细胞在 10 d 内下降 50%以上,骨痛明显缓解,初步提示治疗有效。

总之,以大量胸腔积液为首发表现的 PPCL 临

床罕见,且临床表现不典型,极易误诊。FISH 及染色体检测出复杂核型,提示预后极差。虽经 VAD 方案联合 AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 及沙利度胺治疗后,短期内症状缓解,效果明显,但其长期生存不容乐观,这需要进一步治疗与观察,临床医师应加强对此类疾病的认识及研究。

#### 参考文献

- [1] Ravinet A, Bay JO, Tournilhac O. Plasma cell leukemia [J]. *Bull Cancer*, 2014, 101:1048-1058.
- [2] Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues; an overview with emphasis on the myeloid neoplasms [J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 184:16-20.
- [3] Saccaro S, Fonseca R, Veillon DM, et al. Primary plasma cell leukemia: report of 17 new cases treated with autologous or allogeneic stem cell transplantation and review of the literature [J]. *Am J Hematol*, 2005, 78: 288-294.
- [4] Dahl IM, Rasmussen T, Kauric G, et al. Differential expression of CD56 and CD44 in the evolution of extramedullary myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2002, 116: 273-277.
- [5] 王迎, 张凤奎, 井丽萍, 等. 23 例原发性浆细胞白血病的临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2005, 26(1): 46-47.
- [6] Kar R, Priyadarshini SG, Niraimathi M, et al. Clinicopathological spectrum of primary plasma cell leukemia diagnosed at a tertiary care centre in south Indian over 5 year period [J]. *Indian J Hematol Blood Transf*, 2012, 28:170-174.
- [7] Alghasham N, Alnounou R, Alzahrani H, et al. Plasma cell leukemia: clinicopathologic, immunophenotypic and cytogenetic characteristics of 4 cases [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2015, 8:71-77.
- [8] Jelinek T, Kryukov F, Rihova L, et al. Plasma cell leukemia: from biology to treatment [J]. *Eur J Haematol*, 2015, 95:16-26.
- [9] Murthy V, Mwirigi A, Ward S, et al. Rapid and excellent response to hyper CVAD, particularly with thalidomide, in plasma cell leukaemia and long term remissions following allo-geneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2009, 114:4963.
- [10] An G, Qin X, Acharya C, et al. Multiple myeloma patients with low proportion of circulating plasma cells had similar survival with primary plasma cell leukemia patients [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94:257-264.
- [11] Landsburg DJ, Vogl DT, Plastaras JP, et al. Melphalan/total body irradiation-conditioned myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with primary plasma cell leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14:225-228.
- [12] D'Arcena G, Valentini CG, Pietrantonio G, et al. Front-line chemotherapy with bortezomib-containing combinations improves response rate and survival in primary plasma cell leukemia: a retrospective study from GIMEMA Multiple Myeloma Working Party [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23:1499-1502.

(收稿日期:2015-07-21)

## 《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)》 治疗部分解读\*

耿传营<sup>1</sup> 陈文明<sup>1</sup>

[关键词] 多发性骨髓瘤; 治疗; 指南

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.020

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

### The treatment interpretation of Chinese guideline for the diagnosis and treatment of multiple myeloma (2015 edition)

**Summary** Multiple myeloma (MM) was a clonally plasma cells disease that could not be cured at present. It had become a focus question about MM standard treatment in clinical work due to introduction of new anti-myeloma drugs. At present, patients with smoldering myeloma should not received treatment. The auto stem cell transplantation was standard frontline treatment of MM and induction regimens combined with new drugs were recommended. Appropriate regimens may be selected in patients in eligible for transplantation, in order to prolong overall survival and improve quality of life of patients. Individual evaluation should be executed for relapsed MM patients with high heterogeneity before selecting regimens.

**Key words** multiple myeloma; treatment; guideline

《中国多发性骨髓瘤诊治指南》(下称指南)已是第 4 次修订,与 2013 版相比,本次修订做了较大的变动,笔者对多发性骨髓瘤(MM)治疗部分内容作一解读,以期给临床医师在治疗方案的选择上提供帮助。

#### 1 MM 的治疗原则

本指南将治疗分为治疗原则、治疗措施和随访监测三部分进行阐述,治疗原则及随访监测部分与上一版相同未做修订。对冒烟型 MM(也称无症状 MM)患者,原则上不建议进行治疗,但是应该对该类患者行骨髓穿刺、血清游离轻链及 MRI 骨病检测,如果发现有高风险进展为症状性 MM 风险的患者(骨髓浆细胞比例超过 60%,血清游离轻链比例 >100, MRI 发现有一处以上的骨损害),应该诊断为超高危无症状 MM(即活动性 MM),建议对此类患者按照症状性 MM 治疗。而对于其他类型的冒烟型 MM,不建议化疗,但是应该至少每 3 个月复查 MM 的相关指标 1 次,直到出现症状后再按症状性 MM 治疗。

自体造血干细胞移植(ASCT)仍是适合移植 MM 患者的主要治疗措施之一。目前仍将 65 岁或以下作为是否移植的年龄界线,肾功能不全等因素并不是移植的禁忌证。ASCT 可有效改善 MM 患者预后。最近越来越多的研究支持在诱导治疗后

的缓解程度[特别是获得非常好的部分缓解(VG-PR)或完全缓解(CR)疗效]与移植后的无进展生存(PFS)和总生存(OS)相关,所以建议在移植前的诱导治疗延长至 4~6 个疗程。如果 6 个疗程后仍不能获得 VGPR 或 CR,仍建议行 ASCT。对于行 ASCT 后仍未获得 VGPR/CR 疗效的患者,建议进行巩固治疗。尽管欧洲指南建议对临床 I/II 期、无高危遗传学异常、肾功能正常移植后获得 VG-PR/CR 的患者可以不进行维持治疗,但是我国的指南建议对所有患者均进行维持治疗。不适合 ASCT 的患者诱导治疗的总疗程不应该少于 6 个疗程,且在诱导治疗后,应进行维持治疗。

在诱导治疗方案的选择上,含新药(蛋白酶体抑制剂硼替佐米,免疫调节剂来那度胺及沙利度胺)的诱导方案在有效率、缓解程度及 PFS,甚至 OS 上均明显优于传统的治疗方案,所以诱导治疗建议采用含新药的诱导治疗。一般 3 药联合的方案疗效优于 2 药联合的方案,建议使用含新药的 3 药联合诱导治疗。4 药联合的方案在疗效上可能有适度的增加,但是不良反应也明显增加,除非是年轻、高危的患者。对于适合移植的患者,尽量避免使用马法兰等对干细胞有损伤的药物,如果该类药物的使用在 3 个疗程以内,对干细胞采集的影响不大。如果超过 3 个疗程而小于 6 个疗程,则对干细胞采集会有一定的影响,建议干细胞采集的时间至少间隔末次使用 3 个月以上再试采干细胞。来那度胺对干细胞也有一定的影响,干细胞采集的原

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:81172252,81500164)

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京朝阳医院血液科(北京,100020)

通信作者:陈文明, E-mail: wenming\_chen@yahoo.com

则同上,建议使用含有环磷酰胺的方案动员干细胞。

对于不适合移植的患者,尽管指南推荐马法兰联合新药的诱导治疗,但是在我国没有马法兰,所以仍建议使用与适合移植患者相似的方案诱导治疗。诱导治疗的方案选择上,建议使用含硼替佐米、来那度胺或沙利度胺等新药的联合化疗。含新药的诱导治疗明显提高了 MM 化疗的有效率、缓解深度、PFS 及 OS,改善了 MM 患者预后。如果将蛋白酶体抑制剂与免疫调节剂联合诱导治疗,疗效更佳。

## 2 常用治疗方案的选择

VTD(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)方案的疗效优于 TD(沙利度胺+地塞米松)方案,在一项Ⅲ期随机对照临床试验中,480 例初治 MM 患者随机分为 VTD( $n=241$  例)组和 TD( $n=239$  例)组,诱导治疗后,73 例(30%)接受 VTD 治疗的患者获得 CR/nCR 疗效,而 TD 组仅 27 例(11%)的患者获得 CR/nCR 疗效,进行自体干细胞移植(auto-HSCT)后,VTD 组的疗效得到进一步提高,提示含硼替佐米的诱导治疗方案可作为移植前的诱导治疗方案<sup>[1]</sup>。在一项Ⅱ期临床试验中,63 例初治 MM 患者接受 BCD(硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松)方案的诱导治疗,反应率达 89%( $\geq$ PR),VGPR 及以上疗效达 62%,进行 ASCT 后,长期随访发现,中位 PFS 达 40 个月,5 年 PFS 和 OS 率分别为 42%和 70%<sup>[2]</sup>。有试验在 VTD(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)方案的基础上联合环磷酰胺,研究 VTDC(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松+环磷酰胺)是否可以进一步提高 VTD 方案的疗效,选择 98 例新诊断的 MM 患者,随机分为 VTD 组和 VTDC 组,诱导治疗后行干细胞移植,中位随访 64.8 个月,中位进展时间差异无统计学意义(35.7 个月:34.5 个月, $P=0.370$ ),VTD 组和 VTDC 组 5 年 OS 率分别为 69.1%和 65.3%,通过联合环磷酰胺并不能进一步改善 VTD 方案的疗效<sup>[3]</sup>。有 Meta 分析提示 VTD 方案较 VCD 方案有更佳的疗效,通过分析 8 个研究适合移植的初治 MM 患者的诱导治疗方案,共分析 672 例初治 MM 患者,比较 VCD(157 例)和 VTD(515 例)作为诱导治疗方案的疗效,结果 VTD 组 CR/nCR 率明显高于 VCD 组(34%:6%, $P=0.002$ ),而且 $\geq$ VGPR 率也显著高于 VCD 组(62%:27%, $P<0.0001$ ),尽管 VTD 组 3~4 级神经毒性较 VCD 组高(11%:6%, $P=0.057$ ),但其总体 3~4 级不良事件较 VCD 组低(51%:74%, $P<0.001$ ),提示 VTD 诱导治疗方案较 VCD 方案效果好<sup>[4]</sup>。

PAD(硼替佐米+阿霉素+地塞米松)进行诱导治疗,随后进行序贯 auto-HSCT 和来那度胺联

合强的松的巩固治疗;诱导治疗后,58%的患者达到 VGPR,其中 13%的患者达到 CR;auto-HSCT 后,82%的患者达到 VGPR,其中 38%的患者获得 CR;中位随访 21 个月后,OS 率为 86%,说明 PAD 方案是有效的诱导治疗方案<sup>[5]</sup>。在Ⅲ期随机 HO-VON-65/GMMG-HD4 试验中,827 例新诊断的 MM 患者随机分为 2 组,分别应用 PAD(硼替佐米+阿霉素+地塞米松)方案和 VAD(长春新碱+阿霉素+地塞米松)方案诱导治疗,PAD 组 CR 及 nCR 率较 VAD 组明显升高(15%:31%, $P<0.001$ ),中位随访 41 个月,PAD 组 PFS 也较 VAD 组延长(35 个月:28 个月, $P=0.002$ ),多因素分析提示 PAD 组 OS 较 VAD 更好( $HR 0.77,95\%CI 0.60\sim 1.00, P=0.049$ );而且,在肾功能受损的患者中,硼替佐米明显改善患者的 PFS(30 个月:13 个月, $P=0.004$ )和 OS(54 个月:21 个月, $P=0.001$ )<sup>[6]</sup>。

有Ⅲ期临床试验比较了 BCD(硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松)方案和 PAD(硼替佐米+阿霉素+地塞米松)方案在初治 MM 患者中的疗效,选择 504 例适合移植的初治 MM 患者,随机分为 BCD 和 PAD 组,诱导治疗后,BCD 组 $\geq$ VGPR 率较 PAD 组高(37.0%:34.3%, $P=0.001$ ),疾病进展率较 PAD 组低(0.4%:4.8%, $P=0.003$ );比较 2 组的不良反应发现,BCD 组 $\geq$ 3 级白细胞/中性粒细胞减少较 PAD 组高(35.2%:11.3%, $P<0.001$ ),而 PAD 组 $\geq$ 2 级神经病变(14.9%:8.4%, $P=0.03$ )、总体严重不良事件(32.7%:24.0%, $P=0.04$ )及血小板减少相关严重不良事件(2.8%:0.4%, $P=0.04$ )较 BCD 组高,提示 BCD 方案是不弱于 PAD 的诱导治疗方案<sup>[7]</sup>。

TAD(沙利度胺+阿霉素+地塞米松)方案与 VAD(长春新碱+阿霉素+地塞米松)方案比较发现,诱导治疗后 TAD 组达到 PR 以上疗效的患者高于 VAD 组(72%:54%);行 auto-HSCT 后,2 组获得 PR 以上疗效的患者比例相似(76%:79%),但 TAD 组达到 VGPR 以上疗效的患者明显多于 VAD 组(49%:32%)<sup>[8]</sup>。

含有马法兰的方案是不适合移植 MM 的治疗选择之一。与马法兰/泼尼松(MP)相比,马法兰/泼尼松/硼替佐米(MPV)的耐受性良好,缓解率( $\geq$ PR)达 71%,较 MP 组(35%)高;CR 率达 30%,也较 MP 组(4%)高;疾病进展时间达 24.0 个月,较 MP 组(16.6 个月)长;中位持续缓解时间达 19.9 个月,较 MP 组(13.1 个月)长<sup>[9]</sup>。该方案的有效性并不受不良的细胞遗传学因素[t(4;14), t(14;16),17p-]、高龄及肾功能情况的影响。

同 MP 相比,马法兰/泼尼松/来那度胺(MPR)诱导方案有更快的缓解速度、更高的总缓解率和缓

解质量。对 65~75 岁患者的研究发现,采用 MPR 有明显的 PFS 获益。

ASCT 是适合移植患者诱导治疗后的标准治疗<sup>[10-11]</sup>。与传统化疗相比,auto-HSCT 能进一步提高 MM 患者的缓解率,延长生存期,成为 65 岁以下初始 MM 患者的标准一线治疗方案。法国 IMF 将 200 例新诊断的年龄 < 65 岁的 MM 患者,随机分为 2 组,一组接受传统方案化疗,另一组进行大剂量马法兰和全身照射作为预处理方案的 auto-HSCT,结果发现传统化疗组 57% 的患者获得缓解,其中 CR 率为 5%,VGPR 率为 9%;而 auto-HSCT 组获得 81% 的缓解率(其中 CR 率为 22%,VGPR 率为 16%),auto-HSCT 组预计 5 年无事件生存(EFS)率和 OS 率分别为 28% 和 52%,而传统化疗组仅为 10% 和 12%<sup>[12]</sup>。Child 等<sup>[13]</sup>报道了 MRCMMⅦ 研究,该研究将 407 例 MM 患者分为 2 组,一组采用联合化疗,另一组先用联合化疗,后应用大剂量马法兰作为预处理方案进行 auto-HSCT,结果发现 auto-HSCT 组中位 OS 和中位 EFS 均延长 12 个月。目前,联合大剂量化疗的 auto-HSCT 已作为 MM 整体治疗的一部分。欧洲要求接受 auto-HSCT 的 MM 患者的年龄一般 < 70 岁,美国则无明确年龄限制。尽管晚期移植(等待疾病进展后再移植)与早期移植(诱导缓解后立即移植)患者在 OS 方面相似,但是相比于晚期移植,接受早期移植者 EFS 更长,生活质量更高,因此如果无特别原因,建议患者接受早期移植。尽管指南建议对移植后获得 VGPR/CR 的患者可以不进行序贯二次干细胞移植。但是在新药时代,越来越多的研究证实,相对于单次移植,二次移植可进一步提高缓解及缓解时间。因此,二次 auto-HSCT 的地位仍需要进一步的临床研究。

异基因造血干细胞移植(包括清髓性或非清髓性移植)在 MM 治疗中的地位仍在探讨中。尽管异基因移植具有移植物抗肿瘤效应,但是移植相关死亡率仍高。非清髓性异基因移植可减少大剂量化疗的并发症,并保留移植物抗肿瘤效应。ASCT 后序贯非清髓异基因移植可以提高疗效,可作为年轻、高危、有合适配型供者的 MM 治疗选择。

应用沙利度胺进行维持治疗可延长 MM 患者的 PFS,对 OS 的获益尚有争议,特别是对于细胞遗传学高危的患者,使用沙利度胺维持治疗 PFS 及 OS 均不能获益。来那度胺也常用于维持治疗,可明显延长 PFS,并显示出 OS 的获益。硼替佐米也可用于维持治疗,常与沙利度胺或来那度胺联合使用,不仅可以维持缓解时间延长 PFS,而且可以进一步提高缓解程度。

### 3 复发/难治 MM 的治疗

关于复发/难治性 MM,分为生化指标的复发

和症状性(活动性)复发。对于生化指标的复发,不需要立即治疗,但是临床应该密切随访,一旦出现症状就需要治疗。对于症状性(活动性)复发的患者应该立即治疗。对化疗后复发患者,缓解后 6 个月内复发,换用以前未用过的新方案;缓解后 6 个月以上复发,可以试用原诱导缓解的方案或换用以前未用过的新方案;条件合适者进行自体或异基因干细胞移植<sup>[14-16]</sup>。在我国,硼替佐米、来那度胺、沙利度胺仍是复发/难治 MM 治疗的关键药物,常与在疗效上具有相加或协调作用的药物,如蒽环类、烷化剂、激素联合使用。对于复发的 MM 患者,再诱导的疗程数为 6~9 个,即使患者在 1~2 个疗程的再诱导治疗后就获得较深程度的缓解。尽管是复发的患者,临床上仍以含新药的 3 药联合方案治疗为主,2 药联合方案的疗效不如 3 药联合方案。4 药联合方案尽管可以提高近期缓解率,但是不良反应较大,对复发患者的耐受性差,一般用于年轻伴有高危细胞遗传学异常的患者。对移植后复发 MM 患者,如果有冻存的干细胞,且首次 auto-HSCT 后缓解时间超过 2 年的患者可以考虑第二次 auto-HSCT。年轻患者有同胞相合供者考虑异基因造血干细胞移植。对于多次复发出现对硼替佐米及来那度胺双耐药的患者,国外指南建议使用新一代的蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂或单克隆抗体,但是在中国这些药物尚没有上市。对于这部分患者,造血干细胞移植的疗效欠佳,可以考虑多药的联合治疗。

尽管近几年 MM 新药不断出现,特别卡菲佐米、MLN9708、帕马度胺、帕比司他、Anti-CD38 抗体、抗 CS1 抗体获准用于 MM 的治疗,给 MM 的治疗提供了更多的选择,但是这些药物目前在国内尚难得到。因此与上一版指南相比,本次指南针对该部分的内容变动不大。

### 参考文献

- [1] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study[J]. *Lancet*, 2010, 376: 2075-2085.
- [2] Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Long-term survival with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2014, 167: 563-565.
- [3] Ludwig H, Greil R, Masszi T, et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone, with or without cyclophosphamide, for patients with previously untreated multiple myeloma: 5-year follow-up [J]. *Br J Haema-*

- tol, 2015, 171: 344—354.
- [4] Leiba M, Kedmi M, Duek A, et al. Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) versus bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD)-based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis[J]. *Br J Haematol*, 2014, 166: 702—710.
- [5] Palumbo A, Gay F, Falco P, et al. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 800—807.
- [6] Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, Van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GM-MG-HD4 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 2946—2955.
- [7] Mai EK, Bertsch U, Dürig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma[J]. *Leukemia*, 2015, 29: 1721—1729.
- [8] Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2008, 93: 124—127.
- [9] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 906—917.
- [10] Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma[J]. *Blood*, 2015, 125: 3076—3084.
- [11] Garcia IN. Role of hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15: 86—91.
- [12] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335: 91—97.
- [13] Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1875—1883.
- [14] Nooka AK, Kastiris E, Dimopoulos MA, et al. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2015, 125: 3085—3099.
- [15] Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89: 999—1009.
- [16] Laubach JP, Voorhees PM, Hassoun H, et al. Current strategies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Expert Rev Hematol*, 2014, 7: 97—111.

(收稿日期: 2016-01-07)

## 骨髓微环境中细胞因子影响骨髓瘤骨病的研究进展\*

刘召云<sup>1</sup> 付蓉<sup>1</sup>

[关键词] 骨髓瘤骨病;微环境;细胞因子

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.021

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

### Progress of the impact of cytokines in bone marrow microenvironment on multiple myeloma bone disease

**Summary** Multiple myeloma bone disease (MBD) is a skeletal complication of multiple myeloma which is a hematologic malignancy of plasma cells. Multiple steps and factors contribute to the increased osteoclast activation and decreased osteoblast differentiation that lead bone disease. These factors include myeloma cell, molecules and cytokines produced by mesenchymal stem cell and bone marrow stromal cells. Here we review the current knowledge of molecules and cytokines in the bone microenvironment which induces multiple myeloma bone disease.

**Key words** myeloma bone disease; microenvironment; cytokines

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种以恶性浆细胞克隆性增殖为特征,可引起全身多脏器功能损害的血液系统恶性肿瘤。骨病是其主要临床表现之一,包括广泛性骨质疏松、病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症以及骨痛等,严重影响患者生存质量及预后,多种因素导致成骨与破骨细胞失衡是其主要病理机制。如骨髓瘤细胞通过增加肿瘤坏死因子相关激活诱导因子(TRANCE)水平,降低 TRANCE 诱骗受体护骨素(OPG)水平,从而打破 TRANCE/OPG 细胞因子轴平衡而激活破骨细胞,导致骨损发生<sup>[1]</sup>。另外,骨髓瘤细胞还可通过分泌 DKK1 与 Wnt 细胞信号通路联合受体 LRP5/LRP6 结合而阻断 Wnt 通路,导致成骨细胞形成受阻。存在 MM 溶骨性病变的基因表达谱分析显示,DKK1 的过表达也证实了 MM 细胞分泌的 DKK1 参与到 MM 患者骨损的发生和发展过程中<sup>[2]</sup>。近期研究显示,骨髓微环境紊乱在骨髓瘤骨病(myeloma bone disease, MBD)发病中发挥重要作用。骨髓微环境中骨髓瘤细胞、骨髓基质细胞、细胞外基质等相互作用继而激活不同细胞信号通路,释放不同细胞因子,最终导致骨重塑失衡。因此,了解骨髓微环境中细胞因子与骨重塑失衡机制将有利于更深入了解 MBD 病理机制,探索有效的靶向治疗方法。

壁龛(niche)是造血干细胞更新、增殖及分化所依赖的微环境。目前普遍认为人体存在两种壁龛,即靠近骨内膜下的成骨细胞壁龛与靠近血窦的内

皮细胞壁龛<sup>[3]</sup>。前者主要包括成骨细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞(MSC)及细胞因子、细胞外基质等;内皮细胞壁龛由血管外周网状细胞、MSC、内皮细胞及细胞因子等组成。简言之,从组成上划分,骨髓微环境由细胞组分和非细胞组分构成。细胞成分包括骨髓基质细胞(BMSCs)、骨髓瘤细胞、MSC等;非细胞组分由细胞外基质及细胞因子等组成。各种细胞组分或非细胞组分通过释放不同细胞因子进入骨髓微环境,参与到 MBD 的发生和发展中。

#### 1 骨髓微环境中细胞因子对细胞组分的影响

##### 1.1 细胞因子对 BMSCs 及骨髓瘤细胞的影响

BMSCs 包括骨髓中网状细胞、成纤维细胞、脂肪细胞等,是骨髓微环境中支持 MM 细胞生长、增殖并介导骨质破坏的重要细胞组分。既往研究表明,BMSCs 表面表达 CXCR4,通过细胞黏附分子 VLA-4/VCAM-1 作用,促使破骨细胞及其前体细胞表面表达的 RANK 与 BMSCs 表面的 RANKL 相互作用激活 NF- $\kappa$ B 细胞信号通路促进破骨细胞激活<sup>[4-8]</sup>。另外,成骨细胞与脂肪细胞由相同的间充质祖细胞分化而来,Wnt 信号通路参与间充质祖细胞分化方向及过程。

骨髓瘤细胞可以通过其分泌的各种细胞因子如 IL-6、DKK1、SFRP 等激活破骨细胞、抑制成骨细胞功能参与骨破坏。Kristensen 等<sup>[9]</sup>测定破骨细胞调节因子(RANK, RANKL, OPG, TRAIL, MIP1A)、Wnt 途径抑制物(DKK1, SFRP2, SFRP3, sclerostin)、成骨细胞转录因子(RUNX2, osterix)基因表达发现,SFRP3、DKK1 在溶骨性病变(由影像检查和溶骨标志 I 型胶原 C 端 CTX-1)中高度表达,其与 Wnt 途径的抑制高度相关,SFRP3 表达与 CTX-1 水平相关(正相关),表明成

\*基金项目:天津市抗癌重大专项攻关计划(No: 12ZCDZSY18000);天津市自然科学基金(No: 14JCYBJC25400);天津市卫生计生委科技基金(No: 15KG150)

<sup>1</sup>天津医科大学总医院血液内科(天津,300052)  
通信作者:付蓉,E-mail:florai@sina.com

骨抑制参与 MBD 的发生。

MM 细胞与 BMSCs 可通过细胞黏附分子(N-cadherin)等相互作用<sup>[10]</sup>,激活多种信号通路继而上调细胞周期调节蛋白、细胞因子和抗凋亡蛋白,如 RANKL、IL-6、BAFF、激活素 A(Activin A)等的表达,参与骨质破坏<sup>[11-12]</sup>。阻断 Activin A 能刺激骨形成,阻止瘤细胞导致的骨损伤<sup>[13]</sup>。

## 1.2 骨髓微环境中细胞因子对 MSC 的影响

MSC 是骨髓基质干细胞,对骨髓中的造血干细胞不仅有机械支持的作用,还可通过分泌多种生长因子(如 IL-6,IL-11,M-CSF)等途径对造血发挥生物支持的作用。此外,MSC 本身还能进一步在转录因子 Runx-2 的参与下分化为成骨细胞、骨细胞、软骨细胞等。Bolzoni 等<sup>[14]</sup>研究发现非经典 Wnt 途径中,Wnt5a 与其共受体 Ror2 结合后能促进 MSC 向成骨细胞分化,而 MM 细胞可抑制 Ror2 受体的表达而抑制 Wnt5a 非经典途径。MM 细胞、IL-7 可以通过抑制 RUNX2 转录因子,抑制成骨细胞的形成,通过 TNF- $\alpha$  抑制具有 PDZ 结合域的转录共刺激因子 TAZ 的表达,进而抑制 MSC 的成骨作用。另外,MM 患者中 miR-135b 的异常增高及其作用靶点 SMAD5 表达产物的降低,可使 MSC 分化为成骨细胞的过程受到干扰<sup>[15]</sup>。总之,骨髓微环境中细胞因子可以通过不同方式影响 MSC 向成骨细胞分化。

来源于 MSC 的骨细胞表达丰富的 RANKL 及 OPG,对破骨细胞的形成及骨髓细胞外基质的硬度有调控作用。Noll 等<sup>[16]</sup>发现 MM 患者 MSC 表面 STRO-1 升高,成骨指标(碱性磷酸酶)表达降低,破骨指标如 RANKL 和 IL-6 水平升高,提示 MSC 的增加有可能参与 MBD 的发生。He 等<sup>[17]</sup>研究发现抑制腺苷酸受体 A1R,A2AR,A2BR,A3R 可以刺激 MSC 向成骨细胞分化,同时抑制 MM 患者骨髓单个核细胞向破骨细胞分化。

## 2 骨髓微环境中细胞因子与 MBD

### 2.1 趋化因子

趋化因子及其相关受体 C-X-C(包括 CXCR4,CXCR7,CD44,VLA-4,Anxa2 等)在 MM 细胞归巢及促进破骨细胞活化中发挥重要作用。目前研究较多的是基质细胞衍生因子(SDF-1)、CXCL12 及其受体 CXCR4 和 CXCR7。研究表明 CXCR4 在骨髓基质细胞、成骨细胞及其祖细胞中高度表达,可促进 MM 细胞归巢,导致骨髓微环境紊乱。CXCR4 通过影响上皮细胞间样质变转录因子表达调节 MM 细胞的增殖与存活<sup>[18]</sup>。另外,SDF-1 $\alpha$  促进 MM 细胞迁移归巢,并促进破骨细胞的 RANK 表达上升。SDF-1 $\alpha$  能够与破骨祖细胞表面的受体 CXCR4 结合,参与诱导破骨细胞成熟并分泌基质金属蛋白酶-9<sup>[19]</sup>。体外实验证明 SDF-1 $\alpha$  能够增加

破骨细胞移动性和骨吸收活性,CXCR4 的抑制剂能够削弱此功能<sup>[20]</sup>。Mirandola 等<sup>[21]</sup>研究发现,降低 SDF-1、CXCR4 水平能抑制 Notch 信号通路从而阻止 MM 细胞增殖和溶骨。

趋化因子 CCL3 又称巨噬细胞炎性蛋白(MIP-1 $\alpha$ ),主要由单核、巨噬细胞、中性粒细胞、内皮细胞及 B 细胞产生。既往研究表明,MIP-1 $\alpha$  是重要的破骨细胞刺激因子,在 MM 患者骨髓中,CCL3 主要与其受体 CCR1 及 CCR5 结合后通过剂量依赖性途径刺激破骨细胞前体形成,促进破骨细胞分化与活化。该作用主要通过提高成骨细胞及 MSC 上 RANKL 的表达来实现。最近 Tsirakis 等<sup>[22]</sup>研究发现,MM 患者骨破坏程度与体内 MIP-1 $\alpha$  水平相关( $P < 0.04$ ),并且与血管生成因子呈正相关( $P < 0.001$ )。进一步证实 MIP-1 $\alpha$  是破骨细胞激活因素,并在 MBD 形成中占有重要地位。另外,MIP-1 $\alpha$  通过抑制成骨细胞功能而减少骨形成。成骨细胞的分化及功能有赖于 Wnt 信号通路的激活,成骨细胞表面 Wnt 信号通路的抑制剂硬骨素受体高度表达,即硬骨素也通过 Wnt 信号通路抑制成骨细胞并参与 MBD。但 MIP-1 $\alpha$  与硬骨素在 MBD 形成中是否存在相关性,仍需进一步研究<sup>[23-24]</sup>。

### 2.2 IL-17

促炎性细胞因子 IL-17 主要由 Th17 细胞分泌,CD8<sup>+</sup> T 细胞、自然杀伤细胞和中性粒细胞也可分泌。既往研究证实 IL-17 通过激活破骨细胞而促进 MM 骨损,选择性诱导并维持 Th17 细胞表型的细胞因子水平与骨损伤的程度有密切关联。通过免疫调节方法使骨髓中淋巴细胞比例由 Th17 细胞向 Th1 细胞倾斜,将会明显减少 MM 患者中溶骨性骨损伤的发生。Th17 细胞分泌的 IL-17 可诱导很多趋化因子和促炎细胞因子的表达,如 IL-6 等引起 MM 患者病情进展,出现溶骨性破坏<sup>[25]</sup>。IL-17A 是 IL-17 家族成员之一<sup>[26]</sup>。Zannettino 等<sup>[19]</sup>研究发现破骨细胞形成极度活跃的 MM 患者中未成熟树突状细胞(iDCs)上 IL-17A 受体(IL-17RA)表达增高,通过 IL-17A/IL-17RA 途径可使 iDCs 分化为破骨样细胞,这提示 IL-17A 参与 MM 骨质溶解的调节。

### 2.3 丝氨酸/苏氨酸激酶

丝氨酸/苏氨酸激酶(Pim-2)是 MM 抗细胞凋亡的调节因子。既往研究表明,在体外 MM 细胞与 BMSCs 或破骨细胞共同培养时,其在 MM 细胞上持续高表达,进一步研究发现 BMSCs 和破骨细胞分别通过 IL-6/STAT3 和 NF- $\kappa$ B 通路上调 MM 细胞表达 Pim-2 从而减少肿瘤凋亡,使用 Pim 抑制剂 SMI-16a 或敲除 Pim-2 基因可增加 MM 细胞的死亡。有关 Pim 参与骨损机制的研究较少,但近期 Hiasa 等<sup>[27]</sup>研究证实成骨细胞抑制因子 IL-3,IL-



7, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , Activin A 水平在 MM 中增高, MM 细胞上调 Pim-2 在 BMSCs/骨母细胞的表达, 这种高表达通过骨形态发生蛋白-2 阻止成骨细胞的形成。Pim 抑制剂在 MM 体外实验中可以恢复成骨细胞分化, 在 MM 体内实验中可以阻止骨破坏, 提示 Pim-2 可望成为 MBD 有效治疗的靶点之一。

#### 2.4 Activin A

Activin A 由 INHBA 基因编码, 属于 TGF- $\beta$  超家族成员之一, 具有多种生物学功能。其在 MM 细胞上高表达, 参与调控 MM 患者病情进展<sup>[28]</sup>。另外, Activin A 通过激发破骨细胞生长和增殖, 抑制成骨细胞生长调节骨形成平衡<sup>[29]</sup>。Olsen 等<sup>[30]</sup> 研究发现, Activin A 生物学功能作用机制是 Activin A 与 ACVR2A/ACVR2B/ALK2 结合而阻断 BMP 信号通路。最近一项临床试验表明, 联合来那度胺(诱导 Activin A 分泌)和 Activin A 抗体治疗 MM 可恢复受抑的成骨细胞功能及抑制 MM 细胞诱导的骨质溶解<sup>[31]</sup>。

#### 2.5 肝细胞生长因子

肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 被认为是成骨细胞受到抑制的中心环节。Kristensen 等<sup>[32]</sup> 通过速冻骨髓病理活检 MM、MGUS、正常人的骨髓, 并用定量逆转录 PCR 测定 HGF 基因表达情况, 发现 MM 患者中 HGF 基因表达增高, 对抗治疗溶骨性病变的患者中 HGF 在骨髓血浆中水平降低, 提示其与 MM 骨溶解有密切关系。

#### 2.6 类肝素酶

类肝素酶可以作用于细胞表面或者细胞外基质降低聚合硫酸乙酰肝素链, 不仅可以通过降低 MM 细胞上 CXCL10 的表达而促进肿瘤进展<sup>[33]</sup>, 还可以增加破骨细胞促进骨质溶解。最近研究发现其还可以在体内抑制成骨细胞分化及骨形成, 还能改变成骨祖细胞分化为成骨细胞而分化为脂肪细胞, 其源于类肝素酶产物及分泌物可促进 DKK1 抑制 Wnt 途径<sup>[34]</sup>。Andersen 等<sup>[35]</sup> 研究发现类肝素酶基因出现单核苷酸多态性 (rs4693608, rs6535455) 有可能影响 MBD 发生率。

#### 2.7 富含半胱氨酸 61

富含半胱氨酸 61 (CCN1) 是 CCN 蛋白家族成员之一, 由 CYR61 基因编码。CCN1 是一种细胞外基质相关蛋白, 可发挥多种生理功能, 包括介导细胞外基质的形成、细胞增殖、分化和黏附、促进细胞迁移和血管形成<sup>[36]</sup>。近期 Johnson 等<sup>[37]</sup> 研究发现, CCN1 在缓解的 MM 患者中高表达并能延长总生存率, 其在体外还能抑制 MM 细胞生长, CYR61 高表达的 MM 细胞可以抑制骨破坏。CYR61/CCN1 在成骨及骨重建过程中发挥重要作用。小

鼠成骨细胞体外培养中发现, 内皮素-1 可以通过 Wnt 信号通路诱导 CYR61 的上调, CCN1 蛋白高表达从而促进成骨细胞的增殖和新骨形成; CYR61/CCN1 可通过 Wnt3a 信号通路调控小鼠 MSC 向成骨细胞分化<sup>[38]</sup>。但另一个 CCN 家族蛋白成员 CCN2 则能与 OPG 及 RANK 直接结合, 使 RANK/RANKL/OPG 系统失调, 导致破骨细胞分化<sup>[39]</sup>。

#### 2.8 胰岛素样生长因子结合蛋白 7

胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP7) 是一种能与 IGF-1、Activin A 结合的分泌糖蛋白。IGFBP7 在食管癌、急性淋巴细胞白血病及头颈部鳞状细胞癌的高表达提示不良预后<sup>[40-41]</sup>。Bolomsky 等<sup>[42]</sup> 研究发现, IGFBP7 高表达提示 MM 不良预后及异常染色体核型 t(4;14), 同时 IGFBP7 通过抑制 Activin A 对成骨细胞的抑制作用而促进骨形成。

#### 2.9 缺氧诱导因子 1

缺氧诱导因子 1 (HIF-1 $\alpha$ ) 在骨髓缺氧微环境中高度表达, 在 MM 细胞体外实验中发现虽然其不能明显影响 MM 细胞的增殖、存活, 但是可以抑制促进破骨细胞作用的细胞因子 IL-7、CCL3 释放而抑制破骨细胞。此外还可以抑制血管生成相关因子 (VEGF, IL-8, IL-10, CCL2, CCL5) 基因的表达, 在 MM 小鼠模型中, 已证实 HIF-1 $\alpha$  可以明显抑制骨破坏<sup>[43]</sup>。

#### 2.10 肿瘤坏死因子超家族成员

肿瘤坏死因子超家族成员 (LIGHT/TNFSF14) 参与了体内 T 淋巴细胞稳态以及骨质溶解破坏。其在 MM 患者骨髓、外周血中 CD14<sup>+</sup> 单核细胞、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞和中性粒细胞中高表达。LIGHT 与 RANKL 可通过 Akt、NF- $\kappa$ B、JNK 细胞信号通路协同促进破骨细胞形成。LIGHT 在 MM 患者成骨细胞原代培养实验中可抑制成骨细胞集落形成以及降低成骨细胞相关标记分子如 I 型胶原和骨钙素<sup>[44]</sup>。

#### 2.11 N 末端 C 型利尿钠肽前体

N 末端 C 型利尿钠肽前体 (NT-proCNP) 心房钠肽、脑钠肽以及 C 型利尿钠肽 (CNP) 是利尿钠肽家族三大主要成员。NT-proCNP 是 CNP 前体裂解产物, 由于数量与 CNP 相同, 而 CNP 在外周血含量低且测量时易与其他肽发生交叉反应, 常通过测量 NT-proCNP 含量反映 CNP 水平。已有研究证实 NT-proCNP 与反映成骨细胞活性的碱性磷酸酶 (ALP) 呈正相关<sup>[45]</sup>。Mylin 等<sup>[46]</sup> 研究证实, 骨髓瘤患者血清中 NT-proCNP 含量与患者成骨细胞功能指标如 ALP、PINP 呈正相关, 但与破骨细胞功能相关指标不相关。

### 3 结论与展望

综上所述,骨髓微环境从多方面参与了 MBD 的形成。骨髓微环境中多种细胞因子通过参与调节细胞粘附功能、蛋白表达及细胞信号通路等作用机制,对骨髓微环境中骨髓瘤细胞、MSC 以及成骨细胞与破骨细胞间平衡的影响导致了 MBD 的发生和发展。针对骨髓微环境中细胞因子如 HGF 受体、LIGHT 受体、Pim-2 受体以及 CCN1 受体的靶向治疗,将促使骨髓瘤细胞和破骨细胞的降低,成骨细胞的活化和分化。从多方面、多层次阻断骨髓瘤患者骨髓微环境紊乱的恶性循环,将能促进 MM 患者骨骼重建,有望用于治疗 MBD。

#### 参考文献

- [1] Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, et al. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 11581—11586.
- [2] Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349: 2483—2494.
- [3] Manier S, Sacco A, Leleu X, et al. Bone marrow microenvironment in multiple myeloma progression[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 157496.
- [4] Sanz-Rodriguez F, Ruiz-Velasco N, Pascual-Salcedo D, et al. Characterization of VLA-4-dependent myeloma cell adhesion to fibronectin and VCAM-1[J]. *Br J Haematol*, 1999, 107: 825—834.
- [5] Mori Y, Shimizu N, Dallas M, et al. Anti- $\alpha$ 4 integrin antibody suppresses the development of multiple myeloma and associated osteoclastic osteolysis[J]. *Blood*, 2004, 104: 2149—2154.
- [6] Sanz-Rodriguez F, Hidalgo A, Teixido J. Chemokine stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  modulates VLA-4 integrin-mediated multiple myeloma cell adhesion to CS-1/fibronectin and VCAM-1[J]. *Blood*, 2001, 97: 346—351.
- [7] Sezer O, Heider U, Zavrski I, et al. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease[J]. *Blood*, 2003, 101: 2094—2098.
- [8] Heider U, Langelotz C, Jakob C, et al. Expression of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand on bone marrow plasma cells correlates with osteolytic bone disease in patients with multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9: 1436—1440.
- [9] Kristensen IB, Christensen JH, Lyng MB, et al. Expression of osteoblast and osteoclast regulatory genes in the bone marrow microenvironment in multiple myeloma; only up-regulation of Wnt inhibitors SFRP3 and DKK1 is associated with lytic bone disease[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55: 911—919.
- [10] Groen RW, de Rooij MF, Kocemba KA, et al. N-cadherin-mediated interaction with multiple myeloma cells inhibits osteoblast differentiation[J]. *Haematologica*, 2011, 96: 1653—1661.
- [11] Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, et al. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications[J]. *Blood*, 2004, 104: 607—618.
- [12] Fuller K, Bayley KE, Chambers TJ. Activin A is an essential cofactor for osteoclast induction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 268: 2—7.
- [13] Chantry AD, Heath D, Mulivor AW, et al. Inhibiting activin-A signaling stimulates bone formation and prevents cancer-induced bone destruction in vivo[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25: 2633—2646.
- [14] Bolzoni M, Donofrio G, Storti P, et al. Myeloma cells inhibit non-canonical wnt co-receptor ror2 expression in human bone marrow osteoprogenitor cells: effect of wnt5a/ror2 pathway activation on the osteogenic differentiation impairment induced by myeloma cells[J]. *Leukemia*, 2013, 27: 451—463.
- [15] Xu S, Cecilia SG, De Veirman K, et al. Upregulation of miR-135b is involved in the impaired osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells derived from multiple myeloma patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e79752.
- [16] Noll JE, Williams SA, Tong CM, et al. Myeloma plasma cells alter the bone marrow microenvironment by stimulating the proliferation of mesenchymal stromal cells[J]. *Haematologica*, 2014, 99: 163—171.
- [17] He W, Mazumder A, Wilder T, et al. Adenosine regulates bone metabolism via A1, A2A, and A2B receptors in bone marrow cells from normal humans and patients with multiple myeloma[J]. *FASEB J*, 2013, 27: 3446—3454.
- [18] Roccaro AM, Mishima Y, Sacco A, et al. CXCR4 regulates extra-medullary myeloma through epithelial-mesenchymal-transition-like transcriptional activation[J]. *Cell Rep*, 2015, 12: 622—635.
- [19] Zannettino AC, Farrugia AN, Kortesis A, et al. Elevated serum levels of stromal-derived factor-1 alpha are associated with increased osteoclast activity and osteolytic bone disease in multiple myeloma patients[J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 1700—1709.
- [20] Beider K, Begin M, Abraham M, et al. CXCR4 antagonist 4F-benzoyl-TN14003 inhibits leukemia and multiple myeloma tumor growth[J]. *Exp Hematol*, 2011, 39: 282—292.
- [21] Mirandola L, Apicella L, Colombo M, et al. Anti-Notch treatment prevents multiple myeloma cells localization to the bone marrow via the chemokine system CXCR4/SDF-1[J]. *Leukemia*, 2013, 27: 1558—1566.
- [22] Tsirakis G, Roussou P, Pappa CA, et al. Increased serum levels of MIP-1 alpha correlate with bone disease and angiogenic cytokines in patients with multiple

- myeloma[J]. *Med Oncol*,2014,31:778.
- [23] Wang XT, He YC, Zhou SY, et al. Bone marrow plasma macrophage inflammatory protein protein-1 alpha (MIP-1 alpha) and sclerostin in multiple myeloma: relationship with bone disease and clinical characteristics[J]. *Leuk Res*,2014,38:525-531.
- [24] Clarke BL, Drake MT. Clinical utility of serum sclerostin measurements[J]. *Bonekey Rep*, 2013, 2: 361.
- [25] Shen CJ, Yuan ZH, Liu YX, et al. Increased numbers of T helper 17 cells and the correlation with clinicopathological characteristics in multiple myeloma[J]. *J Int Med Res*,2012,40:556-564.
- [26] Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling[J]. *Cytokine*,2013,64:477-485.
- [27] Hiasa M, Teramachi J, Oda A, et al. Pim-2 kinase is an important target of treatment for tumor progression and bone loss in myeloma [J]. *Leukemia*, 2015, 29: 207-217.
- [28] Terpos E, Kastritis E, Christoulas D, et al. Circulating activin-A is elevated in patients with advanced multiple myeloma and correlates with extensive bone involvement and inferior survival; no alterations post-lenalidomide and dexamethasone therapy[J]. *Ann Oncol*,2012,23:2681-2686.
- [29] Eijken M, Swagemakers S, Koedam M, et al. The activin A-follistatin system: potent regulator of human extracellular matrix mineralization [J]. *FASEB J*, 2007,21:2949-2960.
- [30] Olsen OE, Wader KF, Hella H, et al. Activin A inhibits BMP-signaling by binding ACVR2A and ACVR2B [J]. *Cell Commun Signal*,2015,13:27.
- [31] Scullen T, Santo L, Vallet S, et al. Lenalidomide in combination with an activin A-neutralizing antibody: preclinical rationale for a novel anti-myeloma strategy [J]. *Leukemia*,2013,27:1715-1721.
- [32] Kristensen IB, Christensen JH, Lyng MB, et al. Hepatocyte growth factor pathway upregulation in the bone marrow microenvironment in multiple myeloma is associated with lytic bone disease[J]. *Br J Haematol*,2013,161:373-382.
- [33] Barash U, Zohar Y, Wildbaum G, et al. Heparanase enhances myeloma progression via CXCL10 downregulation[J]. *Leukemia*,2014,28:2178-2187.
- [34] Ruan J, Trotter TN, Nan L, et al. Heparanase inhibits osteoblastogenesis and shifts bone marrow progenitor cell fate in myeloma bone disease[J]. *Bone*,2013,57: 10-17.
- [35] Andersen NF, Vogel U, Klausen TW, et al. Polymorphisms in the heparanase gene in multiple myeloma association with bone morbidity and survival[J]. *Eur J Haematol*,2015,94:60-66.
- [36] Brigstock DR. The CCN family: a new stimulus package[J]. *J Endocrinol*,2003,178:169-175.
- [37] Johnson SK, Stewart JP, Bam R, et al. CYR61/CCN1 overexpression in the myeloma microenvironment is associated with superior survival and reduced bone disease[J]. *Blood*,2014,124:2051-2060.
- [38] Clines GA, Mohammad KS, Bao Y, et al. Dickkopf homolog 1 mediates endothelin-1-stimulated new bone formation[J]. *Mol Endocrinol*,2007,21:486-498.
- [39] Aoyama E, Kubota S, Khattab HM, et al. CCN2 enhances RANKL-induced osteoclast differentiation via direct binding to RANK and OPG[J]. *Bone*,2015,73: 242-248.
- [40] Smith E, Ruzkiewicz AR, Jamieson GG, et al. IGFBP7 is associated with poor prognosis in oesophageal adenocarcinoma and is regulated by promoter DNA methylation[J]. *Br J Cancer*,2014,110:775-782.
- [41] Laranjeira AB, de Vasconcellos JF, Sodek L, et al. IGFBP7 participates in the reciprocal interaction between acute lymphoblastic leukemia and BM stromal cells and in leukemia resistance to asparaginase[J]. *Leukemia*,2012,26:1001-1011.
- [42] Bolomsky A, Hose D, Schreder M, et al. Insulin like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) expression is linked to poor prognosis but may protect from bone disease in multiple myeloma [J]. *J Hematol Oncol*, 2015,8:10.
- [43] Storti P, Bolzoni M, Donofrio G, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 alpha suppression in myeloma cells blocks tumoral growth in vivo inhibiting angiogenesis and bone destruction[J]. *Leukemia*,2013,27: 1697-1706.
- [44] Brunetti G, Rizzi R, Oranger A, et al. LIGHT/TNFSF14 increases osteoclastogenesis and decreases osteoblastogenesis in multiple myeloma-bone disease [J]. *Oncotarget*,2014,5:12950-12967.
- [45] Lippert S, Goetze JP. C-type natriuretic-derived peptides as biomarkers in human disease [J]. *Biomark Med*,2010,4:631-639.
- [46] Mylin AK, Goetze JP, Heickendorff L, et al. N-terminal pro-C-type natriuretic peptide in serum associated with bone destruction in patients with multiple myeloma[J]. *Biomark Med*,2015,9:679-689.

(收稿日期:2015-10-28)

## Treg 细胞在再生障碍性贫血中的异常及临床意义

周巧林<sup>1△</sup> 邹兴立<sup>2</sup> 魏锦<sup>2</sup>

[关键词] 贫血,再生障碍性;Treg 细胞;自身免疫性疾病;免疫抑制治疗

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.022

[中图分类号] R556.5 [文献标志码] A

The abnormalities and clinical significance of Tregs  
in patients with aplastic anemia

**Summary** Aplastic anemia (AA) is an immune-mediated disease characterized by bone marrow failure. Regulatory T cells (Tregs) are believed to control development and progression of autoimmunity in AA. Furthermore, recent studies indicate that the decrease of Tregs is closely related with disease severity and therapy effect. This review summarizes the recent progress of study on abnormalities and clinical significance of Tregs.

**Key words** aplastic anemia; T regulatory cell; autoimmune disease; immunosuppressive therapy

调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg 细胞)是 CD4<sup>+</sup> T 细胞的亚群,具有免疫抑制功能, Foxp3 是其特异性转录分子。在众多自身免疫性疾病中可发现, Treg 细胞存在数量或功能的异常,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性骨髓瘤、再生障碍性贫血等<sup>[1-4]</sup>。近年研究发现, Treg 细胞还与疾病严重程度及预后密切相关<sup>[5-7]</sup>。可根据 Treg 细胞的数量、功能评估疾病病情,从而选择合理的治疗方案及判断预后。再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是与免疫反应异常有关的先天性和获得性骨髓衰竭性疾病,其发病机制是以促炎细胞因子的产生,持续 Fas/Fas 配体介导的造血干祖细胞、成熟血细胞的凋亡为主,若不给予治疗,可导致严重的先天性骨髓衰竭和全血细胞减少<sup>[8-12]</sup>。既往认为, Th1 细胞在获得性 AA 的发病机制中占主导地位,可通过不同的免疫分子和信号传导分子损害造血干/祖细胞。而近来越来越多的研究显示, Th17 细胞和 Treg 细胞也与 AA 密切相关,可通过与 Th1 细胞的相互作用,参与骨髓衰竭的发生,进而作用于 AA 的进展。本文主要就 Treg 细胞在 AA 中的异常及其临床意义作一综述。

## 1 Treg 细胞

Treg 细胞是 CD4<sup>+</sup> T 细胞的亚型,在转化生长因子 β(TGF-β)和白细胞介素 2(IL-2)存在的情况下,由 TCR 受刺激而产生<sup>[13]</sup>。其特异性表达 Foxp3 转录因子, Foxp3 可调控细胞因子的产生,也是 Treg 细胞发挥其抑制性功能所必需的。根据 Foxp3 和 CD45RA 的表达与否, Treg 细胞可分为静止 Treg 细胞、活化 Treg 细胞及分泌细胞因子的 CD4<sup>+</sup> T 细胞<sup>[14]</sup>。

CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞具有无反应性和免疫抑制性两大功能<sup>[15]</sup>。其无反应性对 IL-2、特异性抗原、抗原提呈细胞的刺激呈无反应状态;而免疫抑制性表现在于抑制 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的增殖及细胞因子的产生。Treg 细胞通过细胞间接触和分泌抑制性细胞因子(TGF-β、IL-10 等)方式表达抑制功能<sup>[16]</sup>。Treg 细胞的抑制性功能在调节免疫反应中起重要作用,可减轻炎症反应和过敏反应等<sup>[17]</sup>。Treg 细胞也可通过抑制免疫激活和维持外周的免疫耐受,从而改善疾病和维持免疫稳态。

## 2 Treg 和 AA

AA 是一种骨髓衰竭性疾病,众多研究证实 AA 是免疫细胞特别是 T 细胞调节异常导致的自身免疫性疾病<sup>[18]</sup>。而 Treg 细胞是免疫系统的重要组成部分,与自身免疫病的发生和发展密切相关。Treg 细胞通过抑制效应 T 细胞调控自身免疫病的发生和发展。Treg 细胞在自身免疫性疾病的异常可总结为:数量缺乏、功能缺陷、受抑于耐受性效应 T 细胞<sup>[4]</sup>。其中, Treg 细胞在 AA 中主要表现为数量缺乏和功能减退,其机制是抗原驱使 Th1 细胞的无限制增加,诱导形成炎症环境,进而加重 Treg 细胞的功能损伤和数量减少<sup>[18]</sup>。

杨友卫等<sup>[19]</sup>的研究中提及, AA 患者 Treg 细胞的绝对值及其占 CD4<sup>+</sup> T 细胞的比例都明显降低,同时 Foxp3 蛋白、mRNA 及 NFAT1 蛋白水平也降低或缺失。NFAT1 是 Foxp3 启动子的重要位点,可调节 Foxp3 转录的反式激活,与 Foxp3 的表达呈正相关,二者协同可抑制细胞因子基因表达,也可激活 Treg 细胞标记基因 CTLA4、CD25 的作用。而 CTLA4、CD25 是 Treg 细胞的活化标志,决定着 Treg 的抑制性功能<sup>[20-22]</sup>。由此可知, AA 中 Treg 细胞数量及功能可同时受累。尹晓晓<sup>[23]</sup>

<sup>1</sup> 川北医学院(四川南充, 637000)<sup>2</sup> 川北医学院附属医院血液科

△ 现在地址为四川省绵阳市中心医院(四川绵阳, 621000)

通信作者:魏锦, E-mail:1497058875@qq.com

研究也发现,AA 的致病机制可能为:AA 患者 Treg 细胞的数量不足结合免疫抑制功能减退,而自身反应性 T 细胞过度活化,破坏免疫耐受,促使骨髓造血受抑制。

另外,Treg 细胞还与疾病的严重程度相关。Sutton 等<sup>[24]</sup> 研究中,根据 AA 的严重程度分为非重型 AA(NAA)和重型 AA(SAA),前者的 Treg 细胞水平高于后者。Kordasti 等<sup>[14]</sup> 研究也发现,Treg 细胞(静止和活化 Treg 细胞)的水平降低,而分泌细胞因子的肺 Treg 细胞水平升高,且 SAA 患者 Treg 细胞的绝对数较 NAA 和正常人都低。同时还发现,AA 患者的 Treg 细胞失去了抑制细胞分泌和抑制其他细胞增殖活化的功能,其可能机制为 Treg 的功能受损是抗原介导大量的 Th1 细胞增殖,诱导炎症环境形成,进而使 Treg 细胞的功能损害更加严重,数量减少。Shi 等<sup>[4]</sup> 也在 AA 的研究中发现骨髓中 CXCR4 mRNA 的表达明显低于正常人,骨髓和外周血 Treg 细胞降低,且骨髓 Treg 细胞的数量明显低于外周血。该研究证实,正是由于 CXCR4 是 Treg 细胞归髓的重要信号分子,其低表达使 Treg 细胞的迁移能力受损,从而使 Treg 细胞在外周血和骨髓中的数量及比例失调。并且,CXCR4 mRNA 在 SAA 患者中的表达明显低于 NAA 患者,说明其与 AA 的严重程度有关,AA 患者骨髓中 Treg 细胞的减少对效应 T 细胞的免疫抑制缺陷,促使效应 T 细胞对造血干祖细胞的破坏增强,损害造血功能。

总的来说,Treg 细胞的损伤包括外周血和骨髓中数量的减少,迁移能力的降低,免疫功能的缺陷,使其对效应性 T 细胞的抑制减弱,效应 T 细胞过度增殖活化,导致造血功能损害的发生。了解 Treg 细胞在 AA 发病中的作用及其与疾病严重程度等的关系,可为预测疾病预后及利用 Treg 细胞来进行靶向免疫治疗提供可靠的依据。

### 3 Treg 细胞在 AA 治疗中的临床意义

AA 尤其是 SAA 和极重型 AA,如未有效治疗,可因重症感染和严重出血等短期内死亡<sup>[25]</sup>。因此,有效的治疗对 AA 患者来说至关重要。目前 AA 的治疗以骨髓移植和免疫抑制治疗为主,治疗方案的选择根据疾病的严重程度、患者年龄及 HLA 相匹配骨髓的可能性等综合因素而定<sup>[26]</sup>。若患者高龄、没有相匹配的骨髓或经济条件不允许时,多进行免疫抑制治疗。行造血干细胞移植失败的 AA 患者,给予免疫抑制治疗后恢复了造血功能,证实了免疫系统在疾病的病理生理中发挥着重要作用,也奠定了免疫抑制治疗在 AA 患者治疗中的重要作用<sup>[4]</sup>。

然而,给予免疫抑制治疗的 AA 患者,治疗反应各不相同,有的可缓解,甚至完全缓解,而有的却

治疗无效。那么,值得我们深思的是,AA 患者对免疫抑制治疗反应与哪些因素有关呢? Nakao 等(1996)在研究中初步发现 AA 患者初诊时骨髓红系相对增生可能与环孢素治疗的预后有关。此后,桑玉旗<sup>[27]</sup> 也证实骨髓粒红比值对治疗 AA 的疗效具有重要意义,且外周血的中性粒细胞数及血小板计数也与治疗反应有相关性。新近研究进一步发现,血小板计数 $<25 \times 10^9/L$ 、诊断治疗间隔时间 $>25$  d,淋巴细胞的端粒长度短也可能与免疫抑制治疗的不良治疗反应有关<sup>[28]</sup>。其他因素,如炎症因子基因多态性,甚至药物代谢相关基因多态性等都可能与疗效相关。探索这些因素以便于预测哪些患者最有可能从免疫抑制治疗获益,哪些患者应尽早接受其他治疗方案,如造血干细胞移植治疗,有利于临床医生对 AA 患者早期做出治疗决策。

近年来初步认识到 Treg 细胞也与治疗效应有关。Solomou 等(2007)研究显示,免疫抑制治疗 3~6 个月后,有血液学反应的患者 Treg 细胞数量和 Foxp3 的表达高于未治疗者。Kordasti 等<sup>[14]</sup> 研究的 15 例 AA 患者,在接受免疫抑制治疗后 Treg 细胞的绝对值较预处理者低,然而 10 例 Treg 细胞的绝对值在有治疗效应的患者明显高于无治疗效应者,无治疗反应的患者 Th2/Treg 的比例也较有反应者高。即 Treg 细胞偏高的患者对治疗更具反应性,高水平的 Treg 细胞和低水平的 Th2/Treg 比例,更可能对免疫抑制治疗取得疗效,使炎症环境趋于恢复。Sutton 等<sup>[24]</sup> 研究中,初诊时 Treg 细胞水平偏高者对于免疫抑制治疗更倾向于完全缓解,而偏低者则多为部分缓解。这表明,Treg 细胞不仅与患者的疾病严重程度相关,也与治疗的效应密切相关。开辟了通过改善 Treg 的数量或功能,从而提高免疫抑制治疗对 AA 治疗反应性的可能。

Treg 细胞治疗 AA 的不良反应也不可忽视,可从 Treg 细胞治疗其他免疫性疾病模型中获得经验教训。Treg 细胞已成功用于肿瘤性疾病模型的治疗,但 Treg 细胞的长期应用也可产生许多不良反应,如 CD25mAb 在乳腺癌模型中清除了 Treg 细胞,这使肿瘤得到了控制,但同时使自身免疫性甲状腺炎的易感性明显升高。在 Treg 细胞用于治疗时,抗原特异性 Treg 的批量获取,生成的 Treg 细胞是否需要修饰其特异性或功能特点;扩增 Treg 细胞,怎样保持其纯净性,混杂的效应 T 细胞理论上易导致移植物抗宿主疾病<sup>[29]</sup>,这些问题都有待进一步探讨。

### 4 结语

AA 是可危及生命的自身免疫性疾病,其难治性一直困扰着临床医生。免疫抑制治疗是 AA 的相对有效治疗方式,研究效应相关因素有利于提高治疗疗效及早期作出临床决策。近年,Treg 细胞

在自身免疫性疾病中的研究众多。Treg 细胞在免疫调节和维持正常免疫中发挥重要作用,其数量异常或功能缺陷都会导致一些自身免疫病、炎症和过敏反应的发生。而 AA 中,Treg 细胞可能不仅参与疾病的发病机制,决定疾病的严重程度,更决定着患者的治疗疗效。然而,Treg 细胞在 AA 中的研究繁琐复杂,尚不完善,可信度也尚需提高,还有很多研究工作需要完成。

#### 参考文献

- [1] Braga WM, Atanackovic D, Colleoni GW. The role of regulatory T cells and TH17 cells in multiple myeloma [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012:293479.
- [2] Ohl K, Tenbrock K. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45: 344-355.
- [3] Komatsu N, Takayanagi H. Regulatory T cells in arthritis[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 136:207-215.
- [4] Shi J, Ge M, Lu S, et al. Intrinsic impairment of CD4 (+)CD25(+) regulatory T cells in acquired aplastic anemia[J]. *Blood*, 2012, 120:1624-1632.
- [5] Fozza C, Longu F, Contini S, et al. Patients with early-stage myelodysplastic syndromes show increased frequency of CD4 + CD25 + CD127 (low) regulatory T cells[J]. *Acta Haematol*, 2012, 128:178-182.
- [6] Meyer zu Hörste G, Cordes S, Mausberg AK, et al. FoxP3+ regulatory T cells determine disease severity in rodent models of inflammatory neuropathies [J]. *PLoS One*, 2014, 9:e108756.
- [7] Shenghui Z, Yixiang H, Jianbo W, et al. Elevated frequencies of CD4 (+) CD25 (+) CD127lo regulatory T cells is associated to poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129: 1373-1381.
- [8] El Mahgoub IR, Afify RA, Botros SK, et al. Immunoregulatory cytokines gene polymorphisms in Egyptian patients affected with acquired aplastic anemia [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93:923-929.
- [9] Wu Q, Zhang J, Shi J, et al. Increased bone marrow (BM) plasma level of soluble CD30 and correlations with BM plasma level of interferon (IFN)-gamma, CD4/CD8 T-cell ratio and disease severity in aplastic anemia[J]. *PLoS One*, 2014, 9:e110787.
- [10] Scheinberg P, Chen J. Aplastic anemia: what have we learned from animal models and from the clinic [J]. *Semin Hematol*, 2013, 50:156-164.
- [11] Jiang T, Sheng J, Qin Y, et al. Enhanced proliferation and defective activation-induced cell death of CD4+ T cells in childhood asthma [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2014, 32:75-83.
- [12] Jian PL, Cui LZ, Zhong CH. Abnormal immunity and stem/progenitor cells in acquired aplastic anemia [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010, 75:79-93.
- [13] Geiger TL, Tauro S. Nature and nurture in Foxp3+, regulatory T cell development, stability, and function [J]. *Hum Immunol*, 2012, 73:232-239.
- [14] Kordasti S, Marsh J, Al-Khan S, et al. Functional characterization of CD4 + T cells in aplastic anemia [J]. *Blood*, 2012, 119:2033-2043.
- [15] 王利华, 戴海滨, 李璐璐. CD4<sup>+</sup> Treg 细胞在再生障碍性贫血中的变化及其意义 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2010, 45(6):576-577, 580.
- [16] Foks AC, Lichtman AH, Kuiper J. Treating atherosclerosis with regulatory T cells [J]. *Arter Thromb Vasc Biol*, 2015, 35:280-287.
- [17] Ma C, Ma Z, Fu Q, et al. Curcumin attenuates allergic airway inflammation by regulation of CD4 + CD25 + regulatory T cells (Tregs)/Th17 balance in ovalbumin-sensitized mice [J]. *Fitoterapia*, 2013, 87:57-64.
- [18] Sheng W, Liu C, Fu R, et al. Abnormalities of quantities and functions of linker for activations of T cells in severe aplastic anemia [J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93: 214-223.
- [19] 杨友卫, 郑智茵, 姚红章. Th17/Treg 细胞失衡与再生障碍性贫血研究进展 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(1):214-218.
- [20] Krummey SM, Ford ML. Braking bad: novel mechanisms of CTLA-4 inhibition of T cell responses [J]. *Am J Transplant*, 2014, 14:2685-2690.
- [21] Zhou J, Wang Z, Zhao X, et al. An increase of Treg cells in the peripheral blood is associated with a better in vitro fertilization treatment outcome [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2012, 68:100-106.
- [22] Nishimoto T, Kuwana M. CD4 + CD25 + Foxp3+, regulatory T cells in the pathophysiology of immune thrombocytopenia [J]. *Sem Hematol*, 2013, 50 Suppl 1: S43-S49.
- [23] 尹晓晓. CD4 + CD25 + CD127 (low) 调节性 T 细胞及 Notch1 在再生障碍性贫血发病机制中的意义 [D]. 济南: 山东大学, 2008.
- [24] Sutton KS, Shereck EB, Nemecek ER, et al. Immune markers of disease severity and treatment response in pediatric acquired aplastic anemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60:455-460.
- [25] Malhotra P, Bodh V, Guru Murthy GS, et al. Outcomes of immunosuppressant therapy with lower dose of antithymocyte globulin and cyclosporine in aplastic anemia [J]. *Hematology*, 2014, 20:239-244.
- [26] Chen C, Xue HM, Xu HG, et al. Rabbit-antithymocyte globulin combined with cyclosporin A as a first-line therapy: improved, effective, and safe for children with acquired severe aplastic anemia [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138:1105-1111.
- [27] 桑玉旗. 环孢素 A 治疗再生障碍性贫血的疗效因素分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2008, 21(3):268-269.
- [28] Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, et al. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. [J]. *Haematologica*, 2014, 99:1312-1316.
- [29] Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. TREG-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10:543-551.