



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.021

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.021

· 继续教育园地 ·

难治性再生障碍性贫血挽救治疗的研究进展

吴佳颖 罗文芳 孟凡凯

【摘要】 抗胸腺细胞球蛋白和环孢素联合的免疫抑制治疗(IST)是缺乏相合同胞供体重型再生障碍性贫血(SAA)的首选治疗方案,但是接受 IST 治疗后 6 个月,部分患者仍表现出持续性外周血细胞减少,称之为难治性再生障碍性贫血(rAA)。此类患者长期输血依耐,感染和出血风险较高,需要及时进行治疗。本文对当前 rAA 挽救治疗的研究进展进行总结,旨在有助于临床应用。

【关键词】 外泌体; 微小 RNA; 肝癌; 生物标记物

【中图分类号】 R556.5 **【文献标识码】** A

再生障碍性贫血(AA)是一种免疫介导的以外周血细胞减少和骨髓多部位增生低下为特征的疾病,分为重型 AA(SAA)和非重型 AA(NSAA)。相合同胞供体(MSD)造血干细胞移植(HSCT)是年龄≤35 岁 SAA 患者的首选治疗方案^[1],缺乏 MSD 的 SAA 患者则选用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)和环孢素 A(CsA)联合的免疫抑制治疗(IST)^[2-3]。但约有 1/3 的患者在 IST 治疗后 6 个月仍表现出持续性外周血细胞减少,称之为难治性 AA(rAA)^[4]。rAA 患者生活质量低、死亡率高,需进一步行挽救治疗,目前挽救治疗的方式多种多样、效果不一,本文对 rAA 的挽救治疗研究进展综述如下。

一、HSCT

替代供体 HSCT 作为 rAA 的挽救治疗方式之一,近年来随着移植技术和支持治疗手段的不断进步已经取得瞩目的临床疗效。

1. 相合无关供体移植(MUDT):对于缺乏 MSD 的年轻 rAA 患者,MUDT 是标准的挽救治疗方式。日本一项多中心研究表明,采用 MUDT 治疗 rAA 患儿的获益优于二次 ATG,虽然两组患者 5 年总生存(OS)率相似,但后者 5 年无失败生存(FFS)率明显高于前者(83.9%比 9.5%, $P < 0.05$)^[5],提示至少在儿童 rAA 中 MUDT 可获得较二次 ATG 更好的 FFS 率,应优先选择。

2. 单倍体相合供体(HID)HSCT:HID 是指人类白细胞抗原(HLA)配型至少为单倍型相合的直系亲属供体,故每例患者都至少存在 1 位 HID,以方便获取。一项前瞻性、多中心的研究纳入 101 例接受 HID HSCT 治疗的 rAA 患者,中位年龄为 19 岁,结果显示中性粒细胞、血小板的 28 天累积植入率分别为 96.0%和 94.1%,3 年 OS 率和 FFS 率分别为 89.0%和 86.8%,II~IV 级急性移植物抗宿主病(aGvHD)100 天累积发生率(CI)为 33.7%,

慢性移植物抗宿主病(cGvHD)的 3 年 CI 为 29.6%,提示 HID HSCT 治疗 rAA 可取得满意的疗效,但移植物抗宿主病(GvHD)仍是临床面临的重要问题^[6]。近年来移植后环磷酰胺(PTCy)被证实对恶性血液病的 GvHD 预防有效^[7]。DeZern 等^[8] 报道的中位年龄为 30 岁的 16 例 rAA 患者中有 13 例采用 HID HSCT 联合 PTCy 方案,植入率为 100%,aGvHD 和 cGvHD 的发生率均为 12.5%,截止随访时所有患者均存活且脱离输血。随着 GvHD 预防措施的不断改进,HID HSCT 对于迫切需要治疗或挽救治疗的年轻 rAA 患者的优势愈发明显。

3. 脐带血移植(UCBT):脐带血含有丰富造血干细胞(HSCs),可作为移植时 HSCs 的重要来源。Peffault 等^[9] 采用 UCBT 治疗 26 例中位年龄为 16 岁的 rAA 患者,结果显示存活患者均植入成功,1 年 OS 率为 88.5%,II~IV 级 aGvHD 的 100 天 CI 为 45.8%,cGvHD 的 1 年 CI 为 36.0%,提示 UCBT 治疗儿童、青少年 rAA 可获得相对满意的 OS 率。有报道显示,采用 UCBT 治疗年龄 > 40 岁的 rAA 患者移植成功率仅为 50%,2 年 OS 率仅为 20%^[10]。故 UCBT 可作为儿童和青少年 rAA 患者挽救治疗方式之一。

二、间充质干细胞移植(MSCT)

骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)是骨髓造血微环境的重要组成部分,能够分化产生多种骨髓基质细胞,并且分泌多种细胞因子维持骨髓造血微环境稳定,同时还具有强大的免疫调节作用^[11]。Pang 等^[12] 研究报道的 74 例 rAA 患者每周均接受 MSCs $1 \sim 2 \times 10^6$ 个/kg 输注,连续 4 周,1 年的血液学反应率为 28.4%,其中完全缓解者占 6.8%,且 MSCs 来源与反应率无明显相关性。采用 MSCT 治疗 rAA 可获得一定的血液学反应率,但相对较低,故在临床中常作为其他挽救治疗方式特别是替代供体 HSCT 的辅助措施。

三、HSCs 与 MSCs 联合移植

植入失败和 GvHD 是移植后常面临的问题,因 MSCs 具有

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81570110)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科

通讯作者:孟凡凯,E-mail:doctermeng@163.com

强大的造血支持和免疫调节作用,故有学者采用 HSCs 与 MSCs 联合移植来克服上述障碍。一项采用 HID HSCT 联合供体来源 BM-MSCs 移植治疗儿童 rAA 的多中心研究结果发现,移植前 6 小时和移植后 14 天分别输注 BM-MSCs,中位随访 22 个月,OS 率为 85.71%,II~IV 级 aGvHD 和 cGvHD 发生率分别为 25.71% 和 22.86%,CMV 和 EBV 的感染率分别为 31.43% 和 48.57%^[13]。HSCs 联合供体来源 MSCs 移植在 GvHD 的预防上存在一定的优势,但移植后的病毒感染仍需重点预防。

四、促血小板生成素(TPO)受体激动剂

TPO 是一种主要由肝脏产生的造血细胞生长因子,其受体 c-Mpl 主要表达在各阶段巨核细胞和成熟血小板细胞膜表面,TPO 与巨核细胞表面的受体结合后可引起下游多条信号转导通路激活,从而引起巨核细胞增殖分化,促进血小板生成,c-Mpl 也表达于 HSCs 和造血祖细胞(HPCs)细胞膜表面,TPO 与 HSCs/HPCs 表面的受体结合,引起其增殖分化,故对粒、红两系也有促进作用^[14]。目前临床使用较多的 TPO 受体激动剂主要包括艾曲波帕和罗米司亭。

1. 艾曲波帕:其能够克服细胞因子如 γ -干扰素对 c-Mpl 信号通路的阻断,在不与 TPO 竞争的情况下,通过与 c-Mpl 跨膜域和近跨膜域的相互作用激活 c-Mpl 受体,引起下游通路变化^[15-16]。一项由 Olnes 等^[17]发起的艾曲波帕单药治疗 rAA 的研究共纳入 25 例 rAA 患者,给予起始剂量为 50mg 的艾曲波帕单药口服治疗,12 周时有 11 例(44%)患者获得血液学反应,其中 7 例在 12 周后继续口服艾曲波帕,部分患者血液学反应甚至可扩展到粒系和(或)红系,提示艾曲波帕不仅能够作为 rAA 的挽救治疗,且适当延长给药时间还能提高血液学反应率。近年来艾曲波帕在 rAA 治疗上取得令人瞩目的效果,总体血液学反应率可达 40%~50%^[18]。但既往报道仅限于艾曲波帕单独给药,艾曲波帕联合 CsA 亦或是联合二次 ATG 治疗能否进一步提高血液学反应率还有待研究。

2. 罗米司亭:Tomiyama 等^[19]进行了一项全国多中心的 II 期临床研究,将 35 例成人 rAA 患者随机分为 4 组,连续 8 周每周每组分别给予罗米司亭 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下注射,8 周时的血小板反应率分别为 0%、0%、33.3% 及 70.0%。观察期内所有患者均未出现克隆转化,表明罗米司亭对成人 rAA 患者安全、有效且疗效呈剂量依耐性。而另一项纳入 14 例成人 rAA 患者的研究每周给予中位剂量为 9.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 罗米司亭治疗,中位随访 3 个月仅 1 例患者获得血液学反应,疗效欠佳^[20],因此还需进一步研究探讨以明确罗米司亭对 rAA 患者的治疗作用。

TPO 受体激动剂能够和 HSCs/HPCs 表面的 c-Mpl 结合,影响细胞的增殖和自我更新,是否会加快 AA 向 MDS/AML 转化需重点关注,虽然目前尚缺乏相关文献报道,但无法测及的微小克隆和随访时间过短可能导致无法对克隆转化进行准确评估,故在使用 TPO 受体激动剂时需积极监测^[17,19-21]。

五、二次 ATG

rAA 也可行二次 ATG 治疗,部分患者可获得血液学反应。推荐采用与首次 ATG 种属来源不同的剂型以降低过敏反应和血清病的发生率^[2]。既往研究采用兔源 ATG 挽救治疗首次马源 ATG 无效的 rAA 患者,约 30% 获得血液学反应^[22]。目前无法获得马源 ATG 的国家一般采用兔源 ATG 进行首疗程的治疗,首次兔源 ATG 治疗难治或复发性 AA 后,再次给予兔源 ATG 治疗,可分别获得 30% 和 60% 的血液学反应率^[23]。以上结果均提示二次 ATG 的血液学反应率较首次明显降低,且造血功能恢复缓慢,故在选择时需要谨慎。

六、其他药物

1. 雄激素:雄激素有免疫调节作用,并能通过和 HSCs 表面受体结合,增强端粒酶活性,延长端粒长度^[24]。有研究表明单用雄激素治疗 rAA 和复发性 AA 约有 30% 患者可获得血液学反应,在女性群体中甚至达到 75%,且不良反应较小,相对安全^[25]。目前多用于 NSAA 的治疗或 SAA 治疗时 IST 方案的补充。

2. 阿仑单抗:阿仑单抗是一种抗 CD52 蛋白单克隆抗体。Scheinberg 等^[22]采用阿仑单抗或兔源 ATG + CsA 治疗 rAA,结果显示分别有 37% 和 33% 的患者获得血液学反应($P=0.78$),3 年 OS 率分别为 83% 和 60% ($P=0.16$)。二者治疗效果相似,提示阿仑单抗可作为 rAA 的挽救治疗方式,但目前尚缺乏更多数据来肯定该药物的疗效。

3. 西罗莫司:西罗莫司作为一种免疫抑制剂,能够选择性地阻断细胞因子的转录激活。有文献报道给予西罗莫司联合 CsA 治疗 2 例复发性 AA 患者,结果 2 例患者均脱离输血^[26],提示西罗莫司联合 CsA 对 IST 复发、难治性 AA 患者的潜在临床应用价值值得进一步探索。

4. 环磷酰胺:大剂量环磷酰胺虽然也能在 rAA 患者中发挥一定作用,但因其不良反应较多,现已较少使用。

综上所述,首次 IST 无效的 rAA 及时进行挽救治疗是改善患者预后、降低死亡率的重要措施,挽救治疗方式多种多样,效果不一,如何选择最佳的挽救治疗方式是临床面临的重要问题,目前尚缺乏统一的标准。建议从患者年龄、身体状况、个人意愿、供体获取各个方面综合评估,年轻、符合移植条件且具有合适供体的 rAA 可采用替代供体移植, MUdT 优于 HID HSCT 和 UCBT,若缺乏 MUD,可采用 HID HSCT 或 UCBT,必要时联合 MSCT。对于高龄、全身状况差、缺乏供体的 rAA,可采用艾曲波帕、二次 ATG 或二者联合治疗。艾曲波帕的总体血液学反应率优于二次 ATG,且能在门诊进行,可优先选择。总体来说,rAA 的挽救治疗已经取得了令人鼓舞的效果。

参 考 文 献

- [1] 庞宇慧,张少飞,王荣孝,等.单倍体造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的研究进展[J].临床内科杂志,2019,36(6):428-430.
- [2] 付蓉.再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J].中华血液学杂志,2017,38(1):1-5.
- [3] 张梦雪,王小钦,王虹.免疫抑制疗法与造血干细胞移植治疗成人获得性重型再生障碍性贫血的成本-效果分析[J].临床内科杂志,2020,37(1):45-48.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.022

外泌体源性的微小 RNA 在肝癌中的研究进展

赵琛 张允历 徐岷

[摘要] 肝癌是常见的恶性消化道肿瘤,外泌体是由各种体液分泌的膜性囊泡,其中包含有脂质、核酸、微小 RNA、长链非编码 RNA 等多种物质。外泌体包裹下的 miRNA 拥有更好的生物稳定性。研究发现肿瘤细胞较正常细胞能分泌更多的外泌体,肿瘤细胞来源的外泌体中 miRNA 在肿瘤的进展、转移、耐药等多个方面起重要作用。本文阐述了外泌体源性的 miRNA 在肝癌的增殖迁移、免疫逃逸及产生耐药等方面的可能机制,并对外泌体源性的 miRNA 在临床上的应用进行展望。

[关键词] 外泌体; 微小 RNA; 肝癌; 生物标记物

[中图分类号] R735.7 **[文献标识码]** A

肝癌是常见的恶性消化道肿瘤,包括肝细胞癌(HCC)、肝

内胆管上皮细胞癌、肝母细胞瘤及纤维板层癌。其中,HCC 占肝癌的 90% 以上,具有早期不易发现、进展快等特点。尽管目前在肝癌预防、筛查、诊断和治疗技术方面取得了一定进展,使我国肝癌发病率和死亡率下降^[1],但肝癌仍是全球第 6 位、我国第 3 位常见的癌症^[2],严重威胁我国人民的生命和健康。血

6 基金项目:江苏省重点研发计划社会发展资助项目(BE2018689)

作者单位:212001 江苏镇江,江苏大学附属医院消化科

通讯作者:徐岷,E-mail:peterxu1974@163.com

[4] Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia [J]. Blood, 2012, 120(6):1185-1196.

[5] 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(3):1054-1059.

[6] Xu LP, Wang SQ, Wu DP, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study [J]. Brit J Haematol, 2016, 175(2):265-274.

[7] Prem S, Atenafu EG, Al Shaibani Z, et al. Low rates of acute and chronic GVHD with ATG and PTCy in matched and mismatched unrelated donor peripheral blood stem cell transplants [J]. Eur J Haematol, 2019, 102(6):486-493.

[8] DeZern AE, Zahurak M, Symons H, et al. Alternative Donor Transplantation with High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia [J]. Biol Blood Marrow Tr, 2017, 23(3):498-504.

[9] Peffault De Latour R, Chevret S, Jubert C, et al. Unrelated cord blood transplantation in patients with idiopathic refractory severe aplastic anemia: a nationwide phase 2 study [J]. Blood, 2018, 132(7):750-754.

[10] Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, et al. Unrelated Cord Blood Transplantation for Severe Aplastic Anemia [J]. Biol Blood Marrow Tr, 2008, 14(9):1057-1063.

[11] Giacoppo S, Bramanti P, Mazzon E. The transplantation of mesenchymal stem cells derived from unconventional sources: an innovative approach to multiple sclerosis therapy [J]. Arch Immunol Ther Ex, 2017, 65(5):363-379.

[12] Pang Y, Xiao HW, Zhang H, et al. Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Expanded In Vitro for Treatment of Aplastic Anemia: A Multicenter Phase II Trial [J]. Stem Cell Transl Med, 2017, 6(7):1569-1575.

[13] Wang ZK, Yu HJ, CAO FL et al. Donor-derived marrow mesenchymal stromal cell co-transplantation following a haploidentical hematopoietic stem cell transplantation trail to treat severe aplastic anemia in children [J]. Ann Hematol, 2019, 98(2):473-479.

[14] Hitchcock IS, Kaushansky K. Thrombopoietin from beginning to end [J]. Brit J Haematol, 2014, 165(2):259-268.

[15] Alvarado LJ, Huntsman HD, Cheng H, et al. Eltrombopag maintains human hematopoietic stem and progenitor cells under inflammatory conditions mediated by IFN- γ [J]. Blood, 2019, 133(19):2043-2055.

[16] Kim M, Park SH, Opella SJ, et al. NMR Structural Studies of Interactions of a Small, Nonpeptidyl Tpo Mimic with the Thrombopoietin Receptor Extracellular Juxtamembrane and Transmembrane Domains [J]. J Biol Chem, 2007, 282(19):14253-14261.

[17] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and Improved Hematopoiesis in Refractory Aplastic Anemia [J]. N Engl J Med, 2012, 367(1):11-19.

[18] Hong Y, Li X, Wan B, et al. Efficacy and Safety of Eltrombopag for Aplastic Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Clin Drug Investig, 2019, 39(2):141-156.

[19] Tomiyama Y, Jang JH, Lee J, et al. Efficacy and Safety of Romiplostim in Patients with Acquired Aplastic Anemia Ineligible or Refractory to Immunosuppressive Therapy: Interim Analysis of Phase 2/3 Clinical Trial [J]. Blood, 2018, 132(Supple 1):1306.

[20] Zhao L, Sicre De Fontbrune F, Contejean A, et al. Nationwide survey in France on the use of romiplostim in patients with refractory severe aplastic anemia [J]. Bone Marrow Transpl, 2019, 54(7):1161-1163.

[21] Patel BJ, Barot SV, Przychodzen BP, et al. Impact of Eltrombopag on Clonal Evolution in Refractory Aplastic Anemia [J]. Blood, 2018, 132(Supplement 1):3869.

[22] 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(2):345-354.

[23] Clé DV, Atta EH, Dias DSP, et al. Repeat course of rabbit antithymocyte globulin as salvage following initial therapy with rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia [J]. Haematologica, 2015, 100(9):e345-e347.

[24] 张慧敏, 李晓云, 张少飞, 等. 雄激素对再生障碍性贫血患者端粒酶活性的影响 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(7):447-450.

[25] Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, et al. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy [J]. Am J Hematol, 2008, 83(5):387-389.

[26] He G, Zhang X, Wu D, et al. Relapse of aplastic anemia responsive to sirolimus combined with cyclosporine [J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 56(7):1133-1135.

(收稿日期:2020-02-04)

(本文编辑:余晓曼)