



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.021

· 继续教育园地 ·

# 芦可替尼治疗移植物抗宿主病的研究进展

张会 申徐良 苏飞跃

**【摘要】** 移植物抗宿主病(GVHD)是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)最常见的并发症,分为急性 GVHD(aGVHD)和慢性 GVHD(cGVHD)两种类型,会导致移植后患者的死亡率显著增加。糖皮质激素甲泼尼龙或泼尼松联合钙调磷酸酶抑制剂是 aGVHD 的首选初治方案,环孢素联合泼尼松是治疗 cGVHD 的标准方案,然而该方案并不是对全部患者均有效,且不良反应较多,包括骨质疏松、感染等,需要新的治疗方案来改善此种现状。近期研究发现 Janus 激酶(JAK)1/2 抑制剂芦可替尼治疗 GVHD 取得较好的效果。本文将从芦可替尼的作用机制及相关临床研究方面逐一阐述,以期提高 allo-HSCT 患者的生活质量。

**【关键词】** 移植物抗宿主病; 造血干细胞移植; Janus 激酶; 芦可替尼

**【中图分类号】** R55 **【文献标识码】** A

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是一种免疫治疗方法,为恶性血液病患者提供唯一可能的治愈方案,包括白血病、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤和骨髓瘤<sup>[1]</sup>,也可用于治疗非恶性血液病和遗传性代谢紊乱疾病<sup>[2]</sup>。移植物抗宿主病(GVHD)发生的病理生理学标志是针对受体抗原的同种异体供体 T 细胞应答,当供体 T 细胞识别受体抗原呈递细胞上的同种抗原

时,出现急性 GVHD(aGVHD)。这种相互作用导致 T 细胞活化和炎性细胞因子的分泌,从而触发级联反应,最终导致组织损伤和器官衰竭<sup>[3]</sup>。慢性 GVHD(cGVHD)的表现与自身免疫性疾病相似。炎症、细胞免疫、体液免疫和纤维化与 cGVHD 的发病机制有关。尽管 allo-HSCT 方法有很大的进步,包括预防性免疫抑制治疗,如钙调神经磷酸酶抑制剂(CNIs)、甲氨蝶呤(MTX)、霉酚酸酯(MMF)、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或移植后环磷酰胺(PTCy),但约 50% 的 allo-HSCT 受者会发生 GVHD<sup>[4]</sup>。一线全身治疗由高剂量的皮质类固醇组成。不幸的是,超过 50% 的患者无法完全缓解,因此需要二线治疗<sup>[5]</sup>。

作者单位:046000 山西长治,长治医学院(张会,苏飞跃);长治医学院附属和平医院血液科(申徐良)

通讯作者:申徐良, E-mail:shenxlcyp@sohu.com

- [6] 吴庆强,邹彩艳,杨园园,等. 咖啡酸片治疗 Graves 病患者抗甲状腺药物所致粒细胞减少症的疗效观察[J]. 临床内科杂志,2012,29(5):352.
- [7] Vicente N, Cardoso L, Barros L, et al. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management[J]. Drugs R D, 2017,17(1):91-96.
- [8] Kyritsi EM, Yiakoumis X, Pangalis GA, et al. High-frequency of thyroid disorders in patients presenting with neutropenia to an outpatient hematology clinic STROBE—compliant article [J]. Medicine (Baltimore), 2015,94(23):e886.
- [9] Yang J, Zhong J, Xiao XH, et al. The relationship between bone marrow characteristics and the clinical prognosis of antithyroid drug-induced agranulocytosis[J]. Endocr J, 2013,60(2):185-189.
- [10] Willfort A, Lorber C, Kapiotis S, et al. Treatment of drug-induced agranulocytosis with recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rh G-CSF)[J]. Ann Hematol, 1993,66(5):241-244.
- [11] Chen PL, Shih SR, Wang PW, et al. Genetic determinants of antithyroid drug-induced agranulocytosis by human leukocyte antigen genotyping and genome-wide association study[J]. Nat Commun, 2015,6:7633.
- [12] Cheung CL, Sing CW, Tang CS, et al. HLA-B \* 38:02:01 predicts carbimazole/methimazole-induced agranulocytosis[J]. Clin Pharmacol Ther, 2016,99(5):555-561.
- [13] Hallberg P, Eriksson N, Ibañez L, et al. Genetic variants associated with antithyroid drug-induced agranulocytosis: a genome-wide association study in a European population[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016,4(6):507-516.
- [14] He Y, Zheng J, Zhang Q, et al. Association of HLA-B and HLA-DRB1

- polymorphisms with antithyroid drug-induced agranulocytosis in a Han population from northern China[J]. Sci Rep, 2017,7(1):11950.
- [15] Chen WT, Chi CC. Associations of HLA genotypes with antithyroid drug-induced agranulocytosis: A systematic review and meta-analysis of pharmacogenomics studies [J]. Br J Clin Pharmacol, 2019,85(9):1878-1887.
- [16] Chen PL, Fann CS, Chu CC, et al. Comprehensive genotyping in two homogeneous Graves' disease samples reveals major and novel HLA association alleles[J]. PLoS One, 2011,6(1):e16635.
- [17] Yan LX, Zhu FM, Jiang K, et al. Investigation of killer cell immunoglobulin-like receptors gene KIR3DL2 diversity and confirmation of KIR3DL2 \* 015 in a Chinese population[J]. Tissue Antigens, 2006,68(3):220-224.
- [18] Gonzalez-Galarza FF, Christmas S, Middleton D, et al. Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations[J]. Nucleic Acids Res, 2010,39(suppl\_1):D913-D919.
- [19] Simmonds MJ, Howson JM, Heward JM, et al. A novel and major association of HLA-C in Graves' disease that eclipses the classical HLA-DRB1 effect[J]. Hum Mol Genet, 2007,16(18):2149-2153.
- [20] Minamitani K, Oikawa J, Wataki K, et al. A report of three girls with antithyroid drug-induced agranulocytosis: retrospective analysis of 18 cases aged 15 years or younger reported between 1995 and 2009[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2011,20(2):39-46.

(收稿日期:2020-05-26)

(本文编辑:张一冰)

## 一、JAK/STAT 信号通路

Janus 激酶(JAK)/信号转导子和转录激活子(STAT)信号转导通路是指 STAT 被 JAK 磷酸化、二聚化,然后通过核膜转运到细胞核中以调节相关基因表达。JAK/STAT 是最重要的信号传导途径之一,直接调节跨膜受体与细胞核间的信号转导。JAK/STAT 信号通路由 3 个主要成分组成,即酪氨酸激酶相关受体、JAK 和 STAT<sup>[6]</sup>。各种细胞因子和生长因子通过 JAK/STAT 信号通路传递信号,包括白细胞介素(IL)-2~7、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、生长激素(GH)、表皮生长因子(EGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)和干扰素(IFN)<sup>[7]</sup>。

## 二、JAK 概述和针对 GVHD 靶向 JAK 信号传导的基本原理

JAK 是在许多细胞因子下游起作用的细胞内信号转导成分。JAK 家族有 4 个成员,其中 JAK1、JAK2 和 JAK3 与 GVHD 最相关<sup>[8]</sup>。临床前和临床证据支持 JAK1 和 JAK2 信号传导在 GVHD 发病机制中的作用<sup>[8]</sup>。抗原提呈细胞的不同表型和功能主要通过树突状细胞(DCs)在体内代表,JAK 抑制剂芦可替尼可在体内和体外通过受损树突状细胞而抑制 T 细胞的增殖<sup>[9]</sup>。在另一个临床前模型中,阻断 IL-6/JAK2/pSTAT3 信号通路被证明会损害单核细胞树突状细胞的表型成熟并抑制同种异体反应性 T 细胞增殖,同时也证明 JAK2 抑制剂可以抑制 DCs 活性而不损害免疫系统从头对抗病毒抗原的能力,且不会降低调节性 T 细胞(Treg)反应<sup>[10]</sup>。

芦可替尼已被证实可以减少所有 CD3<sup>+</sup>细胞、辅助性 T 细胞 1 型(Th1)和 Th17 细胞,且结果已经通过体外试验验证<sup>[11]</sup>。STAT 或 STAT3 依赖性炎症基因表达程序的激活发生在 GVHD 发病机制的早期<sup>[12]</sup>。IL-6 反应需要 JAK1 通路来刺激炎症靶细胞<sup>[13]</sup>。IFN- $\gamma$  通过激活 JAK 和 STAT 蛋白酪氨酸残基的顺序磷酸化发挥其作用<sup>[14-15]</sup>。JAK 信号调节 Treg 增殖,正如芦可替尼治疗可能增加 FOXP3<sup>+</sup> Treg 细胞计数<sup>[16]</sup>。多项研究证实,芦可替尼并未减少供体 T 细胞扩增,而只是通过下调 T 细胞中干扰素-g 受体(IFN $\gamma$ R)信号和趋化因子受体 3(CXCR3)的表达来改变 T 细胞向 GVHD 器官的运输<sup>[14-15]</sup>。选择性抑制 JAK1/2 可避免 JAK3/STAT5 依赖性信号,这可以解释芦可替尼治疗期间 Treg 的选择性保护作用<sup>[17]</sup>。芦可替尼可降低 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的增殖能力,芦可替尼暴露的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)显示颗粒酶 B 的产生减少<sup>[16]</sup>。在 aGVHD 的小鼠模型中,JAK1/2 抑制可通过调节趋化因子受体表达来减少 GVHD 靶器官中供体 T 细胞的浸润,而不会损害对肿瘤的同种异体反应性<sup>[18]</sup>。在临床前模型中,芦可替尼可同时抑制 JAK1 和 JAK2,导致 IL-6 和 IFN- $\gamma$  下调,以及供体 T 细胞远离 GVHD 靶标的运输<sup>[15,19]</sup>。因此,JAK1-2 联合抑制导致 GVHD 严重程度降低,同时维持移植抗白血病反应。在小鼠模型中,局部给予 JAK1/2 抑制剂芦可替尼可防止供体 T 细胞浸润皮肤,并通过抑制 IFN- $\gamma$  受体信号保护毛囊干细胞<sup>[20]</sup>。

## 三、芦可替尼治疗 GVHD 相关研究

Mori 等<sup>[21]</sup>用芦可替尼治疗 4 例 allo-HSCT 后的 GVHD 患

者(1 例急性和 3 例慢性),结果发现 5 mg/d 的低剂量芦可替尼是安全有效的,但是以 10 mg/d 的芦可替尼治疗的 2 例患者中有 1 例出现了严重的血细胞减少症,1 例患者出现戒断综合征,在停用芦可替尼后不久即死于 GVHD 复发。抑制 GVHD 突发性可用低剂量芦可替尼缓慢逐渐减量或维持。最初使用小剂量芦可替尼治疗 GVHD 有一定的安全性,为避免移植后 GVHD 患者出现戒断综合征,在后期逐渐减量的过程中需谨慎。Maffini 等<sup>[22]</sup>报告了 1 例芦可替尼治疗激素难治性 GVHD(SR-GVHD),起始给药剂量为每次 5 mg,每日 2 次,根据监测血常规和临床症状调整剂量,当症状完全缓解后逐渐减低剂量,并在治疗期间监测细胞因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和 IL-6 的数据,发现较治疗前有所降低时,说明芦可替尼治疗 SR-GVHD 是有效、安全的。在一项回顾性调查研究中,欧洲和美国的 19 个干细胞移植中心纳入了 95 例 SR-GVHD,分为 SR-aGVHD 组 54 例和 SR-cGVHD 组 41 例,两组同时用芦可替尼治疗,均取得较好的总反应率(81.5%和 85.4%)。对那些对芦可替尼有反应的患者,两组复发率分别为 6.8%和 5.7%。在芦可替尼治疗期间观察到的药物不良反应为血细胞减少和巨细胞病毒(CMV)再激活<sup>[23]</sup>。同样,西班牙一个研究小组报告了 8 例接受 aGVHD 或 cGVHD 患者的数据,这些患者之前接受过类固醇激素和体外光疗,效果欠佳,通过挽救性使用芦可替尼治疗,在可耐受不良反应的前提下,最低给药剂量为每次 5 mg,每日 2 次,最大给药剂量为每次 10 mg,每日 2 次,在 3 例 aGVHD 患者中,2 例获得完全缓解(CR),1 例获得部分缓解(PR,使用时间范围为 21 天~5 周)<sup>[24]</sup>。党四华等<sup>[25]</sup>回顾性分析了 4 例使用芦可替尼治疗 GVHD 的患者,1 例给药剂量为 5 mg/d,另外为 10 mg/d。原发病转归情况:3 例基因阳性者中 2 例全部转为阴性且随访至今持续阴性,其中 1 例最终出现细胞学复发,现仍存活,1 例多次复发者接受治疗 8 个月后再次复发。GVHD 缓解情况:4 例患者均表现为持续 PR。不良反应:4 例患者均未观察到明显不良反应。Escamilla 等<sup>[26]</sup>用芦可替尼治疗 23 例难治性 aGVHD 患者和 56 例难治性 cGVHD 患者,中位疗程为 3 个疗程,结果发现,难治性 aGVHD 组在中位治疗 2 周后获得的总缓解率为 69.5%,达到 CR 的患者为 21.7%,6 个月时的总生存(OS)率为 47%;难治性 cGVHD 组在中位治疗 4 周后获得的总缓解率为 57.1%,其中 3.5%为 CR,1 年时的 OS 率为 81%。芦可替尼治疗后在两组患者中均观察到 CMV 激活,激活发生率分别为 52.2%和 19.6%,且芦可替尼治疗前的 CMV 激活发生率与治疗前相似,甚至更高,具体表现为 52.2%和 26.0%,这表明芦可替尼可能不会显著增加 CMV 激活的风险,说明芦可替尼可作为治疗 GVHD 的有效和安全的选项。2019 年 5 月 24 日,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了芦可替尼可用于治疗 12 岁及以上的儿童和成年患者,这些患者均为 SR-aGVHD<sup>[27]</sup>。芦可替尼给药剂量为每次 5 mg,每日 2 次,剂量可增加至每次 10 mg,每日 2 次。效应指标为第 28 天总体缓解率(ORR)。中位缓解持续时间为 0.5 个月(95%CI 0.3~2.7 个月),而第 28 天需要新的治疗方法治疗 aGVHD,第 28 天的 ORR 为 57.7%(95%CI 42.2~71.2)。

## 四、芦可替尼治疗的不良反应

JAK 抑制剂不良反应主要为骨髓抑制,表现为贫血、血小板

减少症等。2017 年发布的 COMFORT-1 随机试验(NCT00952289)在骨髓纤维化中应用芦可替尼与安慰剂,证实了芦可替尼的安全性。在开始使用芦可替尼后,发生在 <12 个月及 ≥48 个月时的最常见非血液学不良事件为疲劳(29.0%、33.3%)和腹泻(27.8%、14.6%);芦可替尼随机组中最常见的紧急死亡相关不良事件为败血症(2.6%)、疾病进展(1.9%)和肺炎(1.9%)<sup>[28]</sup>。JAK 抑制剂的强免疫抑制活性可能增加移植患者的感染风险。未行骨髓移植的骨髓增殖性疾病患者面临 JAK 抑制剂治疗后的感染风险,其中芦可替尼的感染风险具有统计学意义。一项大型 Meta 分析结果显示,使用芦可替尼最常见的感染是带状疱疹(8.0%)、支气管炎(6.1%)和尿路感染(6.0%)。而另有研究报道,使用芦可替尼最常见的感染是肺结核、乙型肝炎再激活和肺孢子虫感染<sup>[29]</sup>。需要更多证据来准确估计芦可替尼治疗患者的感染风险。

Allo-HSCT 是可能治愈血液系统大多数恶性肿瘤的唯一可行方法。GVHD 和疾病复发都是移植后死亡的重要驱动因素。两者在治疗上相互矛盾,是临床的一大难题。结合国内外芦可替尼治疗 GVHD 的相关研究,不难发现芦可替尼治疗 GVHD 因给药剂量的不同,其反应率和 OS 率存在很大差异,可能与纳入患者的性别、年龄、体能、GVHD 类型、预处理方案有关。大多数临床研究中,芦可替尼的给药剂量为 5~20 mg/d,芦可替尼治疗 GVHD 出现的不良反应有骨髓抑制、感染等,但骨髓抑制更为常见,如何预防芦可替尼在治疗 GVHD 期间出现的不良反应目前没有具体方案,需进一步多中心、前瞻性的研究来明确。JAK/STAT 信号通路在移植前后均已发展为具有吸引力的靶标。在移植前的环境中,JAK 抑制剂可减轻患者症状,改善其生活质量。在移植后,JAK/STAT 抑制剂在 aGVHD 和 cGVHD 中表现出显著的反应率,且保留移植抗白血病(GVL)效应。JAK 抑制剂已成为具有高抗炎潜力的新型药物,已被证明在类固醇难治性 GVHD 中具有活性,如何在 allo-HSCT 后治疗和预防 GVHD,可在目前正在进行的随机研究中得到证实,将可出现降低 GVHD 与保持移植抗白血病效应之间的风险-收益平衡,但仍需扩大实验中心或样本量进一步向循证学证据靠近。

## 参 考 文 献

- Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease[J]. Br J Haematol, 2019, 187(5): 563-572.
- Wynn R. Stem cell transplantation in inherited metabolic disorders[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011, 2011(1): 285-291.
- Reddy P, Ferrara JL. Immunobiology of acute graft-versus-host disease[J]. Blood Rev, 2003, 17(4): 187-194.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease; I. Diagnosis and staging working group report[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(12): 945-956.
- Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(8): 1150-1163.
- Li HX, Zhao W, Shi Y, et al. Retinoic acid amide inhibits JAK/STAT pathway in lung cancer which leads to apoptosis[J]. Tumour Biol, 2015, 36(11): 8671-8678.
- O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention[J]. Annu Rev Med, 2015, 66(1): 311-328.
- Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(1): 25-36.
- Heine A, Held SA, Daecke SN, et al. The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function in vitro and in vivo[J]. Blood, 2013, 122(7): 1192-1202.
- Betts BC, Abdel-Wahab O, Curran SA, et al. Janus kinase-2 inhibition induces durable tolerance to alloantigen by human dendritic cell-stimulated T cells yet preserves immunity to recall antigen[J]. Blood, 2011, 118(19): 5330-5339.
- Parampalli YS, Stübgen T, Cornez I, et al. JAK1/2 inhibition impairs T cell function in vitro and in patients with myeloproliferative neoplasms[J]. Br J Haematol, 2015, 169(6): 824-833.
- Ma HH, Ziegler J, Li C, et al. Sequential activation of inflammatory signaling pathways during graft-versus-host disease (GVHD): early role for STAT1 and STAT3[J]. Cell Immunol, 2011, 268(1): 37-46.
- Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines[J]. J Biol Chem, 2007, 282(28): 20059-20063.
- Pérez-Simón JA. Anti-common  $\gamma$ -chain antibody: one for all in GVHD[J]. Blood, 2015, 125(3): 424-426.
- Choi J, Ziga ED, Ritchey J, et al. IFN $\gamma$ R signaling mediates alloreactive T-cell trafficking and GVHD[J]. Blood, 2012, 120(19): 4093-4103.
- Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease[J]. Blood, 2014, 123(24): 3832-3842.
- Teshima T. JAK inhibitors: a home run for GVHD patients? [J]. Blood, 2014, 123(24): 3691-3693.
- Carniti C, Gimondi S, Vendramin A, et al. Pharmacologic Inhibition of JAK1/JAK2 Signaling Reduces Experimental Murine Acute GVHD While Preserving GVT Effects[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(16): 3740-3749.
- Ashami K, DiPersio JF, Choi J. Targeting IFN $\gamma$ R or downstream JAK1/JAK2 to control GVHD[J]. Oncotarget, 2018, 9(87): 35721-35722.
- Takahashi S, Hashimoto D, Hayase E, et al. Ruxolitinib protects skin stem cells and maintains skin homeostasis in murine graft-versus-host disease[J]. Blood, 2018, 131(18): 2074-2085.
- Mori Y, Ikeda K, Inomata T, et al. Ruxolitinib treatment for GVHD in patients with myelofibrosis[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(12): 1584-1587.
- Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, et al. Ruxolitinib in steroid refractory graft-vs.-host disease: a case report[J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 67.
- Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey[J]. Leukemia, 2015, 29(10): 2062-2068.
- Sarmiento MM, Ramfrez VP, Bertin CP, et al. Compassionate use of ruxolitinib in acute and chronic graft versus host disease refractory both to corticosteroids and extracorporeal photopheresis[J]. Exp Hematol Oncol, 2017, 6(1): 32.
- 党四华, 刘琴, 仲照东, 等. Allo-HSCT 后芦可替尼抗移植抗宿主病与抗白血病复发的作用[J]. 中华器官移植杂志, 2018, 39(6): 333-337.
- Escamilla GV, García-Gutiérrez V, López CL, et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study[J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55(3): 641-648.
- Jaglowski SM, Blazar BR. How ibrutinib, a B-cell malignancy drug, became an FDA-approved second-line therapy for steroid-resistant chronic GVHD[J]. Blood Adv, 2018, 2(15): 2012-2019.
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 55.
- Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, et al. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis[J]. Am J Hematol, 2018, 93(3): 339-347.

(收稿日期:2019-12-03)

(本文编辑:余晓曼)