

# 医学参考报

# 血液病学专刊

Hematology

第一期 NO.01

## 复刊词

血液系统是人体的主要系统之一，血液系统疾病是严重危害人类健康的重大疾病之一。随着我国血液病事业的蓬勃发展，尤其在白血病诱导分化治疗、造血干细胞移植技术的临床研究，以及造血干细胞再生医学的基础研究，我国从事血液学专业的专家、学者贡献出了中国智慧和方案。

为了促进我国血液病研究的发展，我们以体现学科特色，符合科研、实践的发展趋势为办刊方向，精心筹划打造了《医学参考报血液病学专刊》。专刊将于2022年4月起正式刊出与读者见面。

血液病学专刊将从实际问题出发，及时呈现对行业具有引领指导作用的前沿学术新知识、新技术等研究成果；兼顾内容和题材的多样性，及时报道相关领域国内外的研究进展。

特设重大选题、病例报告、临床研究、基础研究、人物及团队风采、热点透视等栏目，面向全国征稿、发行。努力为既熟悉血液病学相关疾病诊治，又具有科研思维与实验能力的临床医学科学工作者呈现一个多样化的医学信息平台。希望得到更多从事血液病学相关疾病临床诊治及科学研究的同道们的关注和支持。

本刊将不断寻求创新，特诚邀了国内血液病学领域内的知名专家、教授和学者，组建了血液病学专刊编委会，对本刊给予监督、指导和帮助。以期与各位同道一起，为推动我国血液病领域的发展贡献出自己的力量！

主编 黄晓军

## 主编简介



黄晓军 教授

主任医师，博士研究生导师。现任国家血液系统疾病临床医学研究中心主任、北京大学血液病研究所所长、北京大学人民医院血液科主任。任国家重点学科与国家临床重点专科负责人，国家自然科学基金委创新群体、教育部、科技部创新团队负责人。现兼任亚太血液联盟常委会主任、国际白血病比较研究组织(IACRIR)全球委员会委员、第四、五届中国医师协会血液科医师分会会长、中华骨髓库专家委员会主任委员、中国病理生理学会实验血液学专业委员会主任委员。曾任第九届中华医学会血液学分会主任委员、美国血液学会国际常委会委员。Bit J Hematol, J Hematol & Oncol, Ann Hematol, Chin Med J 等核心期刊副主编、第九届《中华血液学杂志》总主编。

率领团队针对造血干细胞移植中的世界性难题——供者来源匮乏问题，创建成熟完善的单倍型移植技术。

主持“国家重点研发计划”“863”项目、国家自然科学基金“杰青”、重点项目等国家课题；以通讯或第一作者发表SCI论文380余篇，包括New Engl J Med, Lancet Oncol, J Clin Oncol, Blood, Leukemia, BBMT 和 BMT 等，入选2014—2020年中国高被引学者榜单(医学)；移植领域的相关成果被美国、英国骨髓移植协会、美国国家癌症研究所等共46项国际指南或共识引用；排名第一获国家科技进步二等奖2项、省部级一等奖4项、何梁何利科学技术与进步奖，谈家桢生命科学临床医学奖，转化医学杰出贡献奖，吴阶平医药创新奖。

## 名誉主编

### 吴德沛 教授

主任医师、博士研究生导师。现任苏州大学附属第一医院血液科主任、国家血液系统疾病临床医学研究中心常务副主任、江苏省血液研究所副所长、苏州大学造血干细胞移植研究所所长、第十三届全国政协委员、中华医学会血液学分会主任委员兼全国实验诊断学组组长、欧洲血液和骨髓移植学会(EBMT)全球委员会委员、中国医师协会血液科医师分会副会长、中国造血干细胞捐献者资料库专家委员会副主任委员、中华医学会内科学分会常务委员、《中华血液学杂志》总编和J Hematol Oncol 副主编。



### 胡豫 教授

现任华中科技大学同济医学院附属协和医院院长，血液病学研究所所长。全国政协委员、长江学者特聘教授、新世纪百千万人才、国家杰出青年科学基金获得者、国家科技进步二等奖获得者、全国创新争先奖章获得者、全国教书育人楷模获得者、国家卫生健康委员会有突出贡献中青年专家。中华医学会血液学分会候任主任委员(血栓与止血学组组长)、中华医学会内科学分会常务委员、中国医师协会血液科医师分会副会长、中国病理生理学会实验血液学分会副主任委员、湖北省医学会血液病分会主任委员等。Thrombosis Haemostasis、《中华血液学杂志》等期刊副主编。



## 科室介绍

上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科成立于1988年，主要收治急性早幼粒细胞白血病在内的血液系统恶性肿瘤患者。多年来，科室高度重视科研与临床转化、患者就医体验、经验协作分享和诊疗质量控制。形成“精确诊断、精准治疗、精益管控”诊疗模式，“优化流程、优质护理、优美环境”服务模式，“提升学历、提升能力、提升阅历”人才培养模式，最终实现“转化医学”为理念的血液系统恶性肿瘤的全流程管理模式。瑞金医院血液科牵头的多中心临床研究，运用“上海方案”治疗初发急性早幼粒细胞白血

病794例，完全缓解率提升至97.3%，处于国际领先水平。瑞金医院血液科牵头的血液医疗联合体成立以来共收治患者超过1200例。近三年共获得省部级以上科研课题57项，发表论文173篇，其中SCI论文74篇。由于在转化医学等领域的突出贡献，转化医学国家重大科技基础设施(上海)项目落地瑞金医院，血液科团队获得1994年国际肿瘤研究最高奖凯特琳奖、2004年获中华医学科技奖一等奖、2010年国家最高科技奖、2012年获全美癌症研究基金会第七届圣捷尔吉癌症研究创新成就奖、2015年获国家自然科学基金二等奖、2018年国家科技进步二等奖等。



## 导读

副主编介绍

2版

血小板减少症

6版

常务编委介绍

3版

多发性骨髓瘤中免疫调节药物耐药的新机制探索

7版

来自全国两会血液代表的呼声

5版

为什么有些人具有AML驱动基因突变却不会发病?

8版

血小板减少症非免疫抑制协同治疗的新选择——全反式维甲酸联合低剂量利妥昔单抗治疗激素耐药/复发免疫性

外周T细胞淋巴瘤的靶向治疗现状及展望

9版

怀念周剑峰同志

10版



## 副主编

## 李军民 主任医师

上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科主任, 博士研究生导师。同时任中国老年医学学会血液学分会主任委员, 中华医学会上海血液学分会主任委员, 中国医师协会血液学分会副会长。长期从事血液系统恶性肿瘤及血液免疫疾病的临床和教学工作。在国内外重要学术期刊发表论文60余篇, 参与8本血液专业书籍及2本教材的编写。荣获上海医学科技进步三等奖、教育部高等学校科学研究自然科学二等奖等奖项。



## 宋永平 主任医师

教授, 博士研究生导师。现任郑州大学附属肿瘤医院副院长, 河南省肿瘤医院院长, 河南省血液病研究所所长。国家临床医学重点专科肿瘤学科带头人, 国务院特殊津贴专家, 中国优秀医师奖获得者。中华医学会血液学分会常务委员, 中国淋巴瘤联盟常务委员; 中国医师协会血液科医师分会副会长, 中国医师协会肿瘤科医师分会常务委员; 中国老年医学学会血液学分会副会长, 中国抗癌协会化疗专业委员会常务委员; 河南省生命关怀协会会长, 河南省医学会副会长及血液病专科分会主任委员。《中华血液学杂志》编委, 《白血病淋巴瘤杂志》副主编。



## 唐晓文 主任医师

苏州大学教授、博士研究生导师, 血液科行政副主任。从事白血病, 造血干细胞移植及细胞免疫治疗研究多年, 尤其擅长难治复发白血病的临床治疗。现任中国医师学会血液学分会委员、中华医学会血液学分会造血干细胞移植学组副组长、海峡两岸医药卫生交流协会血液病学专业委员会副主任委员和《中华血液杂志》编委等。承担国家及省自然科学基金等课题25项, 获国家科技进步二等奖1项, 省部级厅市级奖20项, 国家发明专利授权1项, 先后在JCO、Leukemia、JHO、BBMT、BMT等杂志发表30多篇SCI论文。



## 彭军 医学博士

山东大学齐鲁医院血液科常务副主任。长江学者特聘教授, 国家杰出青年科学基金获得者, 全国优秀博士学位论文奖获得者, 中国实验血液学会副主任委员, 中国生理学会血液生理专业委员会委员, 中华医学会血液学分会血栓与止血专业组委员。



## 李娟 教授

中山大学二级教授, 一级主任医师, 博士研究生导师, 中山大学名医, 中山大学血液病研究所所长, 中山大学附属第一医院内科主任、血液科主任。广东省医师协会血液科医师分会主任委员, 广东省医学会血液病学分会前任主任委员, 广东省健康管理学会血液病学专业委员会主任委员, 中华医学会血液学分会常务委员、浆细胞疾病学组组长, 中国医师协会血液科医师分会常务委员、多发性骨髓瘤专业委员会副主任委员, 中国女医师协会血液专业委员会、海峡两岸医药卫生交流协会血液病学专业委员会、中国医疗保健国际交流促进会血液学分会、中国医药教育协会血液学专业委员会副主任委员, 中国老年医学学会血液学分会常务委员, 国际骨髓瘤协会和亚洲骨髓瘤网成员。主持过或正主持的基金有国家科学自然科学基金等20多项, 以第一作者或通讯作者发表论文200多篇, SCI收录70多篇, 以第一负责人获广东省科技进步一等奖和三等奖, 华夏医学奖二等奖, 主编专著6部。



## 张曦 教授

陆军军医大学新桥医院血液病医学中心、全军血液病中心主任, 长江学者特聘教授。重庆市首席专家工作室领衔专家, 军队拔尖人才; 第一完成人获国家科技进步二等奖、中华医学科技奖一等奖。担任中华医学会血液学分会常务委员、造血干细胞学组副组长、中国抗癌协会血液肿瘤专委会副主任委员、中国医师协会血液分会常务委员。



## 梅恒 教授

华中科技大学附属协和医院主任医师、博士研究生导师、教育部青年长江学者。任中华血液学会青年委员会副主任委员、血栓与止血学组副组长, 中国研究型医院生物治疗委员会常委、湖北省临床肿瘤学会血液分会副主任委员, Current Medical Science《白血病·淋巴瘤》《血栓与止血学》杂志编委。主要从事血液肿瘤及出凝血疾病临床与基础研究, 主持科技部重点研发、湖北省杰青、国家自然科学基金等项目10余项, 以第一及通讯作者发表SCI论文40余篇, 授权发明专利3项, 参编《血液病诊断及疗效标准》、参译《威廉姆斯血液学》, 获国家科技进步二等奖1项, 教育部及湖北省科技进步一等奖2项。



## 路瑾 主任医师

副教授、博士研究生导师, 北京大学人民医院, 北京大学血液病研究所。

主要进行多发性骨髓瘤、原发性系统性淀粉样变性、淋巴瘤、细胞免疫治疗等临床以及实验室的研究。中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会副主任委员, 中国老年医学学会血液学分会副会长, 中国老年医学学会多发性骨髓瘤学术委员会主任委员, 北京医师协会血液科分会会长, 中华医学会血液学分会浆细胞学组副组长, 中国医师协会血液科医师分会组织细胞疾病专业委员会副主任委员, 中国研究型医院学会淋巴瘤学组副组长, 中国医师协会血液科医师分会总干事、常务委员, 中国原发系统性淀粉样变性协作组成员, 国际骨髓瘤工作组、亚太骨髓瘤工作组委员, 国际肾脏与单克隆免疫球蛋白病研究组委员。



## 医学参考报

## 血液病学专刊

理事长兼总编辑: 巴德年  
副理事长兼副总编辑: 曹雪涛等  
理事会秘书长: 周赞

社长: 魏海明  
副社长: 吕春雷  
副社长: 周赞

社址: 北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403  
邮编: 100055  
总机: 010-63265066  
网址: www.yxckb.com

主编: 黄晓军  
名誉主编: 吴德沛 胡豫  
副主编: (按姓氏笔画排序)  
李军民 李娟 宋永平 张曦 唐晓文  
梅恒 彭军 路瑾

常务编委: (按姓氏笔画排序)  
王欣 牛挺 毛敏 付蓉 冯永怀  
任金海 刘俊茹 李利红 李莉娟 李菲  
陈晓晨 房佰俊 胡建达 耿惠 徐兵

高广勋 黄东平 阎骅 冀学斌 魏辉

编委: (按姓氏笔画排序)

马洪兵 马艳萍 王少元 王立茹 王伟 朱小玉  
刘扬 刘红 杜欣 李文倩 李振宇 杨威  
佟红艳 沈建平 张红宇 赵晓甦 钟玉萍 徐雅靖  
高文 高素君 曾云

编辑部主任: 路瑾

投稿邮箱: 1036612739@qq.com



## 常务编委

## 王欣 教授

澳大利亚悉尼大学医学博士及博士后,山东省立医院内科副主任、血液科主任。山东大学临床医学院院长、博士研究生导师,二级教授。泰山学者攀登计划特聘教授,国家卫生健康委突出贡献中青年专家,国务院特殊津贴特聘专家,中国最美女医师,中国抗癌协会血液肿瘤转化委员会主任委员,中国医师协会血液学分会常委,山东省医师协会血液分会主任委员,山东省医学会诊断学分会主任委员,美国血液协会ASH会员。研究方向为血液病精准诊断与治疗,主持国家及省部级课题30余项,发表SCI学术论著240余篇,荣获山东省科技进步一等奖3项、华夏科技三等奖1项、山东医学科技进步一等奖2项。



## 牛挺 教授

医学博士,主任医师,博士研究生导师。四川大学华西医院血液科主任,美国M.D. Anderson 癌症中心博士后。中华医学会血液学分会常务委员,中国抗癌协会血液肿瘤专委会常务委员,中国老年学会血液学专委会常务委员,中国初级医疗保健基金会血液病公益项目专家委员会副主任委员,中国医药教育协会血液专委会副主任委员,中华医学会《国际输血及血液学杂志》副总编辑,四川省肿瘤学会血液肿瘤专业委员会主任委员,四川省医学会血液学分会候任主任委员,四川省血液内科医疗质量控制中心业务主任。



## 毛敏 主任医师

副教授,新疆维吾尔自治区人民医院血液科主任。致力于血液系统疾病,尤其是血液肿瘤疾病诊治。

中国医师协会血液医师分会、中国抗癌协会血液肿瘤专委会委员、新疆医学会血液学专委会常务委员、新疆抗癌协会淋巴瘤专委会副主任委员等。获得新疆维吾尔自治区科技进步奖2项,以第一作者及通讯作者发表文章20余篇、SCI 2篇。



## 付蓉 教授

医学博士,主任医师,博士研究生导师。天津医科大学总医院副院长,天津市“津门医学英才”、首届“天津名医”。中华医学会血液学分会常务委员,中国医师协会血液科医师分会常务委员,中华医学会血液学分会红细胞学组副组长,北京癌症防治学会红细胞疾病专委会主任委员,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会中国MDS/MPN工作组副组长,中国女医师协会临床肿瘤学专业委员会常务委员,中国药理学学会来华留学生工作委员会副主任委员,海峡两岸卫生交流协会血液病专家委员会常务委员,天津市医学会血液学分会主任委员,天津市医师协会血液科医师分会副会长,《Journal of clinical Laboratory Analysis》主编,《中华血液学杂志》副主编,主笔《再生障碍性贫血中国专家共识》《PNH中国专家共识》《纯红细胞再生障碍中国专家共识》。



## 冯永怀 教授

遵义医科大学附属医院血液内科主任,主任医师,硕士研究生导师。北京大学医学博士,北京协和医院访问学者。中国医师协会血液学分会委员会委员,中国免疫学会血液免疫分会第五届委员会委员,中国教育白血病分会委员,中国抗癌协会血液病转化委员会青年委员,贵州省医学会血液学分会常务委员,遵义市医学会血液学分会主任委员,遵义医科大学“南山班”导师,中国女医师协会专委员委员会委员,老年淋巴瘤专业委员会委员,中南五省CLL工作组成员,中国滤泡淋巴瘤工作组委员。《Frontiers in transplantation》审稿人,《遵义医科大学学报》青年编委,长期从事血液系统疾病的诊疗、教学及科研工作,熟练掌握血液系统疾病的规范诊治,擅长多发性骨髓瘤、淋巴瘤等淋巴增殖性疾病的规范诊疗和科研工作。主持国家自然科学基金和省级课题共4项,以第一作者和通讯作者在SCI和国内核心期刊发表论文20余篇。



## 任金海 教授

1990年7月毕业于河北医科大学。现任河北医科大学第二医院血液科主任,河北医科大学内科学系血液学组组长,主任医师,博士研究生导师。

社会兼职:中国医师协会血液医师分会委员,河北省医学会血液学分会主委,河北省免疫学会常务理事,河北省医师协会血液医师分会候任主任委员等。



## 刘俊茹 副主任医师

医学博士,硕士研究生导师,中山大学附属第一医院副主任医师。研究方向为多发性骨髓瘤。目前担任广东省医学会血液病分会委员,广东省医师协会血液科医师分会委员兼秘书,广东省医师协会血液科医师分会青年医师工作组组长,中国医师协会血液科医师分会多发性骨髓瘤专委会委员,中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组委员。



## 李利红 教授

北京清华长庚医院血液科主任、医教会副主席、师资培育中心主任,主任医师。

社会任职:北京抗癌协会常务委员,北京医学分会血液学分会委员,中国女医师协会血液学分会委员,北京健康促进会血液肿瘤精准诊疗专业委员会副主委,北京市医学教育协会常务理事。

主要研究方向:多发性骨髓瘤基础与临床,医学教育管理。



## 李莉娟 主任医师

教授,硕士研究生导师,医学博士。兰州大学第二医院血液科二病区主任,甘肃省血液病重点实验室副主任,现任中华血液学分会青年委员、中华医学会血液学分会实验诊断学组委员、中国医药教育协会白血病分会及骨髓瘤分会常务委员、中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组委员、中国血液科医师分会多发性骨髓瘤学组委员、中国医疗保健国际交流促进会血液分会委员、中国抗癌协会血液肿瘤专委会暨第一届滤泡淋巴瘤工作组委员。



## 李菲 教授

主任医师,南昌大学一附院血液病诊治中心主任。江西省医学会血液学分会候任主任委员,中华医学会血液学分会淋巴疾病学组委员,中国CSCO抗淋巴瘤联盟委员,中国抗癌协会血液肿瘤专委会常务委员,江西省主要学科学术和技术带头人“领军人才”,江西省青年科学家培养对象,《中华血液学杂志》通讯编委。主持国家级和省厅级项目10余项。参与编写了近10种血液病中国专家共识/指南,在国内外知名血液肿瘤杂志发表SCI和中文文章60余篇。





## 常务编委

## 陈晓晨 副主任医师

医学博士,苏州大学附属第一医院血液科,从事血液科临床工作多年,熟练掌握各种血液系统疾病的诊治,于2010年赴美国纽约长老会医院(康奈尔大学附属医院)接受淋巴瘤现代诊疗和临床试验相关培训。

临床重点关注于淋巴瘤规范化诊疗和疑难危重病例个体化治疗,在移植治疗和CAR-T及靶向新药治疗淋巴瘤方面积累了一定的临床经验。研究方向为淋巴瘤肿瘤微环境和免疫靶向治疗。



## 房佰俊 教授

郑州大学附属肿瘤医院,主任医师,博士研究生导师,国务院特殊津贴专家,新世纪百千万人才工程国家级人选,河南省高层次(B类)人才。中国医药教育协会骨髓瘤分会主任委员,中国医师协会骨髓瘤专业委员会委员、河南省医学会血液病学分会候任主任委员。目前主要从事骨髓瘤与淋巴瘤等恶性血液病的发病机制及靶向治疗研究。



## 胡建达 主任医师

教授,博士研究生导师。福建医科大学附属协和医院血液科,福建医科大学医学技术与工程学院院长,中华医学会血液学分会第十届常务委员,中国医师协会血液学分会常务委员,中华医学会血液学分会抗感染学组副组长。中国医药教育协会血液学专委会副主任委员,海峡两岸医药卫生交流协会血液病专委会副主任委员,CSCO中国抗白血病联盟副主委,CSCO中国抗淋巴瘤联盟常委,中国抗癌协会血液肿瘤专委会常务委员,中国慢性髓性白血病联盟(CML)专家组成员,福建省医师协会血液内科医师分会会长,担任《中华血液学杂志》《临床血液学杂志》《白血病淋巴瘤杂志》等编委。



## 耿惠 教授

青海大学附属医院血液科主任、内科教研室主任、医院临床药物试验伦理委员会主任、主任医师、硕士研究生导师。学术任职:中国抗癌协会肿瘤血液病学专业委员会委员,中国抗癌协会血液肿瘤专业多发性骨髓瘤学组成员,中国女医师协会血液淋巴专委会委员,中国女医师协会血液淋巴专委会白血病学组常务委员,中国老年学和老年医学学会老年病分会血液学专家委员会常务委员,中国免疫学会血液学分会委员,中国医疗保健国际交流促进会血液学分会第二届委员,中国医药教育协会淋巴瘤分会委员,中华医学会内科学分会第十五届委员会委员,中华医学会血液学专业委员会第十届全国青年委员,中国抗癌协会血液肿瘤专业首届青年委员,青海省抗癌协会血液肿瘤专委会主任委员。主要研究方向:主要从事慢性高原病及恶性血液病基础与临床工作。主要学术成就:作为第一及第二完成人参与中国科学院“西部之光”人才培养计划项目及国家自然科学基金项目共3项,主持及参与青海省科技厅科研项目9项,主持青海大学科研项目2项。近年来共发表论文20余篇(SCI6篇),参编专著3部。



## 徐兵 教授

二级主任医师、博士研究生导师,国务院特殊津贴专家,福建省突出贡献中青年专家。厦门大学血液病学系主任,厦门大学血液病研究所所长,厦门大学附属第一医院院务委员、血液科主任兼内科教研室主任、内科规培基地主任,中国医师协会血液科医师分会常委,中国滤泡淋巴瘤工作组组长,中国抗癌协会血液肿瘤和淋巴瘤专业委员会常务委员,英国剑桥大学和美国哈佛大学访问学者。获省部级科技进步一等奖1项,二等奖3项,主持国家自然科学基金5项。以第一或通讯作者在BLOOD、JHO等杂志发表论文200余篇,其中SCI论文70多篇,5分以上27篇,10分以上6篇,总影响因子达369分。



## 高广勋 副教授

空军军医大学西京医院血液内科主任,全军血液病专病中心主任,副主任医师、副教授。任中国抗癌协会血液肿瘤,肿瘤血液病专委会委员,全军血液学会青年委员会副主任,中华医学会血液专委会实验诊断学组委员,陕西省抗癌协会肿瘤血液病专委会主委等职。发表SCI论文20余篇,出版专著3部,获得国家及省部级课题10余项。



## 黄东平 主任医师

血液科主任,硕士研究生导师。研究方向为恶性血液病及造血干细胞移植。主持省级多项课题研究,发表SCI及中文核心论文30余篇,获省科技技术三等奖。中华血液学分会浆细胞疾病学组委员、中国血液科医师分会多发性骨髓瘤专委会委员、安徽省血液学分会副主任委员、安徽省血液病学医师分会副主任委员。



## 阎骅 主任医师

上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科主任,博士研究生导师。

主要研究方向:主攻多发性骨髓瘤的发病机制及靶向治疗,作为主要负责人创立瑞金医院骨髓瘤的临床规范路径和研究平台。

社会任职:中国老年医学学会常务理事、中国老年医学学会血液学分会常委兼总干事、中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)执行委员会委员、中国医师协会血液科医师分会骨髓瘤专业委员会委员、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会委员。



## 冀学斌 主任医师

山东大学齐鲁医院血液科,硕士研究生导师,医学博士。先后担任第9届中华医学会血液分会止血与血栓学组委员,第10、11届中华医学会血液分会青年委员会委员,第11届中华医学会血液分会感染学组委员,山东省医师协会血液分会青年委员会副主任委员,山东省抗癌协会血液肿瘤分会副主任委员。主要从事恶性血液疾病干细胞移植和血小板疾病的诊治工作。先后主持国家自然科学基金项目1项,省部级课题4项,济南市科技局课题1项,山东大学交叉培育项目1项,科研经费累计达100余万。第一作者或通讯作者在国内外本专业核心期刊发表学术论文10余篇,其中SCI收录5篇,Blood 1篇,JHO杂志2篇。获得国家实用新型专利4项。获得山东省自然科学奖二等奖,中华医学科技奖三等奖。



## 魏辉 主任医师

中国医学科学院血液病医院,博士,博士研究生导师。国家血液系统疾病临床医学研究中心副主任。中华医学会血液学分会委员,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组副组长,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会副主任委员,Hematological Oncology 副主编(IF:5.271)。





# 来自全国两会血液代表的呼声

厦门大学血液病研究所 徐兵综述整理

2021年，以习近平同志为核心的党中央团结带领全党全国各族人民，开启全面建设社会主义现代化国家、向第二个百年奋斗目标进军新征程。过去一年，面对复杂严峻的国内外形势和诸多风险挑战，全国上下共同努力，统筹疫情防控和经济社会发展，使“十四五”取得良好开局，我国发展又取得新的重大成就。而2021年同样是中国血液领域的关键一年，血液疾病治疗的临床、基础研究在中国血液患者中如火如荼开展，多种治疗恶性血液系统肿瘤的关键药物如达雷妥尤单抗、奥妥珠单抗等获得医保目录支持，而细胞治疗复星凯特的阿基仑赛注射液和药明巨诺的瑞基奥仑赛注射液2种商业化CAR-T细胞治疗在中国获批上市，均提示从国家政策到临床、科研中，不同的工作者都在攻克血液系统疾病、造福患者中做出努力。

2022年是党和国家事业发展进程中重要的1年。全国政协十三届五次会议及十三届全国人大五次会议分别于2022年3月在北京隆重召开，政协委员与人大代表也纷纷献计献策，提出诸多建设性意见与议案。其中，也有许多与会的政协委员与人大代表对关于血液疾病治疗的规范及发展提出各自意见及建议。

## 中国血液系统疾病的现状

血液系统疾病包括恶性血液系统肿瘤及各种原因导致某一种血细胞的过多或过少的良性血液系统疾病。其中，血液系统恶性肿瘤是包括白血病、淋巴瘤及多发性骨髓瘤等在内的造血系统疾病，具有恶性程度高、治疗复杂、预后较差等特点。根据我国癌症登记中心数据，2019年我国癌症新增病例约440万例，其中约20万例为恶性血液系统肿瘤，占我国整体癌症发病率的4.5%。这些恶性血液系统肿瘤总体预后不良，且治疗过程中各有“瓶颈”。如急性白血病总人群5年总生存率不足30%，而多发性骨髓瘤具有不可治愈、反复复发的特点，导致患者生存、生活质量下降，给社会经济带来巨大压力。近年来，新型靶向药物（小分子药物、单克隆抗体、抗体偶联药物及双克隆抗体）在临床的应用有效改善了患者的治疗缓解率和生存率；而造血干细胞移植、CAR-T细胞疗法等细胞治疗在临床的应用开展，强有力提升了患者的生存，改善患者的生存质量。而在再生障碍性贫血、重症地中海贫血等“良性”血液系统疾病患者同样能得益于造血干细胞移植及间充质干细胞治疗。

然而，血液系统疾病的治疗仍有许多不容忽视的不足。首先，目前仍有许多疾病还处于无法治愈的阶段。其次，虽然有医保支持，仍有很多血液系统疾病的诊断、预后等检查价格昂贵，新型药物的费用昂贵。最后，仍有很多类型血液系统疾病的治疗需要进一步规范。总而言之，推动血液系统疾病的规范化诊疗和发展实施任重道远，今年两会中有许多与会的政协委员与人大代表对关于血液系统疾病的规范治疗及发展“发声”，提出各自意见及建议。现总结如下。

## 全国政协委员胡豫：加快推进公立医院高质量发展

公立医院高质量发展有助于血液系统疾病治疗发展和规范化诊疗的实施。据中新网报道，全国政协委员胡豫建议，中国公立医院在外部治理和内部管理方面仍存在制约高质量发展的问题。因此，胡豫教授提出四点建议。第一，优化国家级平台布局。统筹国家医学中心、国家临床研究中心等国家级学科平台，增加疾病谱较广的肿瘤等疾病的国家级学科平台数量。第二，细化配套政策措施。建议加大政府投入力度，健全价格动态调整机制，深化支付手段改革，增强配套政策之间的系统性、协同性，保障医院稳定运行。第三，完善医学科技创新机制。进一步释放高水平医院的资源优势和创新能力，对于在关键领域有重大创新的医院，在各类重点实验室、国际科研合作基地建设上给予政策扶持；加快建设省内科研仪器设施共享平台，为其科学研究提供硬件支撑。此外，建议各级政府加大技术经纪人的培养力度，搭建创新转化服务中心平台，建立标准化的医学创新转化路径，为医院成果转化提供开放式合作环境，提升转化成功率。第四，适度扩充试点医院数量。支持试点医院开展前沿科技创新，通过畅通渠道、完善收益分配制度等措施，

引导其与企业、高等院校、科研院所等深度合作、联合攻关生命科学、生物医药、高精尖诊疗设备等前沿领域关键核心技术。

胡豫教授的上述提议对推动血液系统疾病的发展具有深远意义。血液科的诊疗工作需要依托公立医院进行，公立医院的高质量发展是血液科发展的基础，有助于从检测、治疗手段等进一步保障和规范血液系统疾病的诊疗；同时公立医院的科研平台的建立，有助于血液系统疾病的基础科学研究和发展。

## 全国政协委员吴德沛：建立新增适应证医保准入规则，支持本土创新药发展

据21世纪经济报道，今年全国两会，全国政协委员、苏州大学附属第一医院血液科主任吴德沛教授表示，我国高价值创新药医保准入亟须建立一个按价值付费的创新准入管理模式。细胞治疗如CAR-T疗法就是高价值创新治疗。近年来，在与国际药品监管接轨中，我国药监局加快药物审核效率，对解决患者危及生命安全，临床亟须的创新药紧急需求，尤其在肿瘤学领域，采取更加创新和灵活批准上市通道，通常所需的临床证据基于临床2期的单臂试验，或替代终点作为附条件批准上市的要求。吴德沛教授表示，下一步国家医保局工作重点应考虑医保准入管理规则和机制的建立，加大医保精细化管理。企业持续创新的信心来自规则的制定和标准化，以及规则的可预测性。基于此，建议改革和简化目录内药品新增适应证准入规则，实行分类管理，并积极探索新增适应证“附条件报销”的创新模式。

吴德沛教授的上述提议有望进一步造福血液系统疾病患者。目前多种新型靶向药物（小分子药物、单克隆抗体、抗体偶联药物及双克隆抗体）在临床的应用有效改善患者的治疗缓解率和生存率。虽然2021年在国家政策支持下，已有多种新型血液系统疾病药物纳入医保，但仍有许多药物未被纳入，且属于进口药物，价格昂贵，对患者及家庭造成巨大经济负担。因此，吴德沛教授建议新增适应证医保准入规则，支持本土创新药发展将有助于进一步减少患者的经济负担，并推动血液系统疾病科研基础研究和临床发展。

## 全国人大代表杨林花：建议解决罕见病患者用药

在丁香医生的采访中，全国人大代表、山西医科大学第二医院血液科主任杨林花再次在全国两会为血友病患者发声。血友病是一种遗传性出血性疾病，由于人体凝血过程中缺少了重要的凝血因子，使得机体凝血出现障碍，主要表现为自幼反复发生的自发性出血或外伤后出血，并可能导致关节出血而残疾。据估算，中国血液病可能达14万。作为罕见病的一种，血友病患者在过去许多年都面临诊断不够及时、治疗不够规范、缺药和经济负担重等诸多问题。杨林花教授在两会中呼吁应关注罕见病患者，以国家政策来减少患者的经济负担，使患者可以及时用药，避免患者因病致残，甚至因脏器出血去世。

杨林花教授的上述提议有重要意义。血液系统疾病包括血友病、阵发性睡眠性血红蛋白尿症等多种罕见病，许多治疗罕见病的“孤儿药”价格昂贵且未被重视，没有纳入医保。杨教授的“发声”有望协助解决这一问题。

## 总结

我国血液系统疾病患者众多，存在大量尚未被满足的医疗需求。靶向治疗、细胞治疗成为当今医学研究最前沿也是最热门的方向之一，也是治疗血液系统疾病的重要手段，它造福患者，显著提高血液系统疾病患者的生存率及生活质量。在这之中，中国的专家学者及科研人员做出了重要贡献。在血液系统疾病发展过程中，更需要国家政策的大力支持并严格规范治疗。今年两会代表的提议显示了国家对血液系统疾病治疗的重视。相信在国家政策的扶持及规范下，我国的自主研发团队及血液系统疾病的临床治疗能够走在探索与创新的前沿，为血液系统疾病患者带来新希望，为健康中国保驾护航。



## 血小板减少症非免疫抑制协同治疗的新选择——全反式维甲酸联合低剂量利妥昔单抗治疗激素耐药 / 复发免疫性血小板减少症

【据《Blood》2022年1月报道】题:全反式维甲酸联合低剂量利妥昔单抗对比低剂量利妥昔单抗单药治疗激素耐药或复发免疫性血小板减少症(中国北京大学人民医院作者 Xiao-Jun Huang 等)

原发性免疫性血小板减少症(ITP)患者中有1/3对一线糖皮质激素和(或)大剂量免疫球蛋白治疗无反应,或者起效后丧失疗效,迄今无最佳的二线治疗方法。北京大学人民医院血液病研究所张晓辉教授团队在前期动物实验中发现,全反式维甲酸(ATRA)具有诱导巨核细胞分化、成熟和免疫调节作用。由于ATRA与利妥昔单抗的作用机制不同,将ATRA与低剂量利妥昔单抗(LD-RTX)联合可能通过既靶向

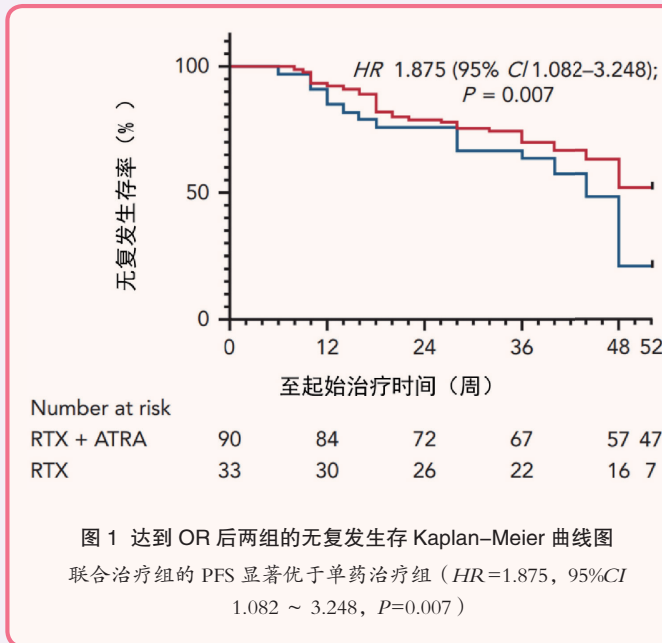


图1 达到OR后两组的无复发生存 Kaplan-Meier 曲线图  
联合治疗组的PFS显著优于单药治疗组(HR=1.875, 95%CI 1.082 ~ 3.248, P=0.007)

血小板的生成也靶向血小板破坏的“双重打击”方式协同发挥治疗ITP的作用,克服LD-RTX TTR过长的不

足,提高LD-RTX的持续缓解率(SR)。

作者基于上述研究基础发起了“比较ATRA联合LD-

RTX与LD-RTX单药用于激素耐药/复发ITP治疗的多中心、开放、随机对照临床试验”,共纳入168例18岁以上激素耐药/复发ITP患者,按照2:1的比例分为两组,实验组112例,对照组56例。

研究结果显示:ATRA联合LD-RTX组1年内总反应率(80% vs 59%, 率差0.22, 95%CI 0.07 ~ 0.36)、CR率(40% vs 25%, 率差0.215, 95%CI 0.01 ~ 0.30)均显著高于LD-RTX单药组;ATRA联合LD-RTX组6个月持续缓解率也显著高于LD-RTX组(61% vs 41%, 率差0.20, 95%CI 0.04 ~ 0.35)。ATRA联合LD-RTX组的无复发生存(RFS)显著优于单药治疗组(HR=1.875, 95%CI 1.082 ~ 3.248, P=0.007)(图1)。ATRA联合LD-RTX组最

常见的不良反应为皮肤干燥、头痛及头晕。

研究结果证明ATRA联合LD-RTX对于糖皮质激素耐药或复发的成年ITP患者可以成为有前景的治疗选择,此联合治疗方案使上述患者在总反应率和持续反应率方面显著获益。该项研究发表于《Blood》同时被选中提供Continuing medical education(CME)。同期《Blood》发表评述,称该研究“进一步证明ATRA作为ITP新治疗的可能性及联合治疗的优势”;2022年1月27日新英格兰《NEJM Journal Watch》发表评述,称该研究成果“是ITP非免疫抑制协同治疗的新选择”。

(首都医科大学附属复兴医院 王立茹 编译)

## 双靶点 CAR-T 用于复发 / 难治多发性骨髓瘤安全有效

【据《Journal of Clinical Oncology》2022年3月报道】题:BCMA联合CD19 CAR-T治疗多发性骨髓瘤的长期随访(中国徐州医科大学作者 Kailin Xu 等)

BCMA CAR-T细胞在治疗复发/难治性多发性骨髓瘤时显示优异的结果。但仍有部分患者在缓解后疾病进展或很快复发,另有患者对抗BCMA CAR-T细胞完全没有反应。因此,有必要开发更有效的CAR-T细胞治疗方案,以改善远期疗效。

徐开林教授团队于2019年提出抗CD19 CAR-T细胞可能与抗BCMA CAR-T细胞在R/RMM患者中具有协同作用的假设,并初步证实联合CAR-T治疗在R/RMM中产生了令人鼓舞的活性。在此项单臂、II期临床试验中该团队报告了接受抗BCMA和抗CD19 CAR-T联合治疗的R/

RMM患者的长期随访结果。

最终62例患者接受联合CAR-T治疗,中位随访21.3个月。其中57例(92%)在抗BCMA和抗CD19 CAR-T联合治疗后达到总体缓解(图1)。57例≥PR患者的中位DOR估计值为20.3个月(图2A)。所有62例患者的中位PFS为18.3个月(图2B)。62例患者的中位OS尚未达到(图2C)。CAR-T细胞输注后3个月达到≥CR患者的24个月OS率为84%。亚组分析显示,CD19可检测患者的PFS长于CD19无法检测患者。自诊断后5年且接受≤3线既往治疗的患者较>3线治疗的患者PFS有改善(图3A和3B)。与无髓外病变患者相比,髓外病变患者的PFS和OS均显著更差(图3C和3D)。

CAR-T细胞输注后最常见

的急性不良事件为CRS(95%)、神经毒性事件(11%)和血液学毒性。主要远期不良事件为B细胞再生障碍性贫血(100%)、低丙球蛋白血症(30%)和感染(41%),其他远期不良事件罕见。

上述研究结果表明,抗BCMA和抗CD19 CAR-T细胞联合治疗可提高R/RMM患者的缓解率,并且长期安全性良好。

(首都医科大学附属复兴医院 尚禹汐 编译)

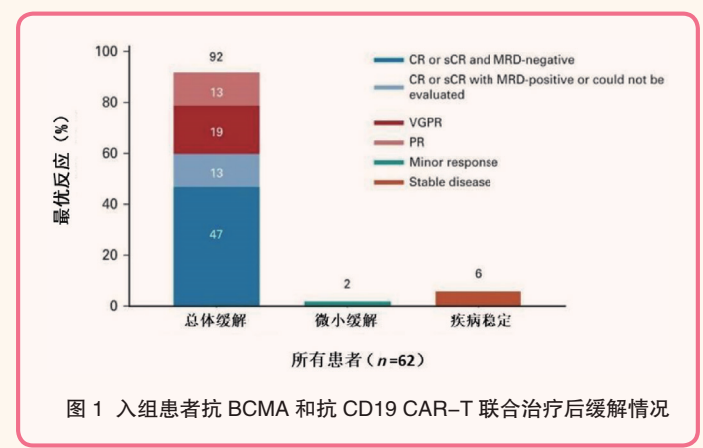


图1 入组患者抗BCMA和抗CD19 CAR-T联合治疗后缓解情况

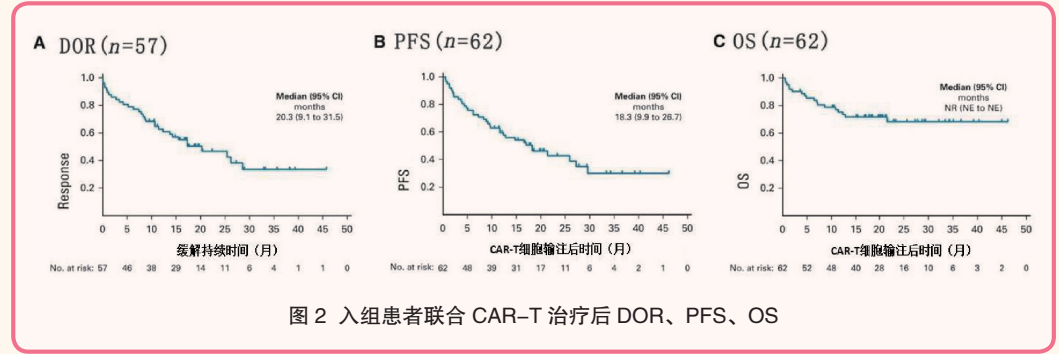


图2 入组患者联合CAR-T治疗后DOR、PFS、OS

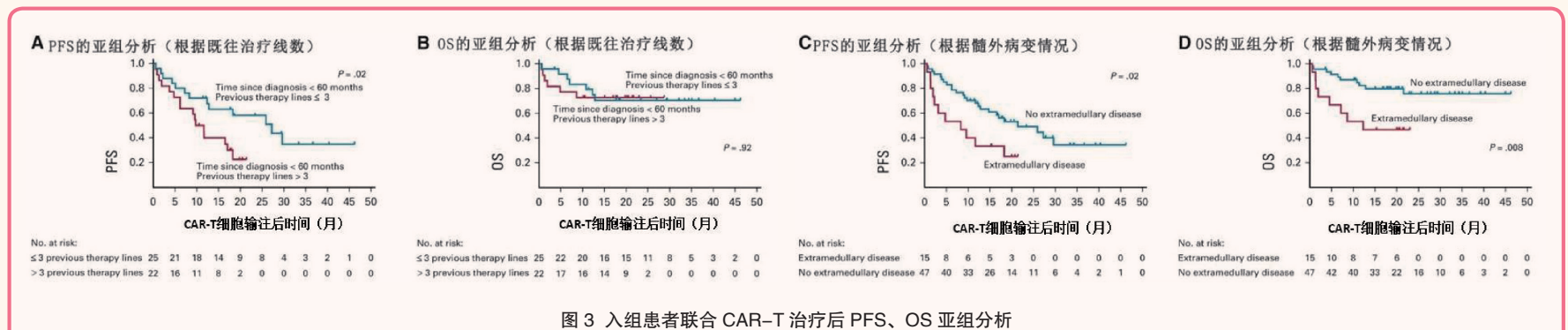


图3 入组患者联合CAR-T治疗后PFS、OS亚组分析

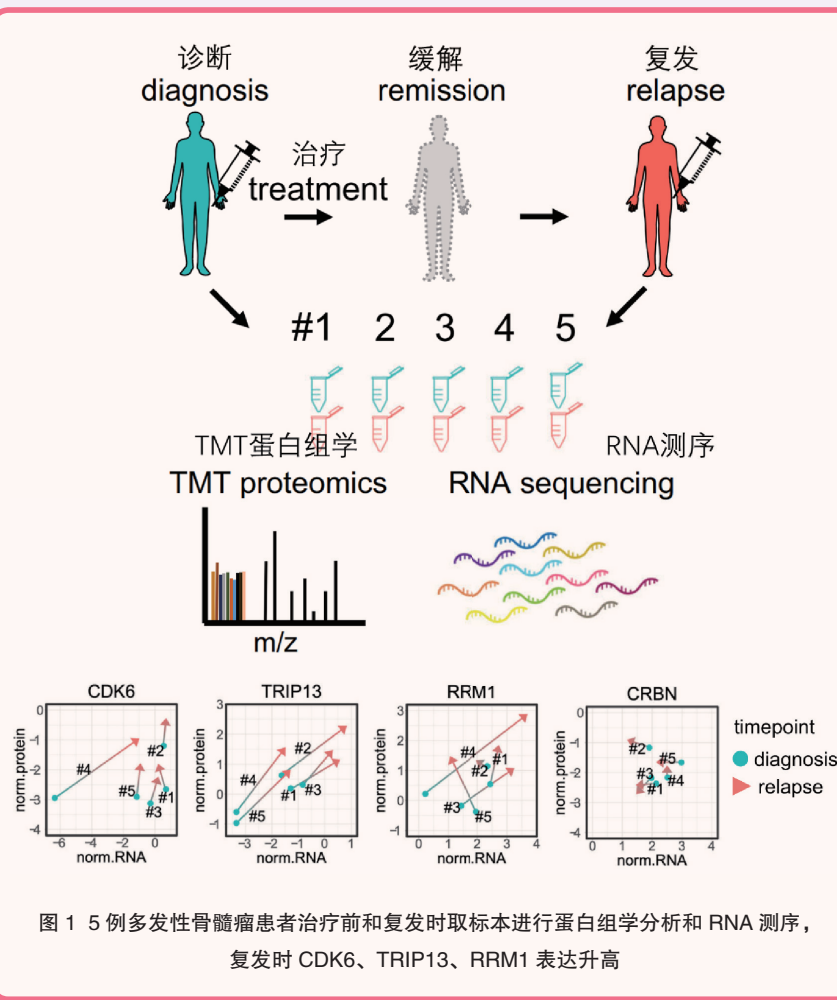


## 多发性骨髓瘤中免疫调节药物耐药的新机制探索

【据《Nature Communications》2022年2月报道】题：蛋白质组学分析显示CDK6上调是来那度胺在多发性骨髓瘤中的一种靶向耐药机制（德国柏林血液肿瘤、癌症免疫系及柏林卫生研究院作者 Yuen Lam Dora Ng 等）

耐药是癌症治疗中最大的挑战之一。然而综合测序研究中揭示的遗传改变不能充分解释在大多数情况下出现耐药性案例，这提示存在非遗传机制。免疫调节药物（IMiD）来那度胺和泊马度胺是多发性骨髓瘤非常有效的治疗药物，然而，几乎所有的患者最终都会因为获得性耐药而复发，其中仅在一小部分病例中发现了与引起耐药相关的基因改变。因此为了确定耐药性的非遗传机制，本研究拟通过深度蛋白质组学技术分析多发性骨髓瘤耐药性和临床的相关性及其机制。

来自德国柏林血液肿瘤及癌症免疫系及柏林卫生研究院的 Yuen Lam Dora Ng 等人对5例多发性骨髓瘤患者治疗前和疾病复发时的标本进行了基于集成的基于串联质谱标签（TMT）-蛋白质组分析和磷酸化蛋白质组学分析，同时进行了RNA测序（图1）。这项研究的蛋白质组筛选中含有超过6000种



蛋白质和20000种磷酸肽，对复发性多发性骨髓瘤患者的纵向样本进行了深入的蛋白质组学分析。

研究结果揭示了一种CDK6调控的蛋白质耐药特征，其中包括骨髓瘤的高危因子，如TRIP13和RRM1。研究者还观察到水平样品CDK6在多发性骨髓瘤细胞系中的过表达会降低患者对IMiD的敏感性，同时利用palbociclib抑制CDK6或靶向嵌合体（PROTACs）的蛋白水解导致CDK6降解，被证实在外和体内与IMiD有高度协同作用。由于CRBN-CRL4 E3连接酶活性受损突变、缺失或下调可导致多发性骨髓瘤细胞系和患者的IMiD敏感性改变，该研究同时分析了这5例患者CRBN组学数据，发现CRBN的RNA、蛋白质或磷酸化在治疗前和复发患者之间无差异，提示CDK6过表达导致的耐药与CRBN无关。

这项工作证实CDK6上调是多发性骨髓瘤IMiD耐药的药物靶点，作为一种非遗传抗性机制可以通过药物干预来克服，逆转多发性骨髓瘤中的IMiD耐药。并强调了蛋白质组学可用于研究揭示癌症中的非遗传性耐药机制。

（北京大学人民医院北京大学血液病研究所 赵晓魁 编译）

## 新型成人T细胞白血病/淋巴瘤（ATL）驱动基因的鉴定

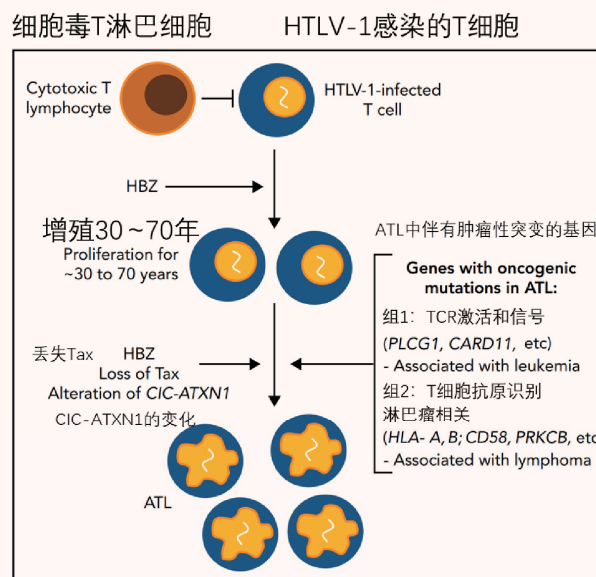
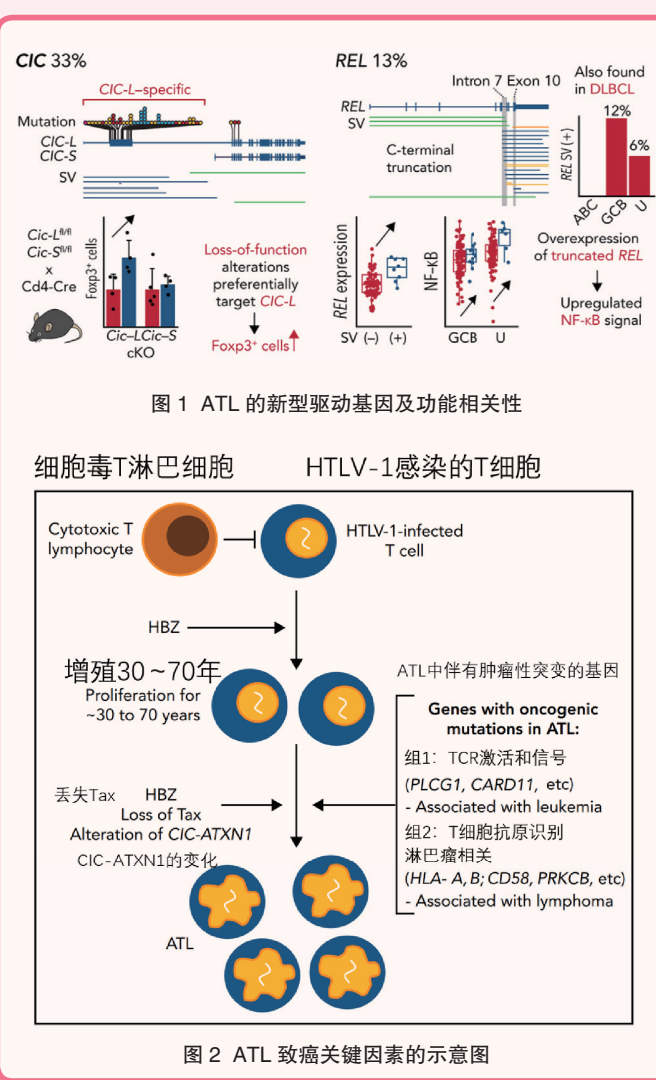
【据《Blood》2022年2月报道】题：成人T细胞白血病/淋巴瘤（ATL）的全基因组图谱（日本国立癌症中心作者 Yasunori Kogure 等）

成人T细胞白血病/淋巴瘤（ATL）是一种侵袭性肿瘤，免疫表型类似于调节性T细胞，与人类T细胞白血病病毒1型（HTLV-1）相关。典型ATL患者拥有一个恶性克隆携带1个HTLV-1前病毒拷贝整合到T细胞基因组中。尽管在6%的病例中观察到前病毒整合到一个已知癌症相关基因的上游，但整合位点之间差异很大。

来自日本国立癌症中心分子肿瘤系的Kogure等研究人员对150例ATL病例进行了全基因组测序（WGS），以揭示ATL中基因改变的总体情况。

他们的结果发现了优先针对CIC长亚型的高频（33%）功能丧失改变，这些改变被以前的各种癌症类型中聚焦于外显子组的研究所

忽视。长型而非短型Cic特异性失活选择性地增加体内CD4+CD25+Foxp3+T细胞数量。此外该研究还发现了REL的重现性（13%）3'-截短突变，其诱导转录上调并产生功能获得蛋白。更重要的是，REL截短突变在弥漫性大B细胞淋巴瘤中也很常见，尤其是在生发中心B细胞样亚型中（12%）。在非编码基因组中，确定了几个驱动基因的调控元件，特别是剪接位点的重现性突变（图1）。此外，测序结果还鉴定了在免疫球蛋白/T细胞受体基因内外聚集的超突变位点中起作用的不同突变过程，并确定了宿主和病毒转录因子结合位点的突变富集，表明它们在ATL中的活性。通过结合对编码和非编码突变、结构变异和拷贝数改变的分析，最终发现了56个高频发生的驱动基因，其中包括11个新的驱动基因。在与T细胞活化或免疫识别相关的一些基因中观察到了高频的变异。在1/3的



病例中发现了聚集的超突变，主要在IG或TCR基因。剪接位点突变则主要在HLA-A、HLA-B、CD58（LFA-3）和FAS上。这些剪接位点改变与潜在的新抗原突变及结构变异密切相关，表明发生了免疫逃逸。最后，ATL病例根据驱动基因谱被分为具有不同临床和遗传特征的2个分子亚组。

Kogure等人报告的结果为揭示ATL发生过程中的关键因素提供了有力证据，即随着年龄增长、T细胞免疫反应和HTLV-1基因HBZ而不断积累的复制突变。这些与ATL表型相关的不同新型基因簇变化暗示了白血病和淋巴瘤亚型主要发病机制的不同（图2）。这项研究结果不仅有助于改进ATL的诊断和治疗策略，而且还提供了对T细胞生物学新的见解，并对全基因组癌症驱动因素发现产生了重要影响。

（北京大学人民医院北京大学血液病研究所 赵晓魁 编译）



## 为什么有些人具有 AML 驱动基因突变却不会发病?

【据《Nature Communications》2021年8月报道】题：相互作用的进化压力驱动突变动力学变化与老龄血液健康结果的关系（加拿大多伦多安大略癌症研究所 作者 Kimberly Skead 等）

与年龄相关的克隆造血（ARCH）的特点是不断积累的与年龄相关的造血干细胞（HSC）或其多能后代的体细胞突变。携带驱动突变的 HSC 将被积极选择，其频率也将逐渐上升。虽然 ARCH 是血液恶性肿瘤的已知危险因素，例如可能会进展为急性髓性白血病（AML），但为什么有些携带 ARCH 驱动突变的人不会进展为 AML 仍不清楚。

本研究来自加拿大多伦多安大略癌症研究所的 Kimberly Skead 及其同事收集了 1993—1998 年之间 92 例进展为 AML 之前病患的外周血标本，同时按照性别和年龄匹配了同期未进展到血液系统恶性肿瘤的 385 例对照人群外周血，对这些标本进行深度测序，测序包括 261 个 AML 相关基因，平

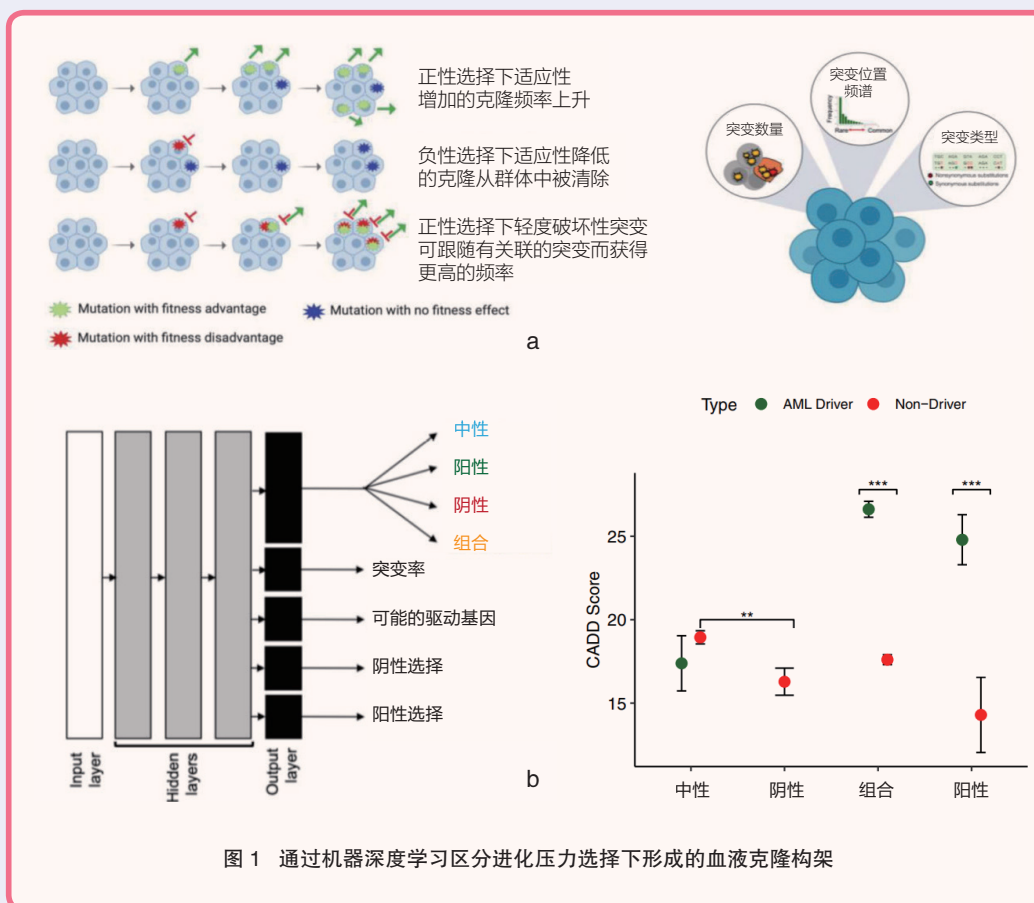


图1 通过机器深度学习区分进化压力选择下形成的血液克隆构架

均测序深度为 5000x。所选总体人群中位年龄 57 岁（36 ~ 74.4）岁，从采集标本到进展至 AML 中位时间 6.3 年（0.03

~ 12.4）年。通过深度学习和群体遗传学及技术，模拟正性和负性选择的相互作用，并与健康对照相比。研究者的模型

有助于高精度地区分进化类别，并在大多数人中捕获了净化选择的特征。净化选择，作用于良性或轻度破坏性的“过

客”突变，似乎在防止易感克隆成为致病主克隆过程中起了重要作用，因而与更长的无病生存期有关。

该项研究捕获了一个重要的血液中的现象：破坏性的突变随着与 ARCH 相关的驱动突变自然增长。阴性选择作用于相关的“过客”突变可能会减慢克隆扩展。一些“过客”突变阴性选择的存在解释了为什么有些人存在驱动突变却不会发展为疾病的现象。阴性选择似乎在降低成熟血细胞池的整体致病性方面发挥重要作用，从而最大限度地提高个体适应性（图 1）。本研究中通过考虑与驱动突变分离的“过客”突变情况，能大大改善我们将 ARCH 作为疾病和更好的生物标志物的理解，可预测谁有发展为癌症的风险。通过探索一系列进化模型，该研究展示了选择性塑造不同的克隆动力学和健康预后的关系，使我们能够更好地识别具有高恶性肿瘤风险的个体。

（北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 赵晓甦 编译）

## 急性髓性白血病中的治疗新靶点——PP2A

【据《Blood》2022年3月报道】题：PP2A 是人类和小鼠急性髓性白血病中通过 c-Myc/p21 轴决定细胞命运的治疗性靶向驱动因子（美国俄亥俄州立大学综合癌症中心 作者 Swagata Goswami 等）

失调的细胞分化是急性白血病发生的标志。磷酸酶在癌症中被广泛抑制，但传统上与分化无关。蛋白磷酸酶 2A（PP2A）属于一类丝氨酸/苏氨酸家族的磷酸酶，可负性调节许多致癌信号通路，通常起到肿瘤抑制因子的作用。虽然在许多情况下 PP2A 在肿瘤中失活，但其很少发生突变，PP2A 活性进一步受到翻译后修饰及内源性抑制蛋白例如 SET、CIP2A、SETBP1 和 SBDS 的调节，而这些蛋白通常在癌症，包括急性髓性白血病（AML）中过表达。因此 PP2A 是小分子激活剂的一个有吸引力的目标。

来自美国俄亥俄州立大学综合癌症中心的 Swagata Goswami 等在 AML 细胞系和小鼠模型中观察了药物性激活 PP2A 的作用。他们主要研究了 PP2A 的其中一种小分子激活剂——OSU-2S，其机制是破坏 PP2A 和其抑制蛋白 SET 的结合。结果发现 PP2A 的沉默直接阻断了 AML 的分化。基因表达和大规模细胞分析结果表明，PP2A 的激活调节

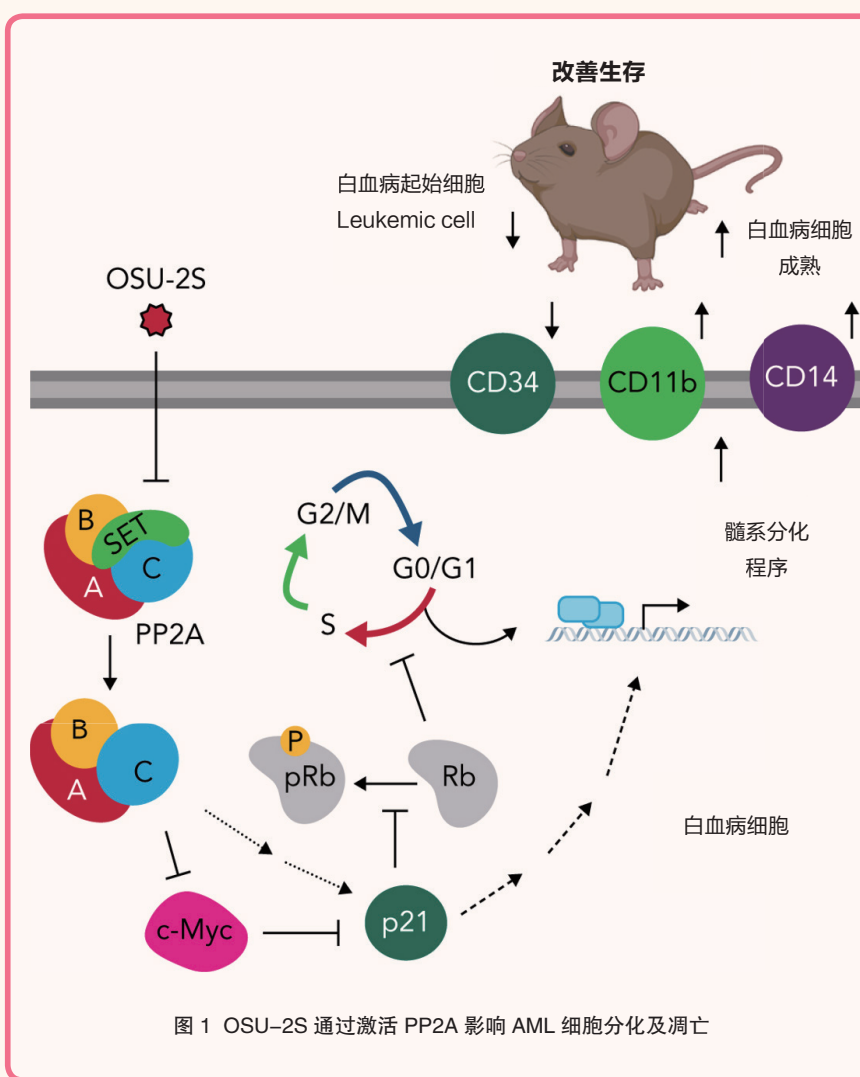


图1 OSU-2S 通过激活 PP2A 影响 AML 细胞分化及凋亡

了细胞周期和髓系细胞程序终末分化的转录调节因子。研究者发现，利用 OSU-2S，同时使用遗传学方法，PP2A 在 AML 中增强了 c-Myc 和 p21 依赖的终末分化、增殖停滞和细胞凋亡。最后，结果还证明了在 *Tet2<sup>-/-</sup>Flt3<sup>MD/WT</sup>* 小鼠和人细胞系衍生的异种移植 AML 模型内，PP2A 激活降低了白血病初始干细胞，促进了白血病细胞成熟，并提高了总体存活率（图 1）。因此该项研究结果明确了 PP2A/c-Myc/p21 轴是 AML 中分化/增殖转化的关键调节因子，可作为针对细胞成熟失控恶性肿瘤的治疗靶点。

在这项研究中，Goswami 等人报告了 PP2A 可调节分化和 AML 的生长停滞。这一发现很重要，因为 PP2A 抑制在 AML 中很常见，但 PP2A 抑制如何促成 AML 发病机制尚不明确。重要的是，目前一些 PP2A 激活药物正在开发中，这项研究突出了小分子激活药物之一的 OSU-2S 具有治疗潜力，揭示了其对白血病初始细胞的抑制和诱导终末分化作用，它可有效消灭 AML 干细胞而保留正常的免疫细胞，非常利于临床转化应用，未来期待临床研究进一步证实这种小分子药物的疗效。

（北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 赵晓甦 编译）



# 外周 T 细胞淋巴瘤的靶向治疗现状及展望

厦门大学血液病研究所 徐兵

外周 T 细胞淋巴瘤 (peripheral T-cell lymphoma, PTCL) 占全部非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的 10% ~ 15%，起源于成熟 T 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞，是一组复杂且异质的淋巴细胞肿瘤，具有不同的免疫表型、遗传特征和临床表现。PTCL 治疗缺乏有效的靶点，单克隆抗体及 CAR-T 等在 B 淋巴细胞中具有明确疗效的手段在外周 T 细胞淋巴瘤治疗中均有不同程度的弱点，导致治疗手段有限，预后较差。大多数 PTCL 患者的一线治疗方案为 CHOP 方案，五年总生存率 (OS) 和无进展生存率 (PFS) 分别为 51% 和 44%。其中间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 的五年 OS 和 PFS 最高，分别为 70% 和 61%。其次是血管免疫性 T 细胞淋巴瘤 (AITL) 和 PTCL-NOS。另外，复发/难治性 (R/R) PTCL 患者的预后也很差。在 153 例 R/R PTCL 患者的回顾性分析中，中位 PFS 为 3.1 个月，而 OS 仅为 5.5 个月。鉴于 PTCL 的不良预后，许多国际研究开始探讨靶向药物在 PTCL 中的应用。目前美国 FDA 批准用于 PTCL 的药物靶向药物包括：普拉曲沙、罗米地辛、贝利诺司他，以及维布妥昔单抗 (BV) 等。我们将介绍一些针对 PTCL 的靶向疗法，重点介绍导致某些药物获得批准的临床数据，以及正在进行研究的新方法。

## 一、组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (罗米地辛、西达本胺)

组蛋白和其他参与肿瘤抑制、凋亡和细胞周期调节的蛋白质的乙酰化可促进肿瘤发生发展。因此组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDACi) 具有抗肿瘤活性。罗米地辛是首个获得 FDA 批准用于治疗复发性 PTCL 的 HDACi。批准是基于大型 II 期试验，该试验入组 130 例复发 PTCL 的患者，并在 28 天周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天接受 14 mg/m<sup>2</sup> 罗米地辛治疗。总体人群中既往治疗的中位数为 2 线。治疗的总有效率 (ORR) 为 25%，但 19 例患者 (14.6%) 实现了完全缓解 (CR)。在本试验长期结果的后续研究中，53% (10/19) 的 CR 患者有持久的反应 (≥ 12 个月)，中位 PFS 为 29 个月。一项国际 III 期试验 (Ro-CHOP) 比较了新诊断 PTCL 患者 (NCT01796002) 中 6 个周期的 CHOP21 和 6 个周期的 CHOP21 联合罗米地辛的疗效。该试验的数据显示，在 CHOP 中添加罗米地辛并不能改善 PFS 或 OS。且 3/4 级不良事件的发生率高 (> 30% 的受试者)，主要为血细胞减少有关，包括血小板减少症 (50%)、中性粒细胞减少症 (49%)、贫血 (47%) 和白细胞减少症 (32%)。且联合药物的不良反应导致 63% 研究人群中罗米地辛的使用，8% 永久性停用罗米地辛。

另一种证明在 R/R PTCL 中作为单一疗法具有活性的 HDACi 是西达本胺。我国进行的一项 II 期多中心研究中，79 例 R/R PTCL 患者每周 2 次口服西达本胺 30 mg。研究 ORR 为 28%，CR 为 14%。且在 AITL 患者中，西达本胺疗效较好，ORR 和 CR 分别为 50% 和 40%。

除了单药和与化疗联合外，研究表明 HDACi 与靶向药物联合同样可以发挥抗肿瘤活性。在对 R/R PTCL 患者联合罗米地辛和来那度胺的 I/II 期试验中，PTCL 亚组的 ORR 为 50%。另一个 I 期试验将罗米地辛与阿扎胞苷联合使用，这种联合对 PTCL 患者的 ORR 达到 73%。还有 1 项 I b/ II a 研究探索了罗米地辛、来那度胺和卡非佐米联合的三联疗法。在 16 例可评估的 PTCL 患者中，5 例为 AITL，8 例 PTCL-NOS。其中 AITL 的 ORR 可达到 100%，80% (5 例中的 4 例) 达到 CR。因此，HDACi 与靶向药物联合的组合似乎非常有希望，尤其是在 AITL 亚型中，但常伴有血液学毒性，超过 10% 的受试者出现 3 ~ 4 级中性粒细胞减少和血小板减少。需要进一步扩大病例的研究。

## 二、去甲基化药物

PTCL 中，尤其 AITL 患者常携带 TET2、DNMT3A 和 IDH 1/2 等基因突变。有研究显示，分别有 83%、30% 和 45% 的 AITL 患者携带这些突变。因此，去甲基化药物可能在 PTCL 中发挥治疗作用。在一个回顾性研究中，12 例 AITL 患者 (其中 11 例为 R/R) 连续接受 7 天皮下注射 75 mg/m<sup>2</sup> 的阿扎胞苷。9 例患者 ORR 为 75%，其中 50% 患者达到 CR，中位 PFS 为 15 个月。且有 5 例患者的 CR 持续时间超过 23 个月，治疗总体耐受性良好。目前，国际 III 期试验 (ORACLE) 探讨对比阿扎胞苷与医生选择治疗方案在 R/R AITL 或合并滤泡辅助 T 细胞表型的外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL-TFH) 的疗效研究正在进行 (NCT03703375)。

## 三、普拉曲沙

普拉曲沙是一种抗叶酸剂。在 PROPEL 试验入组 111 例难治复发 PTCL 患者，既往治疗的中位数为 3，单药 ORR 为 29%，CR 11%，中位 PFS 和 OS 分别为 3.5 个月和 14.5 个月。3 级和 4 级不良事件主要为血液学毒性，32% 的受试者出现血小板减少、22% 的中性粒细胞减少。这项研究导致 FDA 批准了普拉曲沙用于 R/R PTCL 中的适应证。另外一项研究评价普拉曲沙联合罗米地辛治疗复发/难治性淋巴瘤患者的 I 期研究。在 23 例可评估的患者中，所有患者的 ORR 为 57%，

PTCL 患者的 ORR 为 71%。

## 四、单克隆抗体及抗体偶联药物

维布妥昔单抗 (Brentuximab-Vedotin, BV) 是一种抗体偶联药物，为抗 CD30 单克隆抗体与微管蛋白毒素单甲基 Auristatin E (MMAE) 的结合体。CD30 在不同类型的 PTCL 表达不一，在 376 例 PTCL 患者样本中，58% 的 PTCL-NOS、63% 的 AITL 和几乎 100% 的 ALCL 表达 CD30。这可能导致 BV 在不同类型的 PTCL 疗效不一。ECHELON-2 试验是一项双盲多中心 III 期试验，比较了 BV+CHP 与之前未经治疗的 CD30+PTCL 的疗效和安全性。与 CHOP 组相比，BV+CHP 组的疗效更好，在 ALCL 人群中受益尤其明显。研究结果显示，总人群 BV+CHP 组的中位 PFS 为 48.2 个月，而 CHOP 组为 20.8 个月。这项研究使 FDA 批准该方案用于系统性 ALCL 和其他表达 CD 30 的 PTCL 的一线治疗。

CCR4 是 2 型辅助性 T 细胞 (Th2) 和调节性 T 细胞 (Treg) 的标记物，在 38% 的 PTCL-NOS、35% 的 AITL 和高达 100% 的 ALK 阳性 ALCL、50% 的 ALK 阴性 ALCL 中表达。与 CCR4 阴性患者相比，CCR4 阳性 PTCL 患者的预后较差，OS 较短。Mogamulizumab (KW-0761) 是以 CC 趋化因子受体 4 (CCR4) 为靶点的人源化单克隆抗体。在日本进行的复发性 CCR4 阳性成年 T 细胞白血病/淋巴瘤 (ATL) 的 II 期研究中，26 例接受治疗的患者 ORR 50%。但欧洲的在一项 R/R CCR4 阳性 PTCL 的 II 期研究中，虽然其安全性与日本试验相当，但 ORR 仅 11.4%，且只有 1 例患者 (1/35) 达到 CR。因此该药物需要进一步大规模临床研究。

## 五、PI3K/Akt/mTOR 通路的抑制剂

在 T 淋巴细胞中，TCR 的激活磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K)/Akt/雷帕霉素 (mTOR) 途径可促进肿瘤细胞存活和克隆增殖。Duvelisib (IPI-145) 是 PI3K 亚型 PI3K δ 和 PI3K γ 的口服抑制剂，在一项开放性 I 期研究中，16 例 R/R PTCL 患者和 19 例皮肤 T 细胞淋巴瘤 (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) 患者接受了 duvelisib 治疗，ORR 为 50%，CR 率为 19%，中位 PFS 为 8.3 个月。3 级和 4 级不良事件包括转氨酶升高及中性粒细胞减少和皮疹。目前正在进行一项 I / II 期研究，探索 Duvelisib 与硼替佐米或罗米地辛联合治疗难治复发 PTCL 的疗效。初步结果 ORR 率为 55%，CR 率为 27%。

## 六、EZH 抑制剂

EZH1 和 2 是酶活性组蛋白修饰剂，涉及基因表达的表现遗传调控。许多实体瘤和大多数恶性淋巴瘤都与 EZH 的过度表达有关。Valemotostat 是 EZH2 和 EZH1 的高效双重抑制剂。在 44 例复发/难治性 PTCL 患者的 Valemotostat 单臂 I 期试验中 (NCT02732275)，ORR 54.5%，CR 27.3%。中位缓解时间达到 56 周。

## 七、PTCL 的免疫治疗

PD-1 单抗在许多血液系统恶性肿瘤 (包括霍奇金淋巴瘤) 中显示出显著的抗肿瘤活性。在一项 Ib 期研究中，PD-1 单抗 Nivolumab 治疗 PTCL 患者的 ORR 为 40%，但未观察到 CR。大多数不良事件为 1 级和 2 级肺炎、疲劳等。Pembrolizumab 是另一种 PD-1 抗体，可阻止 PD-1 受体与其配体 PD-L1 和 PD-L2 之间的相互作用。一项 II 期试验研究了 Pembrolizumab 对 R/R T 细胞淋巴瘤的疗效，ORR 为 33%。

另外，鉴于 BV 靶向 CD30 的有效性，CAR-T 细胞治疗似乎是一种有前途的治疗策略。在 CD30 CAR-T 细胞治疗的 I 期试验中，2 例 ALCL 患者接受了治疗。根据文章报道，1 例患者在单次输注 CAR-T 细胞后达到 CR，并持续 9 个月。文章并无讨论另一位患者的疗效。总体而言，CD30 CAR-T 细胞治疗疗效需要进一步研究。

## 八、结论和未来方向

PTCL 具有高度异质性，对 PTCL 的病理、分子遗传学研究已取得重大进展，但上述进展尚未转化为治疗改善。目前标准的一线治疗仍然是传统的 CHOP，并对获得完全缓解且适合移植的患者进行 ASCT。而对于 CD30<sup>+</sup> 淋巴瘤患者，BV 的一线治疗可使患者获益。此外，在复发和难治性的 PTCL 治疗中，一些新型靶向疗法如普拉曲沙、罗米地辛等取得了重大进展。虽然 CR 率仍然很低，但在 CR 的患者中，这些药物的使用显著改善了预后。另外，AITL 和其他 TFH PTCL 对表观遗传修饰剂特别敏感，我们看到越来越多的试验探索 HDACi 和去甲基化药物的组合，并取得了非常令人鼓舞的结果。总之，不同亚型 PTCL 具有特定的生物学特征，识别不同亚型，理解不同亚型 PTCL 的发生发展机制，将为 PTCL 个体化治疗，改善预后提供证据。



## 怀念周剑峰同志



周而复始，勤耕不辍  
剑胆琴心，德配天地  
峰高仰止，仁昭日月  
万古流芳，一路走好

周剑峰同志在医教岗位上勤勉工作25年，在科研、临床、管理、教学等多个领域均取得了显著成绩。主持并完成了国家杰出青年科学基金、国家转化研究开放课题、多项国家自然科学基金重大及重点项目等，同时积极参与和组织撰写了一系列中国血液疾病相关指南，先后获得了国家科技进步二等奖、教育部科技进步一等奖、湖北省自然科学一等奖等多项荣誉，为赶超国际先进水平做出了杰出的贡献。担任中华医学会血液学分会常委、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会主委、中国中西医结合学会血液学分会副主任、中国抗白血病联盟副主席、中国抗淋巴瘤联盟常委等多项社会职务。

周剑峰同志在医教岗位上勤勉工作25年，在科研、临床、管理、教学等多个

中共党员、我国著名血液病学专家、国务院特殊津贴获得者、国家杰出青年科学基金获得者、华中科技大学同济医学院附属同济医院内科学系副主任、血液内科主任、二级教授、主任医师、博士生导师周剑峰同志于2022年3月27日11时30分突发疾病，抢救无效，不幸逝世，享年56岁。

周剑峰同志，男，汉族，1966年6月17日出生于安徽省宣城市绩溪县，幼年敏而好学，积极奋进，树立了投身于祖国医疗卫生事业的决心。1989年毕业于安徽中医学院，1994年光荣加入中国共产党，1997年获得同济医科大学博士学位，同年于同济医科大学附属同济医院参加工作，1998年至2001年赴美伊利诺伊州立大学芝加哥医学中心进行博士后工作。周剑峰同志始终坚持祖国至上，赤诚报国，在看到国内外巨大的医疗及科研水平差距后，他积极响应祖国的号召，毅然放弃了在国外继续深造和发展的机会，怀着报效祖国的赤子之心回到国内，归国后于2003年担任血液内科主任至今，兼任教育部重点实验室/同济医院肿瘤生物医学中心副主任。

我们怀着无比沉痛的心情深切哀悼周剑峰教授。血液界痛失英才，令人扼腕。

周剑峰同志在医学教育岗位上工作勤勉，在临床、管理、科研、教学等多个领域成绩卓著。身为医者，他深刻地领悟了医学与生命，有限与无限的对立与统一，不仅披荆斩棘开拓探索临床诊疗新方法，对技术精益求精，思虑周密审慎，行事尽善尽美。更为难得的是面对孱弱的、向死而生的生命，尽显医者的慈悲、敬畏、豁达与谦卑。

血液界痛失“著作等身、载誉半世”的英才，但他的兢兢业业、审慎笃行的工作作风时刻教育着后辈医者。我们永远铭记他在血液学领域中做出的杰出贡献。

他的妙手仁心，无私奉献、克己奉公的精神将永远鞭策鼓励医疗工作者砥砺前行。

个领域均取得了显著成绩。主持并完成了国家杰出青年科学基金、国家转化研究开放课题、多项国家自然科学基金重大及重点项目等，同时积极参与和组织撰写了一系列中国血液疾病相关指南，先后获得了国家科技进步二等奖、教育部科技进步一等奖、湖北省自然科学一等奖等多项荣誉，为赶超国际先进水平做出了杰出的贡献。担任中华医学会血液学分会常委、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会主委、中国中西医结合学会血液学分会副主任、中国抗白血病联盟副主席、中国抗淋巴瘤联盟常委等多项社会职务。

他在EB病毒相关疾病、淋巴瘤分层诊疗、细胞免疫治疗技术等方面取得了重大突破；他为人谦逊、儒雅，医德高尚、淡泊名利，把毕生精力奉献给了祖国的医疗卫生事业；他是同济精神“严谨求实，开拓创新，一心赴救，精益求精”的忠实践行者，是后辈学习的楷模。周剑峰同志的逝世是我国血液病学界的重大损失。

愿周剑峰同志遗志有承，风范永存，一路走好！

谨以此文纪念与恩师周剑峰老师的点滴。

如果不是3月27日接到您的时候一个踉跄留下的腿上的瘀斑真实存在，我都觉得这些太魔幻，今天在绵绵细雨中送您最后一程，被无数鲜花拥簇的您也永远定格在我的记忆中。从万分悲痛中慢慢找回平静，一直在回想与您相识的十几个年头。尤记得第1次与您交流时场景，是您坚定的目光和对未来充满期待的眼神，让我毫不犹豫地选择了血液科。从一个懵懂无知的医学生成长到今天，您见证了我每一步的成长，这期间从您身上习得和受到的影响，绝不仅仅是如何做学问，更宝贵的是您的人生态度与做人之道，还有那不灭的对医疗事业的真挚热情。

您与我们的交流，永远是谦逊温和，尊重平等的。记得初入科室的第1个教师节，生涩的我们给您准备了一份小礼物，您微笑道：“谢谢，记得以后不用了。”某1次实验室组会，一个课题的进展不顺利，气氛陷入僵局，大家都面露难色，怕您责怪。您稍稍挪动了上身，叹了口气说道，“这个是课题方向的问题，是导师没有查好文献，对吧？”您不仅不避承担责任，更不避向我们学习。有一次在群里汇报了对文章的修改计划后，您回复“非常好，我也从中学到很多。”您自己是痴心追梦人，却更是我们的造梦人。雷打不动的周日组会让我又爱又恨，总说我得开您的组会到50岁，上周还在绞尽脑汁想我能汇报点啥，可没有想到再也没有机会向您展示我们的思路和成果。

您心怀怜悯，心系患者。“一定要重视患者的主诉”“做医生要有预判”，这是您常对我们说的几句话，每当我听到您的教导，就会想到，您作为这些观点坚决的践行者，为我们上了生动的一课。去年元旦期间的一位患者回输CAR-T平稳度过2周后，突发胸闷、端坐呼吸，按心力衰竭处理并未好转。您在看到值班医生的夜间汇报后不放心，深夜11点立刻赶来医院，从开立医嘱到抽血、从送标本到催报告，每一步都亲自督促，再结合患者症状和指标变化最后判断患者是突发肿瘤溶解同时合并急性胰腺炎，经过积极处置，最终使患者转危为安。正是您这样对患者的大爱，让患者群体中流传着这句话，“周教授是为我们带来光的那个人”。

您燃烧着自己，照亮着我们前进的道路。科研上，您勇于突破成见，不畏权威。每当我们感到困难重重犹豫不前时，您总是用那份不变的坚定和热情鼓励着我们。也正是在您强大的信念和多年的坚持下，才让课题披荆斩棘突破重重困难走到今天。您时常教导我们临床管理患者要善于总结，这样才能体现出作为同济医院医生的价值。特别佩服您作为1名科学家的敏感，总能从看似司空见惯的数

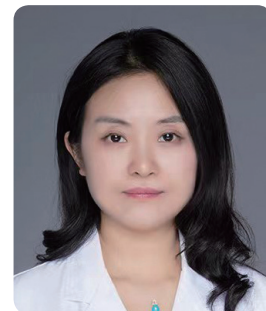
据中敏锐地捕捉到新的亮点。让我印象极为深刻的就是3年前的除夕，我们都很早结束了查房工作，您端着一杯茶坐到我身边对我说：“来，我们趁着有空把目前入组的患者捋一捋”，于是乎我们调出这十来位患者的数据在纸上进行抄录。当所有数据都一一排列在纸上时，您似乎发现了新大陆，拿着这些纸看了一遍又一遍，然后掩饰不住兴奋：“你看，这个地方，和感染是一致的；这儿，CAR-T就开始扩增了”，然后就径直在纸上画起了思维导图，不到一会儿一张纸就布满各种曲线和箭头。于是，CAR-T领域中独创的CRS三期图和双峰模型的雏形就此诞生了。就是这样，您带领我们总结经验，攻克了临床上一个又一个的难关。

在临床和科研工作之余，您又是一位和蔼可亲的长者。您热爱美食、不讲排场，经常带着我们去到医院后面的无名餐馆小撮。“布衣轩的酱龙骨”，“万松园的油焖大虾”“遵义羊肉馆”都是您的心头好，您一面津津乐道这些藏在城市角落里的美食，一面向我们传授医学和人生之道。和您一起出差更是美食之旅，吃罢当地的特色小吃还要在朋友圈中秀上一把，配上您妙趣横生的点评，让味蕾和心灵都得到了极大满足，然而您确实太累了，临床上的重患者您会细致到每个药物的使用时间，而在凌晨1、2点您还在向我们转发新收到的国外杂志编辑的邮件，临床与科研压力让您两鬓霜白，疾病的困扰让您日渐消瘦，您的身心从未好好休息过，直到给您做按压的时候才惊觉您这两年瘦了如此之多。

也许再有几个月，您倾注大量心血的研究成果就能发表，更多的患者能够获得生的希望，然而您不幸提前离开了我们。回想起来，真希望自己之前能再为您多分担一些，让您再少操一份心。愿您不必背负“钢铁侠”的盔甲，能够好好休息一下，今后无论您身处何处，您都是我们心中不灭的灯塔，一直照亮着前进的方向，而作为学生，我们必将秉承师志，Never give up!

(李春蕊 代表全科执笔)

### 作者简介



李春蕊 教授

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科，主任医师、教授、博士研究生导师。