

医学参考报

血液病学专刊

Hematology

第三期 NO.03

中国共识走向世界：异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识适应证、预处理方案及供者选择（2021年更新版）

郑州大学第一附属医院 边志磊 宋永平 综述整理

全球首例骨髓移植（BMT）到今天已近70年。1981年北京血液病研究所进行了中国首例异基因BMT，距今也已经超过40年。2014年，黄晓军教授带领我国血液病专家制定了首个“中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识”。2018年，国际著名医学杂志《Journal of Hematology & Oncology》刊出英文版“中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识”，首次向全世界发出中国声音。2021年，JHO再次发表了中国共识2021更新版（简称2021共识）。2021共识对异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）治疗时机、预处理方案、供者选择进行了更新。首次提出高危白血病和高龄患者如有年轻子女供者，单倍体移植优于同胞全相合移植；复发/难治淋巴细胞白血病，接受免疫治疗作为挽救更为受益；增加了中危AML、MRD+低危AML、Ph-ALL标危患者行allo-HSCT治疗的循证证据；对于年龄<50岁的SAA，如无同胞全相合供者（MSD），单倍体造血干细胞移植（HID-HSCT）可作为一线治疗；同时增加了HID-HSCT移植中关于ATG、G-CSF和PTCY的证据。2021共识总结了我国allo-HSCT近年的临床研究进展，优化治疗循证基础，向世界再次发出中国之声。

一、移植适应证和移植时机

1. 急性髓系白血病（AML）

CR1期：ELN/NCCN危险分组中高危组患者；>2个疗程后才达到CR1；继发性AML或伴有MDS相关突变；WHO危险分组低危组患者但对化疗治疗分子学反应不佳；如2个疗程巩固强化后RUNX-RUNX1下降不足3个log或由阴性转

为阳性；2个疗程巩固治疗后CBFB-MYH11>0.1%；CBF-AML伴D816KIT突变；伴CEBPA双等位基因突变，2个疗程巩固治疗后FCM检测阳性；伴NPM1突变并且MRD阳性。

≥CR2期：首次血液学复发的AML患者，经诱导治疗或挽救性治疗达到CR2后，争取尽早进行allo-HSCT。

难治或复发：可根据患者情况选择挽救性allo-HSCT。

2. 急性淋巴细胞白血病（ALL）

（1）>14岁患者：

CR1期：Ph+ALL患者；Ph-ALL患者，尤其MRD+或具有预后不良临床特征的患者（年龄≥40岁，T-ALL WBC≥100×10⁹/L，B-ALL WBC≥30×10⁹/L，Ph+或复杂核型）。

≥CR2期：≥CR2患者均具有allo-HSCT指征。

难治或复发：allo-HSCT挽救治疗或新的免疫治疗，如CAR-T可以作为桥接治疗。

（2）≤14岁患者：

CR1期：Ph+ALL，尤其对泼尼松早期反应不良；治疗后4~12周任一时间点MRD阳性；

Ph-ALL，28~30d未达到血液学CR或MRD>1%；达到

CR但MRD仍≥0.01%（B-ALL）或MRD仍≥0.1%（T-ALL）；伴有MLL/KMT2A+ALL。

≥CR2期：≥CR2患者均具有allo-HSCT指征。

难治或复发：allo-HSCT挽救治疗或新的免疫治疗，如CAR-T可以作为桥接治疗。

3. 重型再生障碍性贫血（SAA）

新诊断的SAA：<50岁SAA或vSAA患者，同胞相合供者移植为一线治疗；儿童SAA/vSAA患者，≥HLA9/10相合非血缘供者移植可为一线治疗；无同胞相合供者的年轻患者可用单倍型相合供者移植。

难治性和（或）复发性SAA：≤60岁SAA或vSAA患者对免疫抑制剂无效或复发患者可选择同胞相合、单倍型或非血缘供者进行移植HSCT。

4. 其他

其他血液系统疾病异基因造血干细胞移植适应证较2014版及2018版中国专家共识改动较小，详见共识原文。

二、预处理方案

预处理方案分为：标准清髓预处理方案；减低强度的预处理方案；增强的预处理方案；多发性骨髓瘤及淋巴瘤预处理方案；再生障碍性贫血预处理

方案等。

标准清髓预处理方案（MAC）：是中国应用最广泛的预处理方案，本次共识主要更新包括：①同胞相合移植Modified BuCy±ATG方案中：去除Hu；Ara-C变为2~4g/m²；增加ATG4.5mg/kg。②同胞相合移植Modified Cy/TBI±ATG方案中：增加ATG4.5mg/kg。③单倍型相合移植Modified BuCy±ATG及Modified Cy/TBI+ATG方案中：ATG剂量改为7.5~10mg/kg。

减低强度预处理方案（RIC）：主要用于老年及HCT-CI评分较高患者，本次共识主要更新包括：同胞相合RIC-BuFlu±ATG方案中：删除Hu；Ara-C改为2~4g/m²；增加ATG4.5mg/kg；替代供者移植RIC-mBuCyFlu+ATG方案中：Ara-C改为4~8g/m²；ATG改为7.5~10mg；移植类型增加URD，CB。

增强预处理方案：主要用于移植后复发高风险患者，本次共识主要更新包括：新增Bu/Cy/IDA方案、Bu/Flu/IDA方案及Dec/Bu/Cy/Flu方案。

再生障碍性贫血移植预处理方案：主要用于重型再障及非重型再障伴输血依赖患者，

下转第5版▶

执行主编简介



宋永平 教授

主任医师，博士研究生导师，享受国务院颁发的特殊津贴专家。现任郑州大学第一附属医院副院长、河南省血液病医院院长、中国医师协会血液科医师分会副会长、河南医学会副会长、《白血病·淋巴瘤》杂志副主编，曾任中华医学会血液学分会常委。专攻血液病38年，发表论文286篇，主编、参编专著7部，主持国家级科研课题5项，作为PI参与临床研究项目39个，获省科技进步二等奖6项。

导 读

口服阿扎胞苷（CC-486）加R-CHOP治疗初治中高危DLBCL的I期临床研究

2版

一项单臂、开放标签、多中心I期临床研究：LCAR-B38M治疗中国复发/难治多发性骨髓瘤四年随访结果（LEGEND-2）

3版

西罗莫司可能可以用于治疗和预防造血损伤

4版

去唾液酸化血小板在肝脏清除的分子机制研究

5版

朗格汉斯细胞组织细胞增生症1例

6版

多发性骨髓瘤的髓外疾病

7版

“血”浓于水，进无止境

8版

图1 异基因供者选择策略

图2 单倍体供者选择流程

口服阿扎胞苷 (CC-486) 加 R-CHOP 治疗初治中高危 DLBCL 的 I 期临床研究

【据《Blood》2022年2月报道】题：口服阿扎胞苷 (CC-486) 加 R-CHOP 治疗初治中高危 DLBCL 的 I 期临床研究 (美国纽约威尔康奈尔医学院 作者 John P. Leonard 等)。

对标准免疫化疗的耐药性仍然是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 治疗中尚未解决的重要问题，异常的 DNA 甲基化可能是导致化疗耐药的重要原因。在这项 I 期临床研究中，Leonard 教授团队评估了 CC-486 (口服阿扎胞苷) 联合 R-CHOP 治疗 6 个周期对初治中高危 DLBCL 或 3B 级 / 已经转化的滤泡性淋巴瘤患者的疗效。确定了 CC-486 与 R-CHOP 联合使用的安全性及最大耐受剂量。

2015 年 7 月至 2017 年 10 月期间，

共有 59 名患者入组；33 例进入剂量递增阶段，26 例进入剂量延伸阶段。截至 2020 年 1 月 29 日，54 例患者 (91.5%) 完成了治疗，5 例 (8.5%) 未完成治疗。

疗效：对完成剂量递增和延伸阶段的 59 例患者进行疗效评估 (表 1)，总缓解率 (ORR) 为 94.9%。52 例患者 (88.1%) 达到 CR，其中 35 例 (87.5%) 接受的是 300 mg 剂量水平的治疗。1 例患者获得了 CR，但退出临床研究接受了其他抗淋巴瘤治疗。虽然样本量很小，但在剂量递增阶段的各个剂量水平，均显示了相同的 CR 率。中位随访时间为 28.9 个月，总体人群 (n=59) 的 1 年和 2 年 PFS 率分别为 84.1% 和 78.6% (表 1)。在剂量递增阶段，总体人群的 1 年和 2 年 PFS 率分别为 96.8% 和 89.9%。

IPI 评分 2 的患者 ORR 为 95.8%，22 例患者达到 CR。IPI ≥ 3 的患者 ORR 为 94.3%，其中 30 例患者达到 CR。无论来源细胞和转化来源如何，都报告了类似的 ORR 和 CR 率 (图 1)。

安全性：最常见的 3/4 级毒性是血液学毒性，包括中性粒细胞减少症 (62.7%) 和中性粒细胞减少引起的发热 (25.4%)、贫血 (16.9%) 和血小板减少 (13.6%)。3/4 级非血液学毒性不常见 (< 7%)。2 例患者出现剂量限制性毒性。

药代动力学：图 2B

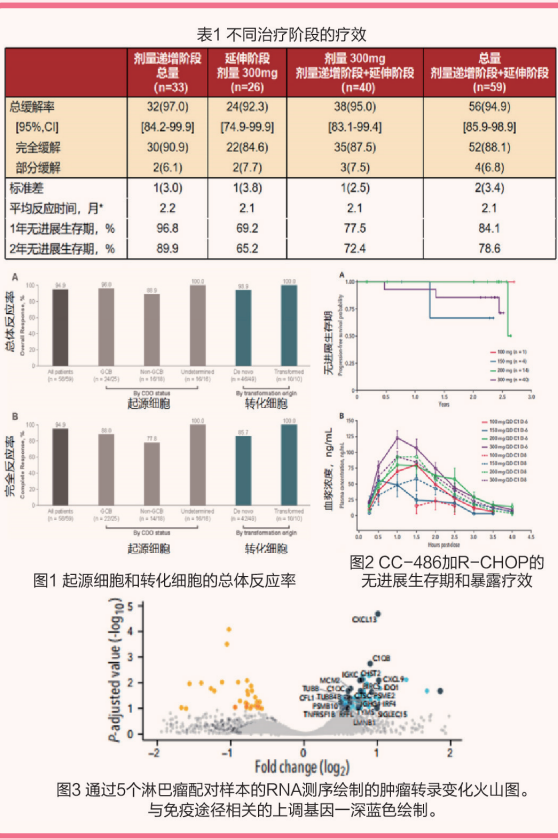
显示了第 1 周期第 6 天单独 CC-486 给药和第 1 周期第 8 天与 R-CHOP 组合给药的平均血浆浓度-时间曲线。CC-486 单独和与 R-CHOP 组合的终末半衰期为 0.3 ~ 0.6 小时；血浆清除率为 812 至 2335 L/小时。当 CC-486 在 R-CHOP 的第 1 周期前 6 天或 R-CHOP 周期之间作为单一药物给药时，CC-486 的总血浆暴露量相当。

相关研究：全基因组测序发现 5 对肿瘤组织均明显出现了广泛的全基因组低甲基化。对 21 例患者进行 CC-486 疗

效评估，其中 16 例患者的胞嘧啶羟甲基化和 (或) 胞嘧啶甲基化下降。分析肿瘤样本转录组变化 (图 3)，发现免疫相关基因的表达出现上调 (CXCL9、PSME2、PSMB10、IRF4)。

结论：总体而言，在 R-CHOP 之前应用 CC-486 能够为初治的中高危 DLBCL 或 3B 级转化的滤泡性淋巴瘤患者带来获益，并且具有良好的安全性。

(天津医科大学总医院血液科
刘春燕 付蓉 编译)



广告



安显®
来那度胺胶囊



一线选择
许你安然

——来那度胺是MM全程治疗的基石药物

安显简要处方资料

【规格】 25mg 10mg 5mg

【适应症】 本品与地塞米松合用，治疗此前未经治疗且不适合接受移植的多发性骨髓瘤成年患者。本品与地塞米松合用，治疗曾接受过至少一种疗法的多发性骨髓瘤的成年患者。

【用法用量】 必须在有多发性骨髓瘤治疗经验的医生监督下开始并提供治疗用药。若患者的中性粒细胞绝对计数 (ANC) <1.0×10⁹/L，和/或血小板计数<50×10⁹/L，则不得开始本品的治疗。推荐剂量：本品的推荐起始剂量为25mg，在每个重复28天周期里的第1~21天，每日口服本品25mg，直至疾病进展。地塞米松的推荐剂量为在每个28天治疗周期的第1、8、15和22天口服40mg地塞米松。处方医生应根据患者的年龄选择地塞米松的起始剂量和随后的剂量调整。

【禁忌】 孕妇及哺乳期妇女禁用。未达到所有避孕要求的可能怀孕的女性，对本品活性成分或其中任何辅料过敏者。

【不良反应】 来那度胺不良反应安全可控，需要注意用药期间可能出现的胚胎-胎儿毒性、血液学毒性、深静脉血栓和肺栓塞等不良反应。相关不良反应预防措施详见说明书。

【批准文号】 国药准字H20193006

苏药广审(文) 第240108-02917号

® HTTP://WWW.CTTQ.COM 健康咨询热线: 800 828 5598

正大天晴药业集团
CHIA TAI TANG PHARMACEUTICAL GROUP

医学参考报

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

血液病学专刊

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 娟 李军民 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 菲 李利红 李莉娟
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 伟 王少元 王立茹 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

一项单臂，开放标签，多中心 I 期临床研究：LCAR-B38M 治疗中国复发 / 难治多发性骨髓瘤四年随访结果（LEGEND-2）

【据《Journal of Hematology & Oncology》2022 年 7 月报道】题：一项单臂，开放标签，多中心 I 期临床研究：LCAR-B38M 治疗中国复发 / 难治多发性骨髓瘤四年随访结果（LEGEND-2）（西安交通大学第二附属医院 作者何爱丽，上海交通大学医学院附属瑞金医院 作者陈赛娟等）

多发性骨髓瘤（Multiple Myeloma, MM）是血液系统第二高发恶性肿瘤，其特征是骨髓中克隆性浆细胞的扩增，产生单克隆免疫球蛋白。在常规化疗时代，5 年总生存率（OS）不足 30%。在过去的 30 年中，包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物和抗 CD38 单克隆抗体在内的新型药物的出现、显著改善了 MM 患者治疗反应并延长生存期。然而，大多数患者仍面临复发和（或）耐药性，故亟须开发新的治疗手段。

嵌合抗原受体（CAR）重编程的自体 T 细胞（CAR-T）治疗具有很好的临床应用前景。最初的成功来自靶向 CD19 的 CAR-T 细胞治疗复发 / 难治性（R/R）B 细胞恶性肿瘤，证实 CAR-T 细胞可以通过靶向肿瘤表面抗原来根除癌细胞。B 细胞成熟抗原（BCMA）是一种细胞表面糖蛋白，属于肿瘤坏死因子超家族，其仅由 B 细胞表达，对浆细胞的存活至关重要，因此，理论上是治疗 MM 的理想靶点。



图 1 所有患者最好的反应情况

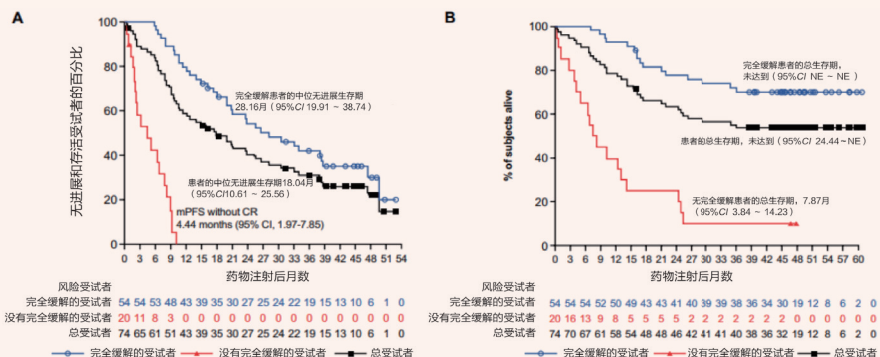


图 2 患者有无 CR 的 PFS 和 OS 曲线

Te LEGEND-2 研究（NCT030 90659, ChiCTR ONH-17012285）是 CAR-T 细胞治疗 R/R-MM 的第一个人体临床试验。Te LCAR-B38M 慢病毒构建体编码一种源自美洲驼的、基于串联重链的 CAR，该 CAR 由两个旨在赋予亲和力的 BCMA 靶向单域抗体和一个 4-1BB/CD3 ζ 细胞内信号域组成。共有 74 例 R/R-MM 患者入组了该临床试验。

作者之前的研究结果显示，在中位随访 2 年时，LCAR-B38M 在 R/R-MM 患者中具有显著疗效。本研究中作者报道了中位随访 4 年的长期安全性和有效性数据。截至 2021 年 5 月 25 日，中位随访时间为 47.8 个月。所有患者均发生 ≥ 1 次不良事件（AE）。在 45（60.8%）例患者中观察到 3 级以上 AE。细胞因子释放综合征（CRS）发生在 68（91.9%）例患者中，其中 7（9.5%）例患者出现了 CRS ≥ 3 级。1 例患者出现 1 级的中枢神经系统毒性。总体反应率为 87.8%，74 例患者中有 54 例（73.0%）达到完全缓解（图 1）。中位无进展生存期为 18.0 月，所有患者的中位总生存期未达到。中位缓解持续时间为 23.3 个月。4 例患者在输注后 6 个月以上经历病毒感染，4 例患者在 CAR-T 细胞输注后 11.5 个月的中位时间出现第二原发性非血液恶性肿瘤（图 2）。

本研究的 4 年随访数据显示，LCAR-B38M 治疗 R/R-MM 患者具有良好的长期安全性和持久反应。（郑州大学第一附属医院 李威 编译 宋永平 审校）

无须基因操作的自然选择 CD7 CAR-T 疗法用于 T-ALL/LBL：首次人体 I 期临床试验

【据《Blood》2022 年 7 月报道】题：无须基因操作的自然选择 CD7 CAR-T 疗法用于 T-ALL/LBL：首次人体 I 期临床试验（北京大学人民医院 作者黄晓军等）

许多难治或复发性 B 细胞恶性肿瘤患者在接受靶向 CD19 的嵌合抗原受体（CAR）重编程的 T（CAR-T）细胞后已可实现完全缓解。而急性 T 淋巴细胞白血病（T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL）和 T 淋巴瘤细胞淋巴瘤（T-cell lymphoblastic lymphoma, T-LBL）是具有高度侵袭性的 T 系恶性肿瘤。但 CAR-T 细胞治疗 T 细胞恶性肿瘤仍具有极大的挑战性，主要因为正常 T 细胞和恶性 T 细胞之间共有的抗原性，故目前仍然缺乏针对 T 细胞恶性肿瘤的 CAR-T 疗法。

之前的研究结果显示靶向 CD5 的 CAR-T 细胞具有较低的自相残杀率，并且不会影响它们的扩增。这种现象归因于 CAR-T 细胞表面 CD5 表达的快速下调，反映 CD5 在与特定抗体结合后内化的特性。然而，CD5 在许多 T 细胞肿瘤中不表达，即使存在，表达通常也很微弱，故亟须扩大和探索新的靶抗原。CD7 在 T-ALL/LBL T 细胞表面高度表达，是潜在的 CAR-T 治疗靶点。靶向 CD7 的免疫疗法可能会受到 T 细胞自相残杀机制的影响。因此，在既往研究中曾采用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术和蛋白沉默表达技术生产靶向 CD7 的 CAR-T 细胞。但是，基因编辑技术会使 CD7 CAR-T 细胞的生产成本增加。此外，使用患者自体 T 细胞制造 CD7 CAR-T 细胞仍然具有一定难度。虽然供者来源或通用型 CD7 CAR-T 是一种选择，但寻找合适的供体、异体 CAR-T 在体内扩增能力及持续时间等问题仍有待解决。本研究作者使用患者或供者来源的、无须额外进行 CD7 基因编辑或蛋白质表达阻断的“自然选择”CD7 CAR-T 细胞（NS7CAR）的新产品，并针对 T-ALL/LBL 患者进行 I 期临床试验，首次探讨了 NS7CAR 疗法在人体内的安全性和有效性（图 1）。

该临床试验共入组 20 例复发或难治性（R/R）T-ALL/T-LBL 患者，其中包含 14 例 R/R T-ALL 患者及 6 例 R/R T-LBL 患者。3 例患者为 Ph 阳性或 ETP-ALL 高危亚型；11 例患者存在高危突变或基因融合。5 例患者在入组前接受过移植术。患者接受了中位数为 4.5 线（2 ~ 8 线）的治疗。入组时，17 例患者的骨髓肿瘤细胞比例中位数为 21.49%（最高达 87%）；有 5 例 T-LBL 和 4 例 T-ALL 患者有髓外病灶。所有患者的 NS7CAR 产品均成功制备（自体， $n=18$ ；移植供者， $n=2$ ）。在 Day0，分别 3、16 和 1 例患者接受了低剂量（ $0.5 \times 10^6/\text{kg}$ ）、中剂量（ $1 \sim 1.5 \times 10^6/\text{kg}$ ）或高剂量（ $2 \times 10^6/\text{kg}$ ）的单次 NS7CAR 回输。在 Day28 时，16/17 例（94.12%）

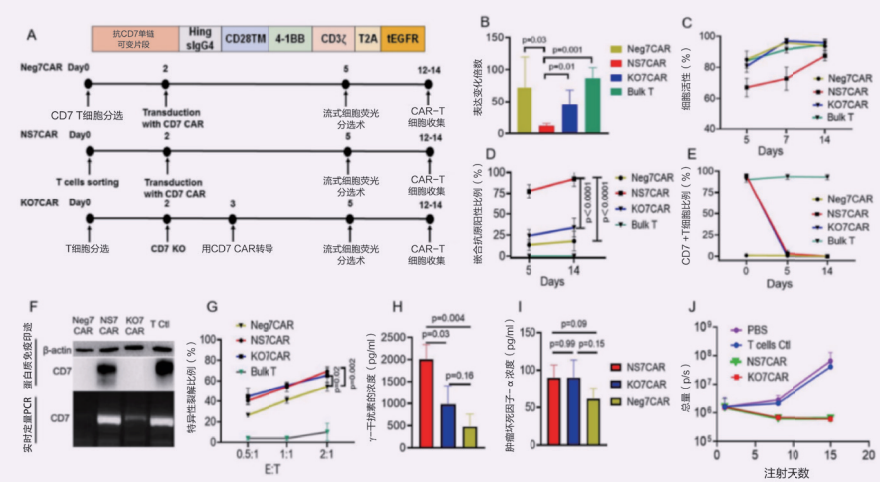


图 1 三种不同方法制备的 CD7 CAR-T 细胞临床前实验结果

的骨髓受累患者实现了 MRD 阴性完全缓解；3 例仅有髓外病灶的 T-LBL 患者也继续保持了髓内 CRi 的状态。在 9 例有髓外病灶的患者中，5 例在中位时间 29 天时达到髓外 CR。2 例有巨大纵膈肿物（ $> 7 \text{ cm}$ ）的患者在第 29 天分别达到髓外部分缓解（PR）和疾病稳定（SD）。至研究截止日期，患者的中位随访时间为 142.5 天，最长达 311 天。6/20 例患者在 CAR-T 细胞回输后未接受额外的抗白血病治疗或移植，其中 4 例在 54 天的中位时间保持无疾病进展。10 例 CR 患者接受了巩固性异基因造血干细胞移植；移植后中位随访时间为 210 天，7/10 例 CR 患者在移植后保持 MRD 阴性并持续生存。2 例患者因个人原因退组，退组时均处于 CR。1 例患者进行了 2 次移植，发展为 3 级 aGvHD，随后去世。有 4 例未达到 CR 或 CR 后复发的患者接受了挽救性移植并全部达到 CR。NS7CAR 展现出了良好的安全性和耐受性。1 例患者未出现 CRS；18 例患者的 CRS ≤ 2 级，仅有 1 例患者出现 3 级 CRS。2 例患者发生 1 级 ICANS。

该研究结果表明 NS7CAR 无须额外的基因编辑即可防止 CD7 表达，并成功产生 NS7CAR-T 细胞。总体而言，NS7CAR 对治疗 R/R T-ALL/LBL 具有较高的有效性和安全性。（郑州大学第一附属医院 李威 编译 宋永平 审校）

西罗莫司可能可以用于治疗和预防造血损伤

【据《Stem Cells》2021 年 2 月报道】题：西罗莫司可促进造血损伤后造血干细胞和祖细胞的恢复（美国国立卫生研究院、南通大学附属医院作者 Zenghua Lin 等）

造血干细胞和祖细胞（HSPCs）是一群具有自我更新和多系分化能力的前体细胞群。在骨髓中，HSPCs 维持血细胞稳态并对再生应激作出反应。在暴露于辐射或造血细胞毒性药物时，造血细胞的增殖会减少。研究在这些临床情况下如何有效刺激 HSPCs 再生、逆转造血损伤和恢复正常造血等治疗对策意义重大。既往研究结果提示 mTOR（哺乳动物雷帕霉素靶蛋白）在维持正常造血功能中发挥了积极作用，并证实 mTOR 抑制剂西罗莫司可有效治疗小鼠免疫介导的骨髓衰竭。然而，mTOR 及西罗莫司参与造血和 HSPCs 功能的调控机制尚未完全清楚。

来自美国国立卫生研究院、南通大学附属医院的 Zenghua Lin 等人研究了西罗莫司在非免疫介导的造血应激条件下对 HSPCs 再生的直接影响。他们发现在由亚致死性辐射和骨髓性药物白消安和 5- 氟尿嘧啶诱导的造血损伤模型中，西罗莫司能促进 HSPCs 的再生。来自西罗莫司处理后的全身照射（TBI）小鼠的骨髓细胞可以移植给经过致死性辐射处理的受体。此外，西罗莫司促进造血损伤后 HSPCs 的再生与其减少 DNA 损伤和降低 ROS 水平相关。

Zenghua Lin 等人从西罗莫司处理过的 TBI 小鼠中筛选出的 Lin-CD150+ 的骨髓细胞，发现 c-Kit 及其他造血基因的表达增加。他们通过体内竞争性移植试验进行研究时发现，来自西罗莫司处理过的 TBI 小鼠的 HSPCs

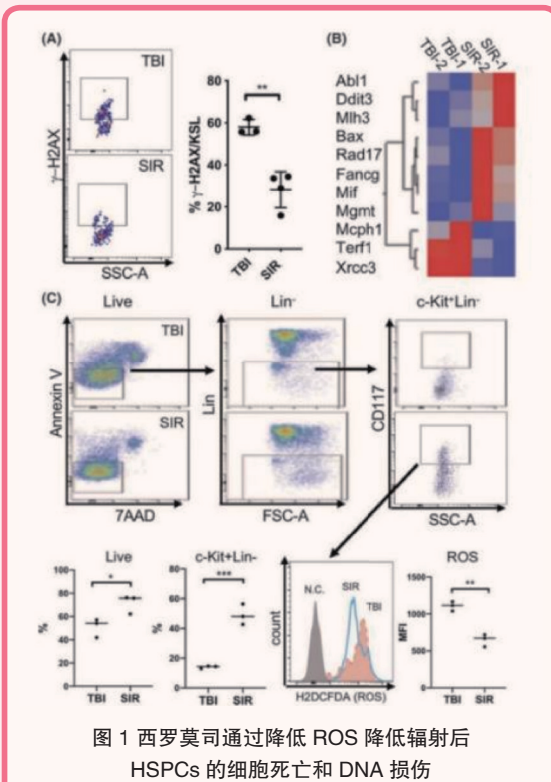


图 1 西罗莫司通过降低 ROS 降低辐射后 HSPCs 的细胞死亡和 DNA 损伤

具有植入能力。在西罗莫司促进 TBI 小鼠的 HSPCs 再生过程中，流式细胞仪检测和 PCR 的检测结果显示存在 γ -H2AX 水平的降低，DNA 修复基因表达增加。同时发现西罗莫司减少 TBI 小鼠 HSPCs 的死亡和 DNA 损伤与细胞活性氧（ROS）清除率的提高有关（图 1）。

后续他们在注射了造血细胞毒性药物（白消安和 5- 氟尿嘧啶）的小鼠中也发现西罗莫司能促进 HSPCs 的恢复，表明西罗莫司刺激 HSPCs 再生的作用可延伸到多种因素导致的造血功能损伤。但无造血功能损伤应激情况下，西罗莫司对小鼠的 HSPCs 却没有影响。为了进一步研究西罗莫司对 c-Kit 缺陷的 HSPCs 的影响，他们利用西罗莫司治疗 c-Kit 基因 Wv 位点上自发突变的 B6 小鼠（B6-Wv 小鼠），发现西罗莫司治疗后并没有改变该小鼠外周血细胞的组成，但却能促进 HSPCs 扩增（图 2）。最后，Zenghua Lin 等人还在研究中还观察到西罗莫司可以促进人类 CD34⁺ 细胞在 TBI 后的受鼠体内的植入，提示西罗莫司不仅改善了小鼠 HSPCs 的再生，而且还改善了被辐射损伤后的人 HSPCs 的再生。

此次研究结果表明，西罗莫司可以减少 HSPCs 中的细胞死亡和 DNA 损伤，并增加 HSPCs 中 DNA 损伤反应信号通路基因的表达。降低细胞内 ROS 水平可能是西罗莫司通过保护 HSPCs 免受辐射后细胞死亡和 DNA 损伤的机制之一。研究结果提示西罗莫司在造血系统损伤的治疗和预防中可能具有临床应用价值。

（南通大学附属医院 林赠华 刘红 编译）

血小板生成素通过激活 STAT3/STAT5 信号通路和调节凋亡相关介质促进再生障碍性贫血 32D 细胞增殖和抑制凋亡

【据《Cell Transplantation》2021 年 2 月报道】题：血小板生成素通过激活 STAT3/STAT5 信号通路和调节凋亡相关介质促进再生障碍性贫血 32D 细胞增殖和抑制凋亡（南通大学附属医院作者 Juan Qian 等）

再生障碍性贫血被国内外学者普遍认为是一种异质性疾病，T 淋巴细胞异常活化、功能亢进造成骨髓损伤在获得性 AA 发病机制中占主要地位。异基因造血干细胞移植和免疫抑制剂是治疗 AA 的一线方案，但仍有部分患者疗效欠佳，艾曲泊帕和特比澳的治疗为复发难治 AA 患者提供了新的选择。邵宗鸿及张凤奎等的研究结果显示 rhTPO 可提高 SAA 的 IST 血液学反应率，加快血小板恢复。说明在已经明显增高的内源性 rhTPO 水平基础上，加用超生理剂量的外源性 rhTPO 能改善 AA 患者三系骨髓造血功能，而 Alvarado 等的实验结果提示在体外增加 rhTPO 的浓度并不能解除 IFN- γ 对 CD34⁺ 细胞的自我更新及增殖的抑制，因此，有必要进一步阐明 rhTPO 治疗 AA 的机制。

再生障碍性贫血患者血清中存在造血抑制物，其主要成分是 IFN- γ ，IFN- γ 降低 rhTPO 介导的信号转导和转录激活因子 STAT 的磷酸化而抑制 HSC 增殖，促进细胞凋亡，从而导致 AA 的发病。为证实 rhTPO 是否通过调控 STAT 途径而增强 HSC 增殖，本研究将 32D 细胞（鼠源的多能造血干细胞）用慢病毒稳定转染 TPO 受体 c-MPL，CCK8 实验及台盼蓝活细胞计数得到 TPO 作用于 32D 细胞的最佳浓度。结果表明，与正常血清培养组相比，再生障碍性贫血血清能显著抑制 32D 细胞增殖，这与本课题组既往的实验结果一致。进一步研究发现，rhTPO 能逆转再生障碍性贫血血清对 32D 细胞的抑制作用，Western blot 检测则进一步证实再生障碍性贫血血清组 32D 细胞内的 STAT3、STAT5 蛋白磷酸化水平，与正常血清组相比，AA 组 STAT3 蛋白磷酸化表达水平明显增高，STAT5 蛋白磷酸化表达水平明显降低；经 rhTPO 处理可引起再生障碍性贫血血清组 STAT3 蛋白磷酸化水平下调，STAT5 蛋白

磷酸化水平上调，且差异有统计学意义（图 1）。由此推测 rhTPO 促进细胞增殖与 STAT3 和 STAT5 蛋白的活化密切相关。

STAT3 是 1994 年作为白介素 -6（IL-6）炎症反应过程中的急性期反应因子被纯化出来的。STAT3 激活则可诱导与细胞凋亡密切相关的一系列下游转录调控因子的表达，如抑制细胞凋亡的 Survivin、BCL-2 及促进细胞凋亡的 BAX 等，这些分子的激活或抑制都能调控上游蛋白的表达。为进一步探讨 rhTPO 增强 32D 细胞生存能力及抑制细胞凋亡的下游分子，本研究对抗凋亡相关基因 Survivin 及 BCL-2 的 mRNA 及蛋白进行了检测。结果显示相对正常血清组，再生障碍性贫血患者血清组 32D 细胞 Survivin 和 BCL-2 的 mRNA 及蛋白水平显著下调；rhTPO 处理后再生障碍性贫血血清组 32D 细胞的 Survivin 和 BCL-2 的 mRNA 及蛋白表达水平均明显上调（ $P < 0.05$ ）；而相对于正常血清组，rhTPO 处理后正常血清组 32D 细胞 Survivin 和 BCL-2 的 mRNA 及蛋白表达水平有上调趋势，但 mRNA 水平在统计学上无意义。提示 rhTPO 作用于再生障碍性贫血血清组 32D 细胞可能通过上调 Survivin 及 BCL-2 的表达，进而下调 STAT3 蛋白磷酸化水平，激活 JAK-STAT 途径而增强 32D 细胞生存能力以及抵抗细胞凋亡发生。有趣的是，rhTPO 作用于正常血清组 32D 细胞，Survivin 和 BCL-2 的 mRNA 水平较再生障碍性贫血血清组无统计学意义，我们推测其原因可能与 rhTPO 处理后并未影响 32D 细胞基因水平的变化，而是影响了 Survivin 和 BCL-2 蛋白的降解，但目前机制尚不清楚，需要后续进行深入研究。

BCL-2 蛋白家族是一类作为抗凋亡或者抑制凋亡参与多种细胞活动的调节因子，BAX 为 BCL-2 蛋白家族成员，该蛋白与 BCL-2 形成异二聚体，具有激活细胞凋亡的作用，为探究 rhTPO 是否通过调控 BAX 的表达，抵抗再生障碍性贫血血清引起的 32D 细胞凋亡，本研究利用 qRT-PCR 及 Western blot 对 BAX 基因的 mRNA 和蛋白水平进行检测。结果表明，相对正常血清组，再生障碍性贫血血清组 32D 细胞 BAX 的 mRNA 及蛋白水平显著上升；rhTPO 处理后再生障碍性贫血血清组 32D 细胞 BAX 的 mRNA 及蛋白表达水平均明显下调（ $P < 0.01$ ）；相对于正常血清组，rhTPO 处理后正常血清组 32D 细胞 BAX 蛋白表达水平明显下调（ $P < 0.05$ ），而 mRNA 水平无明显变化。提示与 BCL-2 一样，rhTPO 逆转再生障碍性贫血血清对 32D 细胞的抑制作用可能与 BAX 的蛋白降解途径被抑制有关。

总之，rhTPO 作用于再生障碍性贫血血清组 32D 细胞可能通过上调 Survivin 及 BCL-2 及下调 BAX 的表达，进而下调 STAT3 蛋白磷酸化水平，激活 JAK-STAT 途径而增强 32D 细胞生存能力以及抵抗细胞凋亡发生。

（南通大学附属医院 钱娟 刘红 编译）

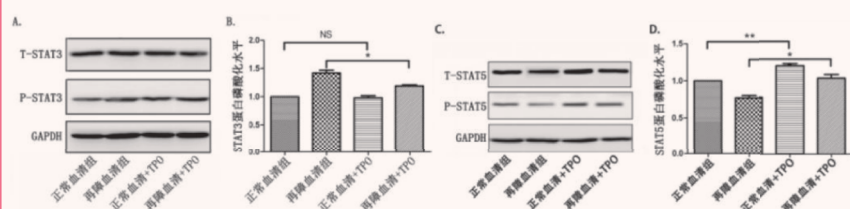


图 1 Western blot 检测 STAT3 和 STAT5 蛋白表达水平

去唾液酸化血小板在肝脏清除的分子机制研究

【据《Cell Death and Differentiation》2021 年 11 月报道】题：枯否细胞受体 CLEC4F 是小鼠去唾液酸化血小板清除的主要受体（中国皖南医学院第一附属医院 作者 Yi-Zhi Jiang 等）

原发免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia, ITP）是临床最常见的血小板减少所致出血性疾病，约占有出血性疾病的 1/3。由于 ITP 不能治愈，需长期服药，严重影响患者的身心健康。ITP 的一线治疗主要是使用肾上腺糖皮质激素阻断 Fc 及 Fc γ R 通路的疗法，如静脉注射免疫球蛋白（IVIg）及抗 -RhD，而脾切除术及其他免疫抑制剂等则作为一线治疗无效患者的二线方案。然而，临床上仍有 15% ~ 25% 的 ITP 患者会出现一线免疫抑制治疗甚至脾切除无效的情况，这也是临床治疗面临的一大难题。一线治疗与脾切除无效说明难治性 ITP 有非免疫介导的和（或）不依赖脾脏的血小板清除机制与场所。

去唾液酸化血小板在肝脏的清除与 ITP 的关系近年来受到广泛关注。血小板表面的膜蛋白大多是唾液酸化的糖蛋白。近年来，血小板糖蛋白修饰异常尤其是去唾液酸化与非 Fc 依赖的血小板在肝脏清除中成为研究热点，是导致难治性 ITP 的重要原因之一。但对肝脏内何种细胞 / 受体清除血小板一直莫衷一是。既往研究结果显示血小板清除以肝细胞上的去唾液酸化糖蛋白受体（AMR）为主导，但上述研究大多基于体外肝细胞系（如肝癌细胞株 HepG2）的实验结果，没有提供体内肝细胞吞噬清除去唾液酸化血小板的确凿证据。此外，研究结果表明小鼠肝窦内皮细胞窗孔仅为 180 nm，平均直径为 500 nm 的小鼠血小板很难通过肝窦内皮细胞间窗孔而被肝细胞所吞噬。基于此，美国俄克拉荷马医学研究中心 Lijun Xia 团队通过研究 O- 型糖缺失的血小板在肝脏中清除的情况，发现枯否细胞是肝脏直接吞噬去唾液酸化血小板的主要细胞，肝细胞 AMR 间接介导枯否细胞吞噬去唾液酸化的血小板（Li Y, et al. PNAS, 2016）。然而，枯否细胞吞噬去唾液酸化血小板的分子机制仍有待进一步研究。

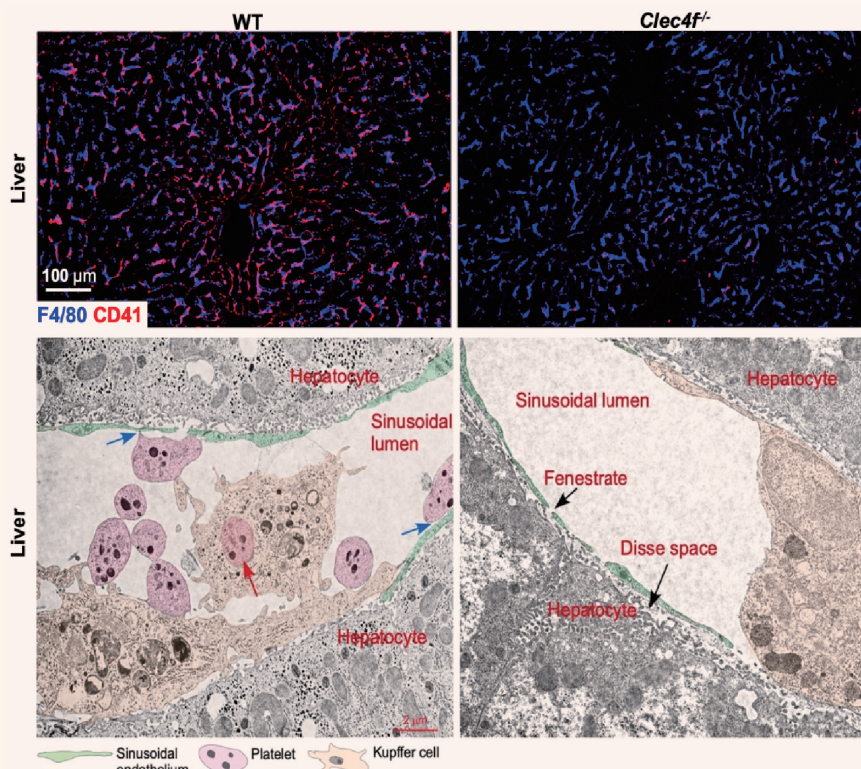


图 1 CLEC4F 是介导枯否细胞吞噬去唾液酸化血小板的主要受体

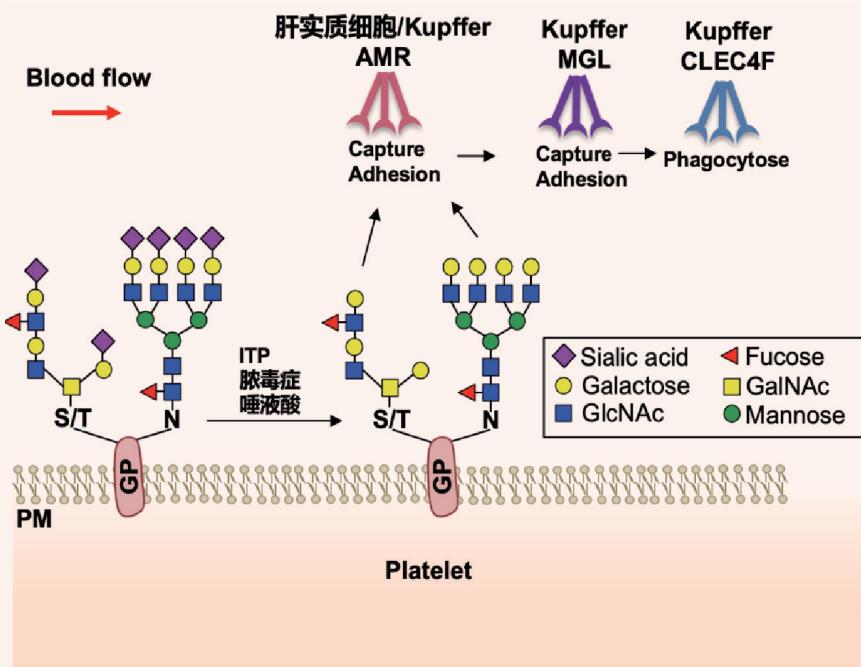


图 2 枯否细胞受体 CLEC4F 介导 ITP 去唾液酸化血小板清除的调控机制

有待进一步研究。

CLEC4F 是特异性表达于枯否细胞上的 C 型凝集素受体，与 AMR 类似，CLEC4F 分子含有一个能特异性识别半乳糖（Gal）或 N-乙酰半乳糖胺（GalNAc）的聚糖结构域。因此，

作者推测其可能参与清除循环中去唾液酸化的血小板。作者通过 CRISPR/Cas9 系统等技术构建并利用多种创新性小鼠模型如具有差异荧光表达的巨核细胞 / 血小板特异性荧光报告小鼠模型（*ROSA^{mTmG} ; Pf4Cre*），用于追踪

小鼠体内血小板；*CLEC4F* 基因敲除（*Clec4f^{-/-}*）小鼠模型，*CLEC4F/AMR* 基因双敲除（*Clec4f^{-/-} ; Asgr1^{-/-}*）小鼠模型，以及 *CLEC4F/AMR* 基因双敲除结合 MGL 受体阻断的多种受体功能缺失小鼠用来阐明血小板清除的分子机制。

作者首先利用 *ROSA^{mTmG} ; Pf4Cre* 及 *Clec4f^{-/-}* 小鼠模型，采用血小板体内外去唾液酸化及荧光标记、血小板体内荧光追踪、定位及生存分析结合透射电镜技术，该研究结果表明，肝枯否细胞是吞噬去唾液酸化血小板的主要细胞。共聚焦高倍显微镜下 Z stack 三维影像分析及透射电镜超微影像照片清楚显示 WT 小鼠肝枯否细胞吞噬血小板，而 WT 肝细胞或肝窦内皮细胞有吞噬血小板的现象。该项研究不仅是首次利用透射电镜超微影像的方法显示肝脏枯否细胞吞噬去唾液酸化血小板的过程（图 1），也为 CLEC4F 受体依赖的枯否细胞吞噬去唾液酸化血小板提供了确凿的图像证据。作者进一步利用 *Clec4f^{-/-}* 和 *Clec4f^{-/-} ; Asgr1^{-/-}* 基因双敲除，以及 *CLEC4F/AMR* 双敲除结合 MGL 受体阻断的多种受体功能缺失小鼠，通过免疫荧光染色及高分辨率共聚焦成像，发现 CLEC4F 受体是介导枯否细胞吞噬去唾液酸化血小板的主要分子受体（图 2），揭示了肝脏清除血小板的分子机制。

研究结果表明，ITP 的抗 GPIIb α 自身抗体可诱导血小板内唾液酸酶释放，导致去唾液酸化血小板在肝脏内非 Fc-Fc γ R 依赖的清除，这部分患者多为免疫抑制治疗无效或难治 / 复发性 ITP。因此预防血小板去唾液酸化或阻断去唾液酸化血小板的清除有望成为针对免疫抑制治疗无效或难治 / 复发性 ITP 患者的新型治疗方法，此外，许多细菌及病毒都含有唾液酸酶，血小板减少所致出血是这些病原体严重感染（如脓毒血症）最常见并致命的并发症。本研究揭示的机制会为重大感染性疾病的诊断与治疗提供新思路。

（皖南医学院第一附属医院 蒋艺枝 黄东平 编译）

◀上接第 1 版

本次共识主要更新包括；FluCy-ATG 方案中，剂量与给药时间调整；增加移植类型 HID；增加 BuFluPTCy 方案。

三、供者选择

异基因供者来源包括：同胞全相合供者（MSD）；单倍体供者（HID）；非血缘供者（URD）；脐血（CB）。

异基因供者选择策略的一般原则（图 1）：①一般情况下，MSD 为 allo-HSCT 的首选供者；②HID 可作为复发

高危白血病的首选供者；③在没有 MSD 的情况下，患者可接受 URD-HSCT，尤其对非恶性血液病患者。④脐血主要用于儿科患者。本次共识主要更新包括：复发高危白血病患者 HID 优于 MSD，高龄患者如果有年轻子女供者优先 HID。

单倍体供者选择流程（图 2）：单倍体供者选择更加强调移植前供者特异性 HLA 抗体（DSA）筛查的重要性，新共识强调“首选 DSA 阴性、年轻、男性供者”的优化选择

原则。

四、结论与展望

本共识回顾了近几年中国恶性血液疾病、贫血等行 allo-HSCT 治疗临床研究进展，同时具有很强的临床指导意义。在我国 HID-HSCT 占 allo-HSCT 60% 以上，稳居首位供者来源接近 10 年，始终引领全球 HID-HSCT 技术发展。因此本共识中对 HID-HSCT 的推荐较同期美国骨髓移植学会（ASTCT）、欧洲骨髓移植学会（EBMT）有更高优先级别。

此次共识更是在复发高危白血病、缺乏年轻供者的老年血液病患者中首推单倍体相合移植，打破了同胞相合移植占据首选供者半世纪的“金科玉律”，引领全球造血干细胞移植发展潮流。因决定移植治疗选择的情况复杂，部分共识推荐缺少前瞻、随机、对照研究来验证与支持。随着新型细胞免疫治疗的发展，细胞治疗与 HSCT 联合将为 HSCT 带来新的发展机遇。总之，本次共识涵盖了 HSCT 前沿进展，为优化 HSCT 治疗提供了循证基础。

朗格汉斯细胞组织细胞增生症 1 例

河北医科大学第二医院 任金海

专家简介



任金海 教授

主任医师，医学博士，博士研究生导师，河北医科大学内科学系血液学组组长。河北省医学会血液学分会主任委员，河北省医师协会血液医师分会候任主任委员，中国抗癌协会肿瘤血液病专委会常务委员，中国医师协会血液医师分会委员，中华医学会血液学分会红细胞疾病学组委员，北京癌症防治协会恶性血液病专委会副主任委员，北京癌症防治学会红细胞疾病专业委员会常务委员，河北省免疫学会常务理事，《医学参考报血液学专刊》常务编委。

BLOOD 中文版《血栓止血专刊》编委，日本长野赤十字病院访问学者。

一、病例介绍

患者，男，46岁，河北省张家口市人。

主诉：牙龈肿痛半年余，诊断为朗格汉斯细胞组织细胞增生症1个月，于2022-07-04入院。

现病史：患者半年前出现牙龈肿痛，伴牙龈处反复溃疡，未予重视。1个月前就诊于当地医院，行拔牙治疗，后疼痛改善不明显，创面不愈合，遂行活检，当地病理示：（左下颌）符合朗格汉斯细胞组织细胞增生症（LCH）。免疫组化：S-100（+），CD1a（+），CD68（散在+），CD3（部分+），CD20（部分+），Ki-67（+约30%）。就诊于我院口腔科门诊，取右侧牙龈组织，亦考虑LCH，为求进一步治疗入院。

既往史：既往尿崩症病史3年，目前口服醋酸去氨血管加压素100 mg，2次/d治疗，诉目前尿量正常。

个人史：吸烟史30余年，约20支/d，无饮酒嗜好。

入院查体：T 36.2℃，P 72次/分，R 18次/分，BP 116/89 mmHg。除右侧牙龈处可见2枚溃疡外无其他阳性体征。

实验室检查：血常规：白细胞数：7.54×10⁹/L，血红蛋白量：124 g/L，血小板计数：337×10⁹/L。生化：超敏C反应蛋白：27.0 mg/L，白蛋白：39.4 g/L，总胆汁酸：11.3 μmol/L，二氧化碳：19.6 mmol/L，阴离子间隙：16.6 mmol/L，无机磷酸盐：1.58 mmol/L，总胆固醇：5.59 mmol/L，三酰甘油：2.08 mmol/L，低密度脂蛋白胆固醇：3.63 mmol/L。

术前四项：抗乙型肝炎病毒表面抗体：>1 000.000 IU/L，抗乙型肝炎病毒e抗体：>4.500 COI，抗乙型肝炎病毒核心抗体：>8.000 COI。

乙肝DNA测定高敏定量：未见异常。

自身抗体：抗核抗体（IIF）：颗粒1：100。

尿常规：未见异常。

肺功能：（1）轻度小气道功能障碍，（2）轻度肺气肿，（3）气道总阻力增高，（4）中心气道阻力增高。DLC0cSB实/预为59.3%，DLC0cVA实/预为69%。

骨髓象：有核细胞增生活跃，可见粒系毒性颗粒。

骨髓活检：骨髓增生较低下，粒红巨三系可见，网状纤维染色MF-0级。

骨髓FCM：结合病史，未见CD68+CD1a+细胞。

（右下后牙舌侧牙龈组织）组织形态及免疫表型，考虑为朗格汉斯细胞组织细胞增生症。免疫组化：CD138（-），CD38（-），CKpan（-），Desmin（-），HMB-45（-），IgG（-），IgG4（-），Ki-67（15%+），Melan-A（-），MyoD1（-），Myogenin（-），S-100（+），Vimentin（+），κ（-），λ（-），ALK（-），CD1a（+），

CD30（-），CD43（-），CD68（部分+），EMA（-），LCA（-）。

组织病理二代基因测序（NGS）：BRAF pV600E阳性。可见ARID4B、KMT2D、POLG、ACTG1、LEF1、RELN突变。

影像学检查：

PET-CT：①下颌骨左侧部分牙齿缺如，下颌骨双侧骨质破坏伴高代谢，结合病理，符合朗格汉斯细胞组织细胞增生症。②双肺弥漫磨玻璃样高密度，伴稍高代谢，可疑朗格汉斯细胞组织细胞增生症累及。③双颈部及双锁骨多发淋巴结，伴高/稍高代谢；④右声带形态饱满伴高代谢；以上不排除朗格汉斯细胞组织细胞增生症累及，建议跟踪观察。动脉内后缘局部条形稍高代谢灶，建议必要时行增强CT或MR进一步检查。⑤双腮腺区、腭扁桃体及舌扁桃体区稍高/高代谢灶，建议跟踪观察，必要时结合专科检查。⑥纵隔、双肺门、双腋窝及双腹股沟区散在淋巴结，部分伴稍高代谢，考虑良性。⑦胸9椎体右侧部、腰5椎体右后部及右髂骨密度稍增高，其中胸9椎体右侧部代谢稍高，建议跟踪观察。⑧双筛窦及双上颌窦炎；双肺多发无代谢微小结节，考虑良性；右肾窦小结石；右侧第4肋走行欠自然（图1A）。

PET-CT：下颌骨左侧部分牙齿缺如，下颌骨双侧局部骨质破坏，呈软组织密度影，以左侧为著，显影剂浓聚不均匀增强，SUVmax介于18.4~23.1，浓聚程度较高处位于左侧（图1B）。

PET-CT：双颈部及双锁骨区见多发淋巴结影，大者位于左颈部Ⅱ区，大小约1.3 cm×0.9 cm，显影剂浓聚增强，SUVmax介于1.5~10.3，浓聚程度较高处位于右颈部Ⅱ区（图1C）。

PET-CT：双肺见弥漫分布磨玻璃样高密度影，显影剂浓聚稍增强，以双下肺为著，

SUVmax：2.9（图1D）。

腹部彩色超声：①肝脏大，符合脂肪肝声像图表现，②胆、胰、脾、双肾未见占位性病变。

MR头颈部：①垂体柄结节样增粗，垂体后叶T1高信号消失，结合临床病史，符合朗格汉斯细胞组织细胞增生症表现，建议增强扫描检查；②部分空蝶鞍；③考虑右侧颞骨乳突炎；右侧颞骨T2异常信号，建议结合颞骨CT检查；④考虑双侧筛窦、蝶窦及上颌窦炎症。

诊断：

朗格汉斯细胞组织细胞增生症（多系统伴危险器官损害）累及脏器：骨骼、淋巴结、肺、垂体

治疗：

嘱患者戒烟，并给予阿糖胞苷（Ara-C）（100 mg/m² d1-5）化疗。化疗后症状好转出院。

二、文献复习

朗格汉斯组织细胞增生症（Langerhans cell histiocytosis，LCH）是一种罕见的组织细胞疾病，可于任何年龄阶段发病，儿童期发病率高于成人。临床表现多样，可以从单一的骨破坏到多脏器受累，临床预后亦有很大的异质性，可以表现为自发性消退、反复发作，甚至迅速恶化导致死亡。

LCH的病因及发病机制尚未完全阐明，目前认为LCH是一种带有炎性疾病特征的髓系肿瘤性疾病。

LCH的临床表现差异较大，可于任何年龄发病，包括新生儿期和老年垂暮阶段，既可表现为单个部位或器官病变，也可表现为广泛的多系统病变。患者的临床表现主要取决于病变累及的部位以及范围。发病年龄越小，发生多脏器受累的概率越高，病情常较严重。多系统广泛受累的患者常为3岁以下儿童，而局灶性病变多见于年龄较大的患者。LCH患者病情进展的速度快慢

不等，部分患者从首发症状出现到最后确诊可间隔数年之久。如尿崩症是LCH最常见的内分泌异常，约50%的病例在诊断尿崩症1年内确诊LCH，2年内确诊的超过80%，也有在尿崩症诊断很多年后才确诊为LCH。

诊断需结合病史、临床表现、影像学及组织病理学检查进行综合判断。病理检查是确诊本病的关键。若临床和影像学高度怀疑LCH，但病变位于人体特殊部位，如垂体、齿状突、单个椎体等，病理活检的风险较高，为确诊而进行病理活检可能弊大于利，则需要临床密切观察随访至少6个月，及时重新评估进行活检的必要性并除外其他恶性肿瘤。2009年4月国际组织细胞协会发布了新版的LCH评估与治疗指南，将诊断分为以下3个级别（见表1）。

鉴别诊断：LCH较为少见，加之全身多个器官系统均可累及，临床表现多样，故容易发生漏诊及误诊。应根据受累脏器及其不同临床表现与不同系统疾病鉴别，同时LCH还必须从组织学上和免疫表型上与其他组织细胞和树突状细胞疾病、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症等疾病鉴别。

表1 LCH诊断的3个级别

A. 初诊
仅依据病理检查的光镜所见典型的LCH细胞
B. 诊断
在光镜检查的初诊基础上，以下4项中≥2项指标阳性
ATP酶阳性
CD31/S-100蛋白阳性
a-D-甘露糖酶阳性
花生凝集素受体阳性
C. 确诊
在光镜检查的初诊基础上，以下3项中≥1项指标阳性
朗格素（CD207阳性）
CD1a抗原阳性
电镜检查发现病变细胞内含有Birbeck颗粒

下转第8版▶

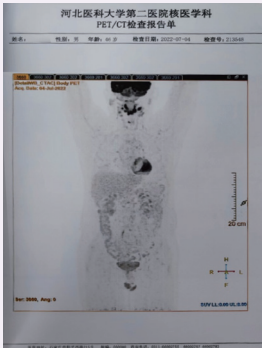


图1A

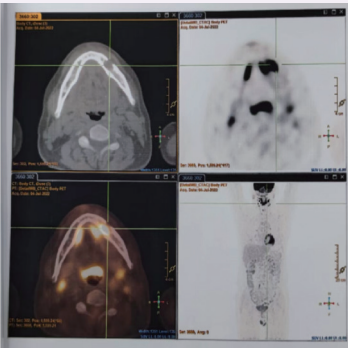


图1B

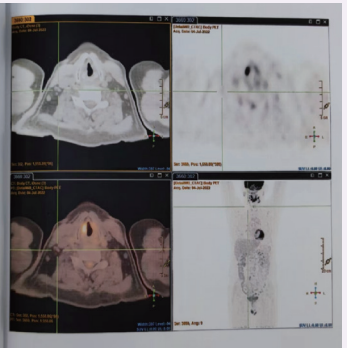


图1C

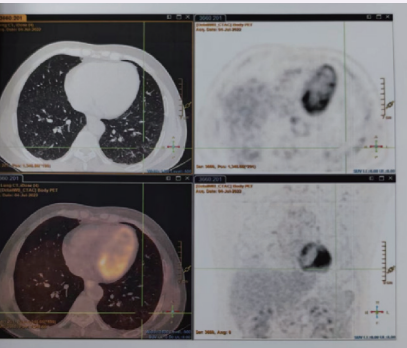


图1D

多发性骨髓瘤的髓外疾病

【据《Blood Cancer Journal》2021 年 9 月报道】题：多发性骨髓瘤髓外浆细胞疾病（美国明尼苏达州梅奥诊所血液科作者 Radhika Bansal）

当克隆性浆细胞生长在远离骨髓的解剖部位或生长在穿透皮质的骨破坏附近时，称髓外多发性骨髓瘤（EMD）。EMD 从治疗和生物学的角度来看仍然具有挑战性，其发病机制尚不完全清楚，通常与提示不良预后的高风险细胞遗传学有关。在新药物时代，EMD 的发病率上升，可能是更长 OS 的表现，但没有标准的治疗方法。患者受益于积极的基于化疗的治疗方法，但 OS 和预后仍然很差。放疗已用于姑息治疗。需要开展大规模的前瞻性临床试验来推动 EMD 治疗的发展。

一、分类

“髓外”一词可能会引起混淆，由于对分类缺乏共识，本研究提出了一种方便的方法来对其进行分类，以反映预后和治疗方法（表 1）。EMD 既可以在初诊时（原发性 EMD）出现，也可以在复发时（继发性 EMD）出现。

EMD 的症状通常与病变部位有关。

二、流行病学

EMM 的总发病率为 13%：诊断时为 7%，复发时为 6% ~ 20%，其中 85% 与骨相关，且患者的中位年龄高于骨无关 EMD 患者（71 岁，60.5 岁）。EMM 发病率从 2005 年的 6.5% 上升到 2014 年的 23.7%。EMM 从诊断到出现的中位时间为 19-23 个月。整体治疗方案试验的结果显示在伴有高危位 t（14；16）和 t（14；20）的患者中，出现髓外累及更为常见，且与较差的总生存期（OS）相关。

骨破坏和高钙血症患者发生 EMD 的风险更高。其他显著的危险因素包括治疗史（> 2 线治疗 ± 治疗时间 > 6 个月）和同种异体 SCT（auto-allo-SCT）。

三、发病机制与基础

骨髓瘤细胞与骨髓微环境的相互作用激活信号级联反应，介导骨髓瘤细胞对 BM 的趋化和黏附。通过将基质源性因子 1a（SDF 1-a）与 CXCR4 受体和黏附分子如 VLA-4、p-选择素、CD56 和 CD 44 结合，黏附作用增强。肿瘤扩散是由于（i）趋化因子受体和黏附分子的低表达，（ii）膜嵌入 CS81/CD 82 四分子交联体家族

表 1 EMD 的分类	
EMD 类型	释义
a. 无骨髓受累的孤立性浆细胞瘤（SP）	活检证实骨或软组织损伤，有克隆性浆细胞证据。骨髓没有克隆性 PCs，也没有额外的影像学异常，缺乏 CRAB 证据。
b. 孤立性浆细胞瘤伴微小骨髓受累	SP 伴 < 10% 克隆 BMPC
c. 骨相关 EMD 伴 MM（EMM）	软组织肿块生长在骨破坏相邻部位
d. 骨无关 EMD 伴 MM（EMM）	孤立性骨外浆细胞瘤与骨破坏不相邻
e. 器官浸润性 EMD	中枢神经系统骨髓瘤、弥漫性肝受累等
f. 浆细胞白血病（PCL）	传统上，MM 的这种侵袭性变体是通过循环 PC 来定义的 [> 20% 和（或）绝对计数 > 2 × 10 ⁹ /L]。然而，最近该标准已被更新，包括外周血涂片形态学检测到的 ≥ 5% 循环 PCs 或绝对计数 ≥ 0.5 × 10 ⁹ /L。在多参数流式细胞仪上确定循环 PCs 的相应界值为 200 个循环 PCs/μL。

成员的低表达和肿瘤启动子肝素酶的过表达，（iii）肿瘤微环境中各种生长因子和缺氧条件导致 CXCR4 表达上调，并获得 CXCR4 调控的 EM 表型。PCAT-1/Wnt β-catenin 信号轴也可能与 MM 细胞的生长、OS 和迁移有关。据报道，头颈部和肝脏是诊断时最常见的累及部位，复发时胸腔积液常见。我们推测，EMM 克隆具有特定的趋向性或归巢性，使它们更容易被运送到这些部位。

最近的研究结果表明，长链非编码 RNA 如 MALAT1 和 MEG-3，在转录、转录后和表观遗传水平调控基因表达，并参与肿瘤的发生、远处转移和耐药。EMD 中位于 11 号染色体上的 MALAT1，与髓内 MM 细胞相比，在 EMD MM 细胞中明显高表达。研究发现，初始治疗后 MALAT1 下降幅度较大的患者无进展生存期（PFS）持续时间明显延长，而治疗后 MALAT1 变化较小的患者早期进展的风险明显更高。研究表明，EMDs 的增殖指数较高，p27 表达较低，CCND-1 和 p53 双阳性。BCI-2、BCI-xI 强阳性，CD56 表达下调，CD44 表达上调。免疫表型不仅有助于识别细胞，而且有助于建立正确的诊断。骨髓瘤的遗传学异常通常通过荧光原位杂交（FISH）鉴定，在 MM 中有重要的预后价值。然而，EMD 的细胞遗传学特征在文献中没有明确的定义。少数研究报道 EMD 患者与 t（4；14）、t（14；16）、gain（1q21）和 del（17p）等高危细胞遗传学相关。研究还发现 del（17p13）和 del（13q14）是 EMD 进展的标志，del（13）是 EMD 复发的危险因素。（1q）扩增与预后不良相关。器官累及（47%）的患者比 EMM 患者更易合并高危细胞遗传学。

四、临床评估

除了常规的骨髓瘤检查，EMD 还需要肿瘤活检 / 细针穿刺进行免疫组化，并进行骨髓

活检评估浆细胞形态和总浆细胞浸润的程度。应用包括 MRI 和 PET/CT 在内的敏感成像技术，多达 30% 的 MM 患者在整个病程中可发现 EMD。

五、治疗

EMM

1. 放疗（RT）：除 SP 外，放疗在 EMM 的治疗尚无共识。
2. 诱导化疗：随着新药物时代 EMD 发病率的上升，我们推测与新药物导致耐药、内在的侵袭性和独立于骨髓的克隆相关，但没有临床证据支持以上的说法。在新发的 EMD 患者中，使用新型药物（沙利度胺、来那度胺和硼替左米为主的方案）的完全缓解率（CR）优于传统化疗。在复发 / 难治的 EMD 患者中，淋巴瘤样多药组合的化疗方案如 PACE（顺铂、多柔比星、环磷酰胺和依托泊苷）、Dexa-BEAM 和 hyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松）后进行 ASCT 已取得成功。新一代的 IMiDs 如泊马度胺在复发时也有效。卡非佐米也有效，但与骨相关的 EMD 相比，卡非佐米在骨无关的 EMD 中的疗效较差。我们在选择方案时还应该考虑到前期的治疗线数和复发时的反应持续时间。

中枢神经系统（CNS）髓外包块最常发生于颅顶、颅底、鼻窦或鼻窦旁的骨破坏，而原发性硬脑膜累及则很少见，硬脑膜受累的 OS（25 个月）是软脑膜受累 OS（6 个月）的 3 倍。对于 CNS EMD 的治疗，包括化疗和鞘内注射，以及全身治疗，可穿透血-脑屏障（BBB）的新型药物表现出一定的疗效。IMiDs 比 PI 更可能穿透 BBB，由于病例数较少，还需要更多的前瞻性数据来制定理想的治疗策略。

使用达雷妥尤治疗 EMD 的数据较少。一项最新的研究汇总分析（GEN501 第 2 部分和 SIRIUS）评估了达雷妥尤在接受过多线治疗患者中的作

用，报告了 EM 患者亚群的总缓解率（ORR）为 16.7%（95%CI 3.6 ~ 41.4），在有效 / 微小缓解 / 疾病稳定的 OS 均有改善。也有一些达雷妥尤治疗 EMD 有效的病例报告。

采用细胞疗法（嵌合抗原受体 T 细胞）的创新方法近期在有限数量的 EMD 复发患者中显示出良好的效果。在一项关于 BCMA CAR-T 细胞治疗的 meta 分析中，输注时存在 EM 疾病状态与较低的缓解率无关，缓解率与总体人群的缓解率分别为 78% 和 82%。尽管伴有 EM 疾病，抗 BCMA CAR-T 治疗的高应答率证明了在即将到来的 CAR-T 研究中需要更集中的亚组分析。

3. 干细胞移植：对诱导治疗有反应的患者，首选的下一步治疗是移植。然而，ASCT 对 EMD 患者的获益似乎更有限。西班牙 PETHEMA 组观察到应用大剂量马法兰处理后进行 ASCT 的 EMD 患者中位 OS 显著缩短（46.7 个月 vs NR），但 2 年 PFS 无显著差异。

单次 ASCT 后的不良预后可归因于近 40% 的 EMM 患者存在高危的细胞遗传学。ASCT 后，单发与多发 EMD 以及器官受累也可影响预后。与单次 ASCT 相比，前期串联移植已被证明可以克服这些患者较差的预后。评估串联移植的研究表明，包括单次 ASCT 后未能实现 VGPR 的患者、国际分期系统（ISS）II / III 期患者和高危细胞遗传学患者等高危亚群可能是串联移植的最大受益人群。然而，一项 EBMT 注册研究报道了 EMD 患者一线串联和单次 ASCT 的 3 年 PFS 和 OS 相似。

4. 移植后复发：诊断时或病程中有 EMD 的 MM 患者在 HDT 后复发 EMD 的风险较高。骨无关 MM 和骨相关 MM 的复发率大致相似。不同部位，如骨、腹部、胸部均有报告在复发时受到累及。虽然其机制尚不清楚，但移植时病情

恶化可能会增加 EMM 的风险。Gagelman 等报道了新诊断多发性骨髓瘤合并 EMD 患者在单次 ASCT 后的累积复发率为 54%，双次 ASCT 后为 47%，自体-异体移植后为 30%。尽管异基因造血干细胞移植与长期无病总生存相关，但与较高的移植相关病死率相关。减低剂量预处理的 auto-allo-SCT 有更高的 EM 复发率（45% ~ 55%）。

德国的一项研究将自体异基因造血干细胞移植作为一线治疗或用在复发时作为升级治疗。

本研究报道了在 1/3 的队列中，有 49% 的 EMD 患者复发。EMD 组的 OS 明显低于髓内复发。异基因造血干细胞移植利用了无肿瘤细胞移植以及针对残余恶性浆细胞的移植抗骨髓瘤（GVM）效应。此外，供者淋巴细胞输注作为一种额外的干预已经显示出显著的疗效，明确地表明 GVM 效应的增强。因此，在需要挽救治疗的患者中，应考虑将 allo-RIC 作为移植后附加治疗策略的方法，以利用 GVM 效应。

六、预后

髓外受累是 MM 预后不良的标志之一，病死率高，平均 OS 时间为 36 个月。导致无进展生存和总生存恶化的因素：（1）EMD，（2）复发时的 EMD，（3）MM 伴有骨无关 EMD，（4）多器官受累，（5）中枢神经系统受累，（6）无 ASCT，（7）SCT 后未达到完全缓解，（8）β₂ 微球蛋白 > 5mmol/L，（9）ISS II 和 III（10）急性 GVHD。在多因素分析中，Shin 等人还报告了血小板计数可预测不良 PFS，ASCT 后骨髓浆细胞百分比可作为不良 OS 的预测因素。

七、未来展望

EMD 代表了 MM 中一类定义不明确疾病的临床表现。亟待就定义 EMD 的标准达成共识。由于缺乏大规模的前瞻性研究，EMD 的发病率很大程度上被低估。应制定新的指南，为 EMD 的治疗和随访提供依据，包括使用放疗、化疗和手术，考虑类别、位置和肿瘤大小。需要大规模的、随机的、长期随访的多中心研究来评估现有治疗方案的有效性和安全性。新的药物如单克隆抗体、免疫疗法和 BCL-2 抑制剂也值得探讨。

（青岛市市立医院 钟玉萍 编译）

“血”浓于水，进无止境

【据《新华日报》2022年7月27日报道】题：苏州大学附属第一医院血液科主任吴德沛——“血”浓于水，进无止境

苏州市姑苏区十全街747号，中国血液学博物馆所在地。这里有一面“笑脸屏幕”，存储着几百位血液疾病患者的视频和照片，其中江苏女孩陈霞格外醒目，她是21年前由台湾同胞捐赠骨髓，在苏州大学附属第一医院血液科移植成功，受到两岸三地关注的白血病患者。这次移植的带头人，正是苏州大学附属第一医院血液科主任吴德沛教授。今天就让我们走近这位名医大家。

一、懵懂入行，为攻克难题他孜孜不倦

吴德沛教授生于江苏沛县，是汉高祖刘邦的家乡，素有“汉汤沐邑，明先世家”“千古龙飞地”“一代帝王乡”之称。人们都说“不为良相便为良医”在这个文化底蕴丰厚的地方，又诞生了医学大家——吴德沛教授。1977年，他以优异的成绩考入全国著名医学学府——苏州医学院，1982年以优异的成绩毕业并留到苏医附一院血液内科，他一边认真工作，吃苦耐劳，一边继续攻读硕士、博士。因为表现突出，成绩优秀，于1992年被医院派往法国南特大学附属医院血液科进修。白天他仔细记录观察法国医生的临床规范、用药方法，晚上废寝忘食地听磁带，恶补语言。在进修的20个月里，吴德沛教授几乎没离开过医院，记录了厚厚的工作笔记，包括甲氨蝶呤等药物的标准使用流程及各种血液病的规范化管理模式。

带回经验、复制经验还不够，还要优化经验、出标准、出指南。回国后他不断优化移植的关键环节，突破多个技术难关。2001年吴德沛教授带领苏州大学附属第一医院血液

科成功实施了江苏省首例非血缘异体移植，来自台湾的骨髓成功拯救了江苏姑娘陈霞的生命。这次异体移植的成功，像一个序章，迅速拉开了江苏省造血干细胞移植技术蓬勃发展的“大幕”。在吴德沛的带领下，享誉国内外的苏州骨髓移植中心建成，并开创了骨髓精准移植的“苏州模式”。

二、矢志奋斗，开创骨髓移植“苏州模式”

“就像苏州这座城市的‘精巧’一样，造血干细胞移植的精髓就在于‘精准’。”吴德沛教授带领团队努力奋斗20余年，于2016年、2019年两次荣获国家科技进步奖二等奖，相关成果向全国推广，大大提高了恶性血液病的诊断效率和治疗效果，临床上挽救了无数血液病患者的生命。欧洲骨髓移植登记处曾经做过一项研究显示，吴德沛团队的造血干细胞移植患者长期生存率已经达到71%，高出欧洲10个百分点。“这显然不是我一个人的努力，是无数血液学前辈栉风沐雨、砥砺前行结果。王振义院士带领陈竺院士、陈赛娟院士、陈国强院士等奠定了诱导分化理论的临床基础；‘亚洲骨髓移植第一人’陆道培院士创新骨髓移植模式；阮长耿院士提升了我国出凝血疾病国际影响力……”吴德沛教授指着中国血液博物馆悬挂的院士大家的照片动情回忆。

近年来，吴德沛带领团队充分利用新技术、新药物，开展了大量探索与实践，使“苏州模式”不断优化。团队在造血干细胞移植前率先将去甲基化药物用于高危、复发难治患者的预处理，提高了该类患者的疗效；在国内较早地开展CAR-T桥接造血干细胞移植疗法，使很多复发难治患者明显降低了复发率，提高了长期生存率。还在著名的“半相和”

移植技术的“北京方案”基础上创新双重移植方案，显著改善了患者无病生存和总生存期。

吴德沛教授同时带领团队与高校、科研机构以及苏州工业园区生物医药产业对接合作，搭建系列产学研平台，推动国家中心网络协同创新发展。2019年至2021年新承担国家级课题111项，其中国家重点研发计划1项（2019），国际（地区）合作与交流项目1项（2021）。2019年医院正式获批成为国家血液系统疾病临床医学研究中心，这也是我国首次在血液病领域设立国家临床医学研究中心，吴德沛教授团队还在江苏省内牵头建立血液病专科联盟，纳入各级医疗机构83家，形成了包括区域大型三级甲等医院、地市级中心医院及县级医院三级体系，覆盖了基层、边远地区及“一带一路”沿线地区的综合性血液病临床研究网络。

2021年国家血液系统疾病临床医学研究中心与医渡云公司合作，搭建了单中心的血液病大数据平台，基本涵盖了所有血液系统疾病病种，并制定了造血干细胞移植标准数据集。吴德沛教授介绍：“后续我们拟进一步开展面向多中心的大数据平台建设项目，构建全国性的血液病大数据平台，为实现全国血液病大数据的整合与应用作出贡献。”

三、家国情怀，为健康中国做出更大贡献

吴德沛教授带领团队恪守职业道德、加强人文关怀，不断为患者提供更加优质高效的健康服务。在学科建设、人才培养、临床、教学、科研、精细化管理等核心业务高质量发展中作出了卓越贡献。为了普及血液病规范化诊断和治疗，吴德沛教授重视并带动了基层血液病的科普和发展，带领其团队专门制作的专科医学教学



| 吴德沛 教授 |

主任医师，博士研究生导师，获国务院特殊津贴专家。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。

主要社会任职

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，《中华血液学杂志》总编辑和SCI期刊《J Hematol Oncol》杂志副主编。

临床研究方向：血液肿瘤、造血干细胞移植与细胞治疗

主要成绩

以通讯作者发表SCI收录论文185篇，主编首部血液内科住院医师培训教材，参编《内科学》统编教材6部，主编专著16部，主持编写中国诊疗指南和共识14部。获国家科技进步二等奖2项，获第十八届吴杨医药奖、2020年何梁何利科技进步奖以及圣安东尼-EBMT成就奖。

视频已经在血液慕课平台正式上线，后台用户认证注册1845名，课程点击次数超12000次。苏州大学附属第一医院血液科作为全国著名的血液病医院，已经形成了血栓与止血、恶性血液肿瘤和造血干细胞移植三大特色发展方向，每年造血干细胞移植超过1000例。远眺未来，科室的发展路线图在吴德沛心中有个“明白账”。2024年将有33个新净化室投入使用，300张床位也将在新院区“开张”，含有数据库、标本库的科研楼也要落成。

吴德沛教授的理想是建立

“世界领先、亚洲第一”的血液病医院，他非常重视学科发展和人才培养，对年轻人寄予厚望：“不忘初心，牢记使命，立足岗位，奋发有为，聚焦医疗事业发展面临的新格局。要树立奋斗精神，以饱满的工作热情，高度的社会责任感，厚植爱国情怀、奋斗情怀、拼搏情怀，在新时代卫生健康事业发展中砥砺前行，实现血液学科不断向前发展，为健康中国做出新的贡献。”

（新华日报·交汇点记者 张琳

蒋明睿 见习记者 杨易臻

整理编辑 宋永平）

◀上接第6版

治疗：首先对LCH患者进行危险度分组，即将患者分为单系统LCH、无危险器官受累多系统LCH、伴危险器官受累多系统LCH3组。结合病变定位和危险度分组采取个体化的分级治疗措施，并根据患者的治疗反应调整治疗方案；治疗期间积极控制和预防感染，坚持长期规律随访。截至目前，尚未开展成人LCH的前瞻性临床试验研究，故系统治疗也常采用长春碱联合泼尼松的标准儿科方案，但很多成人患者对相应剂量的化疗毒性无法耐受。Allen等多灶性骨损害或危险器官受累成人LCH患者阿糖胞苷每剂100mg/m²，每月连用5天，连用12个月；对存在CNS受累或存在CNS受累风险、进展性神经退行性变的患者，给予每剂阿糖胞苷150mg/m²，每月连用5天，连用12个月进行治疗。结果显示应用阿糖胞苷或克拉屈滨可能是一种更佳的治疗方法的选择。成人LCH不宜进行拔牙或切除下颌骨手术。全身化疗可以使骨损害减轻，受累的牙齿和下颌骨能够再生。沙利度胺和口

服甲氨蝶呤治疗成人皮肤病变者非常有效。成人肺LCH目前无特效治疗，患者须戒烟。若疾病仍持续存在或进展可以先使用糖皮质激素进行治疗，无效者可应用阿糖胞苷或克拉屈滨进行化疗，晚期患者可能需要肺移植。*BRAF V600E*基因突变及MAPK信号途径激活在LCH发病中起重要作用，*BRAF*抑制剂如vemurafenib（威罗菲尼）或dabrafenib（达布非尼），以及*BRAF*/*MEK*抑制剂如cobimetinib（考比替尼）或trametinib（曲美替尼）均是针对性靶向治疗的备选药物。目前已有报道vemurafenib（威罗菲尼）对难治性LCH成年患者有效，但应用的时机和使用方法仍需进一步探讨。

目前，LCH研究数据显示，接受12个月系统化疗的患者总生存率为84%，单系统局灶性病変患者预后良好，生存率几乎达100%。但LCH容易复发，初次治愈后可以反复2~4次，5年内复发的概率为46%，大部分发生在最初2年内。因此，在治疗后需要对患者进行密切随访观察。