

重型再生障碍性贫血的临床诊治进展

闫宇辰 李振宇

摘要 再生障碍性贫血是临床上一种常见的血液系统疾病,而重型再生障碍性贫血(以下简称重型再障)病情危重,对患者的危害性极大。起病急、进展迅速是重型再障的特征,感染发热以及出血是重型再障患者的主要临床表现形式。重型再障是一种骨髓衰竭性疾病,在临床主要通过免疫抑制剂来进行治疗,将并发风险降低。本文主要针对重型再生障碍性贫血的临床诊治策略等展开综述,为今后更好地治疗重型再障提供参考依据。

关键词 重型再生障碍性贫血 免疫抑制治疗 进展

中图分类号 R556

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.005

再生障碍性贫血是由多种病因造成的一种骨髓造血功能衰竭性疾病,外周血全血细胞计数减少、骨髓低增生免疫介导是其临床特点。而重型再生障碍性贫血(以下简称重型再障)患者的病情更加凶险,危害性更大,血小板计数极度减少和中性粒细胞计数极度缺乏是其主要特点,随时发生可危及生命的严重出血,感染疾病风险极高,为此需要及时诊治病症^[1]。因缺少白细胞抗原(HLA)相合的同胞供者、年龄在40岁以上或者同时患有其他躯体异常病症者不适合接受造血干细胞移植治疗,大部分重型再障患者应用免疫抑制方案治疗。抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白同环孢素联合应用是治疗重型再生障碍性贫血患者的有效方案之一,也是临床上常用的免疫抑制治疗方案。

随着临床研究的逐渐深入,发现马抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞应用于重型再生障碍性贫血患者治疗,有效率在70%左右,患者的5年生存率约为85%,但是随访过程中发现,疾病复发率较高(约40%),而且采用这种方案治疗的患者有部分最后发展为克隆性疾病^[2,3]。目前,还有许多其他的药物应用于重型再生障碍性贫血的临床治疗,例如,血小板生成素类似物艾曲波帕治疗重型再生障碍性贫血具有较理想的临床效果,阿伦单抗应用于部分重型再生障碍性贫血患者治疗中效果理想。本研究针对重型再生障碍性贫血在临床上的诊治进展进行综述。

一、抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞制剂的疗效

抗胸腺细胞球蛋白制剂刺激T淋巴细胞后可以产生抑制效应,但这种效应对于不同动物来说是存在明显差异的,因此应用于重型再生障碍性贫血临床治疗中所获有效率各不相同^[4]。在重型再生障碍性贫血临床治疗中,马抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞制剂所获有效率约为60%,兔抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞制剂应用于该病症治疗中,成人患者有效率约为70%,儿童患者有效率仅约为10%。在直接对照试验过程中,兔抗胸腺细胞球蛋白对于急性肾移植排斥反应具有良好的抑制和逆转作用,因此兔抗胸腺细胞球蛋白常应用于接受过马抗胸腺细胞球蛋白治疗但是无效或者疾病复发的重型再生障碍性贫血患者中,且可获得理想的治疗效果;与马抗胸腺细胞球蛋白的治疗比较,兔抗胸腺细胞球蛋白不仅具有极强的体外细胞毒性,促使正常体细胞发育为调节性T细胞,而且还可以有效降低体内淋巴细胞^[5]。

对于马抗胸腺细胞球蛋白和兔抗胸腺细胞球蛋白的临床治疗效果,许多临床研究者进行了一系列比较,认为在重型再生障碍性贫血的治疗方面,兔抗胸腺细胞球蛋白和马抗胸腺细胞球蛋白疗效相似,都具有较好的临床效果^[6]。国外亦有研究表明,两种药物与一线治疗中的总有效率比较,差异无统计学意义^[7]。然而美国国立卫生研究院将两种药物于疾病治疗中所获疗效进行比对,发现马抗胸腺细胞球蛋白的治疗半年有效率(68%)高于兔抗胸腺细胞球蛋白的有效率(37%),未接受造血干细胞移植治疗患者的3年总生存率分别为76%和96%,后续接受造血干细胞移植治疗患者的3年总生存率为70%和94%,均为马抗胸腺细胞球蛋白更占据优势。

基金项目:江苏省医学重点人才项目(ZDRCA2016052)

作者单位:221004 徐州医科大学第一临床医学院(闫宇辰);
221006 徐州医科大学附属医院(李振宇)

通信作者:李振宇,电子邮箱:yhc139521587872021@163.com

进口兔、马抗胸腺细胞球蛋白的费用极为昂贵,为减轻疾病治疗所致经济压力,近年来,国产猪抗淋巴细胞免疫球蛋白联合环孢素常用于治疗重型再生障碍性贫血患者,这种方案不仅可获得理想的临床疗效,且药物一个疗程的治疗费用仅为进口兔、马抗胸腺细胞球蛋白的1/2甚至1/3^[8,9]。但是国产猪抗淋巴细胞球蛋白应用于重型再生障碍性贫血治疗还处于起步阶段,关于这方面的临床研究报道较少^[10]。陈思言等^[11]研究表明,接受国产猪抗淋巴细胞免疫球蛋白治疗患者的总有效率(62.79%)显著低于接受国产猪抗淋巴细胞免疫球蛋白联合环孢素治疗的患者(83.72%)。结合以上研究,在临床上,抗胸腺细胞球蛋白和环孢素联合治疗方案效果更明显,目前仍然是重型再生障碍性贫血治疗的较好方案,而关于马抗胸腺细胞球蛋白、兔抗胸腺细胞球蛋白治疗方案所获疗效之间的差别、猪抗淋巴细胞免疫球蛋白的确切临床疗效仍有待于在今后临床中进一步研究。

二、处于探索阶段的免疫抑制治疗方案

1. 阿伦珠单抗治疗:阿伦珠单抗作为一种人源性抗CD52单抗可以特异性识别CD52抗原,而且阿伦珠单抗在与靶细胞特异性结合后对靶细胞有理想的杀伤作用,药物主要依靠补体依赖性细胞溶解以及抗体依赖性细胞毒性等途径发挥作用。目前临床中已有研究者在重型再生障碍性贫血临床治疗中应用阿伦珠单抗治疗^[12,13]。阿伦珠单抗新型免疫抑制剂,单独应用或者同环孢素联合应用于重型再生障碍性贫血治疗中均可获得较为可观的疗效,药物使用便捷,经济实惠且不良反应少,可作为无法接受抗人胸腺细胞球蛋白或者无白细胞抗原相合同胞供患者的重要选择之一^[14,15]。但是仍未有大样本量的临床研究对于该药物的治疗效果加以证实,因此目前临床将阿伦珠单抗作为治疗疾病的二线方案。

2. 环磷酰胺治疗:环磷酰胺是一种常用的免疫抑制剂,它既能抑制淋巴细胞的增殖,还能杀伤细胞毒性T淋巴细胞分化所需的辅助细胞^[16,17]。为此近年来临床中有较多研究者尝试在重型再生障碍性贫血临床治疗中应用环磷酰胺,但是研究结果存在较大的差异。王书春等^[18]研究表明,接受减低剂量环磷酰胺联合环孢菌素A治疗的观察组患者中,基本治愈30例,缓解14例,无效4例,基本治愈率和缓解率分别为62.50%和29.17%,均显著优于环孢菌素A治疗的对照组。

环磷酰胺应用于儿童和成年人患者中均可获得

一定疗效,但是药物使用过程中极可能诱发系列不良反应。关于环磷酰胺用于治疗重型再生障碍性贫血这一临床问题,目前专家尚未达成共识。临床相关研究表明,环磷酰胺应用剂量过大可延长粒缺时间,提升严重感染发生风险以及患者的病死率,因此针对抗人胸腺细胞球蛋白和环孢素联合治疗失败患者不推荐使用环磷酰胺治疗。

3. 其他免疫制剂治疗:其他免疫制剂包含他克莫司以及雷帕霉素等,这些药物具有更强的免疫抑制活性,患者的依从性较好,无明显严重的不良反应。雷帕霉素可通过胞内靶蛋白信号的转导途径发挥作用,对mTOR/S6通路发挥抑制作用,常用于复发性再生障碍性贫血患者的治疗。而他克莫司不仅可有效抑制细胞毒性T细胞亚群的增殖,而且对重型再生障碍性贫血患者机体当中白介素-2具有很强的抑制作用,可以减低疾病对患者骨髓损伤的程度。

但是目前临床当中他克莫司以及雷帕霉素等药物治疗重型再生障碍性贫血的相关研究较少,因此该类药物的临床应用价值仍需展开深入研究。

三、促进造血治疗

1. 受体激动剂血小板生成素治疗:受体激动剂血小板生成素(TPO)是一种造血生长因子,TPO结合受体MPL对血小板的生成和释放均有促进作用,目前在临床上应用,具有较好的治疗效果^[19,20]。药物于骨髓衰竭综合征治疗中亦可获得理想的疗效,但近年来临床研究发现,MPL于造血干细胞、髓系细胞、红系祖细胞中存在,提示为TPO治疗可作为重型再生障碍性贫血患者的治疗方案之一。重组TPO为第一代TPO,同内源性TPO同源,因药物同内源性TPO可产生交叉反应,而这种反应可能影响血小板的生成^[21]。艾曲波帕(eltrombopag)是第2代血小板生长因子,属于小分子血小板生成素激动剂。艾曲波帕不仅可以使交叉抗原反应发生风险降低,同时对TPO有激活作用,而这种激活作用可以明显提高临床治疗效果^[22,23]。

2. 雄激素治疗:达那唑、司坦唑醇以及羟甲烯龙等均为目前临床中极为常用的雄激素药物,常用再生障碍性贫血患者的促造血治疗,对骨髓红系造血具有刺激作用^[24]。临床研究表明,为先天性骨髓衰竭性疾病(存在端粒缺陷者)患者使用雄激素治疗可以获得理想的疗效,但是该药物可损伤患者的肝肾功能,且可导致患者出现男性化表现^[25]。雄激素药物属于重型再生障碍性贫血患者常用的辅助治疗药物,于女

性患者中可获得理想的疗效。

四、展望

目前临床中重型再生障碍性贫血的治疗已发展至较高的平台期,如何提高患者的临床治疗效果为临床研究者的重点研究课题之一。随着临床对于重型再生障碍性贫血发病机制、概念性问题等研究的深入以及治疗方案逐渐丰富和完善,疾病的临床疗效将获得进一步提升。

参考文献

- 1 陈苗, 吴亚妹, 周道斌, 等. 强化免疫抑制治疗和单倍体移植治疗年轻重型再生障碍性贫血的比较[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(6): 759-764
- 2 李建平, 彭广新, 叶蕾, 等. 难治/复发重型再生障碍性贫血 23 例二次免疫抑制治疗临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 661-665
- 3 Drexler B, Passweg J. Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia[J]. Ther Adv Hematol, 2021, 3(12), doi: 10.1177/2040620721998126. eCollection 2021
- 4 张素平, 万鼎铭, 刘玉峰, 等. 单倍体造血干细胞移植与强化免疫抑制治疗儿童重型再生障碍性贫血的临床观察[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(15): 1161-1165
- 5 ElGohary G, El Fakih R, De Latour R, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT)[J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55(10): 1906-1917
- 6 张露露, 陈婉淑, 韩冰. 重组人血小板生成素对非重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗疗效的影响[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 637-642
- 7 Jain R, Trehan A, Bansal D, et al. Aplastic anemia in children: how good is immunosuppressive therapy? [J]. Pediat Hematol Oncol, 2019, 36(4): 211-221
- 8 Wang J, Shen P, Wu XR, et al. Risk factors associated with poor response to immunosuppressive therapy in acquired aplastic anemia: a Meta-analysis of retrospective studies[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(4): 3104-3112
- 9 Duarte Rodrigues BC, Freire PJG, Campos BPES. Severe aplastic anemia developed after thymectomy: a case report and literature review [J]. Case Rep Hematol, 2020, 2020(1): 7819321
- 10 Savage SA, Viard M, O'hUigin C, et al. Genome-wide association study identifies hla-dpb1 as a significant risk factor for severe aplastic anemia[J]. Am J Human Genet, 2020, 106(2): 264-271
- 11 陈思言, 杨丽华, 董事, 等. 国产抗人 T 细胞猪免疫球蛋白联合环孢素治疗再生障碍性贫血的临床疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(66): 18-20
- 12 Lu Q, Zhang HQ, Xiao NA, et al. Treatment of severe aplastic anemia with porcine anti-human lymphocyte globulin[J]. Curr Pharmaceut Design, 2020, 26(22): 2661-2667
- 13 Liu BN, Shao YY, Liang XW, et al. CTLA-4 and HLA-DQ are key molecules in the regulation of mDC-mediated cellular immunity by Tregs in severe aplastic anemia[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(10): e23443
- 14 Van Antwerp E, Koenig ZA, McCarthy R, et al. Modern medical miracle: matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplant after aplastic anemia[J]. Cureus, 2021, 13(2): e13050
- 15 Zhu CY, Lian Y, Wang CC, et al. Single-cell transcriptomics dissects hematopoietic cell destruction and T-cell engagement in aplastic anemia[J]. Blood, 2021, 138(1): 23-33
- 16 毛晓蕾, 李群, 王莹, 等. 氟达拉滨联合减量环磷酰胺及抗胸腺细胞球蛋白预处理方案异基因造血干细胞移植治疗 27 例重型再生障碍性贫血患者的临床分析[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(5): 314-318
- 17 Rosa M, Gajek K, Salamonowicz-Bodzioch M, et al. Successful bone marrow recovery after an immunoablative regimen with autologous cord blood transplant in a child with idiopathic severe aplastic anemia: a case report[J]. Transplant Proce, 2020, 52(2): 653-656
- 18 王书春, 竺晓凡, 邹尧, 等. 减低剂量环磷酰胺联合环孢素 A 治疗重型再生障碍性贫血患儿的疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(1): 225-229
- 19 褚保凤, 底建辉, 方强, 等. 血清中 MRE11、TPO、Th17Treg、IL-17、VEGF 在儿童再生障碍性贫血免疫发病的诊断价值及治疗意义[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(10): 1693-1697
- 20 Tremblay G, Said Q, Roy AN, et al. Budget impact of eltrombopag as first-line treatment for severe aplastic anemia in the United States [J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2019, 11: 673-681
- 21 Yu H, Liu H, Zhao Y, et al. Upregulated expression of leukocyte immunoglobulin-like receptor A3 in patients with severe aplastic anemia[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(4): 346
- 22 袁长威, 熊媛媛, 张青兰, 等. 标准免疫抑制治疗联合重组人血小板生成素及艾曲泊帕治疗重型再生障碍性贫血 2 例报告及文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(7): 503-507
- 23 杨洁茹, 王化泉, 邵宗鸿. 艾曲泊帕治疗再生障碍性贫血作用机制的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(32): 2557-2560
- 24 Zhang P, Yang ZH, Li J, et al. Trichosporon asahii ankle cavity effusion infection in a patient with severe aplastic anemia[J]. Asian Pac J Trop Med, 2020, 13(6): 278-280
- 25 刘晨曦, 宋琳, 张莉, 等. 环孢素 A 联合雄激素治疗输血依赖非重型再生障碍性贫血预后因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(3): 234-238

(收稿日期: 2021-10-30)

(修回日期: 2021-11-20)