

医学参考报

血液病学专刊

Hematology

第二期 NO.02

执行主编简介



李军民 主任医师

现任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。社会兼职：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。

导读

CEBPA 突变急性髓系白血病预后再分层与治疗的研究进展

2版

非共价 BTK 抑制剂的耐药机制

3版

多发性骨髓瘤中免疫治疗新靶点 -SEMA4A

4版

阿基仑赛二线治疗有望成为早期复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤的治疗新选择

5版

特发性多中心 Castleman 病 (TAFRO 型) 1 例

6版

在守护生命的新起点 踔厉奋发

8版

2021 年欧洲白血病感染会议 (ECIL 9) 对血液系统恶性肿瘤或造血细胞移植患者的 COVID-19 管理建议

上海交通大学附属瑞金医院 李军民综述整理

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2、新冠病毒) 是一种新型病毒，从 2019 年开始在全球传播，导致 COVID-19 大流行。

一、流行病学

由于获得性免疫缺陷和免疫抑制治疗，血液病患者发生严重和危及生命的感染的风险增加。目前的数据表明，淋巴增殖性疾病，特别是非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 和多发性骨髓瘤 (MM) 与更高的 SARS-CoV-2 感染风险特别相关。

而对异基因造血干细胞移植 (HSCT) 的患者，感染新冠病毒的高危因素是：年龄较大；较高的免疫缺陷评分指数组（基于中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞 $< 0.2 \times 10^9/L$ 、年龄 ≥ 40 岁、清髓性预处理方案、GVHD、使用类固醇激素和 HSCT < 30 天），和较差的体能状态。

二、临床表现

SARS-CoV-2 感染的定义是检测到口腔和呼吸液中的病毒基因组或抗原，或无论是否有症状体内发现特异性血清抗体。SARS-CoV-2 感染的影像学表现为（多）局灶性或弥漫性单侧或双侧磨玻璃影，伴或不伴有肺实变。

血液病患者中 COVID-19 最常见的症状是发热，其次是咳嗽、呼吸困难和疲劳。也可能出现非典型症状，如腹泻、呕吐、食欲减退和精神错乱。

Long-COVID（或急性 COVID-19 后综合征）定义为从急性期开始后 4 周内症状持续存在和（或）延迟，或远期并发症。主要症状是疲劳、呼吸困难、咳嗽、胸痛、睡眠障碍和生活质量下降。

三、预防

在血液病患者中预防 SARS-CoV-2/COVID-19 的基础是针对

气溶胶、飞沫和接触传播。推荐适用于一般人群的严格感染控制措施：手部卫生、身体距离、口罩和通风房间。此外，确诊为 SARS-CoV-2/COVID-19 的血液病患者应安置在单人房，避免使用正压室，以防止传播。

在患有活动性癌症，合并无症状 SARS-CoV-2 感染的患者，不建议推迟化疗，但在决定时必须权衡个体风险和收益，还必须考虑潜在血液病的类型、化疗的类型或给予的生物制剂、治疗强度和治疗的预期毒性。另一方面，不应停用 JAK2 抑制剂和 TKI/BTKi 等非化疗靶向药物，即使在 COVID-19 患者中也是如此。

在 SARS-CoV-2 感染及 COVID-19 感染后持续阳性的情况下，建议推迟 HSCT 或嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (CAR-T) 等细胞治疗。

四、诊断

诊断 SARS-CoV-2 感染的金标准是通过核酸检测来检测病毒 RNA，例如 RT-PCR，具有高灵敏度和特异性，缺点可能就是会引起患者不适并且需要经过培训的人员来操作。

SARS-CoV-2 抗体产生时间为 RT-PCR 阳性后 10 天，较轻 COVID-19 或无症状感染的情况下更长，因此血清抗体滴度对于诊断没有帮助。如果检测结果为阴性，应重复检测，并还应考虑 SARS-CoV-2 变体，或流感病毒、呼吸道合胞病毒、偏肺病毒、副流感病毒、人类冠状病毒引起的或其他社区获得性呼吸道病毒感染的可能。

五、疫苗

1. 慢性淋巴组织增生性疾病 (CLP)

CLP 患者的抗体反应较低，尤其是慢性淋巴细胞白血病患者。反应较差相关的主要因素

包括：年龄超过 70 岁、免疫球蛋白水平下降、淋巴细胞减少、过去 6 ~ 12 个月内使用抗 CD20 抗体及过去 2 个月内使用过 BTKi。大多数研究发现，未治疗的患者对疫苗的反应更好，其次是停止治疗和完全缓解的患者，最差的是接受治疗的患者。

当用抗 CD20 抗体治疗时，患者的主要问题是对疫苗的反应性低。这些患者可以从其他保护方法中受益，例如使用抗刺激蛋白单克隆抗体进行的被动体液保护。

2. 慢性骨髓增殖性肿瘤 (CPMN)

CPMN 患者通常与相同年龄范围的健康个体中产生强烈的疫苗反应接近，但抗体滴度可能会降低。引起反应降低或无反应相关的因素包括：正在进行的化疗、年龄、男性，但这不是 CMN 患者特有的。虽然针对 BCR-ABL 的酪氨酸激酶抑制剂似乎不影响这些队列的疫苗反应率，但 JAK 抑制剂芦可替尼与对疫苗的反应减少或缺失相关。

3. 急性白血病

尽管数据非常有限（两项研究共涉及 66 例患者），但急性白血病患者的疫苗反应率似乎在 80% ~ 91% 范围内，接近于相同年龄范围的健康个体，但抗体可能降低滴度。可能对缓解率产生负面影响的因素包括：正在进行的化疗（特别是使用 venetoclax）及年龄、男性和乳酸脱氢酶 (LDH)，同样这些因素也不一定是急性白血病患者特有的。

4. 异基因 HSCT 和 CAR-T 细胞治疗接受者

导致反应不佳的不同风险因素，最常见的是，患者在 HSCT 后较早接种疫苗，淋巴细胞计数或 IgG 水平较低，活动性移植抗宿主病 (GVHD) 和

正在进行或最近停止免疫抑制。

异基因 HSCT 患者中，包括需要免疫抑制剂治疗的慢性 GVHD 患者及先前血清学反应较差的患者，有报道在第 2 剂疫苗后诱导了强大的多功能记忆 T 细胞及血清学免疫反应，这表明重复疫苗可以提高疫苗反应性。HSCT 或 CAR-T 细胞治疗之前接受 COVID-19 疫苗的患者，疫苗的免疫记忆作用很可能会消失，无论患者或供体 HSCT 前的疫苗接种史如何，HSCT 后的患者都应被视为“从未接种过疫苗”，建议他们重新接种疫苗。

六、治疗

SARS-CoV-2 感染的治疗是基于对病毒的初始控制，和（或）随后在需要的患者中，对过度炎症反应的控制。

与普通人群中病毒期在 5 ~ 10 天相比，免疫功能低下的患者有病毒期延长的风险，一些血液病患者病毒转阴可以持续数月。由于血液疾病及其治疗，可能导致炎症期推迟、功能失调、减弱或消失。此外，血液病患者中发展成导致呼吸衰竭和死亡的高炎症期的比例是不一定的，它取决于当前患者免疫缺陷及免疫抑制的状态。

七、病毒期治疗

1. 抗病毒药物

多项随机试验评估了瑞德西韦，对 SARS-CoV-2 病毒有明显抑制作用，可降低死亡率。在重点关注恢复时间的研究中，80 例癌症患者使用瑞德西韦治疗确实可以加快恢复速度。并且对于低流量氧气需求的患者和症状出现时间不足 10 天的患者，这种益处最为明显。

考虑到与一般人群相比，抗病毒治疗对免疫功能低下者的受益可能更大，同时考虑到疗效数据和总体良好的安全性

下转第 4 版 ▶

CEBPA 突变急性髓系白血病预后再分层与治疗的研究进展

【据《Frontiers in Oncology》2022年2月报道】题：急性髓系白血病伴 CEBPA 突变：目前进展和未来的发展方向（中国吉林大学第一医院血液科作者 Long Su 等）

CEBP α 编码基因 CEBPA 突变是急性髓系白血病（AML）常见基因突变之一，发生率为 7% ~ 15%，包括家系型与散发型两类，因此，初诊患者需行体细胞检查排除胚系突变。研究显示亚洲人群 AML 患者 CEBPA 突变发生率可能高于西方国家。CEBPA 突变可分为单突变（CEBPAsm）与双突变（CEBPA^{dm}），既往研究示仅 CEBPA^{dm} 患者预后良好，而 CEBPAsm 无明显预后意义。因此，在 2016 版 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类中将 AML 伴 CEBPA^{dm} 列为一个独立的疾病实体。近年来，随着二代基因测序技术的应用、临床前及临床研究的持续深入，CEBPA 突变 AML 的再分层与治疗取得一定进展。

一、CEBPA 突变 AML 突变位点研究进展

越来越多研究证据显示单突变与双突变似乎不能完全反映 CEBPA 突变 AML 的生物学行为。德国一项研究回顾性分析了 240 例 CEBPA 突变 AML 患者，其中 131 例为 CEBPA^{dm}，109 例为 CEBPAsm，后者进一步分为氨基端转录激活区突变（CEBPA^{smTAD}）与羧基端碱性亮氨酸拉链区突变（CEBPA^{smZIP}）。结果发现与 CEBPA^{smTAD} 突变患者相比，CEBPA^{dm} 患者与 CEBPA^{smZIP} 患者具有相似的临床特征与基因突变谱，如发病时年龄较小、初诊高白细胞，GATA2 突变发生率高，而 NPM1 突变发生率低。预后分析显示 CEBPA^{dm} 患者与 CEBPA^{smZIP} 患者总生存（OS）（中位时间：103 个月与 63 个月对 13 个月）与无事件生存（EFS）（中位时间：20.7 个月与 17.1 个月对 5.7 个月）均明显优于 CEBPA^{smTAD} 患者。进一步研究发现仅 bZIP 区非移码突变患者具有独特的临床特征与良好预后。另外一项来自日本的研究共纳入 162 例 CEBPA 突变 AML 患者（103 例为 CEBPA^{dm}，59 例为 CEBPAsm）。结果发现：bZIP 突变患者具有更高的完全缓解率（90.2% 对 64.2%）、更长的 OS（中位时间为未达到对 945 天），而累积复发率更低（中位时间为 612 天对未达到）。此后，bZIP 突变的良好预后意义在儿童 AML 患者中同样得到验证。因此，随着新的研究证据的涌现，CEBPA 突变 AML 的分类体系可能会发生改变。

二、CEBPA^{dm} AML 预后再分层研究进展

尽管 CEBPA^{dm} AML 为一组化疗敏感性疾病群体，初诊患者缓解率高达 90%，复发患者再缓解率约为 80%。然而，患者缓解后采用化疗巩固，其累积复发率高达 30% ~ 50%，提示此类患者仍为一组异质性疾病群体，探索其再分层是近年的研究热点之一。

合并基因突变与治疗微小残留病（MRD）是 AML 预后再分层的重要指标。CEBPA^{dm} 患者常见基因突变为 GATA2、WT1、TET2 与 CSF3R。Fasan 等报道 GATA2 突变为 CEBPA^{dm} 患者的预后良好指标之一，但上述研究结论在后续研究中均未观察到。我国台湾大学研究团队报道 WT1 突变与 CEBPA^{dm} AML 患者的不良 OS 与 RFS 均显著相关。然而，其他研究仅发现 WT1 突变增加患者复发风险，对 OS 无显著影响。虽然有研究报道 TET2 突变患者预后不良，但中国人群数据尚未观察到相似结论。本研究前期研究发现 CSF3R 突变为 CEBPA^{dm} AML 患者 RFS 与 OS 的不良预后因素之一。此外，有研究采用合并基因功能分类对 CEBPA^{dm} AML 患者进行再分层，如合并酪氨酸激酶信号通路基因突变、合并染色质修饰/黏蛋白复合体/剪切体基因突变等预后不良。综上，合并基因突变对 CEBPA^{dm} 患者再分层有一定的影响，但尚存争议，可能在一定程度受患者群体、治疗方案等影响。

采用多参数流式监测巩固治疗过程中 MRD 状态，结果发现 MRD 阳性患者具有更高的复发风

险与更差的 3 年 RFS（45.0% 对阴性患者的 63.3%）。有研究根据巩固治疗过程中 MRD 水平将 CEBPA^{dm} AML 患者分为高危组与低危组，前者为 2 疗程巩固治疗后 MRD 仍为阳性或 MRD 由阴性转为阳性，后者为 MRD 持续阴性。结果显示 MRD 危险分组为患者长期预后的独立影响因素之一。2022 年 3 月发表的中国多中心回顾性临床研究再一次证实：治疗后 MRD 危险分组与患者长期预后密切相关。本研究前期研究发现 2 疗程化疗后 MRD 阳性为患者不良预后指标之一。

三、CEBPA^{dm} AML 新的预后模型研究进展

2021 年我国学者发表两项研究采用线列图建立 CEBPA^{dm} AML 患者新的预后模型。根据年龄、初诊白细胞数、是否合并 DNMT3A 与 CSF3R 基因突变及诱导治疗后是否获得完全缓解，可将患者分为不同危险分组。在正常核型患者中，根据初诊是否高白细胞、是否合并 CSF3R、KMT2A 与 DNA 甲基化相关基因突变，将患者分为低危组（白细胞不高且无上述基因突变）与高危组[高白细胞或（和）至少上述一个基因突变]。我中心尚未发表研究采用治疗前 CSF3R 突变与 2 疗程化疗后 MRD 水平建立新的预后分层体系，可将患者分为明显不同的预后分组。因此，根据新的预后模型可能更加精准地判断患者预后。

四、CEBPA^{dm} AML 的治疗研究进展

2022 年 5 月我国最新单中心研究结果显示初诊 CEBPA^{dm} AML 患者诱导治疗采用阿糖胞苷剂量调整的 HAD 方案可显著改善患者预后，3 年 RFS 与 OS 分别为 84.7% 与 92.8%，明显高于标准剂量组的 22.7% 与 56.4%，提示增加诱导化疗强度有助于改善预后。Schlenk 等比较了化疗、auto-HSCT 与 allo-HSCT 治疗 CEBPA^{dm} AML 的疗效。化疗组患者复发风险显著高于 auto-HSCT 与 allo-HSCT，但移植并未使患者 OS 明显获益，且 auto-HSCT 与 allo-HSCT 疗效相当。患者复发后再行 allo-HSCT 预后仍然良好，3 年 OS 为 46%。亦有研究提示 CEBPA^{dm} AML 患者采用化疗预后优于 allo-HSCT。然而，在线列图构建的预后模型中，高危组患者可从 allo-HSCT 中明显获益。因此，基于 CEBPA^{dm} AML 再分层及目前的治疗手段，本研究提出了 CEBPA 突变 AML 的治疗流程图（图 1）。

五、CEBPA 突变 AML 临床前研究进展

Liss 等发现 CEBPA^{dm} 患者具有独特的基因表达异常，组蛋白去乙酰化酶抑制剂可逆转上述异常，促进白血病细胞向正常粒细胞分化。CEBPA^{dm} 患者 CSF3R 突变发生率高，白血病细胞对 JAK 抑制剂敏感性较高，提示 JAK 抑制剂可能对某些 CEBPA^{dm} AML 患者具有治疗价值。抑制 JAK 信号通路联合赖氨酸特异性去甲基化酶 1（LSD1）抑制剂可显著抑制 CSF3R/CEBPA 突变白血病细胞的体内增殖。CEBPA 突变可导致 CEBP α p42 表达下调，进而抑制 NK 细胞活化型受体 NKG2D 的表达，导致白血病细胞逃逸 NK 细胞的杀伤；LSD1 抑制剂可通过诱导 CEBPA 表达，促进白血病细胞被 NK 细胞杀伤。由于 MLL 组蛋白甲基转移酶复合物与 CEBP α p30 的相互作用在 CEBPA 突变 AML 的发病机制中发挥十分重要的作用，抑制 MLL 复合物可显著破坏 CEBPA 突变 AML 细胞的增殖、促进其向正常髓系细胞分化。因此，临床前研究的深入可能揭示 CEBPA 突变 AML 新的治疗靶点。

综上，CEBPA 突变位点的研究进展可能对患者预后判断提供新的参考。合并基因突变与治疗 MRD 状态可建立患者新的预后模型，指导缓解后治疗方案的选择。临床前研究的深入可能揭示患者潜在治疗靶点，为开发新的药物提供参考。整合临床前与临床研究进展有助于优化 CEBPA^{dm} AML 的临床管理，进而改善患者的整体预后。

（吉林大学第一医院血液科高素君编译）

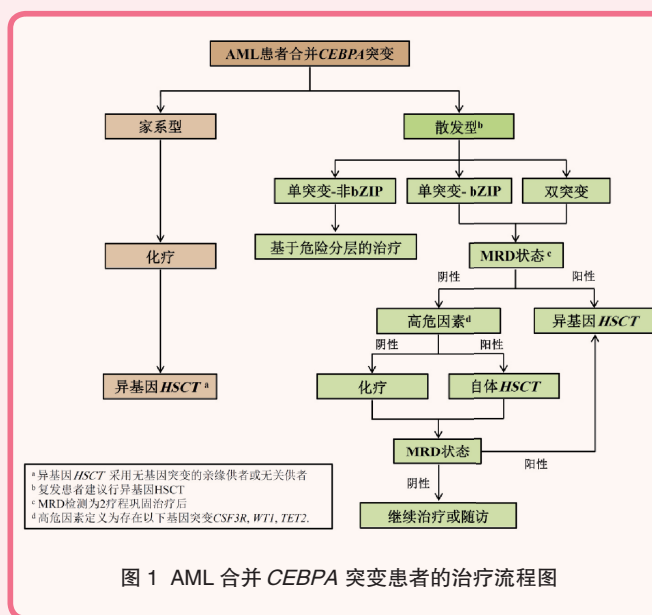


图 1 AML 合并 CEBPA 突变患者的治疗流程图

医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周赞 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

非共价 BTK 抑制剂的耐药机制

【据《The New England Journal of Medicine》2022年2月报道】题:非共价布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂的耐药机制(美国迈阿密西尔维斯特综合癌症中心 作者 Justin Taylor 等)

布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)是血液肿瘤和免疫疾病治疗中前景广阔的靶点。针对该靶点开发的BTK抑制剂,通过阻断B细胞受体诱导BTK及其下游信号通路的活化,从而使B细胞生长受抑和诱导细胞死亡。共价(不可逆)BTK抑制剂改变了多种B细胞肿瘤的治疗,尤其是慢性淋巴细胞白血病(CLL)。然而,多种机制可导致耐药的产生,包括BTK在残基C481(共价BTK抑制剂的结合位点)的获得性突变。非共价(可逆)BTK抑制剂克服了这一机制和其他原因的耐药,但目前针对非共价BTK抑制剂的耐药机制尚不清楚。

美国迈阿密西尔维斯特综合癌症中心 Justin Taylor 团队对接受非共价 BTK 抑制剂 pirtobrutinib 治疗的 CLL 患者初始治疗前的标本和治疗后疾病再进展时的标本进行了基因组分析、单细胞测序、CITE-seq、结构建模、BTK 结合检测、细胞检测,以及结合生物信息学,以研究对非共价 BTK 抑制剂产生耐药的突变。共评估了 55 名在 BRUIN1-2 期临床研究中接受 pirtobrutinib 治疗的患者,其中有 9 例复发/难

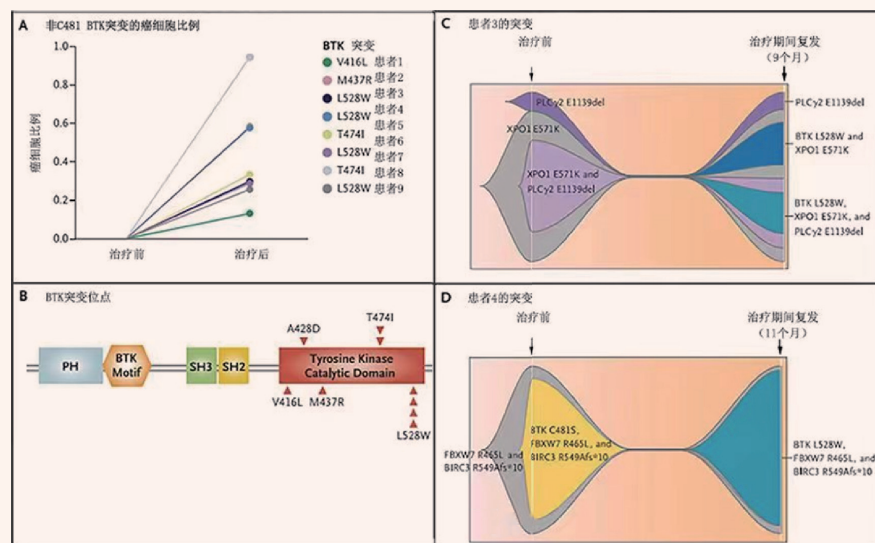


图1 非共价 BTK 抑制剂获得性耐药的慢性淋巴细胞白血病患者 BTK 突变

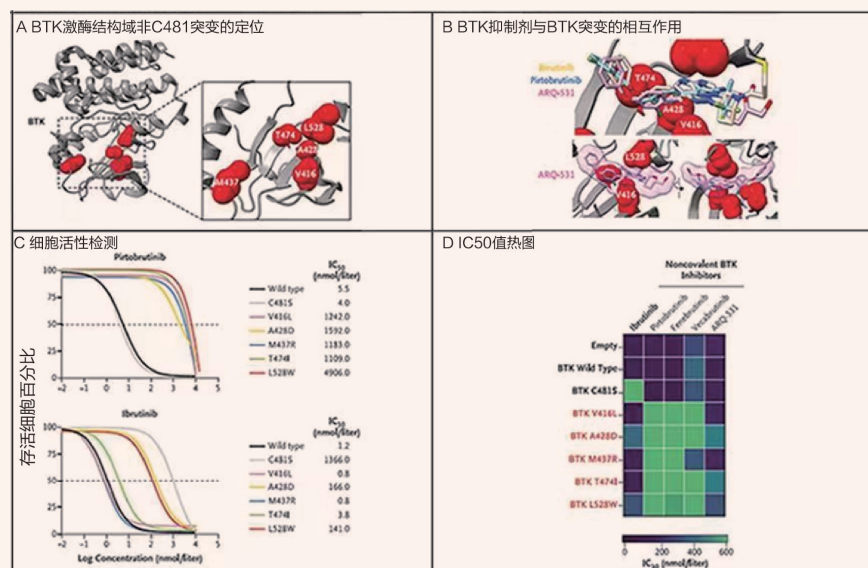


图2 非 C481 残基的 BTK 突变导致对 BTK 抑制剂的耐药性

治的 CLL 患者对 pirtobrutinib 的治疗产生耐药。研究发现 BTK 新突变体(V416L、A428D、M437R、T474I 和 L528W)集中在 BTK 的激酶结构域中,这些突变导致对非共价 BTK 抑制剂和某些共价 BTK 抑制剂产生耐药。在所有 9 例患者中均发现 BTK 或磷脂酶 C γ 2(PLC γ 2)(一种信号分子和 BTK 下游底物)的突变。即使继续使用非共价 BTK 抑制剂治疗,BCR 信号传导通路仍持续激活(图1,图2)。

该项研究结果表明,对非共价 BTK 抑制剂的耐药是通过靶向 BTK 突变和下游 PLC γ 2 突变产生的,这些突变使 BTK 抑制得以逃逸。非共价 BTK 抑制剂的开发,为先前接受共价 BTK 抑制剂治疗的 CLL 和其他 B 细胞肿瘤患者提供了一个有前景的治疗方案,该项研究为复发早期且先前接受过共价 BTK 抑制剂治疗的患者对 BTK 抑制剂耐药的机制提出了新的见解,但需要扩大样本,并纳入早期未接受共价 BTK 抑制剂和复发晚期患者的数据分析,以确定这些基因突变的频率和它们对治疗选择的影响。该项研究有助于更好地理解非共价 BTK 抑制剂耐药的新机制,并为将来制定有效克服 BTK 抑制剂耐药的治疗策略提供实验依据和理论基础。

(青岛大学附属医院 李营 王伟 编译)

TCR $\alpha\beta$ 和 TCR $\gamma\delta$ T-大颗粒淋巴细胞白血病的基因组景貌

【据《Blood》2022年5月报道】题:TCR $\alpha\beta$ 和 TCR $\gamma\delta$ T-大颗粒淋巴细胞白血病的基因组景貌(美国弗吉尼亚大学医学院生物化学与分子遗传学系、血液学/肿瘤学系 作者 Cheon 等)

大颗粒淋巴细胞(LGL)白血病包括一组罕见的淋巴组织增生性疾病,大多数 T-LGL 细胞表达 T 细胞受体 $\alpha\beta$ (以下简称 T-LGL),少数表达 TCR $\gamma\delta$ (以下简称 GD-LGL)。其分子生物学全景尚未完全确定。

来自美国弗吉尼亚大学医学院生物化学与分子遗传学系、血液学/肿瘤学系的 Cheon 等在迄今为止最大的 LGL 白血病队列中进行了配对的全体外显子组和转录组测序。该队列包括 105 例患者(93 例 T-LGL 和 12 例 GD-LGL),发现了 76 种重现性突变(至少 3 例患者中观察到),其中两种亚型都存在 *STAT3*、*KMT2D*、*PIK3R1*、*TTN*、*EYS* 和 *SULF1* 突变。他们使用无偏驱动分析方法从上述 76 个基因中推测 15 个驱动基因,分别是 *ARHGAP25*、*ABCC9*、*PCDHA11*、*SULF1*、*SLC6A15*、*DDX59*、*DNMT3A*、*FAS*、*KDM6A*、*KMT2D*、*PIK3R1*、*STAT3*、*STAT5B*、*TET2* 和 *TNFAIP3*。*STAT3* 是所有 LGL 亚型中突变频率最高的基因,105 例患者中有 53 例(50.5%)有非沉默突变,包括新突变(图 1a)。其他还检测到 *PIK3R1* 和 *FAS* 的热点突变,表观遗传修饰酶如 *KMT2D* 和 *TET2* 的截断突变。

此外 *STAT3* 突变与染色质和表观遗传修饰基因的突变同时发生(图 1b),尤其是 *KMT2D* 和 *SETD1B*。在 11 例 *KMT2D* 突变患者中的 10 例中观察到 *STAT3* 突变。6 个 *SETD1B* 突变样品中的 3 个也显示出与 *STAT3* 共存于同一克隆中。5 例具有 *TET2* 突变的样本全都和 *STAT3* 突变共存。

作者进一步对 *STAT3* 突变的功能和相关临床特征进行分析。51 例(48.6%)患者中 *STAT3* 非沉默突变位于 SH2 结构域。此外还观察到 DNA 结合域中的单个突变和卷曲螺旋域中先前未报告的突变(Q160P、D170Y 和 L287F),后者显示出明显增强的功能活性。最常见的 Y640F 突变与较低的中性粒细胞绝对计数值相关,而 N647I 突变与较低的血红蛋白值相关(图 1c)。

STAT3 突变患者还表现出与 5-甲基胞嘧啶自发脱氨基增加相关的突变负荷增加和突变特征富集。最后,通过 RNA-seq、RT-qPCR 和 western blot 进行基因表达分析,揭

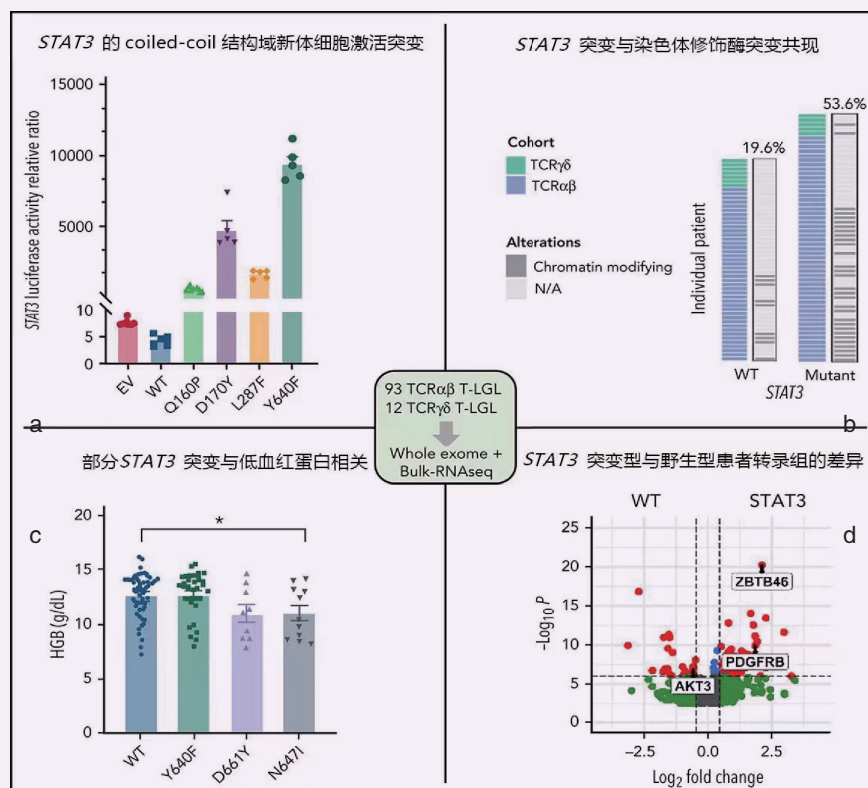


图1 大颗粒淋巴细胞白血病中 STAT3 的突变特征

示了 *STAT3* 突变患者的干扰素- γ 信号通路富集和 PI3K-Akt 信号通路减弱(图 1d)。

该项研究发现了 LGL 白血病发病机制的新驱动突变。揭示了 *STAT3* 在突变负荷和特征、转录组方面的独特差异和临床关联。这些发现也显示出了这种罕见疾病的临床和分子异质性。

(青岛大学附属医院 苏湛 王伟 编译)

多发性骨髓瘤中免疫治疗新靶点—SEMA4A

【据《Blood》2022年4月报道】题：非靶向细胞表面蛋白质组学将SEMA4A鉴定为多发性骨髓瘤的免疫治疗新靶点（英国剑桥大学血液学中心 作者 Georgina S. F. Anderson 等）

免疫疗法已应用到在多发性骨髓瘤治疗中，包括靶向CD38的达雷妥单抗、靶向SLAMF7的埃罗妥珠单抗、靶向BCMA的贝罗妥单抗和嵌合抗原T细胞。这些免疫治疗可以明显改善治疗效果，但都不是治愈性的。最终，由于肿瘤细胞表面抗原丢失或机体内可溶性配体的干扰导致免疫抑制剂治疗活性丧失。

来自英国剑桥大学血液学中心的Anderson教授研究团队，收集了10种多发性骨髓瘤细胞系及8例多发性骨髓瘤患者样本，以前所未有的覆盖率对多发性骨髓瘤细胞的表面蛋白质组进行定量。作者设计了新的评分算法对细胞表面蛋白的治疗潜力进行排名，评分系统包含该蛋白在骨髓瘤细胞表面的高表达水平、正常健康组织中低表达水平，以及蛋白在细胞外结构域大小。通过评分排序，Anderson等人发现了一种新的免疫治疗靶点—SEMA4A（semaphorin-4A）（图1）。

作者利用商品化的SEMA4A单克隆抗体5E3检测SEMA4A的表达水平。结果显示，SEMA4A在所有骨髓瘤细胞系和原代骨髓瘤样品上均高表达，且其表达水平高于SLAMF7或BCMA，但低于CD38。然而，SEMA4A在造血系统以外的组织均

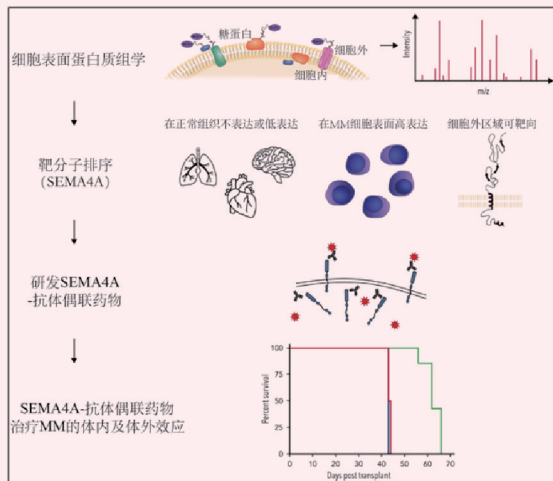


图1 靶向细胞表面SEMA4A治疗MM

呈现极低表达。

细胞表面靶点的表达下调或丢失是免疫治疗耐药产生的潜在机制。Anderson等人评估了在骨髓瘤细胞中下调SEMA4A的效应。结果显示，敲除SEMA4A导致骨髓瘤细胞发生早期凋亡和死亡。这意味着，基于肿瘤细胞自我保护机制，SEMA4A作为免疫治疗靶点时，其抗原丢失的可能性较小。

细胞免疫和体液免疫反应在骨髓瘤患者中经常呈现受损状态。不依赖功能性免疫系统的抗体-药物偶联物（ADC）提供了一种有吸引力的治疗方式。Anderson首先研究SEMA4A抗体与骨髓瘤细胞结合时是否可以内化，这是ADC发挥作用的先决条件。作者发现，SEMA4AZ抗体可以被骨髓瘤细胞内化并运输到溶酶体区。同时，骨髓瘤患者血清中可溶性SEMA4A的绝对水平较低，极不可能竞争性抑制SEMA4A-ADC的治疗活性。该团队研制了两种ADC药物

（5E3-emtansine、5E3-vedotin），可以在体外和体内水平发挥强效抗骨髓瘤效应（图1）。

在这项研究中，Anderson等人提出了一种全新的、公正的评估细胞表面蛋白作为免疫治疗靶点可行性的方法，这对于发现新的CAR-T细胞靶标、研发新的骨髓瘤治疗药物具有重要提示意义。本文已经证实，SEMA4A可以作为抗体-药物偶联物的免疫治疗靶点，后续还可以进一步研究其作为CAR-T细胞靶点的治疗效应。

（上海交通大学医学院附属瑞金医院 刘佳 阎骅 编译）

决定浆母细胞和浆细胞命运的关键分子—PIM2

【据《Blood》2022年4月报道】题：PIM2在浆母细胞生成和浆细胞存活中起关键作用，为骨髓瘤治疗提供了新的选择（法国雷恩布列塔尼血液中心 作者 Marion Haas 等）

在B细胞发育分化为浆细胞的过程中，细胞形态、细胞内基因组表观修饰，以及细胞寿命发生重大改变。该发育过程处于复杂的精密调控中，同时也容易受到致癌因素影响，导致肿瘤发生。探索参与B细胞发育分化过程的特定分子，有助于理解B细胞恶性肿瘤的发生机制。

法国雷恩布列塔尼血液中心的Marion Haas等人，利用细胞表面分子定义不同的B细胞分化群体，分别为初始B细胞、活化B细胞、前浆母细胞和浆母细胞。通过比较RNA-seq分析，发现PIM2（Proviral Integrations of Moloney virus 2）在前浆母细胞和浆母细胞表达水平升高。

本研究进一步探索PIM2对浆母细胞生成和浆细胞存活的影响。研究结果显示，在初始B细胞开始分化时，PIM2基因即发生甲基化修饰，其启动子和增强子区域的染色质呈开放状态，但转录抑制因子BACH2限制PIM2的表达。随着B细胞分化进入到前浆母细胞阶段，BACH2表达逐渐下降，PIM2表达抑制被解除，同时白介素-10刺激STAT3信号传导，促进PIM2表达（图1）。

Haas等人分别利用PIM2的“剪接转换反义寡核苷酸”或PIM激酶抑制剂评估PIM2在原代B细胞中的生物学效应。研究显示，PIM2是B细胞分化为浆母细

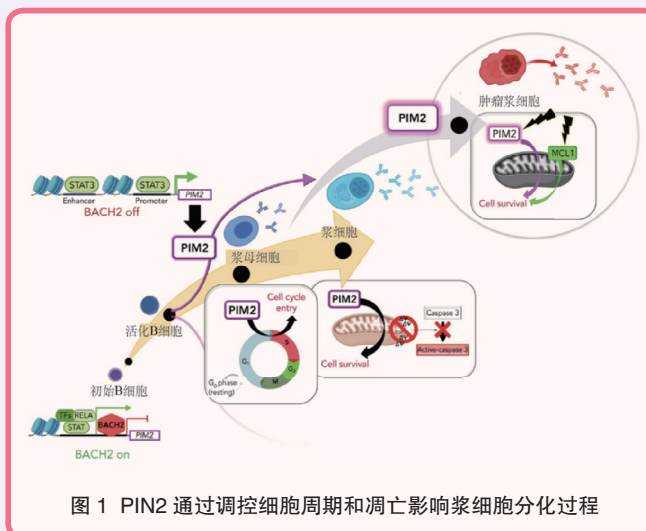


图1 PIM2通过调控细胞周期和凋亡影响浆细胞分化过程

胞所必需的蛋白。PIM2促进浆母细胞中G1/S细胞周期过渡，促进细胞增殖。PIM2对p27^{Kip1}进行磷酸化修饰，诱导p27^{Kip1}经蛋白酶体途径降解。同时，PIM2磷酸化底物CDC25A，稳定CDC25A蛋白表达。p27^{Kip1}蛋白表达下降、CDC25A表达增加，两者协同促进浆母细胞G1/S期过渡。PIM2还参与维持浆母细胞存活。PIM2对促凋亡蛋白BAD进行磷酸化修饰，磷酸化的BAD被14-3-3固定于细胞质中，无法诱导线粒体极化，从而抑制细胞凋亡。此外，PIM2与HSP90b、p21^{Cip1}形成蛋白质复合物，该复合物将p21^{Cip1}定位在细胞质中。p21^{Cip1}结合细胞质内的procaspase3，阻断caspase3凋亡信号激活。

在B细胞分化的终末阶段浆细胞中，仍然需要PIM2来抑制caspase3激活，维持浆细胞存活。在恶性浆细胞中，PIM2呈现异常高表达。骨髓瘤细胞高

度依赖PIM2，骨髓瘤的严重程度与PIM2表达水平相关。耐药是骨髓瘤治疗中最大挑战。已有文献报道提示，MCL1通过BAX和BAK维持浆细胞存活，BAD拮抗MCL1活性，作者假设同时靶向PIM2和MCL1可能对线粒体去极化具有协同作用。实验结果显示，低剂量的PIM抑制剂显著提高了抗MCL1药物的疗效，两者联合可以逆转U266细胞对MCL1抑制剂和PIM抑制剂的原发性耐药（图1）。

该研究揭示了PIM2在浆母细胞分化及浆细胞存活中的重要作用，为骨髓瘤治疗提供新的治疗靶点及协同治疗方案。

（上海交通大学医学院附属瑞金医院 刘佳 阎骅 编译）

◀上接第1版

数据，推测血液病患者可能受益于瑞德西韦治疗。

2. β干扰素

在COVID-19患者中使用IFN的合理性依赖于其强大的抗病毒和免疫调节功能。早期给药可能对其效果至关重要。在一项II期临床试验中显示，成人在吸入6MIU的IFN beta-1a治疗后恢复率较高，不过全身静脉给药对于治疗SARS-CoV-2感染并未见到益处。

3. 抗刺突蛋白单克隆抗体

几种抗刺突蛋白单克隆抗体，比如巴尼韦单抗/埃特司韦单抗等等，已被证明可以用于降低普通人群中轻中度COVID-19患者进展成严重COVID-19或死亡的比例，但有患严重COVID-19的风险。未能产生针对病毒的强烈体液反应的血液病患者可能从抗刺突蛋白抗体中获益更多。

4. 恢复期血浆

据报道，使用恢复期血浆（CVP）在单臂试验中是有益的，尤其是在感染早期

使用且具有高滴度中和抗体更是如此。然而，RCT和META分析并未证实恢复期血浆的应用有较高的康复率或生存率。在免疫功能低下患者的观察性研究和病例中，报告了CVP在临床恢复和30天死亡率方面的显著益处。基于这些数据，以及CVP治疗的安全性，如果没有可用的抗刺突蛋白抗体，高滴度CVP可能对血清反应阴性、免疫功能低下的患者有益，特别是在感染早期使用。

5. 炎症期治疗

在RECOVERY试验中，类固醇激素治疗，特别是接受每天6mg地塞米松，持续10天治疗的患者的死亡率降低了3%，表明抗感染治疗对发展到炎症期患者有益。而在较早病毒期且不需要氧疗的患者中使用会观察到不利的影响。目前研究的几种剂量和类型的皮质类固醇中，没有发现更高剂量（12mg vs 6mg）的类固醇激素会有明显益处。

总之，血液病及接受造血干细胞抑制的患者可能存在罹患重症COVID-19的可能性。因此，抗病毒治疗可能比普通人群更有益，我们应进一步研究该人群中各种治疗的益处，以便为这一患者群体提供最佳的个体化诊疗护理计划。

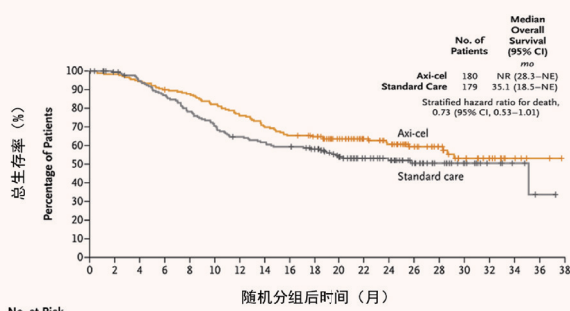
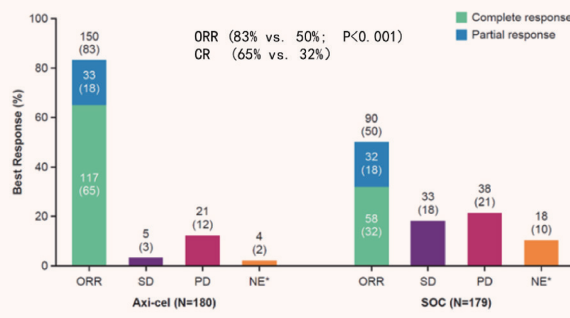
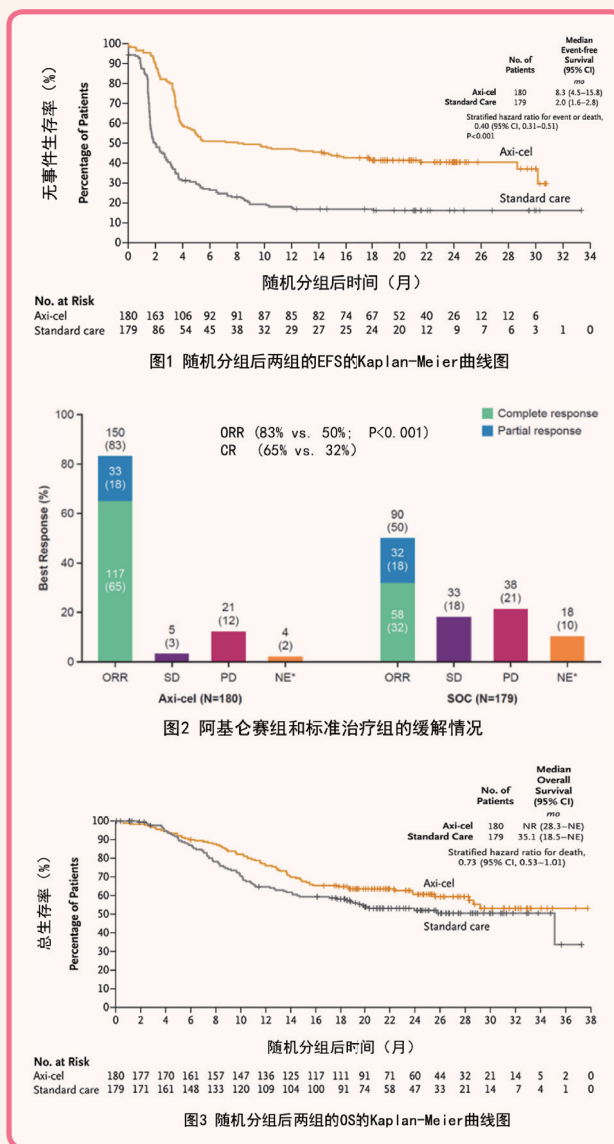
阿基仑赛二线治疗有望成为早期复发 / 难治性大 B 细胞淋巴瘤的治疗新选择

【据《The New England Journal of Medicine》2022年2月报道】题：大 B 细胞淋巴瘤的阿基仑赛二线治疗（美国佛罗里达州莫菲特癌症研究中心 作者 Frederick L Locke 等）

对于复发 / 难治性大 B 细胞淋巴瘤患者，如果经过挽救性化学免疫治疗后疾病缓解，则根治性标准二线治疗是大剂量化疗联合自体干细胞移植。经过挽救性化疗后疾病无缓解的患者，以及被视为不适合大剂量化疗联合自体干细胞移植的患者结局不良。这些患者可能从其他作用机制的二线治疗中获益。

在一项纳入接受阿基仑赛治疗的难治性大 B 细胞淋巴瘤患者的 ZUMA-1 临床试验中，83% 的患者达到缓解，58% 达到完全缓解；中位总生存期 25.8 个月，5 年总生存率为 43%。基于 ZUMA-1 临床试验结果，自体抗 CD19 嵌合抗原受体（CAR）T 细胞疗法阿基仑赛已被 FDA 批准用于既往接受过至少两种全身性治疗的复发 / 难治性大 B 细胞淋巴瘤患者。然而，CAR-T 介入治疗时机尚不明确，对于复发 / 难治性大 B 细胞淋巴瘤患者，二线治疗选择挽救性化疗序贯自体干细胞移植还是直接选择 CAR T 治疗，一直都有争论。

因此，作者基于 ZUMA-1 的研究基础开展了 ZUMA-7 试验，这是一项在早期复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤患者二线治疗中比较阿基仑赛和标准治疗的国际多中心、前瞻性、随机对照的 3 期临床试验，试验最终纳入 359 例对一线化学免疫治疗原发难治及完全缓解后 12 个月内复发的 LBCL 成年患者，按照 1:1 的比例随机分组，两组分别接受阿基仑赛（自体抗 CD19 CAR-T 细胞疗法）或标准治疗（2 或 3 个周期由研究者选



择的以铂类为基础的挽救性化疗，化疗后缓解的患者后续接受大剂量化疗联合自体干细胞移植），主要终点是盲法判定的无事件生存期，关键次要终点包括缓解和总生存期，同时该试验还评估了安全性。

最终共计 180 例患者被分配至阿基仑赛组，179 例患者被分配至标准治疗组。主要终点无事件生存期的分析结果表明，阿基仑赛优于标准治疗。中位随访 24.9 个月时，阿基仑赛组和标准治疗组的中位无事件生存期分别为 8.3 个月和 2.0 个月，24 个月无事件生存率分别为 41% 和 16%（发生事件或死亡的风险比，0.40；95%CI 0.31 ~ 0.51；P < 0.001）（图 1）。阿基仑赛组 83% 的患者和标准治疗组 50% 的患者达到了客观缓解（完全缓解率分别为 65% 和 32%）（图 2）。在对总生存期进行的期中分析中，阿基仑赛组和标准治疗组的 2 年估计总生存率分别为 61% 和 52%，阿基仑赛组的总生存期也较长，但两组间的差异不显著（图 3）。阿基仑赛组 91% 的患者和标准治疗组 83% 的患者发生了 3 级或更高级别的不良事件。在接受阿基仑赛的患者中，6% 发生了 ≥ 3 级的细胞因子释放综合征，21% 发生了 ≥ 3 级的神经系统事件。该试验并未发生与细胞因子释放综合征和神经系统事件相关的死亡。

该试验结果显示，与标准治疗相比，阿基仑赛显著改善了早期复发 / 难治性 LBCL 患者的无事件生存期和缓解情况，同时，高级别毒性不良反应是可以接受的。因此，阿基仑赛二线治疗有望成为这一患者人群的治疗新选择。

（四川大学华西医院血液内科
顾思梦 牛挺 编译）

维奈克拉 + DA 方案治疗急性髓系白血病获得高达 91%CR 率

【据《Lancet Haematology》2022年5月报道】题：维奈克拉联合“3+7”化疗方案作为成人急性髓系白血病的二线治疗方案的疗效及安全性研究：一项多中心、单臂、II 期临床试验（中国浙江大学医学院附属第一医院 作者 Jie Jin, Hong-Hu Zhu 等）

急性髓系白血病（AML）的治疗目前仍以化疗为主，柔红霉素和阿糖胞苷组成的 DA 方案（“3+7”方案）一疗程完全缓解率在年轻患者（< 60 岁）中约为 60%，老年患者中（≥ 60 岁）的约为 40%，5 年生存率在年轻患者中 < 40%，在老年患者中 < 20%。因此，如何在 DA 方案基础上，探索新的诱导治疗来进一步改善 AML 患者的预后是临床的迫切需求。

金洁教授团队设计的 HAA 方案比国际标准方案缓解率提高了 12%，达到 73% 的 CR 率（Lancet Oncology, 2013）。为进一步开发更有效的治疗方案，浙大一院血液科发起了“评估维奈克拉联合‘3+7’方案（DAV 方案）治疗成年初治 AML 患者疗效和安全性的多中心、单臂、2 期临床试验”。本研究自 2020 年 12 月 25 日至 2021 年 7 月 7 日期间，共招募了三家医院的 36 名成年初诊 AML 患者，最终 33 名患者进入了临床试验。

表 1 入组患者的疗效评估

项目	总人群 (n=33)	* 预后良好人群 (n=19)	* 预后中等人群 (n=6)	* 预后不良人群 (n=8)
总体应答率	91% (76 ~ 98)	100% (82 ~ 100)	83% (36 ~ 100)	75% (35 ~ 97)
复合完全缓解率	91% (76 ~ 98)	100% (82 ~ 100)	83% (36 ~ 100)	75% (35 ~ 97)
完全缓解	91% (76 ~ 98)	100% (82 ~ 100)	83% (36 ~ 100)	75% (35 ~ 97)
完全缓解伴血细胞计数恢复不完全	0	0	0	0
无应答	9% (2 ~ 24)	0	17% (0 ~ 64)	25% (3 ~ 65)
诱导期间死亡	0	0	0	0
应答持续事件, 月	NR	NR	NR	NR
有应答患者诱导后达可测量残留疾病 (MRD) 阴性	97% (83 ~ 100)	100% (82 ~ 100)	80% (28 ~ 100)	100% (54 ~ 100)
有应答患者后续疗程达可测量残留疾病 (MRD) 阴性	100% (88 ~ 100)	100% (82 ~ 100)	100% (48 ~ 100)	100% (54 ~ 100)
可测量残留疾病 (MRD) 阴性持续时间, 月	NR	NR	NR	NR
† 诱导后血细胞计数恢复时间, 天	21 (19 ~ 22)	21 (19 ~ 23)	20 (15 ~ 20)	21 (21 ~ 22)
中性粒细胞绝对计数恢复至 ≥ 500/μl 时间, 天	19 (17 ~ 20)	19 (17 ~ 20)	18 (15 ~ 20)	19 (17 ~ 20)
血小板计数恢复至 20000/μl 时间, 天	16.5 (13.5 ~ 20.0)	17.0 (12.5 ~ 18.0)	16.0 (12.5 ~ 17.5)	18.5 (16.0 ~ 19.5)
血小板计数恢复至 50000/μl 天	20.0 (17.5 ~ 21.5)	20.0 (17.5 ~ 21.0)	18.0 (14.5 ~ 19.0)	20.5 (20.0 ~ 21.0)
血小板计数恢复至 100000/μl 天	21.5 (19.0 ~ 23.0)	22.0 (19.0 ~ 23.5)	20.0 (16.5 ~ 21.5)	20.5 (20.0 ~ 21.0)
有应答患者接受异基因造血干细胞移植	43% (26 ~ 63)	26% (9 ~ 51)	80% (28 ~ 100)	67% (22 ~ 96)
无事件生存时间, 天	NR	NR	NR	NR
总体生存时间, 天	NR	NR	NR	NR

注：数据呈现为点估计值（95%CI）[n]、中位数（IQR）或 n（%）；NR = 未达到

* 分层根据欧洲白血病网 2017 年风险分层标准。† 血细胞计数恢复定义为中性粒细胞绝对计数至少为 1000/μl，血小板计数至少为 50000/μl。

研究结果显示一疗程的 DAV 方案的完全缓解率为 91%（30/33），其中 29 名患者 MRD 阴性（MRD < 0.1%）。ELN 风险评估低、中、高危组中 CR 分别为 100%、83% 和 75%，ELN 风险评估低、中、高危组中 MRD 转阴率分别为 100%、80% 和 100%。

进一步分析不同分子亚型患者的结局。在 7 例 RUNX1-RUNX1T1 患者中，2 例在 DAV 诱导治疗一个疗程后分子水平下降了 3 log，4 例达到完全分子学缓解（CMR）（< 0.01%）。在 8 例 NPM1 突变患者中，7 例达到 CMR。在 2 例 CBF-β-MYH11 患者中，1 例达到 CMR，另 1 例分子水平下降了 3 log。在 3 例

MLL 重排患者中，2 例达到 CMR，另 1 例在 2 个疗程后分子水平下降了 3log。3 例 MLL 重排患者随后均接受了异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）。

中位随访 11 个月（IQR 9-12），30 例缓解患者中有 4 例复发（2 例在完成所有要求的治疗方案后复发，2 例在 allo-HSCT 后复发）。未达到中位 OS、DFS 和 EFS 时间，1 年估计 OS、DFS 和 EFS 分别为 96.8%、80.1% 和 72.1%。

安全性分析显示，DAV 第一个周期诱导治疗期间未观察到 5 级 AE。最常见的

下转第 7 版 ▶

特发性多中心 Castleman 病 (TAFRO 型) 1 例

【据《The New England Journal of Medicine》2022 年 5 月报道】题：发热盗汗合并纵隔肿块 1 例（美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院作者 David C. Fajgenbaum 等）

一、病例介绍

患者 55 岁男性，主因“乏力、发热、盗汗 3 月，发现纵隔肿块 15 天”入院。入院前 3 月无明显诱因出现乏力、低热、盗汗，最高温 37.8℃，伴前臂一过性瘙痒性斑丘疹。入院前 27 天，患者乏力加重，外院查莱姆病 IgG、IgM 阳性，考虑为莱姆病，予多西环素、阿莫西林，疗程 14 天。

入院前 16 天，患者出现左胸部不适、呼吸困难，乏力、发热、盗汗进一步加重，伴全身关节肌肉疼痛、头痛、畏光及闪光感、水肿、胸部瘙痒性红斑、食欲减退、恶心、呕吐、腹部不适、腹胀、腹泻。就诊于外院急诊，查体生命体征平稳，体重 83.9 kg。前胸弥漫性淡红斑，腹部轻度膨隆伴弥漫性压痛。入院后检查：ALT、AST、胆红素、脂肪酶、心电图均正常，余结果如表 1 所示。予对症退热、止吐、镇痛、补液及经验性哌拉西林-他唑巴坦抗感染治疗。

入院前 15 天，胸腹盆 CT 提示前纵隔双叶状不均匀软组织密度影（6.1 cm × 2.8 cm），隆突下及纵隔多发淋巴结肿大（短径达 15 mm）、肠系膜多发淋巴结肿大（短径达 11 mm）、肠系膜脂肪堆积及少量腹水（图 1A、1B 和 1C）。患者腹部不适未缓解，调整为头孢曲松抗感染，2 天后复查胸腹盆 CT，提示较前新发肺水肿、双侧胸腔积液、腹水较前增加。

患者呼吸困难和腹痛未缓解，腹部、下肢、颜面部水肿加重，遂转入第二家医院进一步诊治。查体：腹部轻度压痛、腹胀、下肢水肿，体重增至 93.0 kg。PET-CT（图 1D）显示前纵隔软组织、胸腔积液和纵隔淋巴结有低水平 FDG 摄取。

入院辅助检查如表 1 所示，另行感染、免疫相关辅助检查提示：血培养、尿培养阴性。TB、HIV、HBV、HCV、TP、CMV、孢子菌、钩端螺旋体、疟原虫、贝氏柯克斯体、弓形虫、隐球菌均阴性；ANCA、ANA、冷球蛋白、甲胎蛋白、抗环瓜氨酸 IgG、抗链球菌溶血素 O、抗 DNA 酶 B 抗体、抗类风湿因子抗体、人绒毛膜

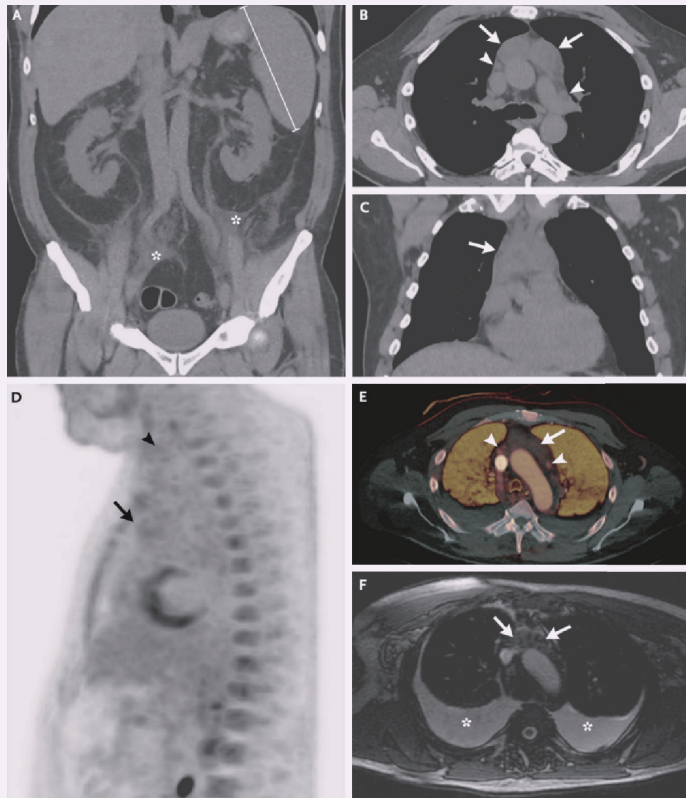


图 1 影像学检查结果

促性腺激素 β 亚基、异嗜性抗体、组织胞质体抗原、M 型 PLA2R 抗体、重症肌无力抗体、抗横纹肌抗体、抗 α3 (IV) NC1 抗体均阴性；尿蛋白电泳未检测到本周蛋白，24 小时尿蛋白 696 mg；余结果如表 2 所示。予头孢曲松抗感染、保胃、止吐、镇痛、通便治疗。

入院前 5 天患者行胸腔引流术和胸腔镜纵隔软组织及淋巴结活检（第七组隆突下淋巴

结）。病理提示纵隔软组织内纤维组织和脂肪组织纤维化，伴轻度炎症、脂肪坏死、毛细血管明显增生和充血，流式未见异常细胞。淋巴结“轻度异常”，内含有多克隆 B 细胞和异质性 T 细胞，未见淋巴瘤免疫表型。细菌、真菌和分枝杆菌培养均为阴性。胸腔积液细胞学检查结果为反应性间皮细胞、淋巴细胞和组织细胞，未见恶性细胞。

患者转入麻省总医院进一

步治疗。入院时有乏力、轻度呼吸困难、腹胀、水肿和食欲缺乏，发热和盗汗仍间断出现，并有间歇性畏光和头痛，无颈强直、恐音及其他神经精神症状，既往恶心、呕吐、腹泻、胸部皮疹已缓解。患者有蜱叮咬史，余既往史、个人史、婚育史无殊，父亲患有前列腺癌和结肠直肠癌。查体生命体征平稳，神经查体阴性，左肺吸气相湿啰音，腹部轻度膨隆，全腹压痛，未触及浅表淋巴结肿大，下肢凹陷性水肿 2+。

实验室检查 ALT、AST、胆红素、铜蓝蛋白、纤维蛋白原、叶酸、球蛋白、结合珠蛋白和维生素 B12 水平正常，余实验室检查结果见表 1。尿液为混浊黄色，尿蛋白 ++，红细胞每高倍视野 3 ~ 5 个。胸腹盆增强 CT（图 1E）示前纵隔肿块，6.1 cm × 1.9 cm，较前略缩小。血管周围、气管旁、隆突下和主动脉纵隔淋巴结肿大（短径达 12 mm），呈不均匀强化。肺水肿较前加重，双侧中度胸腔积液，中度腹水，轻度脾大，肠系膜下多发淋巴结显示。头部 MRI、心电图、超声心动图、泌尿系超声正常，行腰穿脑脊液未见异常。行诊断性腹穿，腹水未见恶性细胞，腹水培养阴性。第 13 天行胸部 MRI 检查，但因患者俯卧位

时呼吸窘迫，未能完成。稳态梯度回波序列（图 1F）示，前纵隔低信号软组织肿块较前 CT 缩小，纵隔淋巴结肿大，大量双侧胸水和腹水。予咪唑塞米和对乙酰氨基酚对症治疗。

二、临床诊断与鉴别诊断

55 岁男性，既往体健，主要表现为前纵隔肿块伴纵隔淋巴结肿大（FDG 低摄取）、肠系膜淋巴结肿大和脾大，并伴有全身症状、水肿、炎症指标升高、肾功能不全、低白蛋白血症、贫血和血小板减少。符合细胞因子升高、急性全身炎症症状及由于过度免疫反应导致的器官功能障碍等细胞因子风暴的表现。初步考虑肿瘤、感染性疾病、自身免疫性疾病、其他免疫相关疾病等可能性。

因患者病理标本中未找到肿瘤细胞加上 FDG 低摄取不符合肿瘤的表现，肿瘤的可能性较小。同时，患者无感染特征性临床表现、样本微生物检测呈阴性及对经验性抗感染无反应，感染不太可能是该患者产生综合征的根本原因。通过症状、补体正常及 ANA 等自身抗体阴性足以排除自身免疫性疾病的可能性。遗传性免疫缺陷和自身炎症一般不会在 55 岁才发病。结节病根据组织活检无肉芽肿可排除。该患者 IgG 和 IgG2 亚类较低，可能是 IgG2 缺陷，但既往无感染史，提示活检结果可能无临床意义。

另外两种免疫相关疾病，即噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症（HLH）及 Castleman 病仍需鉴别诊断。患者纤维蛋白原正常，铁蛋白低于 1 000 μg/L，不是典型 HLH 表现。淋巴瘤或感染可引发 HLH 并产生淋巴结肿大和纵隔肿块，但在本例中未找到相关证据。可进一步评估骨髓形态特征、NK 细胞活性和可溶性白细胞介素 -2 受体协助 HLH 的诊断。

该患者符合多中心 Castleman 病（MCD）的表现，包括多中心淋巴结肿大、全身症状、血细胞减少、水肿和由 IL-6 引起的细胞因子风暴导致的器官功能障碍。因患者免疫功能正常，无单克隆浆细胞，HHV-8 相关 MCD 和 POEMS 综合征相关 MCD 不太可能，考虑为特发性 MCD（iMCD）。该患者存在多中心淋巴结肿大，以及符合公认的 iMCD 诊断标准中 11 个次要标准中 8 个（诊断要求

表 1 实验室检查结果

实验室指标	检查结果	
	第二所医院	麻省总医院
C3 (mg/dl)	103	240
C4 (mg/dl)	20	23
IgG (mg/dl)	689	717
IgA (mg/dl)	-	117
IgM (mg/dl)	-	55
血清蛋白电泳	无单克隆带	正常电泳图
IgG1 亚类 (mg/dl)	444	956
IgG2 亚类 (mg/dl)	107	101.9
IgG3 亚类 (mg/dl)	23.8	25.2
IgG4 亚类 (mg/dl)	5.1	6.1
κ 轻链 (mg/L)	18.2	51.9
λ 轻链 (mg/L)	14.4	25.7
κ : λ 比值	1.26	2.02
α-1 抗胰蛋白酶 (mg/dl)	-	381
B2 微球蛋白 (μg/ml)	-	6.19
EB 病毒		
衣壳抗原的 IgM (U/ml)	-	<36
衣壳抗原的 IgG (U/ml)	-	52.2
核抗原的 IgG (U/ml)	-	>600
γ-谷氨酰转氨酶 (U/L)	-	140
白介素 6 (pg/ml)	-	26.1
白介素 10 (pg/ml)	-	<1.5
莱姆病，免疫印迹试验		
IgM	-	阴性
IgG	-	阳性

表 2 补充实验室检查结果

实验室指标	检查结果		
	第一所医院	第二所医院	麻省总医院
血红蛋白 (g/dl)	14.4	12.5	9.4
红细胞比容 (%)	41.4	36.1	29
血小板计数 (/μl)	180 000	165 000	93 000
白细胞计数 (/μl)	9 500	15 100	9 120
白细胞分类计数 (/μl)			
中性粒细胞	8 060	13 170	7 060
淋巴细胞	790	750	1 030
单核细胞	630	1 160	840
嗜酸性粒细胞	0	0	70
网织红细胞 (%)	-	-	2.2
钠 (mmol/L)	137	139	139
钾 (mmol/L)	4.3	4.9	4.8
氯 (mmol/L)	104	110	105
二氧化碳 (mmol/L)	20	18	20
尿素氮 (mg/dl)	32	37	41
肌酐 (mg/dl)	1.32	1.64	1.62
钙 (mg/dl)	8.9	8.2	8
葡萄糖 (mg/dl)	156	126	110
B 型钠尿肽 (pg/ml)	1 644	1 709	-
肌钙蛋白 T (ng/L)	<0.01	<0.01	-
碱性磷酸酶 (U/L)	195	152	252
白蛋白 (g/dl)	3.6	2	2.5
乳酸 (mmol/L)	1.2	-	0.6
血沉 (mm/hr)	30	-	-
C 反应蛋白 (mg/L)	-	117	-
乳酸脱氢酶 (U/L)	-	215	233
尿酸 (mg/dL)	-	6.4	11.5
肌酸激酶 (U/L)	-	-	50
铁 (μg/dl)	-	-	33
总铁结合力 (μg/dl)	-	-	138
铁蛋白 (μg/L)	-	-	978

下转第 7 版 ▶

◀上接第6版

≥ 2): CRP 升高、贫血、血小板减少、低蛋白血症、肾功能不全、全身症状、脾大和积液。此外,IL-6 升高和低 FDG 摄取的小体淋巴瘤肿大也符合 iMCD 的临床表现。

患者临床高度符合一种称为 TAFRO 的 iMCD 严重临床亚型的特征, 表现为血小板减少 (T)、贫血 (A)、发热或 C 反应蛋白升高 (F)、肾功能不全或网状蛋白纤维化或两者均有 (R)、器官肿大 (O), 但需行淋巴结全面检查以确定组织病理学。

三、病理

复查外院前纵隔肿物和淋巴结组织切片。前纵隔肿物 HE 染色示纤维脂肪组织纤维化、脂肪坏死、良性血管增生, 均为非特异性表现。淋巴结 (图 2A 和 2B) 示增生的滤泡结构扭曲, 生发中心弯曲, 偶见透明样灶。数个生发中心被血管穿透, 形成“棒棒糖”样外观。在扭曲生发中心周围有明显扩张的外套区, 特征是淋巴细胞同心圆状环, 呈洋葱皮状改变。滤泡间血管增生, ERG 显著阳性, 浆细胞增多, 散在嗜酸性粒细胞和黑色组织细胞。κ 和 λ 免疫球蛋白轻链原位杂交示浆细胞多克隆。CD21 免疫组化染色 (图 2C) 显示与滤泡相关的滤泡状树突细胞的网状结构, 偶有“孪生”现象 (2 个生发中心共用一群滤泡状树突细胞)。HHV-8 免疫组化染色为阴性。病理符合 Castleman 病透明血管型表现。

本院的骨髓标本 (图 2D) 示骨髓细胞增生, 骨髓细胞密度 70%。病理学无明显网状蛋白纤维化。骨髓/红系比例明显升高, 三系均成熟。巨核细胞数量增加, 呈小簇状, 形态特征正常。无淋巴样聚集或浆细胞增多。骨髓流式未发现单克隆 B 细胞群或异常 T 细胞群。骨髓符合非特异性反应, 无原发性骨髓疾病。骨髓结果与 Castleman 病关系不明, 但与最近一个 iMCD-TAFRO 病例报告表现一致。临床特征符合 iMCD-TAFRO 并有某些组织病理学特征, 如淋巴结组织透明血管特征、骨髓巨核细胞数量增加等。但无骨髓网蛋白纤维化。

四、治疗

予患者 R-CVP 方案 (利妥昔单抗, 环磷酰胺, 长春新碱和泼尼松) 化疗, 每

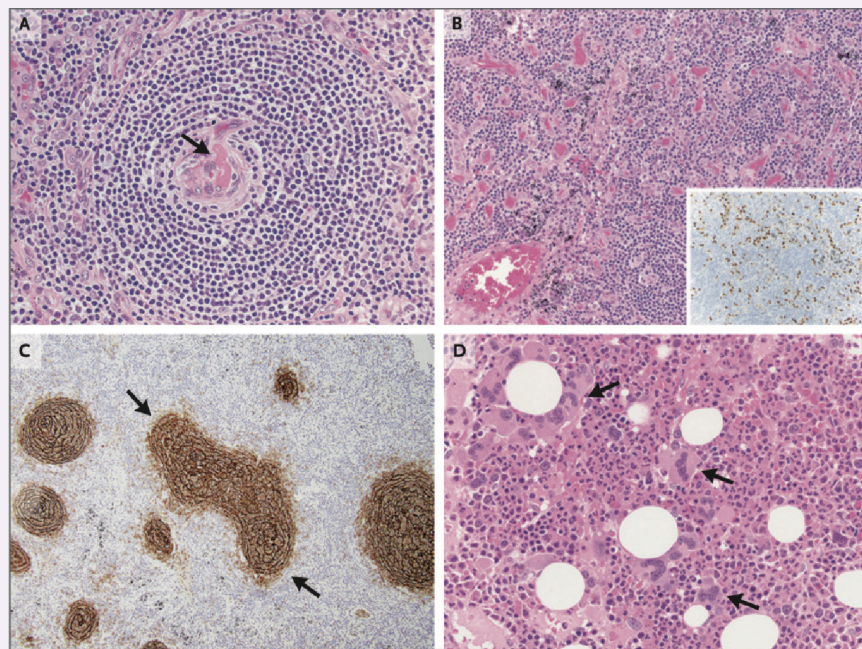


图 2 淋巴结和骨髓病理

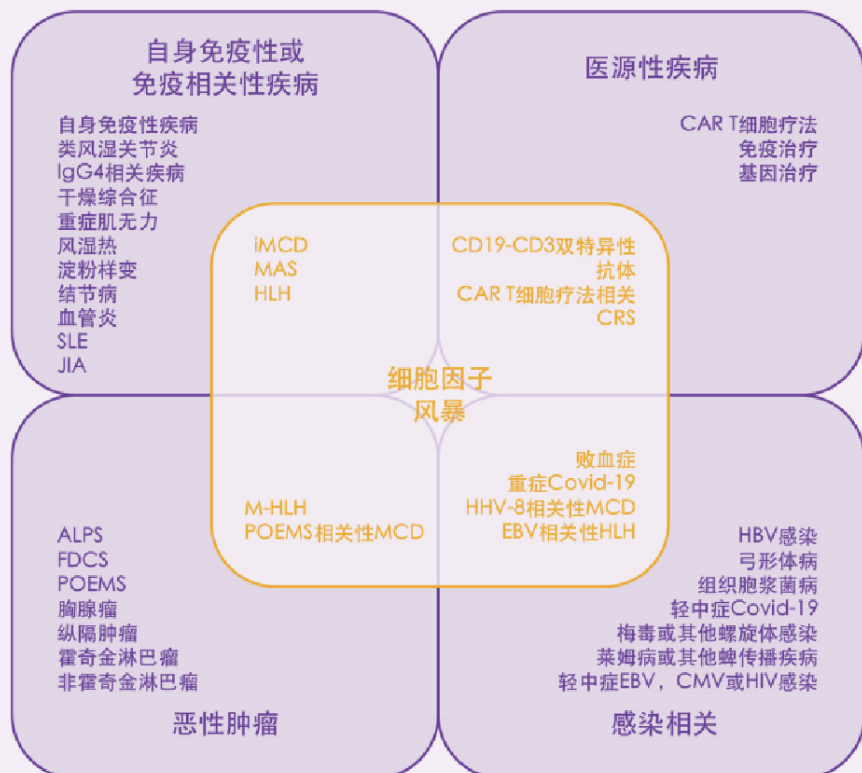


图 3 以炎症和细胞因子风暴为特征性疾病

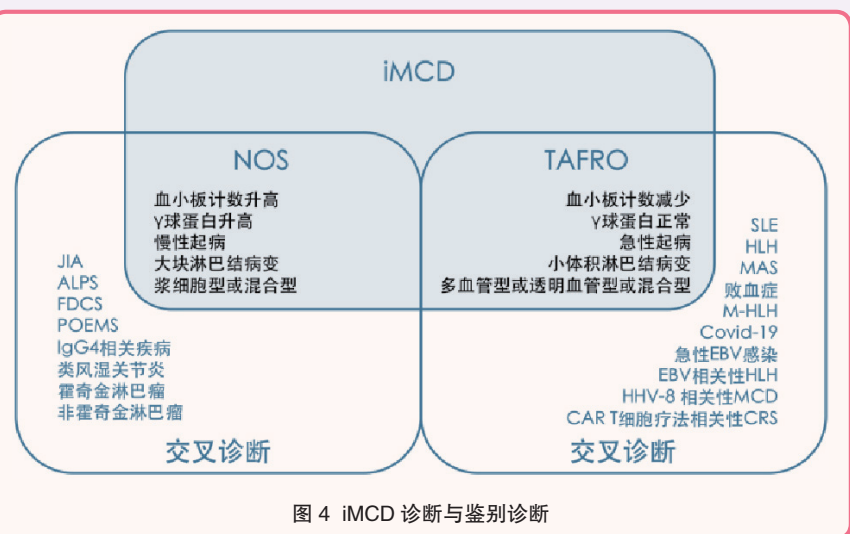


图 4 iMCD 诊断与鉴别诊断

3 周一个周期, 共 6 周期。于 2 个周期治疗后和治疗结束时再次评估患者的症状和影像学改变。患者 iMCD 相关症状、贫血、低蛋白血症、肾功能不全和全血细胞减少在数日至数周内消失, 无不良反应。治疗中和结束时的 PET-CT 均提示完全缓解。复查后续影像对比基线示仅有纵隔淋巴结的单中心病变, 边界不清, 与单中心 Castleman 病 (UCD) 或 iMCD 有相同特征。放射治疗不推荐用于 iMCD, 但对于不适合完全手术切除的 UCD 放疗是一选择, 因此该患者可能受益于放疗。因而, 权衡利弊后患者选择接受巩固放疗, 在 3 年前完成治疗, 至今无复发。

司妥昔单抗是抗白细胞介素-6 的单克隆抗体, 已被 FDA 批准用于 iMCD, 目前指南推荐司妥昔单抗作为初始治疗, 但一项 iMCD 的随机、双盲、安慰剂对照的 2 期临床试验中, 透明血管型 iMCD 中司妥昔单抗相关完全缓解率 (2%) 和完全症状缓解 (25%) 较低。本患者如有复发, 司妥昔单抗可作为一种选择。

五、讨论

iMCD 可迅速发展为致命的细胞因子风暴, 诊断 iMCD 具有挑战, 考虑到诊断的紧迫性, 无论何时炎症综合征和淋巴结肿大并发或考虑 HLH 时, iMCD 都应作为鉴别 (图 3 和图 4)。(四川大学华西医院血液内科 李萌 赵艾琳 牛挺 编译)

◀上接第5版

表 2 安全性分析

	1 级	2 级	3 级	4 级
恶心	33 (100%)	0	0	0
腹泻	6 (18%)	1 (3%)	1 (3%)	0
黏膜炎	13 (39%)	4 (12%)	0	0
皮疹	2 (6%)	0	0	0
头痛	5 (15%)	0	0	0
心脏病	2 (6%)	0	0	0
心电图 QT 校正间期延长	0	1 (3%)	0	0
肌酐增加	2 (6%)	1 (3%)	0	0
血胆红素升高	1 (3%)	1 (3%)	0	0
腹痛	0	2 (6%)	0	0
发热性中性粒细胞减少	0	0	14 (42%)	4 (12%)
疲劳	18 (55%)	7 (21%)	1 (3%)	0
头晕	10 (30%)	1 (3%)	0	0
瘀点、紫癜或瘀斑	13 (39%)	0	0	0
肺炎	0	0	7 (21%)	0
败血症	0	0	4 (12%)	0
贫血	0	0	31 (94%)	2 (6%)
血液学不良事件				
白细胞计数减少	0	0	1 (3%)	32 (97%)
中性粒细胞计数减少	0	0	0	33 (100%)
血小板计数减少	0	0	0	33 (100%)

注: 数据呈现为 n (%); 未发生 5 级不良事件。所有 1 级和 2 级不良事件已纳入

3~4 级非血液学 AE 为发热性中性粒细胞减少 [18 例 (55%)], 肺炎 [7 例 (21%)], 脓毒症 [4 例 (12%)], 疲乏 [1 例 (3%)] 和腹泻 [1 例 (3%)]. 未观察到肿瘤溶解综合征。最常见的 3~4 级血液学毒性为中性粒细胞减少症 [33 例 (100%)], 血小板减少症 [33 例 (100%)] 和贫血 [33 例 (100%)]. 诱导治疗后缓解患者的血细胞恢复计数 (中性粒细胞计数 ≥ 1 000/μl 及血小板计数 ≥ 50 000/μl) 的中位时间为 21 天 (IQR 19 ~ 22 天)。(表 2) 所有患者均未发现早期死亡, 以及无治疗相关死亡。无患者需要调整剂量或因药物相关毒性而停药。

这项研究表明, 初治 AML 患者接收新的 DAV 方案, 1 个疗程可获得高达 91% 的 CR 率。并且可带来深度缓解, MRD 阴性率高达 97%。且该方案骨髓抑制恢复较快, 恢复的中位时间为 21 天。因此, DAV 方案对新诊断的成年 AML 患者是一种有效的诱导治疗方案, 可获得更高缓解率、更深度缓解以及骨髓抑制的快速恢复。本研究结果将为 DAV 方案在新诊断的成年 AML 患者中的应用提供证据。

Lancet Haematol 同期配发来自评论给予了高度评价, 指出, 该研究是第一项将维奈克拉联合标准“3+7”化疗方案的发表的临床研究, 并根据相关研究证据及数据设计了维奈克拉使用的天数及剂量, 从而最大化疗效及安全性, 从而为维奈克拉及其他靶向药物在 AML 治疗中的应用提供了新的证据及方向。

(浙江大学医学院附属第一医院 佟红艳 编译)

在守护生命的新起点踔厉奋发

【据《人民政协报》2022年6月8日报道】题：名医面对面 | 黄晓军：在守护生命的新起点踔厉奋发

5月30日，在第六个“全国科技工作者日”来临之际，被誉为“中国工程界最高奖项”的“光华工程科技奖”在京揭晓获奖名单，北京大学人民医院黄晓军教授位列榜单。

光华工程科技奖旨在奖励工程科技及管理领域取得突出成绩和重要贡献的中国工程师、科学家，以激励其从事工程科技研究、发展、应用的积极性和创造性，并促进其工作取得更大成果。能够获此殊荣，是因为身为北京大学血液病研究所所长、黄晓军教授，长期致力于解决血液恶性肿瘤的发病机制和治疗的关键科学问题，特别是其带领团队创建、发展、完善的国际原创单倍体移植体系——北京方案，现已成为全球治疗白血病的主流方案。

一、中国原创技术让白血病患者实现“人人有供体”

白血病是曾经让人闻之色变的造血系统恶性肿瘤。在20世纪八九十年代，患者被医生确诊为白血病，几乎相当于获得了一张死刑判决书。

“骨髓移植是治疗白血病的有效方法之一。对于需要骨髓移植的患者来说，他们要面临的第一个问题就是配型，如果供者与患者的人类白细胞抗原在6个点位上完全匹配，则称为同胞全相合，这种配型排异反应小、生存率高，是许多患者的首选，也是早期骨髓移植的通用方案。但遗憾的是，患者能够找到6个位点100%相合的供者概率在同胞之间只有25%，在陌生人之间则只有1/10万。”黄晓军告诉记者，受限于供体配型成功率低，在20世纪80年代末期，全国能够做骨髓移植的医院虽然已有近20家，但全国的移植病例数也仅为54例。

解决供体问题，成了摆在黄晓军面前的头道难题。于是从1990年开始，黄晓军开始思考并探索单倍体相合即半相合移植方案。与全相合不同，半相合骨髓移植对点位的匹配度要求较低，患者的父母、兄弟姐妹、子女等都有可能成为供者。

路子选对了，走起来却困难重重。

“其中，最大的困难就是如何驯服T细胞。众所周知，T细胞具有很强的攻击性，既会杀死肿瘤细胞，也会攻击患者体内的正常细胞，因而T细胞也成为半相合骨髓移植能否成功的关键。当时，国际上采用的通用技术是将T细胞移除，但是移除T细胞的同时，也会将抗肿瘤的细胞一并杀除，最终导致患者死亡。所以我们需要‘听话’的T细胞，在不需要它们发挥作用的时候就在沉睡，而需要的时候则能够被唤醒。”黄晓军笑言。

从1990年开始探索到2000年成功完成首例非体外去T单倍体相合移植手术，驯服T细胞的这条路，黄晓军和团队走了整整10年。此后，黄晓军带领着团队不断完善治疗体系，一项又一项成果发表在《新英格兰医学期刊》《柳叶刀-肿瘤学》等国际顶尖医学杂志上。

从首例到百例，从百例到千例，从千例到万例……因为解决了供体问题及新技术临床应用的关键难题，仅仅在北京大学人民医院，单倍体相合移植技术就已经让上万名白血病患者获得了新生。不仅如此，因单倍体相合移植技术在中国临床取得的突出进展，黄晓军团队还于2007年受邀参加国际实验血液学年会并作大会报告。这也是黄晓军团队带着单倍体相合移植技术的临床研究成果，首次亮相国际最高级别的学术组织年会。

当时，国际学界对这一方案的评价还是褒贬不一。

“我们的报告收获了喝彩，也遭受了质疑。但我们对自己的技术非常有信心，因为数据不会说假话，受益的患者也不会说假话。伴随着成功移植病例的不断增加和技术推广，到2016年，单倍体相合移植技术被国际血液与骨髓移植学会正式命名为‘北京方案’。现在，北京方案覆盖了中国95%、全球50%以上的半相合移植病例，已成为全球治疗白血病的主流方案。”回忆起半相合移植技术30余年走过的路，黄晓军字字铿锵。

二、患者的支持是临床进步的基本底色

30余年的不懈努力，也让黄晓军从血气方刚的青年医生成长为满头华发的资深专家。回首带领团队应用半相合移植技术所走过的路，黄晓军时常

感慨，“将中国原创的移植技术应用并推广至全世界，治愈中国乃至全球的白血病患者，这对于一个医生而言是非常幸福的事情。这种幸福，更多来源于患者，因为患者的支持才是医学临床进步的基本底色”。

就在前几天，一位77岁的老人又为黄晓军所言的基本底色，描绘了浓墨重彩的一笔。

这位老人在半年前被明确诊断为高危白血病，伴有高血压、糖尿病、阵发性心房颤动等合并症，辗转多家三甲医院接受了最新的靶向药物治疗后仍无满意疗效，最终决定由黄晓军团队应用“北京方案”为其进行移植治疗。经历了近3个月的化疗、移植、出舱护理后，患者重获新生并已出院。

“这位77岁的患者，也再次开创了亚洲最高年龄的骨髓移植纪录，其为‘北京方案’移植体系的安全性再次提供了更有力的支持。我们期待，更多的原创技术能点亮患者生命之光。”谈及能够再次实现纪录突破，黄晓军坦言，这离不开患者和家属的信任和支持。

因为，白血病是高度恶性的血液肿瘤，对于伴有更多基础病和并发症的老年人来说，情况更为复杂。一方面，患者多自身条件较差；另一方面，患者对治疗手段认识不足，而错过最佳治疗期。这位患者，能够在如此高龄且靶向药物治疗失败后坚定地选择移植手术，除了自己有战胜重疾的信心和决心，也对医生团队给予了最多的理解、支持和信任。

“和谐的医患关系是对医生的最大鼓励，所以我们要竭尽所能不负患者以命相托。”黄晓军回忆，在半相合移植技术开始临床探索的最初10年里，也有数量很少的患者因为手术失败而离开世界，但正是患者和家属冒着风险和医生一起努力，才有了今天半相合移植技术的临床疗效。至今，那些患者的名字仍然刻在黄晓军的脑海里，激励着他带领团队继续精进技术。

三、在新起点更需要踔厉奋发

近年来，黄晓军团队的技术精进聚焦难治愈发和老年白血病的诊治，新技术完善了精准分层治疗，提高了难治愈发白血病及老年白血病的疗效。

黄晓军 教授

主任医师，博士研究生导师。现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，国家血液系统疾病临床医学研究中心主任，国家重点学科、国家临床重点专科负责人，国家自然科学基金委员会创新群体、教育部、科技部创新团队负责人。

主要社会兼职：

亚太血液联盟（Asia Pacific Hematology Consortium）委员会主任，国际白血病比较研究组织（IACRLR）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，第九届中华医学会血液学分会主任委员，*Brit 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。

临床研究方向：

造血干细胞移植与细胞治疗，血液恶性肿瘤。

主要成绩：

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——“北京方案”，突破移植的国际困境，引领骨髓移植进入“人人有供者”的人类医学新时期。

主持“国家重点研发计划”、“863”项目、国自然“杰青”、重点项目等国家级课题；以通讯或第一作者发表SCI论文400余篇，包括*New Engl J Med*、*Lancet Oncol*、*J Clin Oncol*、*Blood*、*Leukemia*、*BBMT*和*BMT*等，入选2014—2021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，光华工程科技奖，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。

“现在，白血病的治疗方法和预后较之20世纪八九十年代已经发生了翻天覆地的改变。但从北京大学血液病研究所的统计数据来看，在2005年之前，绝大多数移植患者年龄被限制在55周岁以下。那时，无论中国还是全球，给超过55岁的患者做骨髓移植都被视为生命风险极大的手术。而随着人民生活水平的日益提高及人口老龄化的到来，在临床中我们发现，需要接受骨髓移植或者有强烈移植愿望的老年患者越来越多。因此，如何提高骨髓移植的年龄上限已经是关系到患者福祉及学科发展的重要课题。”黄晓军向记者介绍。

记者还进一步了解到，针对这一课题，黄晓军团队经过十多年努力，从为患者制定个性化治疗策略开始，通过调整药物的组成、剂量、顺序，逐渐探索并形成了针对不同年龄、不同疾病患者的移植前分层预处理机制。该人群预处理方案在最大程度上减轻了化疗

药物毒性对患者的攻击，同时尽可能增强患者的免疫机制，到2017年，北京大学血液病研究所已经可以普遍为65周岁以下患者进行骨髓移植。现在，这一按照人群划分形成的预处理机制已臻于完善，成为“北京方案”的重要组成部分，骨髓移植患者的年龄上限也不断被刷新。

“获得光华工程科技奖，既是荣耀也是鞭策，其督促我和团队在新起点重新开始。”谈及获奖感受，黄晓军表示，“回望我们走过的路，我越来越深刻地感受到一项事业的发展，和国家前途、民族命运密切相关。中国骨髓移植事业的进步，是在国家逐渐强大的过程中中国科技事业发展的一个缩影。因此，在守护生命的新起点上，我们更要身怀祖国和人类的共同命运，踔厉奋发。”

（出品：人民政协报健康周刊

文字：刘喜梅

编辑：车鹏艺

审核：刘喜梅