

阵发性睡眠性血红蛋白尿症

补体抑制剂治疗的问题与希望

▲ 北京协和医院血液科 韩冰

C5 抑制剂疗效虽显著 但治疗新问题露头

有效控制血栓

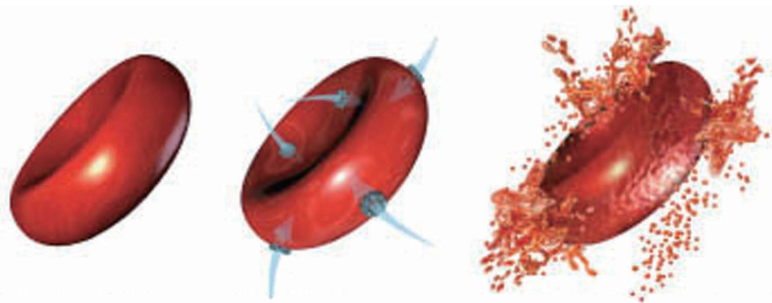
西班牙的一篇报道称, 16 例合并血栓的 PNH 患者应用艾库组单抗 (Eculizumab) 后, 全部患者的血栓症状都得到缓解; 只有 1 例患者在艾库组单抗治疗过程中出现血栓, 此患者为房颤后短暂性脑缺血发作, 使用抗凝药物治疗后仍然发作, 在加大艾库组单抗剂量后好转。研究者得出结论: 艾库组单抗对血栓并发症具有预防作用。此外, 对 PNH 患者进行有创操作

时, 应监测乳酸脱氢酶水平并缩短艾库组单抗用药间隔。

对于 PNH 的血栓形成机制, 目前仍有很多疑惑。荷兰学者 Zeerleder 等比较患者使用艾库组单抗前、后其中性粒细胞的活化和中性粒细胞细胞外网络 (NET) 形成情况。NET 是一种强效促凝物质, 中性粒细胞活化的血浆标志物如弹性蛋白酶 $\alpha 1$ - 抗胰蛋白酶复合物 (EA) 和核小体

可作为 NET 的标志物。PNH 患者的 EA 复合物与正常人类类似, 似乎不支持 PNH 患者中性粒细胞的活化。然而, 在合并血栓的 PNH 患者中, 核小体水平显著提高, 提示低度 NET 的形成。在艾库组单抗治疗后, 血栓组患者 EA 复合物的水平迅速、持续地下降, 提示补体在中性粒细胞活化中发挥作用; 核小体水平降低, 提示艾库组单抗对 PNH 的 NET 形成有抑制作用。

C3 沉积引起血管外溶血



PNH 红细胞

补体攻击

PNH 红细胞溶解 (溶血)

虽然艾库组单抗取得了良好疗效, 但随着临床应用增多带来一些新问题。来自英国的报道称, C5 抑制剂的使用保护了补体的早期成分, 导致 C3 在 PNH 红细胞表面的堆积, 或与 CD55 (C3 衰变因子) 缺失有关。大多数接受艾库组单抗的患者都有显著的血管外溶血, 并出现临床症状。这种血管外溶血的出现, 被认为与 C3 在 PNH 红细胞的堆积有关。

研究者对 119 例使用艾库组单抗的患者进行红细胞表面 C3 负荷检

测。他们检测影响 C3 和 FC γ R 的基因多态性, 同时还检测 46 例使用艾库组单抗患者的具有功能的 C3 基因 (rs2230199) 的突变。结果发现, 在 119 例使用艾库组单抗的患者中, 110 例 PNH 红细胞表面检测到 C3, 55 例 (46.2%) 在治疗后还接受了至少 1 次输血 (血管外溶血所致), 其输血可能与 C3 的堆积有关。但是, 同一患者的正常红细胞表面或未经艾库组单抗治疗患者的红细胞上, 并未出现 C3 的沉积。

研究者分析 Fc γ 受体的一种有功能性的多态性表现, 但并未发现与血液学参数相关。而具有 C3S 纯合子多态性的患者在艾库组单抗治疗后, 红细胞出现显著的 C3 的沉积, 网织红细胞和胆红素水平也明显增高。该研究首次证明, C3 基因具有功能性的多态性基因与艾库组单抗使用后血管外溶血的参数增加有关, 而 C3 抑制剂 APL-1 和 APL-2 可保护 PNH 红细胞的 C3 沉积, 从而显著减少血管外溶血。



韩冰 教授

阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 是一种后天获得的溶血性疾病, 主要临床表现包括骨髓衰竭、血管内溶血及血栓形成。近年来, 抗补体 C5 单抗艾库组单抗的广泛使用, 有效地控制了 PNH 的血管内溶血发作和血栓形成, 同时治疗中出现一些新问题。

C5 突变致疗效欠佳

随着艾库组单抗在亚洲的广泛使用, 日本学者报道了 11 例患者由于少见的基因多态性导致对 C5 单抗反应不佳。早在 2012 年, 日本学者就报道了 29 例使用艾库组单抗的 PNH 患者, 有 2 例反应不佳。至今, 共报道 300 例患者使用艾库组单抗, 11 例反应不佳。

为明确不同患者对艾库组单抗反应的差异性, 研究者检测了反应良好和不佳患者的外周血样本。反应不佳者血液中艾库组单抗浓度已超过达到疗效所需的浓度, 患者依然反应不佳。然而, 体外使用另外一种 C5 单抗时, 这些患者红细胞的溶血活性在却被阻止。

通过 DNA 测序, 在反应不佳患者中检测到 C5 外显子 21 个杂合性错意突变: c.2654G>A 的突变, 肽链为 p.Arg885His, 而在反应良好患者中未检出。这些突变在正常人的检出率与反应不佳者相同。关于这种多态性, 在 120 例正常中国对照者中有 1 例被检出, 而在 100 例英国裔及 90 例墨西哥裔人中并未检出。在体外实验中, 虽然有突变的 rC5m 和没有突变的 rC5 的功能类似, 但 rC5m 却不能被艾库组单抗所阻断。结果提示, C5 突变导致艾库组单抗对其阻断不佳是患者对药物反应不好的原因。

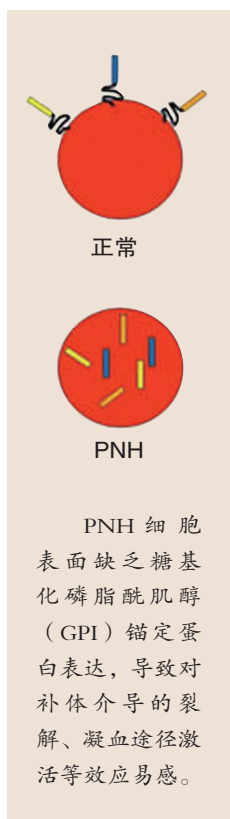
C3 抑制剂或开启治疗新途径

虽然 C5 抑制剂艾库组单抗疗效良好, 但价格昂贵; 虽然有效抑制了红细胞的血管内溶血, 但并不能阻止补体成分 C3 片段的活化及最终导致免疫细胞引起血管外溶血。因此, 人们正在探索使用 C3 抑制剂控制 PNH 红细胞血管外溶血的可能。

Compstatin 是一种选择性结合人类 C3 主要成分的多肽, 可以防止 C3 向 C3b 转化, 从而抑制补体活化的最终途径。由于 Compstatin 对 C3 活化可能的抑制以及多肽类药物相对低的制造成本, Compstatin 类似物 (早期主要用于治疗黄斑部退

化) 对 PNH 的治疗是一个很有前景的药物。

2013 年美国血液学会年会上, 美国学者 Ricklin 等报道在实验动物猴子使用第二代 Compstatin 类似物并探索合适剂量的研究。在体外实验中, 第二代 Compstatin 类似物及其脂质体衍生物可很好地防止补体活化, 防止补体介导的溶血。研究者还对这些药物进行了药代动力学研究, 并在动物身上得到了很好验证。结果提示, Compstatin 类似物可抑制所有补体介导溶血的作用, 其可能的临床应用将为 PNH 的治疗打开新途径。



正常

PNH

PNH 细胞表面缺乏糖基化磷脂酰肌醇 (GPI) 锚定蛋白表达, 导致对补体介导的裂解、凝血途径激活等效应易感。



社址: 北京市西城区西直门外大街 1 号西环广场 A 座 17~18 层

邮编: 100044

广告经营许可证号: 2200004000115

社长
常务副社长兼副总编
总编辑
副社长
副总编

王雁鹏
张艳萍
邢远翔
黄向东
杨进刚
张凌

新闻中心主编 陈惠 转 6844
新闻中心副主编 朱柳媛 转 6835
人文中心主编 陈惠 (兼) 转 6844
学术中心主编 许奉彦 转 6866
学术中心副主编 徐竞鸥 转 6859
市场部总监 张新福 转 6692

市场部副总监 李顺华 转 6614
市场部副总监 张杨杨 转 6629
外联与发行副总监 于永 转 6674
美术副总监 林丽芬 转 6889
法律顾问 邓利强
首席医学顾问 张力建

编委会名誉主任委员: 殷大奎
编委会主任委员: 张雁灵
名誉总编: 杨民
执行总编: 庄辉 蔡忠军 梁万年
胡大一 郎景和 王辰
马军 赵玉沛 张澍田
顾问: 齐学进



卓信医学传媒集团《医师报》社出品

东北亚出版传媒主管、主办

网址: www.mdweekly.com.cn

微信号: DAYI2006

每周四出版 每期 24 版 每份 3 元 各地邮局均可订阅 北京昊天国彩印刷有限公司 发行部电话: (010)58302970 总机: 010-58302828