



中国声音

在第56届美国血液学会（ASH）年会上，中国研究者展示的口头报告超过10项，其中北京大学人民医院血液病研究所黄晓军教授课题组有3项口头报告进行交流，引起了与会者的关注。

黄晓军课题组多项研究亮相ASH年会

▲ 本报记者 李玉梅

危险分层指导的小剂量激素可预防急性移植物抗宿主病

北京大学人民医院血液病研究所常英军教授报告的研究显示，对于异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）患者，危险分层指导的小剂量激素可有效预防Ⅱ～Ⅳ级急性移植物抗宿主病（aGVHD）。

（摘要号40）
该项前瞻性、随机、对照临床研究共纳入228例allo-HSCT患者，根据骨髓移植中的CD4/CD8比值将患者分为移植物抗宿主病（GVHD）发生的高危组（145例）和低危组（83例，C组）。

高危组患者再按照1:1的比例随机分为低剂量糖皮质激素预防组（72例，A组）和不使用激素预防的对照组（73例，B组）。

结果显示，A组与C组患者的Ⅱ～Ⅳ级aGVHD相当，分别为20.9%±4.8%

和25.5%±4.8%，均显著低于B组（48.1%±5.9%，P<0.001）。A组患者激素用量显著低于B组，股骨头坏死以及继发性高血压的发生率也显著低于B组，此外，小剂量激素预防明显加速了移植后血小板重建。

研究者说

aGVHD是HSCT后的严重并发症和主要死亡原因之一，通过预防可降低其发生，用于预防的药物有多种，糖皮质激素为其中之一。但若对所有行HSCT的患者都给予激素预防，那么将有50%-60%不发生aGVHD的患者接受不必要的激素预防，并可能出现激素相关并发症，如高血压、糖尿病、骨质疏松，甚至股骨头坏死等。那么，能否通过某些生物学指标预测aGVHD发生（即对aGVHD患者进行危险分层）？课题组的既往研究提示，骨髓移植中CD4/CD8比值能将接受移植的患者分为aGVHD发生的高危和低危患者，这样就有可能使我们只针对高危患者进行糖皮质激素预防，使低危患者避免接受不必要的预防，同时降低激素相关不良事件发生。

该研究显示，接受小剂量激素预防的高危组患者不仅aGVHD发生率显著降低，100d总激素用量也显著低于发生aGVHD后才使用激素的未接受激素预防的高危患者和发生aGVHD后才使用激素的低危患者。接受激素预防的高危患者的继发性高血压、股骨头坏死发生率均显著低于未接受激素预防的高危患者。此外，小剂量激素预防显著加速了移植后

造血重建，尤其是血小板的重建速度显著快于另两组患者。

该研究在国际上首次证实，通过危险分层指导aGVHD预防的策略是正确可行的，为以后结合更特异的生存指标进行更进一步的危险分层研究及开展其他药物预防aGVHD的临床研究搭建了一个平台，有助于发现更佳预测指标、预防药物，从而最大化地降低aGVHD发生。

唾液酸酶抑制剂可抑制血小板表面NEU1活性减少巨噬细胞对血小板的吞噬

北京大学人民医院血液病研究所张晓辉教授在读博士研究生王谦明报告了唾液酸（SA）在移植后持续性血小板减少症（PT）患者特征性改变以及在免疫调控作用。（摘要号432）

研究者发现，移植后PT患者血小板表面唾液酸量减少，去唾液酸水平高于移植后对照，同时发现人唾液酸酶NEU1在患者血小板表面表达增加，提示NEU1的增加导致了血小板表面糖蛋白的去唾液酸化。体外研究显示，去唾液酸化水平较高的患者血小板内源性凋亡通路被激活，易被巨噬细胞所吞噬，促使血小板凋亡增加，提示了血小板破坏的可能新途径。研究者还发现，唾液酸酶抑制剂奥司他韦可抑制血小板表面NEU1的活性，并减少巨噬细胞对血小板的吞噬，提示了一种潜在新疗法。

研究者说

移植后PT并发症是如何发生的？多年来一直困扰着造血干细胞移植领域学者，从根本上探究移植后PT的发病机制，以寻求临床有效的防治手段。

既往研究表明，移植前疾病状态如恶性血液病高危患者、恶性液病肿瘤负荷等，与移植后PT的发生相关；移植细胞数如CD34⁺、CD34⁺/CD110⁺、CD41⁺和CD42⁺细胞数等，与移植后PT发生相关；主要病因可分为骨髓血小板生成减少和外周血小板破坏增多。目前有研究证实，移植后PT存在血小板破坏增多的证据，而血小板过多破坏多为抗体介导，并在脾脏内发生，激素治疗通常有效。然而部

分移植后患者骨髓巨核细胞数未见减少，体内亦未发现血小板特异性抗体，也未见脾大等表现，糖皮质激素治疗反应不佳，故需探索其他途径导致的小血小板破坏增加。

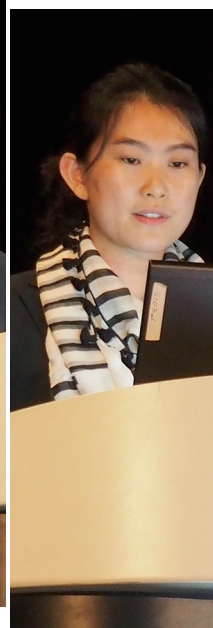
SA是一类含9个碳原子的羧基化单糖酰化衍生物。唾液酸分布于细胞表面糖蛋白或糖脂的寡糖链的最末端，是细胞膜上糖蛋白和糖脂的重要成分。唾液酸可掩盖其连接的糖蛋白和糖脂，抑制免疫系统的识别，从而起到生物掩蔽的功能。唾液酸参与了多种机体免疫相关的调控。作为巨核细胞的胞质碎片，血小板表面有大量的唾液酸，分布在各类糖蛋白和糖脂的糖链末端，如血小板表面

糖蛋白等。研究证实，SA对血小板的生成、存活和功能有非常重要的作用。然而，SA在移植后PT患者特征性改变，以及在免疫调控作用，国内外尚未见报道。

我们的研究结果提示，NEU1的增加导致了血小板表面糖蛋白的去唾液酸化；去唾液酸化水平较高的患者血小板内源性凋亡通路被激活，易被巨噬细胞所吞噬，促使血小板凋亡增加，提示了血小板破坏的可能新途径；唾液酸酶抑制剂奥司他韦可抑制血小板表面NEU1的活性，并减少巨噬细胞对血小板的吞噬，提示了一条新的潜在临床治疗方法，对提高移植后患者的长期生存有重要意义。



常英军 教授



赵翔宇 博士



王谦明 在读博士

小剂量白细胞介素-2可预防慢性移植物抗宿主病

北京大学人民医院血液病研究所赵翔宇博士报告的研究显示，对于allo-HSCT移植后的标危急性白血病患者，小剂量白细胞介素-2（IL-2）可预防慢性移植物抗宿主病（cGVHD）。（摘要号39）

该项单中心、前瞻性、开放标签、随机对照研究开始于2012年1月份，纳入15岁以上的allo-HSCT移植后的标危急性白血病[除Ph⁺急性淋巴细胞白血病

（ALL）和T-ALL]患者，按照1:1的比例随机分至低剂量IL-2治疗组和对照组（移植后未被给予任何干预措施）。直至2014年7月16日，共入组88例患者。79例患者随访超过180d。

中期分析显示，IL-2组患者重度cGVHD累计发生率显著低于对照组（P=0.05），同时移植相关死亡率也显著低于对照组（P=0.04）。两组累计复发率无显著差异，总生存相似。

研究者说

cGVHD是造血干细胞移植后的主要并发症之一，如皮疹、口腔溃疡、关节病变、皮肤变硬等，给患者带来诸多痛苦，影响生活质量。目前尚无很好的生物学指标对cGVHD发生进行预测，所以只能在cGVHD发生后给予相应治疗，最主要的治疗药物是糖皮质激素，其他药物（如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等）的效果均不佳。该项研究旨在揭示IL-2能否预防已接受异基因HSCT的急性白血病患者cGVHD复发。在该注册临床试验中课题组欣喜地发现，IL-2应用组患者cGVHD发生率和移植相关死亡率显著低于对照组，而且这是首个基于

前瞻性、随机对照、临床研究得出的结论。

尽管未发现IL-2对预防cGVHD复发有很好的效果，但却发现了一个有趣的现象——接受IL-2患者的重度cGVHD发生率显著降低。进一步对其机制进行研究，发现调节性T细胞的数量增加，随后通过体外试验显示这些细胞免疫调节功能增强，这在以往多是通过动物研究或体外研究证实，而我们开展的是随机对照临床研究，并且两组患者基线特征匹配，减少了因研究对象不匹配带来的偏倚，为IL-2通过扩增调节性T细胞降低慢性GVHD提供了更高级别的证据。