

(上接第22版)

口头报告

首位中国医生在 iCMLf 论坛作特邀报告 发展中国家 CML 停药与年龄和费用相关

▲ 北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 江倩



ASH 年会国际慢性髓细胞白血病基金会 (iCMLf) 论坛主要探讨“在发展中国家如何管理慢性髓细胞白血病 (CML) 患者”, 笔者围绕在发展中国家 CML 患者面临经济压力的情况下, 如何进行持续的治疗从而使患者将来能彻底停药等问题, 介绍了一项探讨中国 CML 患者的治疗目标与患者停用酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 的意愿以及确定与患者意愿相关的影响因素的研究结果。

许多 CML 患者的治

疗目标就是追求停药, 即无治疗缓解 (TFR), 但当前还缺少发展中国家 CML 患者对于 TFR 的意愿的研究数据。中国当前也缺乏数据, 通常的治疗目标都是医生的看法, 如关注长期生存、无疾病进展、提高生活质量或者将来可以停药等, 而该研究以调查问卷的形式收集了患者的意见, 从患者的角度来讨论治疗目标。

结果显示, 医生与患者在 CML 治疗目标上存在差异, 例如, 医生认为所有患者都应该希望停药, 但实际的调

查结果显示, 只有一半的患者将停药作为治疗目标, 还有一半的患者并不想停药; 即使是被问及未来的希望, 也有部分患者不愿停药。不想停药的患者是因为担心停药后疾病复发, 使得之前的治疗“前功尽弃”; 而在想停药的患者中, 首要原因是经济压力, 然后才是不能耐受的 TKI 相关不良反应, 这样的结果不同于西方发达国家 CML 患者停药的原因: TKI 治疗引发的不良反应导致生活质量下降。

另外, 该研究采用统计学方法首次确认了影响患者停药愿望的独立因素是年龄和治疗费用, 即年轻患者、不能承受高额花费的患者更倾向停药, 而这也为将来筛选 CML 患者开展停药研究提供了参考。

单倍型移植为高危 ALL 者拓宽治疗选择

▲ 北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 王昱



ASH 年会上, 笔者报告了“成人费城染色体 (Ph 染色体) 阴性的高危 ALL 患者: 同胞全相合与单倍型造血干细胞移植的比较”, 介绍了一项由黄晓军教授牵头, 笔者为主要参与者和论文第一作者

的疾病特异性前瞻性多中心研究。

该研究纳入 186 例 Ph 染色体阴性的高危 ALL 患者, 生物学上随机接受单倍型移植或同胞全相合移植, 旨在比较单倍型移植与同胞全相合移植治疗高危 ALL 的疗效。

结果显示, 单倍型移植与同胞全相合移植两组患者的 3 年无疾病生存率、总生存率、累计复发率、非复发死亡

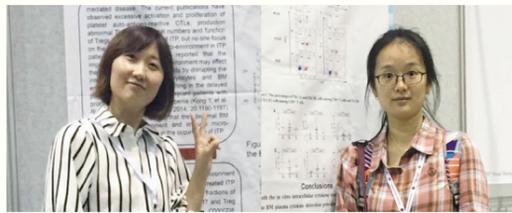
率以及 28 d 骨髓恢复率均无显著性差异。两组患者的严重急性和慢性移植物抗宿主病发生率相似。即对于高危 ALL 患者, 在没有同胞全相合移植的条件下, 单倍型移植也是一个很好的选择。

我国单倍型移植实施经验不足的中心, 对高危 ALL 通常建议单纯化疗, 该研究结果将增强医生和患者对进行单倍型移植治疗的信心, 为确立单倍型移植在高危 ALL 缓解期的地位提供强有力的证据, 拓宽高危 ALL 的治疗选择。

壁报交流

PML-RARA 融合基因不同突变位点对砷剂的反应存差异

▲ 北京大学人民医院 刘江莹 主鸿鹤 江浩 江倩 黄晓军



2015 年 ASH 获奖壁报 ITP 患者骨髓免疫微环境异常研究

▲ 北京大学人民医院 宋阳 王宇彤 黄晓军 孔圆

目前尚未有报道免疫性血小板减少症 (ITP) 患者体内骨髓微环境是否存在异常。该研究旨在评估 ITP 患者骨髓免疫微环境和血管微环境与健康供者之间的差异。结果显示, ITP 患者骨髓中 CD4⁺T 细胞分泌 IFN- γ 的 Th1 细胞以及 CD8⁺T 细胞中分泌 IFN- γ 的 Tc1 细胞较健康供者显著增高, 而 CD4⁺T 细胞中分泌 IL-4 的 Th2 细胞和 CD8⁺T 细胞中分泌 IL-4 的 Tc2 细胞与健康供者相比无显著差异。且 ITP 患者骨髓免疫微环境中存在着 Th17 的显著升高和 Treg 细胞

的显著下降。流式细胞术和免疫组化结果都显示, ITP 患者骨髓内皮细胞和血管周围细胞与健康供者相比无显著差异。

ITP 患者 CD34⁺ 细胞比例正常, 即造血祖细胞的比例并未减少。血管内皮细胞和血管周围细胞也没有减少, 即血管微环境并没有受损。而 ITP 患者骨髓免疫微环境中出现了 Th1, Tc1 的极化, Th17 的升高以及 Treg 的下降。

该研究首次关注 ITP 患者的骨髓微环境, 骨髓中异常反应性的 T 细胞可能影响了血小板的产生, 参与了 ITP 的发生。

大量研究表明, 维甲酸与砷剂联合治疗可作为急性早幼粒细胞白血病 (APL) 治疗首选方案, 根治率达 90% 以上。但即使选用了这种一线治疗, 仍有部分患者复发, 此后再用砷剂治疗效果较差。因此, 砷剂耐药及其机制已成为 APL 相关研究的关键科学问题。之前的研究成果显示, 在难治/复发的 APL 患者 PML-RARA 基因中存在一个“突变热点区” (S214~S220)。

本研究利用一系列分子生物学和细胞生物学研究方法, 以人宫颈癌细胞系 (HeLa)、人髓性白血病细胞系 (U937) 以及 CD34 阳性正常造血干细胞为模型, 阐明含 A216V, A216T 或 S214L 突变的 PML-RARA 融合蛋白在常规剂量的砷剂处理后未发生降解, 而在同样实验条件下, 含 L217F 或 S220G 的融合蛋白则发生显著降解, 提示上述点突变的生物学功能存在差异, 导致砷剂对 PML-RARA 融合蛋白的命运产生不同影响。

该发现在临床难治/复发的 APL 患者中得到进一步验证。本研究还发现, 体外实验中增加细胞内砷剂浓度、或者联合应用常规浓度砷剂与维甲酸可以克服 PML 点突变引起的砷剂耐药。

虽导致同一基因区域不同点突变功能差异的机制有待深入探讨, 本研究进一步完善了对 APL 患者砷剂耐药机制的认识、为下一步克服耐药研究提供了靶点。同时, 这一成果将有助于在临床治疗 APL 过程中对患者进行砷剂耐药监测, 实现 APL 的分层和个性化治疗, 从而提高临床治愈率, 减少复发。

植入功能不良作用机制研究进展

▲ 北京大学人民医院 孔圆 王宇彤 宋阳

黄晓军教授团队建立并完善的国际原创单倍型移植体系解决了供者来源问题, 但植入功能不良仍是影响移植预后的严重并发症, 是单倍型移植广泛应用所面临的新问题。植入功能不良机制及干预研究具有国际原创性, 已被国家自然科学基金委确定为奔跑领域。

近两年来, 黄教授带领笔者在造血干细胞和骨髓微环境在植入功能不良中的作用及其机制进行了系列探索性工作, 相关研究结果已在相关国际杂志

发表, 并获得了 2 项国家发明专利的授权。Robert Peter Gale 教授对黄教授团队的工作发表评论, 认为其开创了新的研究领域, 是对植入不良机制认识“从复杂到简单”的重要过程。

研究结果进展不仅将开创并引领造血干细胞移植的新研究领域, 而且对于建立植入不良干预新方法、巩固我国原创单倍型移植体系的国际领先性具有重要意义, 科研成果的快速临床转化必将使更多的移植患者受益。

