

国际盛会上来自北京血液学者的声音

## 挑战异基因移植临床问题解决方案

▲ 北京大学血液病研究所 王昱

2018年第60届美国血液学会（ASH）年会于12月1~4日在美国加州圣地亚哥召开。作为全球最顶级的血液学术会议之一，ASH吸引了来自155个国家超过2.5万名参会者出席，会议期间有近5000份摘要提交。ASH主席介绍，除了具体的文摘报告，本次会议还将举行特别的教育会议。其中一个将介绍镰状细胞病治疗的最新进展，另一个将介绍ASH静脉血栓栓塞症治疗实践指南的细节。此外，还将为特邀发言者举行特别会议。在此次盛会上，北京大学血液病研究所共有4个口头报告，壁报若干。



王昱教授（右）在ASH现场

口头1

## 慢粒患者如何克服一二代TKI耐药？

报告人：江倩教授

主题：第三代口服BCR-ABL抑制剂HQP1351在抗酪氨酸激酶慢性粒细胞白血病（CML）患者中的安全性和有效性：I期研究的初步结果。

HQP1351治疗对酪氨酸激酶抑制剂（TKI）耐药的CML患者的I期临床

床试验，共入组11个剂量组（1~60 mg）。截至2018年10月底，纳入86例慢性期（CP）患者，14例加速期（AP）CML患者。HQP1351在除60 mg剂量组外的所有剂量组均耐受良好。60 mg剂量组的3例患者中2例出现剂量限制毒性，50 mg被认为是

最大耐受剂量。

在可评估病例中，CP患者完全血液学缓解（CHR）率为96%，AP患者CHR率为85%。在66例可评估CP病例中，主要细胞遗传学缓解（MCyR）率为67%。特别是在带bcr/abl融合基因T315I点突变的CP病例中，MCyR率高达78%。

点评

克服一二代TKI耐药是目前未满足的临床需求，HQP1351为第三代TKI，期望可以有效克服一代、二代

TKI的耐药缺陷，特别是对T315I突变的CML患者可能具有很好的疗效。本次较大样本量的I期研究中，HQP1351

针对无药可治的复发难治CML患者表现出的临床反应，令人印象深刻，这也显示了中国原创研发的实力。

口头3

## NK细胞和移植患者难治性CMV感染相关

报告人：余星星博士（导师黄晓军教授，指导教师赵翔宇教授）

主题：异基因造血干细胞移植后NKG2C+获得性（自然杀伤）NK细胞早期重建差会增加患者难治性CMV感染

发生率”的口头报告。

本研究中探讨了造血干细胞移植后，获得性NK细胞的重建对难治性CMV发生的影响。研究发现，获得性NK细胞占NK细胞比例低的组难治性CMV累积

感染发生率显著高于获得性NK细胞占NK细胞比例高的组。

运用COX回归，患者移植后30 d获得性NK细胞占NK细胞比例低是难治性CMV感染发生的危险因素。

点评

难治性CMV感染是异基因造血干细胞移植后的严重合并症。许多研究发现，在异基因造血干细胞移植和实体器官移植后发生CMV感染的患者中，获得

性NK细胞能持续性扩增，并产生大量的干扰素- $\gamma$ 。

然而，造血干细胞移植后获得性NK细胞对难治性CMV的影响依旧不明确。研究显

示供者NKG2C基因的缺失严重损害造血干细胞移植后患者获得性NK细胞的重建。获得性NK细胞的重建差，增加了患者移植后难治性CMV感染发生。

口头2

## 移植后抗HCMV感染首选方案

报告人：赵翔宇教授

主题：供体来源巨细胞病毒特异性T细胞（CMV-CTL）作为一线治疗，通过促进异基因造血干细胞移植（allo-SCT）后抗病毒免疫减少治疗难治性人巨细胞病毒（HCMV）感染。

研究结果：（1）人源化HCMV感染的小鼠中，CMV-CTL一线治疗通过促进内源性HCMV特异性

抗病毒免疫的恢复，有效对抗全身性HCMV感染。

（2）在临床试验中，CMV-CTL的一线治疗显著降低患者持续CMV感染率（2.86%与20.00%， $P=0.018$ ），晚期CMV感染率（5.71%与20.00%， $P=0.010$ ）。与同期配对匹配的高风险对照组相比，CMV-CTL的一线治疗显著降低持续性HCMV感

染的发生率（HR=7.60，95% CI：1.22~10.15， $P=0.020$ ），及患者移植后1年的移植相关死亡（TRM）（HR=6.83，95% CI：1.16~8.90， $P=0.030$ ），提高了OS（HR=6.35，95% CI：1.05~9.00， $P=0.040$ ）。

此外，CMV-CTL的一线治疗可促进患者CMV-CTL的数量和功能恢复。

点评

HCMV感染，尤其是持续性HCMV感染，是导致异基因造血干细胞移植（allo-SCT）失败的

重要原因。抗病毒药物仍然是HCMV感染一线治疗，但副作用较大，且容易发生耐药。

本研究为供体来源的CMV-CTL作为治疗HCMV感染一线疗法提供证据支持。

口头4

## 供者来源髓样细胞缓解移植后抗宿主病

报告人：王柯博士（导师黄晓军教授，指导教师常英军教授）

主题：粒细胞集落刺激因子（G-CSF）扩增的髓样来源的免疫抑制细胞（HLA-DR-/lowCD16-CD33+）能在人源化小鼠模型和异基因造血干细胞移植后患者中预防急性移植物抗宿主病（GVHD）。

在供者G-CSF动员后的外周血中，免疫

抑制细胞亚群增加，其对T细胞的增殖具有抑制作用。G-CSF动员后该细胞亚群中IL-10<sup>+</sup>和TGF- $\beta$ <sup>+</sup>的细胞比例增加。体外阻断试验提示，该细胞亚群抑制T细胞增殖可能依赖于TGF- $\beta$ 的分泌。

同时，骨髓来源的抑制性细胞（MDSC）可诱导调节T细胞的产生，并促进辅助性T细胞向Th2方向极化。更

重要的是，在人源化小鼠急性GVHD中，过继回输不同剂量的细胞亚群，均可缓解小鼠因GVHD诱发的体重减轻、死亡和病理评分。

进一步通过前瞻性临床队列发现，移植后aGVHD发生的独立危险因素，回输该细胞亚群较多的患者显示出较低的2~4度aGVHD的发生。

点评

人类髓样来源的免疫抑制细胞（MDSC）可能具有降低或者预防allo-SCT后的移植物抗宿主病发生的功能。但是目前人缺少直接试验

证据证明人类MDSC在GVHD中的作用。G-CSF在动员干细胞的同时，也可能也参与了MDSC的产生。然而G-CSF诱导相关的MDSC的免疫

学表型和功能目前并不清楚。研究表明，G-CSF扩增的供者来源的髓样细胞可以缓解或者预防异基因造血干细胞移植后aGVHD的发生。

点评

在本研究对比了母亲供者及非血缘供者的移植结局，以进一步回答单倍型移植中供者选择的问题。

在北京方案下，母亲供者单倍型移植可取得与非血缘移植近似的疗效，并显示出较低的复发率，为供者选择提供了新的思路。

阅读关联原文  
扫一扫

壁报

## 母亲供者和非血缘供者孰优？

展示人：马瑞（责任作者王昱教授）

主题：母亲供者单倍型移植与非血缘供者移植治疗造血系统恶性疾病的疗效比较。

结果显示，母亲供者单倍型移植与非血缘供者移植治疗造血系统恶性疾病时，两组中总体生存及无病生存均相

似（OS：74.8%与72.9%， $P=0.937$ ，LFS：71.7%与67.0%， $P=0.580$ ）。母亲供者组具有更多的急性及慢性GVHD发生率（2~4度急性GVHD：43.5%与14.0%， $P=0.001$ ，慢性GVHD：58.8%与37.1%， $P=0.013$ ）。

多因素分析提示，急性GVHD与母亲供者移植

相关，慢性GVHD与女供男移植相关。母亲供者组的2年累积复发率明显低于非血缘供者组（7.6%与20.9%， $P=0.036$ ）。多因素分析中，复发与供者类型、移植前疾病状态相关。两组在造血重建及TRM发生率上近似（TRM：21.1%与11.6%， $P=0.173$ ）。