



张磊、杨仁池团队公布亚洲首个基因治疗血友病研究结果

基因治疗有望使血友病痊愈

AAV 血友病基因治疗结果发布



张磊教授



杨仁池教授

医师报讯（融媒体记者王丽娜 见习记者管颜青）血友病由于自身凝血因子基因突变，不能产生正常的凝血因子，患者具有终生出血倾向。那能否通过基因治疗让患者体内产生凝血因子呢？5月19日，一项发表在《柳叶刀·血液病学》期刊上的研究，让基因治疗治愈血友病成为可能。该研究由中国医学科学院血液病医院副所长张磊教授、杨仁池教授与华东理工大学肖啸教授团队合作开展的亚洲首个肝脏靶向腺相关病毒（AAV）血友病B基因治疗，证实了基因治疗方案在中国人群中的安全性和有效性，并显著缓解相关并发症发生。（Lancet Haematol.5月19日在线版）

《医师报》第一时间专访了该研究领衔者张磊教授，他介绍，该研究的发布标志着我国已有能力使用基因治疗的手段治疗疾病，并达到治愈疾病的目的。

扫一扫
关联阅读全文

张磊教授介绍，该研究是亚洲首个基因治疗药物临床研究结果，中国医学科学院血液病医院已成为继美国2家机构外的第3家可以治愈血友病的机构。

中国约有12万血友病患者。传统疗法需要终生输入凝血因子治疗，患者非常痛苦，也给家庭带来经济负担。由于血友病B患者体内缺乏凝血因子IX，因此本项研究使用AAV作为载体，将相关基因输入到患者的肝脏中表达凝血因子IX。

该研究历时2年余，共纳入10例重型/中重型血友病B（FIX:C<2%）患者，完成中位58周随访。结果显示，患者载体衍生FIX:C凝血因子达到平均（36.93±20.49）IU/dl，其中4例患者FIX:C达到或高于50

IU/dl，8例患者高于20 IU/dl。前三例患者分别完成了117周、104周和98周随访，FIX:C分别为30.5、31.8和38.5 IU/dl。

与国际同类研究相比，该研究中的基因治疗药物（BBM-H901）起效迅速，载体衍生FIX:C在治疗后24h内即可表达，在48h时可达（57.12±20.18）IU/dl，在一周时为（57.12±20.18）IU/dl，并在中位5周时达到最高值（64.05±22.53）IU/dl。

FIX:C的提高也带来了显著临床获益，患者治疗前后中位年化出血率分别为12%及0%；基因治疗前后中位靶关节数分别为1.5个及0个；基因治疗前后中位FIX药物输注次数分别为53.5次及0次。

张磊教授表示，研究中60%~70%的患者能达到治愈状态。对于正常人来说，血浆凝血因子IX活血参考值一般为50%~150%，而重型血友病B患者基本为零。2019年11月，首例患者接受了AAV基因治疗，截至目前，10例患者中仅1例因陈旧性血肿加重接受数次替代治疗外，其他患者均无任何过度出血，也无需再输入凝血因子，说明患者恢复到正常状态，获得治愈。至于是否能实现长期或终身表达，还需要长期观察。

目前，这项研究已在临床中得到小范围的应用。相信在安全性和有效性得到证实后，基因治疗产品最终能在中国获批上市，真正帮助患者健康生活。

AAV 治疗具高安全性和有效性

本研究采用了国际上治疗血友病B的通用载体——AAV载体，这是一类单链线状DNA缺陷型病毒，它的毒性相对较小，尤其能减少基因损伤，并可以携带基因靶向到肝脏去，表达基因水平也比较稳定，目前被认为是最安全的一种基因治疗方式。这项研究也展现了AAV载体BBM-H901的安全性，整个随访过程中无3~4级不良事件（AE）发生。

此外，该研究预防性使用激素，降低不良事件风险发生。张

磊教授介绍，基因载体在体内会产生免疫反应，因此该研究预防性应用糖皮质激素，抑制患者体内免疫反应，再进行基因治疗，这可以明显下调细胞毒T细胞比例，促进调节性T细胞（Treg）的活化，显著抑制抗原递呈细胞（APC）的功能。

而在以往的国外研究中，通常是在有免疫反应后才进行激素治疗。因此，本研究呈现出的AE小于国外研究。

血友病基因治疗中存在一些不确定性的风险，包括现免

疫反应、肝脏细胞损伤、凝血因子无法终生表达等，这都是需要解决的问题。目前来看，AE虽不可避免，但可以通过临床医生预防性使用激素、或肝功能保护等方式能有效减小AE。此外，基因治疗必须通过伦理委员会的科学论证和评估，并获得批准，在临床试验前要获得患者充分的知情同意并签署知情同意书，同时在临床试验过程中临床医生和国家监管机构要密切观察AE发生，这样多方面科学协同减小风险。

十年退而结网 一朝脱颖而出

近日，国家发展改革委印发《“十四五”生物经济发展规划》，提出开展前沿生物技术创新，包括发展基因诊疗在内的新技术，推动形成再生医学和精准医学治疗新模式。

事实上，这项研究成果的取得绝非偶然，是张磊教授和杨仁池教授带领血液病治疗国家队，

十年如一日，瞄准国家重大需求，积极行动，敢于突破创新的结果。

张磊教授介绍，中国医学科学院血液病医院血栓止血诊疗中心在杨仁池主任的带领下，在中国血友病防治领域承担了大量工作，现已累计登记血友病患者4万余例，为我国血友病流行病学调查等方面作出奠基性贡献。该

工作让研究者了解到血友病国内流行病学及治疗、诊断和护理等方面患者所面临的困境，也为血友病治疗的新技术、新理念的研究和实施打下了坚实基础。

“未来，我们也将发挥血液病医院国家队领头作用，抢占基因治疗的国际制高点，让基因治疗在中国大放异彩。”张磊教授表示。



2020年12月22日，血友病B型患者两兄弟接受了基因治疗，治疗前每人每年平均需要注射凝血因子45次，而治疗后体内凝血因子几乎达到正常，随访至今未发生任何出血，且不需要再输注凝血因子，已回归正常工作生活。

单倍型相合造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血获突破



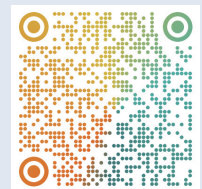
黄晓军教授

医师报讯（融媒体记者王丽娜 见习记者管颜青）5月15日，北京大学血液病研究所所长黄晓军教授团队在《Science Bulletin》期刊发表论文，通过前瞻性、多中心临床研究长期随访，聚焦单倍型相合造血干细胞移植作为二线方案治疗再生障碍性贫血（简称再障）的长期疗效及生活质量。（Science Bulletin.5月15日在线版）

再障是一种骨髓衰竭性疾病。再障重症患者抵抗力极差且容易出血，随时可能因严重感染以及颅内等重要脏器出血而危及生命。同胞全合造血干细胞移植是治疗重型再障的一线治疗选择，但对于缺乏同胞全合的患者，单倍型相合造血干细胞移植因缺乏长期临床研究结果，而应用受限。

这项研究纵向、前瞻性评估了移植前、移植后3年和移植后5年的生活质量（成人应用SF-36量表，儿童应用PedsQL4.0量表）。该研究共纳入287例病人，存活患者的中位随访时间4.56年。在长期随访中，97.5%患者获得稳定的完全供者嵌合，93.4%病人获得完全造血重建。预计9年总生存率和无失败生存率85.4%±2.1%和84.0%±2.2%。移植时年龄（≥18岁）和体能状态评估（ECOG≥2分）是影响生存的预后因素。再障患者在单倍型造血干细胞移植后3年的生活质量较移植前有明显改善，且在移植后5年时进一步改善。无论是儿童还是成人，中重度慢性移植抗宿主病是影响生活质量不良因素。末次随访时74.0%儿童和72.9%成人已恢复正常学习或工作。

该研究提示，在没有同胞全合供者的情况下，单倍型供者造血干细胞移植作为治疗重型再障患者的二线方案，可成为常规推荐。

关联阅读全文
扫一扫