

首例血友病基因治疗后无凝血因子输注下全膝关节置换术登陆《新英格兰医学杂志》 为全球基因治疗血友病注入“强心针”

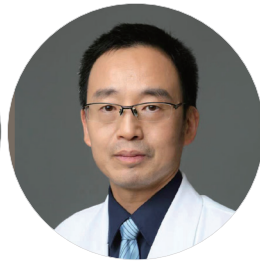
医师报讯（融媒体记者 管颜青）从5岁那年反复出现肘关节、膝关节出血开始，28岁B型血友病患者、蒙古族小伙牧歌（化名）在历经20多年艰辛的求医之路后，终于通过血友病基因治疗和膝关节置换术骑上了心爱的骏马，驰骋在广阔的草原上了。他也因此成为了全球首例接受基因治疗后，在无需凝血因子IX替代治疗条件下完成全膝关节置换术的B型血友病患者。

日前，中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所）副所长张磊教授、杨仁池教授团队在《新英格兰医学杂志》上以通讯形式对此病例进行了报告。这是继2022年5月张磊教授、杨仁池教授与华东理工大学肖啸教授团队合作开展的在《柳叶刀·血液病学》杂志首次报告亚洲肝脏靶向腺相关病毒（AAV）B型血友病基因治疗临床试验的研究成果后，再次在世界顶级医学杂志发表血友病基因治疗相关研究。（N Engl J Med. 10月27日在线版）

《医师报》第一时间专访了该研究领衔者张磊教授。他表示，尽管牧歌的故事只是个例，基因治疗所产生的凝血因子的体内止血作用及其与凝血因子水平的相关性还有待进一步研究，但这一案例为接受基因治疗的血友病患者在进行手术处理时围手术期的方案制定提供了临床依据，也为全世界血友病患者注入了一剂充满希望的“强心针”。



张磊 教授



杨仁池 教授

从5岁确诊到28岁骑上骏马

“小时候不小心被骡子咬了一口，没想到出血不止，甚至有时躺在床上睡觉都能出血。那时关节疼得动不了，走路都难。”牧歌回忆说，他5岁时被确诊为严重的B型血友病，由于当时国内缺乏先进的治疗理念和手段，只能长期在出现关节出血时接受凝血酶原复合物输注的替代治疗。这也导致他多个关节的反复出血进展为滑膜炎，最终发展为血友病性关节炎，他从小就想在大草原上策马驰骋的梦想越来越遥不可及。

幸运的是，牧歌在2018年时经患友介绍，入组由张磊教授、杨仁池教授与肖啸教授团队合作开展的亚洲首个肝脏靶向AAV B型血友病基因治疗临床试验，通过一次静脉注射携带有凝血因子IX高活性突变体（FIX Padua）基因的AAV载体，实现了血浆凝血因子

IX恢复正常水平，并无任何过度出血。牧歌也因此无需再输入凝血因子，回到了正常的生活状态，并缓解相关并发症的发生，也不需要像以前那样频繁静脉穿刺输注凝血因子IX药物。

然而，血友病性关节炎带来的疼痛、活动受限依然影响着牧歌的生活质量。由于全膝关节置换术是目前唯一可能让他恢复正常活动的手术方案，牧歌强烈希望能通过手术彻底解决关节病变，恢复关节健康。

“全膝关节置换术是一种对止血能力要求极高的大手术。尽管牧歌的凝血因子已恢复，全世界也有很多血友病患者接受了基因治疗，但在这个手术前，还没有一例患者能够在没有凝血因子保护下接受这种手术。”张磊教授表示，牧歌基因治疗后的凝血因子活性（FIX:C）



蒙古族汉子骑上他心爱的骏马——全球首例血友病患者基因治疗后无凝血因子输注下全膝关节置换术成功。

保持在正常范围内，然而无论在动物模型还是人体，FIX Padua的体内止血能力能否耐受如此重大的止血挑战仍未可知。

为了实现牧歌的愿望，研究团队组建了包含了血液科、骨科、检验科、康复科的多学科协作团队，制定了全膝关节置换手术方案以及围手术期凝血管理的注意事项。在做

好充分好预案的前提下，患者在2022年5月成功接受了右膝的全膝关节置换手术，围手术期未接受任何凝血因子IX浓缩物替代治疗，手术过程中及术后均无过度出血（术中出血量约150ml）。

如今，牧歌的恢复非常良好，行动自如，终于实现了驰骋在广阔草原上的梦想。

基因治疗显示良好止血效果

该病例发表在《新英格兰医学杂志》上，研究团队详细介绍了该全膝关节置换手术过程中围手术期的各项凝血指标，显示了基因治疗后，体内FIX Padua在对止血能力要求很高的手术过程中的良好止血效果，这种止血能力与一期法测定的FIX:C水平相关。

他在手术日本前的FIX:C为50.1 IU/dl，在术后第一天恢复至53.8 IU/dl，维持上升趋势至术后第5天（峰值79.3 IU/dl）后逐渐下降并趋于稳定（约60 IU/dl），其他凝血因子活性在术后轻度下降后恢复至基线水平。检测凝

血酶原时间和活化部分凝血活酶时间也有类似趋势。纤维蛋白原和D-二聚体的升高为术后正常反应。Bethesda法未检测到FIX抑制物产生。

张磊教授表示，团队为手术做足准备，术前评估了牧歌身体的各项机能，制定了详细的预后治疗方案，术后也进行了严密的出血观察，并帮助他进行康复训练。患者的凝血功能和膝关节功能均恢复良好。不过，鉴于本病例是个案，FIX Padua的体内止血作用及其与FIX:C水平的相关性还有待进一步研究。

为血液病基因治疗提供中国证据

血友病属于公认罕见病，中国约有10~12万名血友病患者。目前血友病的临床标准治疗方式为凝血因子替代治疗，尽管补充缺乏的凝血因子可以达到止血或者预防出血的目的，但患者仍需终生治疗，给患者、家庭以及社会带来了沉重的经济负担。因此，如何治愈该疾病是医学界的研究者们不懈追求的目标。目前，基因治疗是有望治愈血友病的唯一疗法，多种基因治疗产品仍处于临床试验阶段。

中国医学科学院血液病医院作为国家级血液学研究及诊疗平台，多项临床试验的开展为血友病患者提供更多治疗选择，一系列原创性成果也让我国的血友病治疗水平得以站在国际顶尖舞台。其中，亚洲首个肝脏靶向AAV B型血友病基因治疗临床试验证实了一次静脉注射携带有FIX Padua基因的

AAV载体，可实现患者的长期有效治疗，证实了肝脏靶向AAV载体在中国患者中的安全性和有效性，使治愈“不可治愈的”B型血友病从一种希冀成为现实。作为这项研究的受试者之一，牧歌在基因治疗后的膝关节置换术再次让更多的血友病患者看到了正常生活的希望，对社会、家庭、个人都有巨大意义。

“血友病基因治疗正在路上。我们团队不仅做临床研究，也正在将先进的基因编辑等医学技术从基础研究转化到临床，希望帮助更多的血液病患者。目前，我国仍有很多遗传性疾病等待治疗方案，期待未来基因治疗能在血液病，甚至更多疾病领域中发挥价值。”张磊教授表示。



关联阅读全文
扫一扫

吴德沛课题组《美国血液学杂志》发文 细化混合表型急性白血病分型



吴德沛 教授

医师报讯（融媒体记者 管颜青）近日，国家血液系统疾病临床医学研究中心、苏州大学附属第一医院、江苏省血液病研究所吴德沛、陈苏宁、戴海萍教授课题组在《美国血液学杂志》发文报道基于转录

组和基因组学特征对成人混合表型急性白血病（MPAL）进行分子分型的研究成果，对理解MPAL发生发展机制和制定MPAL治疗方案具有重要指导价值。（Am J Hematol. 10月11日在线版）

MPAL是一类同时表达髓系和淋系特异性抗原的血液系统恶性肿瘤，发病率占急性白血病的2%~5%。由于MPAL的罕见性和异质性，目前对该类疾病遗传学特征的认识比较匮乏。

随着高通量测序技术的发展，针对该类疾病的遗传学特征亟需进一步研究。

该研究系统分析了176例成人MPAL患者的临床及实验室特征，并通过对89例MPAL患者的转录组测序和靶向测序数据进行综合分析，将MPAL分为8个分子亚型，每个亚型均具有独特的表达谱及突变谱特征。同时，该研究进一步整合分析转录组测序和单细胞转录组测序数据，将不同亚型与不同

发育阶段细胞进行GSVA分析。结果提示，MPAL不同分子亚型可能是由于白血病细胞阻滞在不同发育阶段导致的。

本研究通过整合转录组测序及基因组测序数据，将MPAL进行分子分型，并利用单细胞转录组测序数据分析了MPAL不同亚型与不同细胞发育阶段的相关性，对于细化MPAL分子分型、临床诊断及靶向治疗具有重要意义，同时体现了转录组测序技术在临床检测中的重要性。