

## 血友病A治疗研究新进展

张威 毛建华

Advances of hemophilia A treatment Zhang Wei, Mao Jianhua

Corresponding author: Mao Jianhua, State Key Laboratory of Medical Genomics, Shanghai Institute of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China. Email: maojianhua110@163.com

血友病是凝血因子缺乏导致的一类遗传性出血性疾病,包括血友病A(HA)和血友病B(HB)。HA是由位于X染色体上凝血因子Ⅷ(FⅧ)基因突变或缺失导致的FⅧ功能缺陷,占血友病的80%~85%<sup>[1]</sup>,在男性人群中,HA的发病率约为1/5 000<sup>[2]</sup>。根据患者FⅧ活性水平可将HA分为轻型(>5~40 IU/dl)、中间型(1~5 IU/dl)和重型(<1 IU/dl)<sup>[3]</sup>。轻型和中间型症状轻微,重型则有明显的自发出血表现,主要表现为关节、肌肉和深部组织出血,若反复出血可导致关节畸形和(或)假肿瘤形成,致残率极高<sup>[4]</sup>。近年来,新的重组FⅧ(rFⅧ)制剂不断问世,为重型HA患者的预防性治疗提供了更好的选择<sup>[5]</sup>。非凝血因子替代疗法也为抑制物阳性HA患者的治疗带来新的选择<sup>[6]</sup>。此外,腺相关病毒(AAV)介导的基因治疗在目的基因表达效率和病毒载体安全性的问题上取得新的突破<sup>[7]</sup>。在本文中,笔者介绍HA治疗的最新进展。

### 一、新的rFⅧ产品

预防治疗已成为重型HA患者的一线治疗选择<sup>[8]</sup>,早期、持续性的个体化规范治疗,可有效预防关节自发性出血、降低致残率<sup>[9]</sup>。传统的rFⅧ制剂以及血浆来源FⅧ的体内半衰期为8~12 h,大部分患者需要25 IU/kg的剂量(马尔默方案的最低剂量)每周注射3次或隔日注射1次,才能维持FⅧ活性>1%<sup>[9]</sup>。半衰期延长的FⅧ制剂(EHL FⅧ)可使FⅧ的半衰期延长约1.5~2倍,大多数患者可以每周注射2次,使预防性治疗的依从性得以提高<sup>[10]</sup>。

1. 重组FⅧ Fc融合蛋白(rFⅧFc): rFⅧFc是第一个半衰期延长的rFⅧ制剂, rFⅧFc可以将rFⅧ半衰期延长

1.5~2倍<sup>[11]</sup>。rFⅧFc由B结构域缺失的单链FⅧ(BDD-FⅧ)与人免疫球蛋白G1(IgG1)的Fc结构域共价连接, Fc与新生Fc受体(FcRn)结合,避免IgG1在细胞内降解,并使IgG1重新进入血液循环,从而延长rFⅧFc的半衰期<sup>[12]</sup>。Ⅲ期临床试验(A-LONG、Kids A-LONG)表明rFⅧFc在重型HA患者(成人和儿童)出血事件的预防和治疗中是安全、有效的<sup>[13]</sup>。接受rFⅧFc治疗的重型HA患者可维持或增加身体活动,减少出血,且均未出现抑制物<sup>[14-15]</sup>。完成A-LONG、Kids A-LONG临床试验的患者入组了一项为期4年的临床试验(ASPIRE trial),将评估rFⅧFc的长期安全性、有效性及抑制物产生情况<sup>[13]</sup>。

2. N8-GP: N8-GP是Turoctocog alfa经过聚乙二醇化(PEG)修饰, FⅧ与PEG共价连接可以避免FⅧ降解,延缓FⅧ的清除、延长其半衰期<sup>[16]</sup>。N8-GP半衰期是传统FⅧ的1.85倍(19.0 h)<sup>[16]</sup>。在一项纳入68例重型HA男性儿童的Ⅲ期临床试验<sup>[16]</sup>中,每2周注射1次N8-GP(50~75 IU/kg),观察至26周,接受N8-GP治疗患者的年平均出血率为1.95, 42.6%的患者无出血事件发生,患者对N8-GP有很好的耐受性且无抑制物产生,证实N8-GP能有效地预防和治理重型HA患儿的出血事件。

3. AF-CC: AF-CC是由莫罗凝血素α与人白蛋白融合组成,可增加血浆FⅧ活性,用于HA患者出血事件的预防和治疗(包括外科手术出血的预防性治疗)。最近一项针对13例中国男性重型HA患者(6~60岁)的临床研究<sup>[17]</sup>证实,经过AF-CC治疗的患者均未出现严重的不良反应事件,儿童患者对50 IU/kg单剂量AF-CC耐受性较好,其中2例患者出现低滴度、一过性FⅧ抑制物。成年患者AF-CC药代动力学及疗效与文献[18]报道的高加索人种结果一致。这是目前为止首个评估rFⅧ制剂在中国HA人群中的药代动力学参数的临床研究。

### 二、非凝血因子替代治疗

重型HA患者中25%~30%会出现FⅧ抑制物(中和抗体)<sup>[19]</sup>,抑制物会阻断FⅧ的活性、催化FⅧ失活、加速FⅧ在循环中的清除,导致治疗效果下降甚至无效<sup>[20]</sup>。目前,免疫耐受诱导(ITI)是针对重型血友病伴抑制物的主要治疗方法,总体有效率约75%,但高昂的费用限制了其临床应用<sup>[21]</sup>。非凝血因子替代治疗为抑制物阳性的HA患者提供了新的选择。

1. 双特异性单克隆抗体: Emicizumab(ACE910)是一种人源化双特异性单克隆抗体,可模拟FⅧ辅因子功能,能同时在磷脂膜上结合FIXa和FX<sup>[6]</sup>。在一项剂量递增临床试验研究中,入组了18例日本重型HA患者(12~59岁),其中

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.01.023

基金项目:国家重点基础研究发展规划(973计划)(2013CB966800);国家自然科学基金(81670127、81270594、81101721);上海市浦江人才计划项目(16PJ1406100);上海市自然科学基金(16ZR1421000);上海市青年科技启明星项目(13QA1402600);中国诺和诺德血友病研究基金

作者单位:200025 上海,医学基因组学国家重点实验室,上海血液学研究所,上海交通大学医学院附属瑞金医院

通信作者:毛建华, Email: maojianhua110@163.com

11例患者入组时检出抑制物(3~111 BU/ml),患者接受0.3、1.0、3.0 mg/kg 剂量梯度ACE910治疗(每周1次皮下注射);在为期12周的试验中,所有患者耐受性良好,未出现严重不良事件<sup>[22]</sup>;该研究表明,每周1次注射ACE910对于HA患者(包括抑制物阳性患者)的预防治疗是安全的,可以减少或阻止出血事件的发生。随后一项入组人数增加、观察时间延长的ACE910临床试验表明,以1 mg/kg的剂量每周1次皮下注射,日本和高加索人种健康成年男性的耐受性都很好。ACE910皮下注射给药的半衰期可达4~5周<sup>[23]</sup>。最近,一项对12岁以上抑制物阳性HA患者进行预防治疗的Ⅲ期临床试验结果也显示ACE910可以明显减少抑制物阳性患者出血事件的发生<sup>[24]</sup>。

2. 抗凝途径抑制剂:靶向抑制抗凝途径中三种天然抗凝蛋白(抗凝血酶、组织因子、蛋白C)是治疗HA的新途径。ALN-AT3SC(fitusiran)是一种抗凝血酶抑制剂,一项剂量递增临床试验的最新结果表明,抑制物阴性的血友病患者每月1次皮下注射fitusiran,可使抗凝血酶Ⅲ水平呈剂量依赖性降低并促进凝血酶生成<sup>[25]</sup>。该治疗策略对抑制物阳性患者应该同样有效,有待进一步的临床研究。组织因子途径抑制剂(TFPI)通过抑制TF-FⅦa复合物和凝血酶原酶结合,在调节凝血酶生成的启动环节起重要作用<sup>[26]</sup>。蛋白C抑制剂可以选择性抑制活化的蛋白C(APC),也可能是治疗血友病的有效方法<sup>[27]</sup>。

### 三、基因治疗

1. AAV介导的基因治疗:HA作为单基因遗传病,是基因治疗的最佳靶疾病之一,只要将FⅧ的活性提高到正常水平的1%~2%就能改善严重的出血表型,实现较好的预防性治疗效果<sup>[10]</sup>。利用AAV载体携带FIX治疗HB患者的安全性和有效性已得到证实<sup>[28-29]</sup>,为HA基因治疗提供了借鉴。2011年,Nathwani等<sup>[28]</sup>发现,利用修饰后含血清型8衣壳蛋白的假性腺相关病毒血清型8(AAV8)为载体,靶向肝脏表达治疗水平的FIX。在该报道中通过外周静脉滴注的方法对6例HB患者进行治疗,使患者外周血FIX的表达维持至16个月,FIX活性达到了正常水平的3%~11%,随后增加4例HB患者,应用AAV8载体携带的FIX对其进行基因治疗,在长达3年的治疗随访中,外周血FIX活性长期维持在有效治疗水平<sup>[29]</sup>。然而,由于FⅧ基因片段较长,达到AAV的包装极限,难以实现高效的包装和表达,成为AAV载体基因治疗HA的挑战。McIntosh等<sup>[30]</sup>应用AAV载体携带的密码子优化的FⅧ突变体(codop-hFⅧ-V3)对HA小鼠以及灵长类动物基因治疗的安全性和有效性进行了评价,证实AAV介导的codop-hFⅧ-V3基因治疗能够有效纠正HA小鼠的出血表型,并在3只猕猴体内证实了其能够长期稳定表达,并且是安全的。最近,Pasi等<sup>[7]</sup>进行了一项应用AAV5介导的FⅧ基因表达的临床研究,将15例重型HA患者分为4组,分别接受 $6 \times 10^{12}$ 、 $2 \times 10^{13}$ 、 $4 \times 10^{13}$ 、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg AAV进行治疗,7例接受 $6 \times 10^{13}$  vg/kg治疗患者的FⅧ活性在20周达到稳定水平,在20周后,FⅧ活性持续维持在正常范围。基因治疗

开始前接受预防治疗的6例患者,中位年平均出血率从治疗前的17(0~40)降至0(0~7),其中5例患者未发生出血事件;中位FⅧ年输注量也从139(105~159)IU降至0(0~16)IU。7例患者均出现丙氨酸转氨酶水平一过性轻微升高。该研究首次在临床试验中观察到AAV介导的FⅧ能够持久、有效地在HA患者体内维持治疗活性,为AAV介导的HA基因治疗带来了新的希望。

#### 2. 细胞介导的基因治疗:

(1)巨噬细胞/血小板介导的基因治疗:采用靶向血小板的基因治疗策略,使凝血因子特异性表达并储存在血小板中,免受来自中和抗体的破坏。Poncz实验室和Montgomery实验室分别选用GP I b $\alpha$ <sup>[31]</sup>和GP II b<sup>[32]</sup>这两种巨核细胞和血小板特异表达的启动子,使FⅧ特异性表达并储存于血小板的 $\alpha$ 颗粒中并获得较满意的疗效,血小板中的FⅧ在存在抑制物的情况下仍可发挥促凝血功能<sup>[33-34]</sup>。Wilcox实验室的Du等<sup>[35]</sup>通过血小板特异性基因治疗技术成功纠正了HA狗的出血症状并在移植2.5年后仍可阻止严重出血事件的发生。这项试验的成功提示该策略具有潜在的临床可行性。对于FⅧ异位表达于血小板中是否会增强血小板的凝血功能这一问题,有研究证实FⅧ的异位表达并未在动物整体水平上影响血小板的功能<sup>[36]</sup>,但是否会在局部增加血栓形成风险,仍需进一步证实。

(2)诱导多能干细胞(iPSC)介导的基因治疗:iPSC是一类由非多能干细胞(如成体体细胞)被诱导后表达特定基因而转化成的去分化细胞。Park等<sup>[37]</sup>利用CRISPR/Cas9技术对iPSC的FⅧ基因进行了修复,使倒位的染色体片段恢复至野生型状态,诱导iPSC向内皮细胞分化,将这种内皮细胞移植到FⅧ缺乏的HA小鼠体内,移植后的小鼠开始产生FⅧ,出血症状得到有效控制。利用iPSC诱导技术可以将患者遗传异常或基因缺陷的体细胞重编程为患者特异性iPSC,再用基因编辑的方法原位纠正iPSC中的遗传异常,最终实现个体化自体细胞移植治疗,为HA的治疗提供了新途径。

(3)外周血来源内皮细胞(BOEC)介导的基因治疗:BOEC是一类在骨髓中产生然后进入外周循环的血管内皮祖细胞。Matsui等<sup>[38]</sup>首先以BOEC介导的基因治疗策略进行了HA的治疗研究,FⅧ活性达到治疗水平但仅维持了27周,FⅧ活性随着BOEC死亡或被机体清除而逐渐降至治疗前水平。Tatsumi等<sup>[39]</sup>利用细胞层片技术提高了BOEC的生存期,使达到治疗水平的FⅧ活性表达超过300 d。但是,Ozelo等<sup>[40]</sup>的研究发现HA狗对自体移植的BOEC介导表达的FⅧ产生了广泛的免疫反应,因此如何有效控制免疫反应是该策略所面临的巨大挑战。

综上,在传统替代疗法之外,HA的治疗有了更多新的选择。新的长半衰期rFⅧ制剂的出现将会改善治疗效果,减轻HA患者的经济负担。非凝血因子替代治疗将为抑制物阳性HA患者的治疗带来新选择。AAV介导的HA基因治疗在临床试验中取得新的突破,给HA的治愈带来了曙光。更多靶细胞的探索将会进一步推进基于细胞介导的HA基因治疗

研究。

志谢:感谢陈赛娟教授、奚晓东教授和章国卫教授对论文修改提出的宝贵意见

### 参考文献

- [1] Srivastava A, Brewer AK, Mauer-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia[J]. *Haemophilia*, 2013, 19(1):e1-47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.
- [2] Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias-- from royal genes to gene therapy[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(23): 1773-1779. DOI:10.1056/nejm200106073442307.
- [3] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 血友病诊断与治疗中国专家共识(2017年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(5): 364-370. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.002.
- [4] Wyseure T, Mosnier LO, von Drygalski A. Advances and challenges in hemophilic arthropathy[J]. *Semin Hematol*, 2016, 53(1):10-19. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2015.10.005.
- [5] Laffan M. New products for the treatment of haemophilia[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(1):23-31. DOI: 10.1111/bjh.13797.
- [6] Makris M. Hemophilia A treatment: disruptive technology ahead [J]. *Blood*, 2016, 127(13):1623-1624. DOI: 10.1182/blood-2016-01-691469.
- [7] Pasi J, Rangarajan S, Walsh L, et al. Interim results from a phase 1/2 AAV5-FVIII gene transfer in patients with severe hemophilia A [C]. *International Society on Thrombosis and Haemostasis 2017*, Berlin, Germany, 2017, Jul 11.
- [8] Ljung R, Gretenkort Andersson N. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(6): 777-786. DOI:10.1111/bjh.13365.
- [9] Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A[J]. *Haemophilia*, 2014, 20(5):607-615. DOI: 10.1111/hae.12438.
- [10] Mahdi AJ, Obaji SG, Collins PW. Role of enhanced half-life factor VIII and IX in the treatment of haemophilia [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(6):768-776. DOI: 10.1111/bjh.13360.
- [11] Peters RT, Toby G, Lu Q, et al. Biochemical and functional characterization of a recombinant monomeric factor VIII- Fc fusion protein [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(1):132-141. DOI: 10.1111/jth.12076.
- [12] Leksa NC, Chiu PL, Bou-Assaf GM, et al. The structural basis for the functional comparability of factor VIII and the long-acting variant recombinant factor VIII Fc fusion protein [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(6):1167-1179. DOI: 10.1111/jth.13700.
- [13] Schafer K, Munn J, Khair K, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein: a practical review [J]. *J Infus Nurs*, 2017, 40(1):65-75. DOI: 10.1097/NAN.0000000000000205.
- [14] Quon DV, Klamroth R, Kulkarni R, et al. Low bleeding rates with increase or maintenance of physical activity in patients treated with recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in the A-LONG and Kids A-LONG Studies [J]. *Haemophilia*, 2017, 23(1):e39-e42. DOI: 10.1111/hae.13125.
- [15] Nolan B, Mahlangu J, Perry D, et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A [J]. *Haemophilia*, 2016, 22(1):72-80. DOI: 10.1111/hae.12766.
- [16] Meunier S, Alamelu J, Ehrenforth S, et al. Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(9):1705-1713. DOI: 10.1160/TH17-03-0166.
- [17] Liu H, Wu R, Hu P, et al. An open-label, single-dose, pharmacokinetic study of factor VIII activity after administration of moroctocog alfa (AF-CC) in male Chinese patients with hemophilia A [J]. *Clin Ther*, 2017, 39(7):1313-1319. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.05.344.
- [18] Recht M, Nemes L, Matysiak M, et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII [J]. *Haemophilia*, 2009, 15(4):869-880. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02027.x.
- [19] Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(6):1256-1265. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03823.x.
- [20] Chuah MK, Collen D, Vandendriessche T. Preclinical and clinical gene therapy for haemophilia [J]. *Haemophilia*, 2004, 10 Suppl 4: 119-125. DOI:10.1111/j.1365-2516.2004.00984.x.
- [21] 王诗轩, 杨仁池. 血友病A抑制物研究进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(5): 444-448. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.05.018.
- [22] Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII- Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(21): 2044-2053. DOI:10.1056/NEJMoa1511769.
- [23] Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII- mimetic bispecific antibody, in healthy subjects [J]. *Blood*, 2016, 127(13):1633-1641. DOI: 10.1182/blood-2015-06-650226.
- [24] Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9):809-818. DOI: 10.1056/NEJMoa1703068.
- [25] Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9):819-828. DOI: 10.1056/NEJMoa1616569.
- [26] Chowdhary P, Lethagen S, Friedrich U, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(5): 743-754. DOI: 10.1111/jth.12864.
- [27] Brophy DF, Martin EJ, Mohammed BM, et al. Modulation of the activated protein C pathway in severe hemophilia A patients: The effects of thrombomodulin and a factor V-stabilizing fab [J]. *Haemophilia*, 2017. DOI:10.1111/hae.13300.
- [28] Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(25): 2357-2365. DOI: 10.1056/NEJMoa1108046.
- [29] Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(21): 1994-2004. DOI: 10.1056/NEJMoa1407309.

[30] McIntosh J, Lenting PJ, Rosales C, et al. Therapeutic levels of FVIII following a single peripheral vein administration of rAAV vector encoding a novel human factor VIII variant [J]. *Blood*, 2013, 121 (17):3335- 3344. DOI: 10.1182/blood- 2012- 10- 462200.

[31] Ohmori T, Mimuro J, Takano K, et al. Efficient expression of a transgene in platelets using simian immunodeficiency virus-based vector harboring glycoprotein Ibalpha promoter: in vivo model for platelet-targeting gene therapy[J]. *FASEB J*, 2006, 20 (9):1522-1524. DOI:10.1096/fj.05-5161fje.

[32] Shi Q, Wilcox DA, Fahs SA, et al. Expression of human factor VIII under control of the platelet-specific alphaIIb promoter in megakaryocytic cell line as well as storage together with VWF [J]. *Mol Genet Metab*, 2003, 79 (1):25- 33. DOI: 10.1016/S1096-7192(03)00049-0.

[33] Shi Q, Wilcox DA, Fahs SA, et al. Factor VIII ectopically targeted to platelets is therapeutic in hemophilia A with high-titer inhibitory antibodies[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(7):1974-1982. DOI: 10.1172/JCI28416.

[34] Gewirtz J, Thornton MA, Rauova L, et al. Platelet-delivered factor VIII provides limited resistance to anti- factor VIII inhibitors[J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(7):1160-1166. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02992.x.

[35] Du LM, Nurden P, Nurden AT, et al. Platelet- targeted gene therapy with human factor VIII establishes haemostasis in dogs with haemophilia A [J]. *Nat Commun*, 2013, 4:2773. DOI: 10.1038/ncomms3773.

[36] Baumgartner CK, Mattson JG, Weiler H, et al. Targeting factor VIII expression to platelets for hemophilia A gene therapy does not induce an apparent thrombotic risk in mice [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(1):98-109. DOI: 10.1111/jth.13436.

[37] Park CY, Kim DH, Son JS, et al. Functional correction of aarge factor VIII gene chromosomal inversions in hemophilia A patient-derived iPSCs using CRISPR-Cas9 [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(2):213-220. DOI: 10.1016/j.stem.2015.07.001.

[38] Matsui H, Shibata M, Brown B, et al. Ex vivo gene therapy for hemophilia A that enhances safe delivery and sustained in vivo factor VIII expression from lentivirally engineered endothelial progenitors [J]. *Stem Cells*, 2007, 25 (10):2660- 2669. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0699.

[39] Tatsumi K, Sugimoto M, Lillicrap D, et al. A novel cell-sheet technology that achieves durable factor VIII delivery in a mouse model of hemophilia A [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (12):e83280. DOI: 10.1371/journal.pone.0083280.

[40] Ozelo MC, Vidal B, Brown C, et al. Omental implantation of BOECs in hemophilia dogs results in circulating FVIII antigen and a complex immune response [J]. *Blood*, 2014, 123 (26): 4045-4053. DOI: 10.1182/blood-2013-12-545780.

(收稿日期:2017-08-24)

(本文编辑:徐茂强)

• 病例报告 •

异基因外周血造血干细胞移植治疗再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿综合征一例

薛慧 胡永超 高峰 李晓宇 冯术青

**Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for treatment of AA-PNH syndrome: a case report** *Xue Hui, Hu Yongchao, Gao Feng, Li Xiaoyu, Feng Shuqing*  
*Corresponding author: Xue Hui, Department of Hematology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan 063000, China. Email: xuehuits@163.com*

患者,男,24岁,2012年7月诊断再生障碍性贫血,先后应用环孢素A、司坦唑醇、重组人G-CSF、IL-11、左旋咪唑及中草药治疗,血常规指标略有改善。2015年10月复查骨髓象:增生活跃,粒红系可见核畸形。CD55/CD59检测阵发性睡眠性血红蛋白尿症克隆:红细胞5%,粒细胞克隆69.3%。染色体核型正常。诊断:再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿综合征。因药物治疗效果差,依赖输血及支持治疗,行异基因造血干细胞移植。供者为其38岁胞兄,HLA 5/10

相合,血型为B型Rh阳性,与患者血型相符。预处理方案:2016年7月给予改良Bu/Cy+ATG方案:白消安0.8 mg/kg 每6 h 1次×3 d,环磷酰胺 50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×2 d, ATG 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×4 d。输注单个核细胞 7.2×10<sup>8</sup>/kg, CD34<sup>+</sup>细胞 3.0×10<sup>6</sup>/kg。移植抗宿主病预防:环孢素A 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>;甲氨蝶呤+1 d 15 mg/m<sup>2</sup>,+3、+5、+11 d 10 mg/m<sup>2</sup>;吗替麦考酚酯 1.5 g/d,1个月剂量减半,3个月停用。+15 d粒细胞、血小板均植活。+30 d骨髓象:增生活跃,粒细胞、红细胞表面CD55/CD59抗原表达均正常;嵌合体分析:完全嵌合状态(供者细胞占98.09%)。+31 d并发出血性膀胱炎,给予补液、水化碱化、利尿等治疗后缓解。+34 d并发巨细胞病毒感染,给予利巴韦林静脉滴注,2周后巨细胞病毒拷贝数降至正常范围。+142 d并发皮肤I度慢性移植抗宿主病,泼尼松加量至1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,停用环孢素A,加用他克莫司4 mg/d。因泼尼松不耐受而逐渐减停,加用吗替麦考酚酯 1.0 g/d。随访至移植后1年,血常规、骨髓象、CD55/CD59检测均正常。

(收稿日期:2017-08-25)

(本文编辑:徐茂强)