

芦可替尼联合西罗莫司预防同胞全相合 HSCT 后 aGVHD 的临床研究

黄小丽^{1,2},王三斌^{2△},刘林²

(1.昆明医科大学研究生学院 650500;2.解放军昆明总医院血液科 650500)

[摘要] **目的** 探究芦可替尼联合西罗莫司预防同胞全相合异基因造血干细胞移植(HSCT)后急性移植物抗宿主病(aGVHD)的临床效果。**方法** 选取解放军昆明总医院 2018 年 3 月至 2018 年 4 月 5 例行同胞全相合异基因造血干细胞移植的患者,给予芦可替尼联合西罗莫司预防 aGVHD。**结果** 5 例患者均成功植入,中性粒细胞植入中位时间为移植后 12 d,血小板中位植入时间为移植后 13 d,Ⅱ~Ⅳ度 aGVHD 发生率为 20.0% (1/5),Ⅰ级出血性膀胱炎 1 例,巨细胞病毒感染 2 例,肺部感染 1 例,100 d 总存活率(OS)为 100%。**结论** 同胞全相合 HSCT 后使用芦可替尼联合西罗莫司可减少 aGVHD 的发生率及发病程度,降低病死率,安全有效。

[关键词] 芦可替尼;西罗莫司;移植物抗宿主病**[中图分类号]** R457.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)30-3920-03

Efficacy of ruxolitinib combined with sirolimus for preventing aGVHD in sibling-matched hematopoietic stem cell transplantation

HUANG Xiaoli^{1,2}, WANG Sanbin^{2△}, LIU Lin²

(1. Graduate School, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Department of Hematology, Kunming General Hospital of PLA, Kunming, Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effects of ruxolitinib combined with sirolimus in the prevention of acute graft-versus-host disease (aGVHD) after sibling-matched hematopoietic stem cell transplantation. **Methods** Five patients undergoing compatriots HLA sibling-matched hematopoietic stem cell transplantation in Kunming General Hospital of PLA were selected. Each patient was administered with ruxolitinib and sirolimus to prevent aGVHD. **Results** All the patients were successfully transplanted, the median time of neutrophil recovery was at twelfth day after transplantation, platelet was at thirteenth day. The incidence of aGVHD of grade Ⅱ-Ⅳ was 20.0% (1/5), there was one case of grade Ⅰ hemorrhagic cystitis, two cases of cytomegalovirus infection, one case of pulmonary infection, the overall survival (OS) rate was 100% at 100th day after transplantation. **Conclusion** The use of ruxolitinib combined with sirolimus for preventing aGVHD in sibling-matched hematopoietic stem cell transplantation is safe and effective, which can decrease the incidence and severity of aGVHD, and reduce the mortality.

[Key words] ruxolitinib; sirolimus; graft versus host disease

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗血液系统疾病的有效手段,移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)是导致移植失败及死亡的重要原因之一^[1-2]。目前 GVHD 经典预防方案是钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)+甲氨蝶呤或霉酚酸酯,但仍有 30%~50% 患者发生急性 GVHD(aGVHD),且该方案药物在降低 aGVHD 的同时可抑制移植物抗白血病(graft-versus leukemia effective, GVL)效应,增加疾病复发率^[3-4]。芦可替尼是一种激酶抑制剂,国外研究报道其对 GVHD 的治疗具有显著疗效,同时保留 GVL 效应^[5-6]。西罗莫司是一种大环内酯类抗菌药物,有抗真菌、免疫抑制及抗肿瘤作用^[7]。基于以上研究,笔者推测芦可替尼联合西罗莫司可能在发挥抗 GVHD 作用的同时,保留 GVL 效应,可降低复发率,

减少感染风险,因此本研究创新性使用芦可替尼联合西罗莫司预防同胞全相合 HSCT 后 aGVHD 的发生,并对 aGVHD 发生率及其他临床指标进行总结分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取成都军区昆明总医院血液科 2018 年 3-4 月行同胞全相合 HSCT 患者 5 例,其中男 2 例,女 3 例,年龄 13~46 岁,中位年龄 30 岁,急性淋巴细胞白血病(acute lymphocyte leukemia, ALL)3 例[完全缓解(CR)1 例,未缓解(NR)2 例],急性非淋巴细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)2 例(CR 1 例, NR 1 例)。患者一般信息见表 1。

1.2 方法

1.2.1 人类组织相容性抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型与供者来源 行同胞全相合 HSCT 患者均采用 HLA 高分辨率基因分型,5 例患者其供

者均为同胞兄弟姐妹, 配型结果均为 HLA 10/10, 血型相合者 3 例, 主侧不合者 1 例, 次侧不合者 1 例。

表 1 同胞全相合 HSCT 患者的病历资料

病例	性别	年龄 (岁)	诊断	移植前状态	HLA 配型	ABO 血型 (受/供)	随访时间 (月)
1	女	31	AML-M2	NR	10/10	B/B	4
2	男	30	AML-M4	CR	10/10	B/O	4
3	女	46	ALL-L1	NR	10/10	A/A	3
4	男	24	ALL-L2	NR	10/10	B/AB	3
5	女	13	ALL-L2	CR	10/10	B/B	3

1.2.2 移植前预处理方法 根据不同疾病, 分别采用 2 种预处理方案, 2 例 AML 患者采用氟达拉滨 (Flu)+白消安 (Bu)+司莫司汀方案, 具体用量为 Flu 30 mg/m²×5 d (移植前第 3~7 天)+Bu 130 mg/m²×4 d (移植前第 3~6 天)+司莫司汀 200 mg/m²×1 d (移植前第 8 天); 3 例 ALL 患者采用 Flu+马法兰+司莫司汀方案, 具体用量为 Flu 30 mg/m²×5 d (移植前第 3~7 天)+马法兰 50 mg/m²×4 d (移植前第 3~6 天)+司莫司汀 200 mg/m²×1 d (移植前第 8 天)。

1.2.3 干细胞动员、采集及回输 供者于移植前第 4 天使用聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子 (12 mg 皮下注射) 动员外周血干细胞, 动员后第 4 天采集供者外周血干细胞, 采用德国 fresenius 血细胞分离机采集, 目标量单个核细胞 (4.0~8.0)×10⁸/kg, 采集结束后不予特殊处理, 于当天即刻回输给受者。5 例患者输注单个核细胞中位数为 6.5×10⁸/kg (5.3×10⁸/kg~8.0×10⁸/kg), CD34⁺ 阳性细胞中位数为 4.4×10⁶/kg (3.1×10⁶/kg~5.4×10⁶/kg)。

1.2.4 aGVHD 预防方案 预防方案采用芦可替尼联合西罗莫司, 因国内未有芦可替尼用于预防 aGVHD 的研究报道, 结合临床关于其用于治疗慢性 GVHD (cGVHD) 的药物剂量^[8] 相关研究, 本科室创新性使用 aGVHD 预防方案为: 于移植前第 6 天至移植后第 5 天口服芦可替尼 10 mg, 2 次/d, 移植后第 6~41 天 10 mg, 1 次/天, 移植后第 42~101 天 5 mg, 1 次/d, 移植后第 102~221 天 2.5 mg, 1 次/d, 当患者体质量小于 25 kg 或合并唑类药物使用时剂量减半, 无需检测血药浓度; 西罗莫司于移植前 2 d 开始口服, 持续至移植后 60 d, 剂量为 3.6 mg/m², 维持剂量为 1.2 mg/m², 全血谷浓度维持在 (10±2) ng/mL^[9-10]。

1.2.5 毒性评估及药物全血谷浓度监测 开始服用药物后每 2 周监测 1 次西罗莫司全血谷浓度, 每周 2 次复查血常规、肝肾功能、血脂、巨细胞病毒。

1.2.6 支持治疗 移植前给予更昔洛韦静脉滴注预防巨细胞病毒感染, 移植前 1 d 改为阿昔洛韦, 应用至移植后 100 d; 移植当天开始给予重组人粒细胞刺激因子 5~10 μg·kg⁻¹·d⁻¹ 促进造血, 直至白细胞

(WBC) > 1.0×10⁹/L, 或中性粒细胞绝对值 (ANC) > 0.5×10⁹/L 时停用, 中性粒细胞缺乏期给予伏立康唑或泊沙康唑口服混悬液预防肺部真菌感染, 中性粒细胞植入后给予复方磺胺甲噁唑片预防卡氏肺囊虫肺炎 2 片/次, 2 d/周, 应用至移植后 180 d。当患者血红蛋白小于 60 g/L 或血小板小于 20×10⁹/L 时给予红细胞、血小板等成分输血支持。其余支持治疗包括碱化、水化、护胃、止呕等。

1.2.7 植活、微小残留监测及 GVHD 分级 以外周血 ANC 连续 3 d ≥ 0.5×10⁹/L 判定为粒细胞植入, 不依赖输血血小板计数连续 3 d ≥ 20×10⁹/L 判定为血小板植入。植入后用短片段序列多聚酶链式反应 (STR-PCR) 法分析嵌合状态鉴定植活, 植入后 6 个月内每月监测嵌合状态及微小残留, 血型不合者观察血型变化。参照改良 Glucksberg 分度法进行 GVHD 分级及总分度。

2 结 果

2.1 造血重建 5 例患者均顺利造血重建, 持久植入。血小板植入中位时间为移植后 13 d (10~14 d), 中性粒细胞植入中位时间为移植后 12 d (9~12 d)。

2.2 GVHD 发生情况 5 例患者中仅有 1 例患者发生 II 级肝脏 aGVHD, II~IV 级肝脏 aGVHD 发生率为 20.0% (1/5)。

2.2 其他移植相关并发症 5 例患者中有 2 例患者出现植入综合征, 给予小剂量激素对症处理后症状缓解; 1 例患者出现出血性膀胱炎 (HC), 3 例患者出现黏膜炎, 1 例并发肺部真菌感染 (移植前即存在肺部真菌感染), 2 例巨细胞病毒感染, 以上患者经水化、强迫利尿、伏立康唑抗真菌感染、更昔洛韦抗病毒感染后症状均好转。

2.3 预后 随访至 7 月 10 日, 5 例患者均存活, 嵌和状态均为完全供者型, 微小残留阴性, 一般状态良好, 100 d 总体生存率 (OS) 为 100%。

3 讨 论

GVHD 是 HSCT 术后死亡的主要原因之一^[11], 经典方案预防下仍有 30%~50% 患者发生 aGVHD, 与临床需求仍有较大差距。且经典方案尚存在免疫重建缓慢、机会感染增加、药物毒副作用较大等问题, 有待进一步解决^[3]。目前已有研究开始探索新的免疫抑制剂, 其中芦可替尼是近年来 GVHD 防治领域最有前景及研究价值的药物之一, 国外已有大量研究报道, 但国内少见其用于防治 aGVHD 的研究报道。

芦可替尼是一种选择性 JAK1/2 抑制剂^[12], 基础研究发现其可抑制 CD4⁺ T 细胞分化为可释放干扰素-γ (IFN-γ)、IL-17A 的 T 细胞表型, 抑制炎症因子分泌; 同时可增加受者体内与免疫耐受相关的 FoxP3⁺ 调节性 T 细胞, 减少 T 细胞表面 CXCR3 及趋化因子 CXCL9 的表达, 改变 T 细胞迁移^[13-14]。ZEISER 等^[5] 通过选取激素耐药性 aGVHD 患者 54 例及 cGVHD 患者 41 例, 给予芦可替尼治疗, 总有效率分

别高达 81.5%、85.4%，说明芦可替尼对 GVHD 确有显著疗效。

西罗莫司是一种雷帕霉素靶蛋白抑制剂，具有抗真菌、免疫抑制及抗肿瘤作用，因无 CNI 类药物常见的肾及神经毒性而被广泛应用于实体器官移植后 GVHD 的防治^[15-16]。目前国内外已有研究表明西罗莫司用于 HSCT 后 GVHD 的防治具有良好疗效^[17]，可抑制 T 细胞的增殖及活化，减少细胞因子释放及促进 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞活化，从而发挥免疫抑制作用^[18]。

基于以上研究表明芦可替尼和西罗莫司均能增加调节性 T 细胞数量和活性^[19]，可能发挥协同作用，更好地发挥抗 GVHD 作用^[20]。笔者创新性使用芦可替尼联合西罗莫司预防同胞全相合 HSCT 后 aGVHD，以期在降低 aGVHD 发生率的同时，减少疾病复发及机会感染的风险。

本研究中所有患者均成功造血重建，Ⅱ～Ⅳ级 aGVHD 发生率 20.0%，仅有 1 例患者在移植后 50 d 出现Ⅱ级肝脏 aGVHD，通过芦可替尼用量加至 10 mg 2 次/d 后胆红素降至正常。整体而言，aGVHD 发生率及严重程度低，明显低于经典预防方案 40% 的Ⅱ～Ⅳ级 aGVHD 发生率。纳入本研究中有 3 例患者移植前为未缓解状态，随访时间内嵌合状态均为完全供者型，微小残留阴性，未见复发迹象，100 d 内 OS 为 100%，近期效果满意。

本研究中出现的主要并发症包括植入综合征、HC、巨细胞病毒感染及肺部感染，其中植入综合征 2 例，HC 1 例，巨细胞病毒感染 2 例，肺部感染 1 例，经对症处理后均好转，并未影响造血重建。2 例患者移植前伴有肺部感染，在加强抗感染的前提下均顺利完成移植并成功造血植入，说明本研究预防方案安全有效，不良反应可耐受。

本研究的初步近期结果表明，芦可替尼联合西罗莫司预防 HSCT 后 aGVHD，疗效可，安全，不良反应可耐受。因本研究为单中心非随机对照研究，样本量低，随访时间短，未能对长期效果，如复发率、cGVHD、毒性反应进行全面分析，存在较大局限性，下一步应开展多中心前瞻性随机对照临床研究，扩大样本量，监测长期临床指标，以进一步验证该方案的疗效。

参考文献

[1] 王丽宁,李军民. 急性移植物抗宿主病的治疗进展[J]. 内科理论与实践,2016,11(4):259-264.
 [2] 付海慧. 造血干细胞移植治疗恶性血液病的研究与分析[J]. 中外医疗,2018,37(1):48-50.
 [3] 马嘉聪,王三斌,刘林,等. Pt-Cy 联合 MMF 预防全相合异基因外周造血干细胞移植后 GVHD 的临床研究[J]. 检验医学与临床,2016,13(11):1576-1580.
 [4] CARNITI C,GIMONDI S,VENDRAMIN A,et al. Pharmacologic inhibition of JAK1/JAK2 signaling reduces ex-

perimental murine acute GVHD while preserving GVT effects[J]. Clin Cancer Res,2015,21(16):3740-3749.

- [5] ZEISER R,BURCHERT A,LENGERKE C,et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey[J]. Leukemia,2015,29(10):2062-2068.
 [6] KHANDELWAL P,TEUSINK-CROSS A,DAVIES S M,et al. Ruxolitinib as salvage therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients [J]. Biol Blood Marrow Transplant,2017,23(7):1122-1127.
 [7] 于兰,吴谧,王浩,等. 西罗莫司应用的新进展[J]. 实用中西医结合临床,2014(3):90-92.
 [8] JAGASIA M,ZEISER R,ARBUSHITES M,et al. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD:an introduction to the REACH trials[J]. Immunotherapy,2018,10(5):391-402.
 [9] 廖应熙,姜建石,李泽辉. 西罗莫司用于异基因造血干细胞移植的安全性观察[J]. 天津医药,2008,36(5):376-377.
 [10] 谢培华,宋洪涛. 西罗莫司血药浓度监测的研究进展[J]. 中国药房,2015,26(32):4604-4606.
 [11] 章忠明,赖永榕. 急性移植物抗宿主病防治进展[J]. 临床血液学杂志,2017,30(5):665-668.
 [12] SHAKER M E,HAZEM S H,ASHAMALLAH S A. Inhibition of the JAK/STAT pathway by ruxolitinib ameliorates thioacetamide-induced hepatotoxicity [J]. Food Chem Toxicol,2016,96:290-301.
 [13] SPOERL S,MATHEW N R,BSCHEIDER M,et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease[J]. Blood,2014,123(24):3832-3842.
 [14] ASSOUAN D,LEBON D,CHARBONNIER A,et al. Ruxolitinib as a promising treatment for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease[J]. Br J Haematol,2018,181(5):687-689.
 [15] 王彦娥,林美钦,林立敏,等. 影响西罗莫司药动学、疗效及不良反应的因素分析[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(11):1043-1047.
 [16] 林毓. 雷帕霉素调控髓系来源抑制性细胞(MDSCs)在急性移植物抗宿主病中的作用及机制研究[D]. 杭州:浙江大学,2017.
 [17] 李旭东,何易,王东宁,等. 雷帕霉素治疗难治性广泛慢性移植物抗宿主病[J]. 中国组织工程研究,2013,17(18):3287-3294.
 [18] 扈江伟,任婧,李渤海,等. 雷帕霉素治疗异基因造血干细胞移植后移植物抗宿主病的初步研究[J]. 山西医药杂志,2009,38(9):796-799.
 [19] CHOI J,COOPER M L,ALAHMARI B,et al. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect [J]. PLoS One,2014,9(10):e109799.
 [20] 苏凤云,刘爱军,苏定冯. 西罗莫司的药理学作用研究进展[J]. 药学实践杂志,2011,29(5):336-338.