

靶向药物在噬血细胞综合征的应用

何玉凤 黄艳 蒙思源

(右江民族医学院附属西南医院 533000)

【摘要】噬血细胞综合征(HPS)是一种由免疫系统异常激活引发的严重疾病,其特征为免疫细胞异常增殖并分泌大量细胞因子导致多器官功能损伤。近年来,靶向治疗在HPS的治疗中取得了显著进展。依马利尤单抗作为首个靶向 γ -干扰素(IFN- γ)的单抗药物,已被批准用于治疗难治性或复发性原发性HPS,其联合芦可替尼或PD-1单抗等治疗方案展现出良好的疗效和安全性。未来,随着对HPS发病机制认识的加深和新型靶向药物的研发,联合治疗方案将成为探索的重点,以期为患者提供更加个性化和有效的治疗选择。

【关键词】噬血细胞综合征;靶向治疗;干扰素;诊断;联合治疗

Application of targeted agents in hemophagocytic syndrome

He Yufeng Huang Yan Meng Siyuan

(Southwest Hospital Affiliated to Youjiang Medical College for Nationalities 533000)

[Abstract] Hemophagocytic syndrome (HPS) is a serious disease caused by abnormal activation of the immune system, characterized by abnormal proliferation of immune cells and secretion of large amounts of cytokines. In recent years, targeted therapy has made remarkable progress in the treatment of HPS. As the first mAb targeting γ -interferon (IFN- γ), imamazumab has been approved for the treatment of refractory or recurrent primary HPS, and its combination with rutinib or PD-1 mab has demonstrated good efficacy and safety. In the future, with the deepening understanding of the pathogenesis of HPS and the development of new targeted drugs, combined treatment options will become the focus of exploration in order to provide more personalized and effective treatment options for patients.

[Key words] hemophagocytic syndrome; targeted therapy; interferon; diagnosis; combination therapy

噬血细胞综合征(HPS)是一种罕见的、可能危及生命的过度免疫反应疾病,也称为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症。这一综合征的特点是由活化的淋巴细胞和组织细胞非恶性增生,分泌大量炎性细胞因子,从而引起全身性炎症反应。噬血细胞综合征的传统治疗手段如化疗和免疫抑制剂虽有效,但副作用大,影响患者生活质量。随着精准医疗的发展,针对该病的特异性治疗策略备受关注,旨在调节异常免疫反应,减少组织损伤,并避免毒副作用。因此,新型靶向药物的研发与应用成为该领域的重要研究方向。

一、噬血细胞综合征发病机制

噬血细胞综合征(Hemophagocytic Syndrome, HPS)的发病机制主要涉及免疫系统的异常激活和细胞因子风暴^[1]。

在遗传、感染、肿瘤等因素触发下,免疫细胞被过度激活并分泌大量炎症因子,形成“细胞因子风暴”。这种异常的免疫反应导致免疫细胞无法有效清除目标,反而过度增殖并吞噬正常血细胞,引发血细胞减少和多器官功能损伤^[2]。

二、传统治疗的方案

噬血细胞综合征(HLH)传统治疗方案主要包括化疗、免疫抑制治疗和支持治疗,这些方案在一定程度上能够有效缓解HLH患者的症状,提高生存率,化疗药物如依托泊苷和地塞米松是传统治疗方案中的核心药物^[3]。依托泊苷通过抑制拓扑异构酶Ⅱ,干扰DNA的合成与修复,从而抑制异常免疫细胞的增殖和活化^[4]。地塞米松则具有强大的抗炎和免疫抑制作用,能够减轻HLH患者的炎症反应^[5]。这两种药

物的联合使用已被证实能在多数患者中诱导疾病缓解,尤其是对于淋巴瘤相关的 HLH 患者^[6]。免疫抑制治疗在传统治疗方案中也占据重要地位。环孢素 A 等免疫抑制剂通过调节 T 细胞的功能,抑制细胞因子的产生和释放,进一步控制炎症风暴^[7]。支持治疗则关注患者的营养和电解质平衡,预防感染等并发症,为患者的康复提供有利条件^[3]。

然而,传统治疗方案也存在明显不足。首先,部分患者对传统化疗药物不敏感,导致疗效不佳。其次,长期使用化疗和免疫抑制药物可能导致严重的副作用,如感染、肝肾功能损害等,影响患者的生活质量^[8]。此外,对于某些难治性或复发性 HLH 患者,传统治疗方案可能无法有效控制病情,导致预后不良^[9]。近年来,随着对 HLH 发病机制研究的深入,新的治疗策略如靶向治疗和异基因造血干细胞移植等逐渐应用于临床,为 HLH 患者提供了更多的治疗选择^[10]。然而,这些新策略的有效性和安全性仍需进一步验证,且治疗费用较高,限制了其在临床上的广泛应用^[11]。目前,传统治疗方案在噬血细胞综合征的治疗中仍占据重要地位,但其疗效和安全性在不同患者中存在差异。未来需要继续探索新的治疗策略,以提高 HLH 患者的治疗效果和预后。

三、靶向治疗在 HPS 中的应用

3.1 IFN- γ 单抗药物 (如依马利尤单抗)

近年来,随着对噬血细胞综合征 (HLH) 发病机制研究的不断深入,以 IFN- γ 为靶点的单抗药物,特别是依马利尤单抗,在治疗 HLH 方面取得了显著进展^[12]。IFN- γ 作为关键的促炎细胞因子,在 HLH 发病过程中起着核心作用,通过激活巨噬细胞和 T 细胞,引发过度的炎症反应,导致组织损伤和多器官功能衰竭^[13]。因此,抑制 IFN- γ 的活性成为治疗 HLH 的重要策略之一。

依马利尤单抗是全球首个获批以 IFN- γ 为靶点用于治疗原发性 HLH (pHLH) 的单抗药物^[12]。它通过特异性结合 IFN- γ , 阻断其与受体的相互作用,从而有效抑制 IFN- γ 介导的炎症反应。在多项临床研究中,依马利尤单抗已展现出良好的疗效和安全性。例如,在儿童 pHLH 患者的关键性研究中,依马利尤单抗的缓解率达到了显著水平,且大部分患者能够成功接受造血干细胞移植 (HSCT) 治疗,移植后的生存率也显著提高^[12]。

3.2 TNF- α 抑制剂及其他细胞因子靶向药物

噬血细胞综合征 (HLH) 是一种由免疫细胞异常活化引起的严重炎症性疾病,其特征为高细胞因子血症和细胞因子风暴。TNF- α 作为关键促炎因子,在 HLH 的发病过程中起到重要作用。因此,使用 TNF- α 抑制剂,如英夫利昔单抗,可以有效减少炎症细胞因子水平,从而控制病情进展^[14]。除了 TNF- α 和 IFN- γ 抑制剂外,其他细胞因子靶向药物也在 HLH 治疗中显示出潜力。例如, JAK1/2 抑制剂鲁索替尼通过抑制 JAK/STAT 信号通路,减少细胞因子的产生和免疫细胞的活化,为 HLH 患者提供了新的治疗选择^[15]。此外,其他信号通路抑制剂如 STAT 抑制剂等也在临床前研究和早期临床试验中展现出治疗 HLH 的潜力^[16]。这些细胞因子靶向药物的应用,不仅丰富了 HLH 的治疗手段,也为提高患者生存率和生活质量带来了新的希望。

四、联合治疗方案在噬血细胞综合征中的探索与实践

近年来,噬血细胞综合征 (HLH) 的治疗策略取得了显著进展,其中联合治疗方案在临床实践中展现出强大的治疗潜力。联合治疗方案旨在通过不同药物或治疗手段的协同作用,更全面地控制 HLH 的复杂病理过程。例如,鲁索替尼作为 JAK1/2 抑制剂,与化疗药物依托泊苷的联合使用,已被证实在 NK/T 细胞淋巴瘤相关噬血细胞综合征 (NK/T-LAHS) 的初始诱导治疗中表现出色,显著提高了患者的缓解率和生存率^[11]。此外,随着对 HLH 发病机制的深入理解,免疫调节药物如依马利尤单抗 (一种 IFN- γ 单抗) 也开始与化疗、造血干细胞移植等联合应用,以期进一步改善患者的预后^[17]。这些联合治疗方案不仅增强了治疗效果,还减少了单一疗法的副作用,为 HLH 患者提供了更为全面和有效的治疗选择。

尽管近年来靶向药物在噬血细胞综合征 (HLH) 治疗中取得了一定进展,但仍存在一些不足之处。目前,全球范围内获批用于 HLH 治疗的靶向药物种类有限,如依马利尤单抗 (Emapalumab) 主要针对原发性 HLH,且其疗效和安全性在长期应用中仍需进一步验证。对于继发性 HLH,特别是与肿瘤、感染等复杂病因相关的病例,尚未有广泛认可的靶向治疗方案。此外,靶向药物还面临着药物耐药性、副作用等挑战,同时高昂的治疗成本、个体化治疗的难度以及监

测与评估的复杂性也是不可忽视的问题。未来需要进一步加强基础研究,探索新的治疗策略和药物组合,以提高治疗效果并降低副作用,同时关注患者的经济负担和社会支持,确保治疗的可持续性。

参考文献:

- [1]石学泽,张晓丽,朱学军,等. 噬血细胞综合征病因及发病机制的研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2023, 24 (2): 120–124.
- [2]王旖旎,高卓,张嘉,等. CD8+T 细胞功能耗竭与继发性噬血细胞综合征发病的关系及其机制研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29 (3): 963–968.
- [3]中国医师协会血液科医师分会,中华医学会儿科学分会血液学组,噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022年版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102 (20): 1492–1499.
- [4]贺凌博,金志丽,刘孟涵,等. 含依托泊苷方案诱导治疗成人 Still 病相关噬血细胞综合征临床分析[J]. 中华医学杂志, 2021, 101 (29): 2322–2327.
- [5]吉学元,陆睿,卢金暖,等. 地塞米松联合免疫球蛋白治疗感染性噬血细胞综合征临床研究[J]. 中国医药指南, 2024, 22 (27): 5–7.
- [6]ELISABET B, ANNACARIN H, MAURIZIO A, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH–2004 study[J]. Blood, 2017, 130 (25): 2728–2738.
- [7]严鸣光,罗宇维,孙尔维. 环孢素 A 对小鼠体内调节性 T 淋巴细胞的作用及机制[J]. 中华器官移植杂志, 2009, 30 (4): 201–202.
- [8]祝小钰,孔繁聪. 免疫治疗相关噬血细胞综合征诊疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50 (8): 423–431.
- [9]王叨,丁艳杰,陈娇,等. 芦可替尼联合甲泼尼龙桥接异基因造血干细胞移植治疗儿童复发/难治性 EB 病毒相关性噬血细胞综合征的疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36 (15): 1185–1187.
- [10]涂松涛,周玉兰,李菲. 异基因造血干细胞移植治疗成人噬血细胞综合征的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31 (1): 301–305.
- [11]王宇,耿祖瑞,张蕾,等. 磷酸芦可替尼依托泊苷联合 DDGP 方案在 NK/T 细胞淋巴瘤相关噬血细胞综合征初始诱导治疗的疗效及安全性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50 (4): 190–195.
- [12]FROM THE DEPARTMENT OF PEDIATRICS S U O R, S HOSPITAL R P H W, THE DIVISIONS OF IMMUNOBIOLOGY AND BONE MARROW TRANSPLANTATION AND IMMUNE DEFICIENCY D O P M, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis[J]. The New England journal of medicine, 2020, 382 (19): 1811–1822.
- [13]JANKA G E, LEHMBERG K. Hemophagocytic syndromes — An update[J]. Blood Reviews, 2014, 28 (4): 135–142.
- [14]LIPSKY P E, van der HEIJDE D M, ST C E, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group[J]. N Engl J Med, 2000, 343 (22): 1594–1602.
- [15]ZHAO Y, SHI J, LI X, et al. Salvage therapy with dose-escalating ruxolitinib as a bridge to allogeneic stem cell transplantation for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55 (4): 824–826.
- [16]陈默. TGF β RII 抑制剂与 JAK2 抑制剂调控 STAT4 磷酸化对 HEL 细胞的增殖与凋亡的影响[D]. 福建医科大学内科学(血液病学), 2022.
- [17]La ROSÉ P, HORNE A, HINES M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. Blood, 2019, 133 (23): 2465–2477.