

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002901

原发性免疫缺陷病治疗全面进入精准时代

唐文静, 安云飞, 赵晓东

(重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、
儿童感染免疫重庆市重点实验室, 重庆 400014)

【摘 要】原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency disease, PID)是一类严重影响儿童生命与健康,造成家庭及社会负担的遗传病。既往主要治疗策略是替代治疗或造血干细胞移植重建免疫。近年来随着分子生物学的发展,诸多 PID 的发病机制得以明确,在此基础上靶向特异免疫受损点的精准治疗逐渐在临床开展。在 PID 的精准治疗方面,从传统的丙种球蛋白、酶替代治疗到基于信号通路的小分子抑制剂或生物大分子阻断,从造血干细胞移植根治到基因治疗和基因编辑,该领域的发展日新月异,已成为精准医学的典范,正为精准医学带来突破性进展。

【关键词】原发性免疫缺陷病;精准治疗;替代治疗;造血干细胞移植;基因治疗

【中图分类号】R725

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-09-22

The treatment of primary immunodeficiency disease has entered an era of precision

Tang Wenjing, An Yunfei, Zhao Xiaodong

(Department of Rheumatology and Immunology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity)

【Abstract】Primary immunodeficiency disease(PID) is a group of inherited disorders that seriously affects children's life and health, and causes a burden of families and the whole society. The main treatment strategy for PID in the past was replacement therapy or immune reconstruction by hematopoietic stem cell transplantation. In recent years, with the development of molecular biology, the pathogenesis of many cases of PID has been clarified. On this basis, precise and targeted therapy for defected molecules has been gradually carried out in clinical practice. The precise treatment of PID begins with the immunoglobulin G and enzyme replacement, and has been improved with the targeted small molecule inhibitors or biological macromolecules based on signal pathways. From the hematopoietic stem cell transplantation to gene therapy or gene editing in terms of cure strategy, this treatment strategy has been changing a lot, which indicates that PID as a typical indication, is bringing breakthroughs in precision medicine.

【Key words】primary immunodeficiency disease; precise therapy; replacement therapy; hematopoietic stem cell transplantation; gene therapy

原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency disease, PID)自 2017 年起亦被命名为免疫出生错误(inborn errors of immunity, IEI),是一大类主要由单基因突变造成免疫细胞数

作者介绍:唐文静, Email: tangwenjing132@sina.com,

研究方向:原发性免疫缺陷病诊治及发病机制。

通信作者:赵晓东, Email: zhaoxd530@aliyun.com。

基金项目:重庆市科技局技术创新与应用示范资助项目(编号: cstc2018jscx-msybX0005)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210924.1338.002.html>
(2021-09-24)

量和(或)功能异常的疾病。2019 年国际免疫学会联合会(International Union of Immunological Societies, IUIS)关于 PID 的最新分类中报道了 430 种 PID,其发病率约 1/5 000^[1]。PID 患者以反复和慢性感染、自身免疫、自身炎症、淋巴瘤增殖、过敏和肿瘤倾向为主要临床特征。近 20 年来,基因组学、生物信息学和大数据技术飞速发展,开拓了现代医学的新领域——精准医学。在人类基因组计划基础上,精准医学力图探索人类基因密码在疾病防治中的重要作用,使用基因组和分子方法识别个体病因,实现更有效的疾病干预。PID 作为

精准医学的典范,其治疗根据缺陷基因、受影响免疫通路及患者病情严重程度各有不同^[1]。近年来,随着新生儿筛查推广及二代测序技术发展,PID 早期诊断取得突破性进展,其治疗甚至根治成为最主要的挑战。本文旨在评述 PID 的精准替代治疗,基于免疫通路的生物制剂/小分子药物靶向治疗,造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)、基因治疗精准根治进展与实践,以促进该类患者的治疗与管理。

1 原发性免疫缺陷病的精准替代治疗

1.1 免疫球蛋白 G 替代治疗

约 75% 的 PID 患者伴有抗体缺陷,反复感染是其主要的临床表现,需要免疫球蛋白 G(immunoglobulin G,IgG)替代治疗。自 20 世纪 50 年代 IgG 替代疗法被用于免疫缺陷患者以来,其成为伴有抗体缺陷 PID 的重要治疗手段,可显著减少感染次数、降低感染严重性及慢性肺部病变风险^[3-4]。在 IgG 替代治疗适应证方面,对于 B 细胞缺乏所致的抗体缺陷,如先天性无丙种球蛋白血症、重症联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency,SCID);或 B 细胞数量虽正常但不能产生 IgG,如高 IgM 综合征、MHC 分子缺陷;或虽能产生 IgG,但存质的缺陷,如湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征(Wiskott-Aldrich syndrome,WAS)、部分 NEMO 缺陷等;上述情况一经确诊应立即给予 IgG 替代治疗^[5-6]。IgG 替代治疗基本方案为静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIG)0.4~0.6 g/kg,每 3~4 周 1 次,维持 IgG 谷浓度在 5~6 g/L 以上^[6-7]。关于 IgG 替代治疗 PID 领域,目前强调以预防感染、提高患者治疗依从性及生活质量为目标的个体化新兴模式^[7]。不同临床病理状态对 IVIG 的要求有所不同,可通过提高剂量或缩短给药间隔以提高临床疗效。IVIG 替代治疗具体事项可参照中华医学会儿科学分会免疫学组制定的《原发性免疫缺陷病免疫球蛋白 G 替代治疗专家共识》^[8]。笔者所在团队对本单位 114 例 X-连锁无丙种球蛋白血症(X-linked agammaglobulinemia,XLA)患者 IVIG 替代治疗现状进行分析,发现 IVIG 治疗后患儿发热、鼻窦炎、腹泻、中耳炎等临床症状可不同程度改善,规范 IgG 替代治疗可使部分患儿病情得到有效控制^[9]。国际上有 IVIG 和皮下注射免疫球蛋白(subcutaneous IgG,SCIG)2 种剂型,国内目前只有 IVIG。研究显示每周 1 次 SCIG 较每月 1 次 IVIG 能获得更高的 IgG 谷浓度^[9]。经过国内多家 PID 诊治中心的不断努力,IVIG 于 2017 年医保覆盖到原发性免疫球蛋白缺乏症,从而大大推动了该治疗手段的可及性及经济性。笔者所在团队目前正在进行国内首个 SCIG 药物临床试验,与 IVIG 相比,该制剂在体内血药浓度更加稳定,且患者可在家自行使用,具有很好的便利性和经

济性,将为中国 PID 患者带来巨大福音。

1.2 酶替代治疗

腺苷脱氨酶(adenosine deaminase,ADA)缺陷占 SCID 的 10%~15%,目前我国报道病例较少。该病由毒性代谢底物堆积致 T 细胞、B 细胞、NK 细胞的分化及功能障碍。ADA 在人体内广泛表达,可致多系统损害。ADA-SCID 患儿临床表现为反复严重感染、软骨异常、肺泡蛋白沉积症等^[10]。若早期未予治疗,通常在 1 岁内病情快速进展甚至死亡。目前,国际上该病的主要治疗方法包括酶替代治疗(enzyme replacement therapy,ERT)、HSCT 及基因治疗。其中,ERT 以聚乙二醇修饰腺苷脱氨酶(polyethylene glycol-conjugated ADA,PEG-ADA)为主。20 世纪 80 年代中期开始采用 PEG-ADA 替代治疗,迄今为止全世界已有超过 150 人接受该疗法^[10]。该法技术含量低,可在基层医院完成,但费用昂贵(200 000~400 000 美元/年)。目前 PEG-ADA 主要在以下情况作为初始治疗:缺乏 HSCT 供者;根据患者个体情况综合评估,医师及患者偏好 ERT;病情不稳定时。给予 PEG-ADA 后患者可获得部分免疫重建,根据启动 PEG-ADA 时患者自身条件、年龄、残余胸腺功能不同,免疫重建程度存在差异。大多数短期内获得完全的免疫功能恢复,随后出现 T 细胞减少,约 50% 长期 ERT 患者需继续 IVIG,约 20% 患者 ERT 无效^[11]。此外,ERT 治疗 6 个月以上可出现多种并发症,尤其是抗 ADA 抗体产生,可抑制酶促活性、加速血浆中 ADA 清除、影响疗效^[11]。遗憾的是国内尚无该产品,患者需根治目前只能依靠 HSCT。

1.3 孟德尔遗传分枝杆菌易感性疾病的干扰素替代治疗

中国仍然是世界卫生组织认定的 20 余个结核病高负担国家之一,我国所有婴儿出生后需立即接种单剂卡介苗,对于结核病预防起巨大作用。免疫功能正常的儿童接种卡介苗无害,但部分免疫缺陷患者接种卡介苗则可引起卡介苗感染。孟德尔遗传分枝杆菌易感性疾病(Mendelian susceptibility to mycobacterial disease,MSMD)是一种由白介素-12(interleukin-12,IL-12)/ γ 干扰素(interferon- γ ,IFN- γ)通路缺陷所致 PID。该类患者对环境分枝杆菌及卡介苗等弱毒力分枝杆菌高度易感,亦对非伤寒沙门菌、毒力强的结核杆菌易感。自 1996 年首次发现 IFNGR1 为 MSMD 致病基因以来,其后又发现 STAT1、IRF8、IL-12RB1、TYK2、ISG15、TBX21 等 15 个基因,其中 IL-12RB1 及 IFNGR1 缺陷最为常见,分别为 40% 及 29%。这些基因均位于与 IFN- γ 的产生和应答相关功能轴上,且由于致病基因的高度异质性,又分为不同遗传类型,故 MSMD 患者临床表现多样。病情严重程度与 IFN- γ 残留水平呈反比,重症患者可于生命早期罹患致命性感染,轻者可终身不发病^[12-13]。且该类患者常规免疫学筛查基本正常,诊断为困难。笔者所在课题组已建立 IL-12/IFN- γ 轴功能试验,

流式细胞术检测 IFN- γ R1 及 IL-12R β 1 蛋白表达,可更为快速地为临床疑似患儿提供诊断依据,同时有助于 BCG 接种不良反应患儿潜在疾病的精准诊断。

MSMD 相关基因突变或导致 IFN- γ 产生不足,或缺乏 IFN- γ 功能性受体;对于 IFN- γ 产生不足的患者,使用 IFN- γ 替代治疗行之有效;而对于缺乏功能性受体者,需鉴定通路信号属完全缺失或部分缺失,部分缺失者 IFN- γ 替代治疗仍值得推荐。IFN- γ 作为免疫调节剂可通过调节 T 细胞分化及活化,Treg 细胞产生和激活,增强树突细胞和巨噬细胞抗原呈递,产生活性氮中间体,激活自然杀伤细胞,招募中性粒细胞,触发快速超氧物产生和呼吸爆发,从而逆转部分免疫功能缺陷,降低 MSMD 患者感染频率及程度;IFN- γ 同时可增强抗结核和非结核分枝杆菌。该药最初于 1991 年被批准用于治疗 CGD。近年来越来越多的研究证实了其对 IL-12R β 1 等突变的 MSMD 患者有较好疗效^[12-13]。国内 IFN- γ 产品于 2002 年获得药监局批准上市,但说明书适应证仅为类风湿性关节炎、肝纤维化。需进行关于 IFN- γ 在 MSMD 治疗中的应用临床研究,以促进中国 MSMD 患者的精准治疗。

2 生物制剂/小分子药物通路精准治疗

2.1 原发免疫调节性疾病精准治疗

原发免疫调节性疾病(primary immune regulatory diseases, PIRDs)是一组以早发自身免疫、过度炎症和免疫失调为特征的 PID。其典型特征为自身免疫性血细胞减少、内分泌腺病、自身免疫性肠病、间质性肺病和非恶性淋巴瘤增生^[2]。引起该类 PID 的基因缺陷各不相同,但往往影响 Treg 细胞维持免疫耐受功能及 PI3K-Akt-mTOR、JAK-STAT 等信号通路,使得基于通路和 Treg 的靶向治疗成为可能。小分子抑制剂或生物大分子在激活磷脂酰肌醇-3 激酶 δ 综合征(activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome, APDS)、LPS 反应性米色锚样蛋白(lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor, LRBA)缺陷、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic lymphocyte antigen-4, CTLA4)单倍剂量不足和 STAT1 基因增功能(gain of function, GOF)突变等几种疾病中均已取得显著治疗效果。

APDS 于 2013 年首次报道,迄今全球报道病例约 200 余例^[14-15]。编码 p110 δ 分子的 PIK3CD GOF 突变是 APDS 的主要病因,被称为 APDS1。APDS 也可由编码 PI3K 分子 p85 α 亚基的 PIK3R1 基因功能缺失突变所致(APDS2),该基因突变导致 p85 α 对 p110 δ 的抑制作用解除,使得 p110 δ 功能增强。p110 δ 为 Akt-mTOR 通路中重要的激酶分子 PI3Ks 的催化亚基,上述突变导致 p110 δ 对其下游分子 Akt 和 S6 的磷酸

化能力增强,Akt-mTOR 通路过度活化,导致细胞增殖、分化、凋亡等异常。由于 mTOR 在该通路中的重要作用,国内外已有采用雷帕霉素进行靶向治疗的报道。雷帕霉素在体外可基本消除 p110 δ GOF 突变对 S6 过度磷酸化的影响,患者接受治疗后临床表现部分改善,尤其是淋巴增殖表现。笔者所在课题组共诊断 40 例 APDS 患者,其中 19 例患者使用雷帕霉素治疗,约有半数病例淋巴细胞增殖明显缓解,约 1/4 病例血细胞减少好转。PI3K δ 特异性小分子抑制剂在体外可显著抑制 T 细胞 Akt 和 S6 磷酸化,是 APDS 更为精准的治疗选择。目前 2 个临床试验正在分别探索口服 PI3K δ 抑制剂 Leniolisib 和吸入性 PI3K δ 抑制剂 Nemoralisib 在 APDS 患者中的治疗效果。已使用 Leniolisib 治疗的 6 例患者显示,治疗后淋巴结肿大明显减小,衰老 CD4 和 CD8 T 细胞减少,过渡细胞减少,初始 B 细胞上升至正常水平;目前该药已进入更大样本量的 II 期临床试验^[15]。此外,在细胞代谢层面,本课题组新近研究表明 p110 δ 过度活化通过促进无氧糖酵解导致初始 T 细胞过度增殖而破坏其稳态;糖酵解抑制剂 2-DG 可改善 PIK3CD GOF 突变小鼠的淋巴增殖表现,有望成为 APDS 治疗的另一靶向药物^[16]。

LRBA 缺陷是一种常染色体隐性遗传疾病,目前全球报道 200 余例,大部分具有免疫失调表现,临床表现个体差异较大^[17-18]。与 LRBA 类似的疾病为 CTLA4 单倍剂量不足,该病由编码 CTLA4 基因的杂合功能缺失突变所致,单倍体转录表达的 CTLA4 不足以维持 Treg 和活化 T 细胞表面的 CTLA4 水平,进而影响其免疫抑制作用^[18-19]。2015 年研究发现 LRBA 基因调节 CTLA4 表达。LRBA 与 CTLA4 共定位于内质网囊泡,LRBA 缺乏时 CTLA4 被送至溶酶体内降解,导致 Treg 和活化的效应 T 细胞 CTLA4 表达水平降低,使相应细胞无法正常发挥免疫抑制功能。该机制的阐明使以 CTLA4 为靶点精准治疗 LRBA 及 CTLA4 单倍剂量不足成为可能^[20]。阿巴西普是一种 CTLA4-Fc 融合蛋白药物,通过与抗原提呈细胞 CD80/86 分子结合抑制 T 细胞激活,目前用于治疗类风湿关节炎。在 LRBA 患者,阿巴西普治疗能够明显缓解间质性肺病和自身免疫性疾病,患者的免疫学指标亦有好转,如代表 T 细胞活化的可溶性 CD25 水平下降,初始细胞/效应 T 细胞比例上升等^[20]。Schwab C 等^[21]报道 11 例接受阿巴西普或贝拉西普治疗的 CTLA4 单倍剂量不足患者其自身免疫表现、淋巴结病及肺部淋巴增生得到明显改善。笔者所在单位确诊 6 例 LRBA 患者,2 例 CTLA4 患者,其中 4 例使用阿巴西普皮下注射,自身免疫性血细胞减少及肺部病变得到改善,但 1 例 CTLA4 患者仍有反复腹泻。已有研究证实,这 2 类疾病患者接受阿巴西普治疗后其初始/效应 T 细胞比例增加,对多糖疫苗抗体应答增加;此外,循环滤泡辅助 T 细胞(T follicular

helper cell, Tfh) 比例及可溶性 IL-2R α 水平可作为阿巴西普治疗是否有效的监测指标^[2,18]。

STAT1 作为 STAT 家族最重要成员之一,通过 JAK-STAT 信号通路在调节细胞生长、分化、增殖和凋亡中发挥重要作用。STAT1 GOF 突变患者于 2011 年在国际上首次报道,以慢性皮肤黏膜念珠菌病 (chronic mucocutaneous candidiasis, CMC)、反复感染、自身免疫病为主要临床表现^[2]。迄今国际上共报告 440 余例 STAT1 GOF 突变患者,其中约 30% 者有自身免疫表现^[23]。该病患儿体内产生 IL-17 或 IL-22 的 T 细胞水平下降,记忆 B 细胞减少, Tfh 异常,这些免疫学改变可能与 CMC 有关^[23]。该病自身免疫现象的原因尚不十分清楚,可能与过度的 I 型干扰素应答有关。针对 JAK-STAT 信号通路的靶向药物 JAK 抑制剂,可通过促进 Th17 细胞分化改善 STAT1 GOF 患儿自身免疫及 CMC。目前全球共 20 名 STAT1 GOF 患者应用了 JAK 抑制剂,其中 12 名患者的临床表现明显缓解,1 例患者口服鲁索替尼后其重度激素依赖性自身免疫病得以痊愈;另一例接受 JAK 抑制剂后免疫调节异常相关症状得到改善^[23]。本中心 1 例 STAT1 GOF 突变患儿口服巴瑞替尼后免疫性血小板减少症完全缓解。

2.2 单基因自身炎症性疾病精准治疗

单基因自身炎症性疾病因固有免疫缺陷,以过度炎症反应为特征,可伴全身多系统受累,包括炎症小体病、非炎症小体病、I 型干扰素病。不同基因缺陷可出现相对特异的信号通路(如 I 型干扰素通路)或细胞因子[如 IL-1、IL-18、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]异常表达或激活,为此类疾病精准治疗提供了切入点^[2,24]。

炎症小体病主要表现为周期性发热、皮疹、浆膜炎等,包括家族性地中海热、冷炎症相关周期热综合征等。该类疾病由编码相应模式识别分子的基因突变后,异常激活、募集并与下游凋亡相关斑点样蛋白和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 caspase-1 结合,组装成相应的炎症小体,不断促进 IL-1 β 的成熟与剪切,导致机体炎症反应持续所致^[24]。因此,阻断 IL-1 β 可有效减轻该类患者炎症反应、缓解病情。目前有多项研究证实阿那白滞素等 IL-1 拮抗剂在该类疾病中的有效性及安全性^[24]。但遗憾的是 IL-1 拮抗剂在国内尚未上市。

非炎症小体病特征是不依赖炎症小体激活且干扰素水平无明显升高,包括 Blau 综合征、A20 单倍剂量不足等。该组疾病临床表现多样,致病机制各具特点,但多有 TNF- α 的参与^[24]。依那西普、阿达木单抗等 TNF- α 拮抗剂已被证实在该类自身炎症性疾病中有效。

I 型干扰素病突出特征是 I 型干扰素的过度产生和激活,其临床表现多样,既可出现全身炎症反应伴多脏器受累,亦可单脏器受累,其中基底节钙化和狼疮样综合征具有一定

特征性。2019 年 IUIS 收录的 I 型干扰素病共有 15 种^[25]。目前 I 型干扰素病主流治疗手段为 JAK 抑制剂,其通过影响 JAK-STAT 通路阻断 I 型干扰素的产生。我国已上市的 3 种 JAK 抑制剂(枸橼酸托法替布、磷酸芦可替尼和巴瑞替尼片)获批准适应证均为成人,在儿童 I 型干扰素病中的应用仅见于少量个例报道。此外, TNF- α 拮抗剂对 STING 相关婴儿期起病的血管病及腺苷脱氨酶 2 缺乏症亦有较好效果。

除上述靶向药物外,托珠单抗治疗 STAT3-GOF 患者, IFN- γ 单抗/IL-18 结合蛋白治疗噬血细胞综合征, IL-18 结合蛋白治疗 NLRC4 GOF, 尤特克单抗治疗白细胞黏附缺陷 I 型, 普乐沙福治疗 WHIM 综合征亦有个例报道。基于信号通路的小分子药物/生物制剂在 PID 中的治疗仍在不断探索中^[25]。

3 造血干细胞移植、基因治疗精准根治

3.1 造血干细胞移植

HSCT 是目前公认多种 PID 的根治手段。自 1968 年首次应用于 PID 治疗以来, HSCT 已广泛用于 SCID、WAS、慢性肉芽肿病 (chronic granulomatous disease, CGD) 等多种 PID 的根治。根据各 PID 移植中心的经验, 移植前患儿疾病状态、移植物来源、预处理方案及移植抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 等均影响 PID 患儿 HSCT 的效果及预后。近 20 年来, 研究者在 HSCT 各环节做出了诸多尝试及优化, 使得 HSCT 的可及性及成功率明显提高, 总体风险得到一定程度改善^[25-26]。主要体现在以下几方面: ① 儿童免疫专科医生对 PID 的认识日益深刻, 新生儿筛查的推广、基因测序及免疫功能检测技术日新月异, 使得 PID 患儿可早期得到确诊, 加之抗菌药物不断升级发展、抗感染治疗方案优化, 为该患儿争取了更好的移植基础条件。② 高分辨配型的应用, 社会大众对 HSCT 认识及捐献意愿提高, 骨髓、脐血库的建立、不断更新及发展为患儿提供了更多的潜在供者来源。③ 预处理方案不断升级、优化, 近年来减低强度预处理 (reduced-intensity conditioning regimen, RIC) 被提到较高地位, 其毒性较小, 但可能导致混合嵌合。对于有器官功能损伤的 SCID 患儿, RIC 比清髓性预处理更具优势; 对于 CGD 患者, 近年来使用 RIC 方案增多, 即便在合并潜在感染及器官功能障碍患儿亦获得较高治愈率; 在 WAS 患者, 英国采用苏消安+氟达拉滨的 RIC 方案, 实现了良好的免疫重建及 100% 供者嵌合。④ 新的移植方法如选择性去 TCR $\alpha\beta$ T/B 细胞的 HSCT 应用于 PID, 在防控 GVHD 的同时, 可促进植入、减少移植后感染, 改善单倍体和无关供者移植的预后, 为 PID 患儿更及时有效地完成免疫重建带来了新的希望。在去除 $\alpha\beta$ T/B 细胞基础上同时进行

γ 8T 细胞免疫治疗,进一步改善 HSCT 预后是未来值得探究的方向。近来也有去除 CD45RA⁺ 初始 T 细胞,保留 CD45RO⁺ T 细胞的移植方法,可在防控 GVHD 的同时具有抗病毒能力。⑤GVHD 的预防和治疗方面,除上述移植物去 T 细胞外,环孢素或他克莫司联合甲氨蝶呤或吗替麦考酚酯仍是 GVHD 预防的标准方案。此外,在预处理方案中加入抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或抗 CD52 抗体——阿仑单抗的血清治疗可获得体内 T 细胞耗竭效果。糖皮质激素仍是公认的抗 GVHD 一线治疗药物,体外光分离疗法、mTOR 抑制剂、利妥昔单抗、伊马替尼等被建议作为难治性 GVHD 的二线方案,TNF- α 拮抗剂、JAK 抑制剂、间充质干细胞输入亦有成功应用的报道。

本团队在 2007 年率先在国内开展 PID 患者 HSCT,截至目前已完成 400 余例干细胞移植,涉及十余种 PID 病种,尤其在 WAS 移植方面经验丰富,成为全国 WAS 移植中心。移植总体生存率达 85% 以上,各项数据可比肩欧美移植中心。尽管在 HSCT 领域技术有改进,但在供者来源、GVHD 防治、HSCT 后长期管理等方面仍有诸多问题亟待解决。由于供者难寻、花费巨大及不同程度的免疫排斥反应等局限,PID 患者的根治治疗新方向是基因治疗。

3.2 基因治疗

基因治疗指将外源正常基因导入靶细胞,以纠正或补偿因基因缺陷和异常引起疾病的一种治疗手段。自 1990 年 NIH 批准 ADA-SCID 的基因治疗临床试验以来,基因治疗被广泛用于 X-SCID、X-CGD、WAS 等 PID 患儿,部分取得了较好的临床疗效。自 2004 年以来,基因治疗临床试验取得了长足进步,加之近年来病毒载体技术改进,新的基因编辑技术出现,使得基因治疗焕发出空前活力^[27-29]。主要进展包括:①载体方面,最初的鼠白血病病毒载体及传统逆转录病毒(γ -RV)载体由于其随机插入基因组,可造成原癌基因激活或抑癌基因失活,具有肿瘤发生风险;近年来改进的自灭活 γ -RV 载体、慢病毒载体、腺相关病毒(AAV)载体相关临床试验从最初的不到 5% 增至接近 20%,显示出高度可靠性^[27-29]。②基因修饰策略方面,传统方法将正常拷贝目的基因加入基因组以纠正基因缺陷,缺陷基因仍存在基因组,且半随机整合载体都存在插入性致癌风险,尽管改进病毒载体能降低该风险,但仍不能实现基因表达的生理性调控。近年来,以 TALEN、ZFN、CRISPR-Cas9 等技术为代表的定点甚至原位基因编辑技术,可通过宿主自身启动子调控基因表达降低插入突变风险,使得在基因组安全位点以及缺陷基因原位修复成为可能。目前,CRISPR/Cas 系统及其衍生的碱基编辑和先导编辑为各领域研究热点。若干已发表的研究证实了基因编辑在 X-SCID、WAS、X-CGD 等 PID 病种中的应用前景,且基因编辑可应用于更多种类的 PID,例如常染色体显性遗传或

单倍剂量不足者甚至 GOF 突变患者。尽管基因编辑具有脱靶、从体外到体内同源重组修复率不断变低等风险,但随着 DNA 修复机制、干细胞生物学等方面的快速发展,基因编辑在 PID 应用极有希望发展到临床阶段^[29]。③细胞来源方面,目前采用对患儿新鲜骨髓造血干细胞(hemopoietic stem cell, HSC)或动员的外周血干细胞体外进行修饰,未来可能采用自体脐带血干细胞、冻存干细胞等进行操作,减少患者创伤^[27]。④预处理方案方面,非基因毒性预处理为研究热点,基于单克隆抗体的预处理可耗竭造血干细胞,避免 DNA 损伤,如果其证明有效,将进一步增加基因治疗对 PID 患者的吸引力^[28]。⑤基因治疗的受众及可及性方面,现有临床研究已证实基因治疗可用于青少年及成年 PID 患者,2017 年第一例成年 PID 患者(30 岁 WAS 患者)基因治疗成功,最近报道的一项 X-CGD 患者基因治疗 I 期临床试验纳入 6 例 18 岁以上患者。对于年长的 PID 患者或具有较高 HSCT 风险的患者,基因治疗可能是一种有效的治愈方法。随着过继细胞疗法基础设施的制造,基因治疗的费用成本将得到控制,其可及性会大大提高^[28]。

迄今为止,全球共有约 30 项 PID 基因治疗 I/II 期临床试验已完成,正在招募患者进行后续验证^[28]。且已经有基因治疗产品(Strimvelis 用于 ADA-SCID 的治疗)面世。笔者所在单位 PID 基因治疗临床前研究进展顺利,正筹备进行相关临床研究。随着基因编辑技术和载体技术的不断更新发展,基因治疗在未来定能为我国 PID 患者带来福音。

总之,从最初的替代治疗到基于通路的小分子和生物制剂靶向治疗,及最终的 HSCT、基因治疗根治;可以预测,未来 PID 的治疗将更为精准。同时,PID 发病机制的阐释有助于为肿瘤、自身免疫、自身炎症性疾病等重要疾病精准靶向治疗提供线索^[30]。相信在不久的将来,精准医学会在 PID 甚至其他免疫相关疾病领域大放异彩。

参 考 文 献

- [1] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee[J]. J Clin Immunol, 2020, 40(1): 24-64.
- [2] Leiding JW, Forbes LR. Mechanism-based precision therapy for the treatment of primary immunodeficiency and primary immunodysregulatory diseases[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(3): 761-773.
- [3] Shehata N, Palda V, Bowen T, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline[J]. Transfus Med Rev, 2010, 24S1: S28-S50.
- [4] Yong PL, Boyle J, Ballow M, et al. Use of intravenous immunoglob-

- ulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies; a working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology[J]. *Clin Immunol*, 2010, 135(2): 255–263.
- [5] Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease; a review of evidence[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(3S): S1–S46.
- [6] 中华医学会儿科学分会免疫学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 原发性免疫缺陷病免疫球蛋白 G 替代治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(12): 909–912.
- [7] Shapiro RS, Wasserman RL, Bonagura V, et al. Emerging paradigm of primary immunodeficiency disease: individualizing immunoglobulin dose and delivery to enhance outcomes[J]. *J Clin Immunol*, 2017, 37(2): 190–196.
- [8] 李亚文, 陈欢, 张宇, 等. 先天性无丙种球蛋白血症静脉丙种球蛋白替代治疗 114 例现状分析[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(6): 495–500.
- [9] Shrestha P, Karmacharya P, Wang Z, et al. Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases; a systematic review and Meta-analysis of clinical studies[J]. *World Allergy Organ J*, 2019, 12(10): 100068.
- [10] Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency; a review[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 65.
- [11] Kohn DB, Gaspar HB. How we manage adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency (ADA SCID)[J]. *J Clin Immunol*, 2017, 37(4): 351–356.
- [12] Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries[J]. *Hum Genet*, 2020, 139(6–7): 993–1000.
- [13] Azarsiz E, Karaca N, Karaca E, et al. Eight years of follow-up experience in children with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease and review of the literature[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2021[Epub ahead of print]. DOI: 10.12932/AP-271219-0726.
- [14] Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage[J]. *Science*, 2013, 342(6160): 866–871.
- [15] Nunes-Santos CJ, Uzel G, Rosenzweig SD. PI3K pathway defects leading to immunodeficiency and immune dysregulation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(5): 1676–1687.
- [16] Jia Y, Yang Q, Wang Y, et al. Hyperactive PI3K δ predisposes naive T cells to activation via aerobic glycolysis programs. *Cell Mol Immunol* [J]. 2021, 18(7): 1783–1797.
- [17] Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarström Q, et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(6): 986–1001.
- [18] Jamee M, Hosseinzadeh S, Sharifinejad N, et al. Comprehensive comparison between 222 CTLA-4 haploinsufficiency and 212 LRBA deficiency patients; a systematic review[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 205(1): 28–43.
- [19] Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4[J]. *Science*, 2014, 345(6204): 1623–1627.
- [20] Lo B, Zhang K, Lu W, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy[J]. *Science*, 2015, 349(6246): 436–440.
- [21] Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(6): 1932–1946.
- [22] Zhang W, Chen X, Gao G, et al. Clinical relevance of gain- and loss-of-function germline mutations in STAT1; a systematic review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 654406.
- [23] Liu L, Okada S, Kong XF, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(8): 1635–1648.
- [24] 于仲勋, 宋红梅. 单基因自身炎症性疾病的药物治疗[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(12): 966–969.
- [25] Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases; current status and future perspectives[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 295.
- [26] Gennery AR. The challenges presented by haematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency[J]. *Br Med Bull*, 2020, 135(1): 4–15.
- [27] 安云飞, 赵晓东. 原发性免疫缺陷病基因治疗[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(7): 511–515.
- [28] Fox TA, Booth C. Gene therapy for primary immunodeficiencies[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(6): 1044–1059.
- [29] Rai R, Thrasher AJ, Cavazza A. Gene editing for the treatment of primary immunodeficiency diseases[J]. *Hum Gene Ther*, 2021, 32(1–2): 43–51.
- [30] 赵晓东. 原发性免疫缺陷病: 精准医学的典型适应证[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(7): 481–483.

(责任编辑: 周一青)