

## 西罗莫司在儿童免疫性血细胞减少症的应用现状

冯新颖<sup>1,2</sup>, 成晓玲<sup>1</sup>, 吴云娇<sup>1,2</sup>, 樊端芳<sup>1,2</sup>, 谷昊<sup>3</sup>, 吴润晖<sup>3</sup>, 杨长青<sup>2</sup>, 赵立波<sup>1\*</sup>

(1. 首都医科大学附属北京儿童医院 临床研究中心, 北京 100045; 2. 中国药科大学 基础医学与临床药学院, 南京 211198; 3. 儿童血液病与肿瘤分子分型北京市重点实验室, 北京 100045)

**【摘要】** 西罗莫司 (sirolimus, SRL) 是一种新型的免疫抑制剂, 临床上多用于预防实体器官移植后的排斥反应及自身免疫性疾病的治疗。随着对 SRL 研究的深入, 其临床应用也越来越广泛。本文以国内外文献为基础, 对 SRL 应用于儿童免疫性血细胞减少症 (autoimmune cytopenias, ACs) 的应用现状进行综述, 以期为儿童 ACs 的治疗提供参考。

**【关键词】** 西罗莫司; 儿童; 免疫性血细胞减少症

**【中图分类号】** R979.5; R725.5

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2019)06-0085-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.06.018

### Clinical application and research process of sirolimus in children with autoimmune cytopenias

FENG Xin-ying<sup>1,2</sup>, CHENG Xiao-ling<sup>1</sup>, WU Yun-jiao<sup>1,2</sup>, FAN Duan-fang<sup>1,2</sup>, GU Hao<sup>3</sup>, WU Run-hui<sup>3</sup>, YANG Chang-qing<sup>2</sup>, ZHAO Li-bo<sup>1\*</sup>

(1. Clinical Research Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 3. Beijing Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology, Beijing 100045, China)

**【Abstract】** Sirolimus (SRL) is a new type of immunosuppressant which is clinically used in the prevention of rejection episodes in solid organ transplantation and the treatment of immune diseases. With the progress of the research of SRL, the clinical application of SRL is increasingly wider. Our paper reviewed the progress of the safety and efficacy of SRL used in children autoimmune cytopenias (ACs) studies, aiming to provide reference for the treatment of ACs.

**【Key words】** sirolimus; children; autoimmune cytopenias

儿童免疫性血细胞减少症 (autoimmune cytopenias, ACs) 是一种常见的自身免疫性疾病, 通常与免疫介导的血细胞破坏有关。原发性 ACs 包括免疫性血小板减少症, 自身免疫性溶血性贫血, 自身免疫性淋巴细胞增生综合征等。继发性 ACs 为药物、风湿性疾病、恶性肿瘤、淋巴增生性障碍、器官移植或造血干细胞移植的并发症<sup>[1]</sup>。目前为止, ACs 患者的治疗选择非常有限, 一线用药主要为激素、静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 等, 对于不能耐受或复发的患者可以行脾切

除术。二线及三线药物因缺乏随机对照的临床试验, 治疗选择尚无统一标准<sup>[2]</sup>。西罗莫司 (sirolimus, SRL) 作为一种新型强效免疫抑制剂, 能抑制抗原和细胞因子引起的 T 细胞活化、增殖以及 B 细胞活化及其导致的抗体产生<sup>[3]</sup>。在临床上主要用于预防实体器官移植后的排斥反应及自身免疫性疾病的治疗。随着对 SRL 研究的不断深入, 近些年在骨关节炎、血管瘤、预防支架植入术后再狭窄等方面均有应用报道<sup>[4-8]</sup>。SRL 在 ACs 中的研究主要作为一线药治疗无效时的二三线药物选择, 被证实相

[收稿日期] 2018-09-29

[基金项目] 2017 年首都医科大学基础临床科研合作课题 (17JL08)

[作者简介] 冯新颖, 女, 硕士, 药师; 研究方向: 临床药物代谢动力学; Tel: 15313376391; E-mail: fengxinyingzz@163.com

[通讯作者] \*赵立波, 主任药师, 副教授, 硕士生导师; 研究方向: 个体化药物治疗; Tel: (010)59616379; E-mail: libozhao2011@163.com

对于传统药物有效且有较高的安全性；在儿童人群中应用较少<sup>[9-11]</sup>。本文主要对SRL在儿童ACs中的应用现状进行综述。

## 1 SRL在儿童自身免疫性淋巴细胞增生综合征中的应用

儿童自身免疫性淋巴细胞增生综合征（autoimmune lymphoproliferative syndrome, ALPS）的治疗旨在控制自身免疫性疾病，延缓恶性肿瘤的发生。常规治疗包括应用激素、IVIG和细胞毒类药物，对药物治疗反应不佳的患者可以考虑进行脾切除术或造血干细胞移植<sup>[12]</sup>。SRL通常作为多种治疗方案无效的选择。研究表明，其疗效及安全性优于传统药物及霉酚酸酯（mycophenolate mofetil, MMF）<sup>[12]</sup>。2006年，Teachey等<sup>[13]</sup>的动物实验研究首次证实SRL能够显著改善ALPS大鼠临床症状。2009年1例ALPS合并严重淋巴结肿大的女婴，在使用激素和脾切除术治疗后疗效不佳，尝试应用SRL，治疗一开始淋巴组织增生症状迅速得到了缓解。6周后，淋巴结肿大明显减退，血细胞计数明显得到改善。服药过程中每周进行1次血药浓度监测，血药浓度结果为6.2、6.9、7.3、9.5、7.9和7.3 ng·mL<sup>-1</sup>，2个月随访持续有效，期间未见不良反应报道<sup>[14]</sup>。同年，4例ALPS患者在应用激素治疗均无效后，开始SRL治疗4周后均减停激素，其中有3例患者实现了完全缓解（complete remission, CR），1例基本实现CR<sup>[15]</sup>。用药期间常见的不良反应有I~II级黏膜炎，I级高血压。该病例报道同时证实，SRL单药治疗不增加发生感染风险，而和其他免疫抑制剂联用时可增加感染的风险，推荐进行血药浓度监测来减少相关毒性<sup>[15]</sup>。2015年，Miano等<sup>[11]</sup>的一项回顾性研究中，53例ACs患儿中有16例在多药治疗无效后使用SRL作为三线或更远线治疗，结果12例（75%）患者治疗有效，大多数先前应用MMF治疗无效的患者SRL治疗有效（67%），用药期间每周进行1次TDM，待浓度达稳后每月进行1次，治疗期间无发生严重感染、骨髓抑制、高血压或及肌肉疼痛等不良反应。证实SRL作为三线治疗或更远线治疗方案安全有效。2015年，Bride等<sup>[10]</sup>在美国的15个治疗中心开展的一项多中心、前瞻性临床试验，纳入经多药治疗无效的ACs患者30例（12例ALPS、8例Evans综

合征、2例常见变异性免疫缺陷、2例系统性红斑狼疮、6例ITP或AIHA），SRL单药治疗，用药至少6个月，血药浓度监测每2周进行1次，直到血药浓度达到稳态，结果显示，SRL在ALPS患者中全部有效，不仅改善了血细胞减少，也使淋巴组织增生好转，非ALPS免疫性全血细胞减少的患者67%实现了CR，对于单系自身ACs患者治疗效果不够明显。最常见的不良反应有I~II级黏膜炎（33.3%），在开始用药的前3个月最常出现，无需剂量调整可自行缓解；甘油三酯和胆固醇升高（6.66%），经鱼油或阿托伐他汀治疗有效；其他的不良反应包括痤疮、光敏反应、胃食管反流加重。该研究结果同样显示，应用SRL时，大多数患者细胞的免疫功能并未缺乏。因此在单一应用SRL时不推荐使用抗真菌药、抗艾滋病药或抗生素用药来预防感染。

## 2 SRL在儿童自身免疫性溶血性贫血中的应用

儿童自身免疫性溶血性贫血（autoimmune hemolytic anemia, AIHA）是一种罕见疾病，因此现有关于儿童AIHA治疗的研究一般是回顾性的个案报道。经激素治疗后约80%的患儿可实现痊愈；对于那些无效或复发患者的治疗，目前尚缺乏随机对照研究<sup>[16]</sup>。2005年，1例肾移植后AIHA患者，在应用他克莫司及环孢素A（cyclosporin A, CsA）在内的多药治疗无效后，改用SRL治疗后逐渐停用激素，用药过程中患者肾功能正常，血红蛋白水平明显回升并维持稳定，未见不良反应<sup>[17]</sup>。2016年，1例AIHA急性进展期的男患儿<sup>[18]</sup>，应用强的松、IVIG、单克隆抗体、细胞毒类药物、免疫抑制剂等多药治疗无效，最后行脾切除术，应用第5剂利妥昔单抗的同时开始口服SRL进行维持治疗，18个月后，疾病得到了控制，在停用所有药物后的6个月后随访，结果患儿临床状态良好，未见不良反应。2014年，4例AIHA患者在多药治疗无效后，应用SRL治疗实现了完全缓解且克服激素依赖，用药期间安全性好，无不良反应发生<sup>[19]</sup>。2016年，1例造血干细胞移植后AIHA患儿多药治疗无效后口服SRL（首日剂量为3 mg·m<sup>-2</sup>，维持剂量为1 mg·m<sup>-2</sup>）后获得显著疗效，服药5个月后逐渐减停，无任何不良反应发生及溶血的反生<sup>[18]</sup>。

### 3 SRL 在儿童免疫性血小板减少症中的应用

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是由于免疫紊乱导致血小板遭到破坏,单系血细胞减少的疾病,严重出血的风险较高,毒副作用明显<sup>[20]</sup>。SRL 在儿童 ITP 患者中的应用研究较少,2013 年,李佳明等<sup>[21]</sup>在成人患者的随机对照研究证实,相对于 CsA, SRL 联合小剂量激素可以显著增加血小板计数,持续缓解时间延长,毒副作用小。SRL 在儿童 ITP 患者的应用研究,仅有国外学者 Redeghiero 等<sup>[22]</sup>和 Jasinski 等<sup>[23]</sup>开展, Redeghiero 等<sup>[22]</sup>研究证实了 SRL 单药治疗在 ALPS 中的显著疗效,但在复发/难治 ITP 人群中效果不佳。Jasinski 等<sup>[23]</sup>报道了 12 例 ITP 患者 (10 例为儿童) 和 5 例 Evans 综合征患者 (均为儿童),常规治疗无效后,开始应用 SRL 联合激素治疗,当出现临床疗效或血小板水平提升时,激素逐渐停药,结果大多数患者 (83%) CR 或部分缓解 (partial remission, PR),所有的患者均在 2~6 周内减停激素,并在 1~6 年间停止了所有治疗, SRL 治疗期间通过血药浓度监测确保浓度范围在  $8 \sim 15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,结果显示 SRL 耐受性好,仅 1 例 Evans 综合患儿出现了血尿,考虑可能为 SRL 相关的不良反应。而 SRL 常见的不良反应如高血脂、黏膜炎等均未在该研究中出现,也未见感染的发生。

综上所述, SRL 在 ACs 治疗中发挥了越来越重要的作用。在 ALPS 以及在肾移植、造血干细胞移植后 AIHA 的治疗中效果显著, SRL 联合激素在用于 ITP 的治疗的有效性也逐渐得到肯定,治疗期间不良反应少,具有广阔的临床应用前景。但值得关注的是, SRL 现阶段的研究多为三线或更远线用药的病例报道,未在大规模人群当中进行广泛应用,也尚缺乏随机对照研究,故对其有效性和远期安全性还有待进一步研究,在儿童人群中资料更少,尤其应当重视。近期研究显示, 15 例进行器官移植或骨髓瘤的患者口服 SRL ( $1.8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 用药 8~232 周出现了上肢和 (或) 下肢水肿, 停止用药后症状未能缓解<sup>[24]</sup>。因而,在 ACs 中是否能够作为更前线用药尚需要更广泛的临床研究对其疗效和安全性进行评估。

#### 【参考文献】

[1] Teachey D T, Lambert M P. Diagnosis and management of auto-

- immune cytopenias in childhood [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60(6):1489-1511.
- [2] Seidel M G. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment [J]. *Blood*, 2014, 124(15):2337-2244.
- [3] 朱曼,郭代红. 新型大环内酯类免疫抑制剂-西罗莫司 [J]. *中国药物应用与监测*, 2005, 2(6):26-28.
- [4] Tan X, Zhang J, Zhou S, et al. Successful management of steroid-resistant vascular tumors associated with the Kasabach-Merritt phenomenon using sirolimus [J]. *J Dermatol*, 2018, 45(5):580-583.
- [5] De Luna-Preitschopf A, Zwickl H, Nehrer S, et al. Rapamycin maintains the chondrocytic phenotype and interferes with inflammatory cytokine induced processes [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):E1494.
- [6] Ventura-Aguilar P, Campistol J M, Diekmann F. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(3):303-319.
- [7] Adams D M, Trenor C C, Hammill A M, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies [J]. *Pediatrics*, 2016, 137(2):e20153257.
- [8] Yamaji K, Räber L, Zanchin T, et al. Ten-year clinical outcomes of first-generation drug-eluting stents: the sirolimus-eluting vs. paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization (SIRTAX) very late trial [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(45):3386-3395.
- [9] Cooper S L, Arceci R J, Gamper C J, et al. Successful treatment of recurrent autoimmune cytopenias in the context of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy using sirolimus [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(2):358-360.
- [10] Bride K L, Vincent T, Smith-Whitley K, et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial [J]. *Blood*, 2015, 127(1):17-28.
- [11] Miano M, Scalzone M, Perri K, et al. Mycophenolate mofetil and sirolimus as second or further line treatment in children with chronic refractory primitive or secondary autoimmune cytopenias: a single centre experience [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(2):247-253.
- [12] Li P, Huang P, Yang Y, et al. Updated understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50(1):55-63.
- [13] Teachey D T, Obzut D A, Axsom K, et al. Rapamycin improves lymphoproliferative disease in murine autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) [J]. *Blood*, 2006, 108(6):1965-1971.
- [14] Janić M D, Brasanac C D, Janković J S, et al. Rapid regression of lymphadenopathy upon rapamycin treatment in a child with autoimmune lymphoproliferative syndrome [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(6):1117-1119.

(下转第 92 页)

【参考文献】

- [1] 张念先. 开放期延续试验的临床意义和局限性分析[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(1): 59-61.
- [2] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [3] 洪震, 江澄川. 现代癫痫学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2007.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2003-06-04) [2019-04-10]. <http://www.moj.gov.cn/>.
- [5] 世界医学学会. 赫尔辛基宣言[EB/OL]. (2013-10-15) [2019-04-10]. <https://max.book118.com/html/2018/0830/7104011030001145.shtm>.
- [6] Megan B, Pickering R M, Weatherall M. Design, objectives, execution and reporting of published open-label extension studies[J]. J Eval Clin Pract, 2012, 18(2): 209-215.
- [7] Hemming K, Hutton J L, Maguire M J, et al. Open label extension studies and patient selection biases[J]. J Eval Clin Pract, 2008, 14(1): 141-144.
- [8] Day R O, Williams K M. Open-label extension studies: do they provide meaningful information on the safety of new drugs[J]. Drug Saf, 2007, 30(2): 93-105.
- [9] Gold R, Radue E W, Giovannoni G, et al. Safety and efficacy of daclizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: 3-year results from the SELECTED open-label extension study[J]. BMC Neurol, 2016, 26(16): 117.
- [10] Durgam S, Greenberg W M, Li D, et al. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study[J]. Psychopharmacology, 2017, 234(2): 199-209.
- [11] Correll C U, Cucchiari J, Silva R, et al. Long-term safety and effectiveness of lurasidone in schizophrenia: a 22-month, open-label extension study[J]. CNS Spectr, 2016, 21(5): 393-402.
- [12] Maguire M J, Hemming K, Hutton J L, et al. Reporting and analysis of open-label extension studies of anti-epileptic drugs[J]. Epilepsy Res, 2008, 81(1): 24-29.
- [13] Takei K, Tsuda K, Takahashi F, et al. Post-hoc analysis of open-label extension period of study MCI186-19 in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2017, 18(Suppl): S64-S70.
- [14] Gidal B E, Wechsler R T, Sankar R, et al. Deconstructing tolerance with clobazam: post hoc analyses from an open-label extension study[J]. Neurology, 2016, 87(17): 1806-1812.
- [15] 药智网. 阿茨海默症药物发展最新进展[EB/OL]. (2018-03-23) [2019-04-10]. [https://www.sohu.com/a/226194708\\_749427](https://www.sohu.com/a/226194708_749427).
- [16] “重大新药创制”科技重大专项实施管理办公室. 新药专项示范性药物临床评价技术平台建设课题工作要求: 国卫科药专项管办(2019)3号[EB/OL]. (2019-01-21) [2019-04-10]. <http://www.nhfpc.gov.cn/qjjys/s3593k/201901/f4b2ff724a564b35964b296b427b9002.shtml?from=singlemessage>.
- [17] 王艳桥, 乔洁, 陆麒, 等. 国内多中心临床试验的中心伦理审查模式初探[J]. 医学与哲学, 2016, 37(3): 28-31.
- [18] 孙荣国, 贾晓蓉. 完善我国多中心临床研究伦理审查工作的建议[J]. 卫生软科学, 2018, 32(3): 35-37.
- [19] 黄瑾, 刘厚佳, 胡晋红. 中国大陆部分多中心临床试验伦理审查模式现状调查[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(10): 1182-1185.
- [20] 黄旭, 汪秀琴. 关于多中心临床试验伦理协作审查的思考[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(11): 1290-1293.

(本文编辑: 杨昕)

(上接第87页)

- [15] Teachey D T, Greiner R, Seif A, et al. Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome[J]. Br J Haematol, 2009, 145(1): 101-106.
- [16] Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children[J]. Haematologica, 2011, 96(5): 655-663.
- [17] Valentini R P, Imam A, Warriar I, et al. Sirolimus rescue for tacrolimus-associated post-transplant autoimmune hemolytic anemia[J]. Pediatr Transplant, 2006, 10(3): 358-361.
- [18] Park J A, Lee H H, Kwon H S, et al. Sirolimus for refractory autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review of the treatment of post-transplant autoimmune hemolytic anemia[J]. Transfus Med Rev, 2016, 30(1): 6-14.
- [19] Miano M, Calvillo M, Palmisani E, et al. Sirolimus for the treatment of multi-resistant autoimmune haemolytic anaemia in children[J]. Br J Haematol, 2014, 167(4): 571-574.
- [20] Grace R F, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016(1): 698-706.
- [21] Li J, Wang Z, Dai L, et al. Effects of rapamycin combined with low dose prednisone in patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. Clin Dev Immunol, 2013(2013): 548085.
- [22] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group[J]. Blood, 2009, 113(11): 2386-2393.
- [23] Jasinski S, Weinblatt M E, Glasser C L. Sirolimus as an effective agent in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP) and Evans syndrome (ES): a single institution's experience[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2017, 39(6): 420-424.
- [24] Fourgeaud C, Simon L, Benoughidane B, et al. Lymphedema in patients treated with sirolimus: 15 cases[J]. Rev Med Interne, 2018. doi:10.1016/j.revmed.2018.04.018.

(本文编辑: 杨昕)