

阿糖胞苷联合伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病的疗效观察

潘志兰, 张永梅, 张志敏, 杨彦, 冯丽倩, 邢英杰

石家庄市第一医院 血液内科, 河北 石家庄 050000

摘要: **目的** 探究阿糖胞苷联合伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病的临床疗效。**方法** 选取2014年2月—2017年1月石家庄市第一医院收治的慢性粒细胞白血病老年患者84例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各42例。对照组患者口服甲磺酸伊马替尼片, 400~600 mg/d, 1次/d, 根据病情可适当调整剂量。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用盐酸阿糖胞苷, 20 mg/m², 6 h滴完, 1次/d, 每月持续输注10 d, 若白细胞(WBC) < 2.0 × 10⁹/L 停止输注。两组患者连续治疗12个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者骨髓细胞遗传学和血液学缓解率、外周血象变化、ABL1 激酶突变率和预后情况。**结果** 治疗后, 治疗组患者主要骨髓细胞遗传学缓解率和完全血液学缓解率分别为35.70%、85.72%, 均显著高于对照组的21.42%、64.28%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者外周血幼稚细胞完全消失时间和血液学完全缓解时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组患者 ABL1 基因突变率为21.42%, 对照组患者突变率为35.71%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。随访12个月, 治疗组患者原发耐药、复发和死亡发生率分别为7.14%、4.76%、0.00%, 均显著低于对照组的21.42%、14.28%、9.52%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 阿糖胞苷联合伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病老年患者能够有效提高骨髓细胞遗传学缓解率和完全血液学缓解率, 降低 ABL1 激酶突变率, 降低患者原发耐药、复发和死亡发生率, 且不良反应低, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用盐酸阿糖胞苷; 甲磺酸伊马替尼片; 慢性粒细胞白血病; 临床疗效; 髓细胞遗传学; 不良反应

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)04-1070-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.040

Clinical observation of cytarabine combined with imatinib in treatment of chronic myeloid leukemia

PAN Zhi-lan, ZHANG Yong-mei, ZHANG Zhi-min, YANG Yan, FENG Li-qian, XING Ying-jie

Department of Hematology, Shijiazhuang First Hospital, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of cytarabine combined with imatinib in treatment of chronic myeloid leukemia. **Methods** Patients (84 cases) with chronic myeloid leukemia in Shijiazhuang First Hospital from February 2014 to January 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 42 cases. Patients in the control group were *po* administered with Imatinib Mesylate Tablets, 400 — 600 mg/d, once daily, and adjusted the dosage appropriately according to the patient's condition. Patients in the treatment group were *iv* administered with Cytarabine Hydrochloride for injection on the basis of the control group, 20 mg/m² for 6 h, once daily, monthly continuous infusion for 10 d, stopped infusion when WBC < 2.0 × 10⁹/L. Patients in two groups were treated for 12 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the bone marrow cytogenetic remission rate and hematological remission rate, the changes of peripheral blood image, mutation rate of ABL1 kinase, prognosis in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the bone marrow cytogenetic remission rate and hematological remission rate in the treatment group were 35.70% and 85.72%, which were significantly lower than 21.42% and 64.28% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the completely disappeared time of peripheral blood immature cells and the complete remission time of hematology in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the mutation rate of ABL1 in the treatment group was 21.42%, which was significantly lower than 35.71% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). Follow-up for 12 months, the primary drug resistance, incidence of recurrence and death in the treatment group was 7.14%, 4.76%, and 0.00%, which was significantly lower than 21.42%, 14.28%, and 9.52% in the control group,

收稿日期: 2018-09-06

作者简介: 潘志兰 (1973—), 女, 副主任医师, 研究方向为血液淋巴瘤和出凝血疾病。E-mail: panzhilanrd@126.com

respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Cytarabine combined with imatinib in treatment of chronic myeloid leukemia can effectively improve the bone marrow cytogenetic remission rate and hematological remission rate, reduce the mutation rate of ABL1 kinase, the primary drug resistance and incidence of recurrence and death, which has a certain clinical application value.

Key Words: Imatinib Mesylate Tablets; Cytarabine Hydrochloride for injection; chronic myeloid leukemia; clinical efficacy; myelocytogenetics; adverse reaction

慢性粒细胞白血病是起源于早期多能造血干细胞的恶性骨髓增殖性疾病,多发于40岁左右的中年人群,起病和病情进展较慢,主要特点为脾脏明显肿大、外周血粒细胞明显增多且不成熟,骨髓内聚集大量不成熟白细胞,对骨髓的正常造血功能产生影响,通过血液扩散,患者多发感染、贫血、器官浸润等症状,多数患者死于急性病变^[1-2]。我国15%~25%白血病患者为慢性粒细胞白血病,仅次于急性髓系白血病和急性淋巴细胞白血病,目前临床治疗方法主要有伊马替尼和异基因造血干细胞移植,但由于干细胞来源、年龄、经济原因等因素的限制,异基因造血干细胞移植的应用率较低,因此临床需要提供患者可接受的治疗方案^[3-4]。阿糖胞苷为嘧啶类抗代谢药物,在细胞S增殖期可作为DNA聚合酶的竞争性抑制剂,对DNA的合成产生抑制,影响白细胞增殖,考虑其较好的耐受性和温和的作用机制,本研究考虑将其作为治疗慢性粒细胞白血病患者患者的长效药物^[5]。因此本研究对阿糖胞苷联合伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病的临床疗效进行了探究。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2014年2月—2017年1月石家庄市第一医院收治的84例慢性粒细胞白血病老年患者为研究对象,其中男52例,女32例;年龄65~84岁,平均年龄(73.44±5.07)岁;病程2个月~6年,平均病程(2.10±0.34)年;其中68例慢性期,11例加速期和5例急变期。

纳入标准:经临床诊断为慢性粒细胞白血病患者^[6];年龄≥18周岁;无药物过敏史者;病情稳定者;自愿签署知情同意书者。

排除标准:合并严重脏器功能障碍者;合并免疫系统疾病或急慢性疾病者;合并恶性肿瘤者;妊娠期或哺乳期患者;严重认知障碍或精神疾病者。

1.2 药物

甲磺酸伊马替尼片由江苏豪森药业集团有限公

司生产,规格0.1g/片,产品批号20130311、20150904;注射用盐酸阿糖胞苷由哈尔滨莱博通药业有限公司生产,规格0.5g/支,产品批号20130502、20150217。

1.3 分组及治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组,每组各42例。治疗组男27例,女15例;年龄65~82岁,平均年龄(75.39±5.23)岁;病程2个月~6年,平均病程(2.05±0.29)年;33例慢性期,6例加速期和3例急变期。对照组男25例,女17例;年龄66~84岁,平均年龄(70.08±4.05)岁;病程2个月~6年,平均病程(2.11±0.43)年;35例慢性期,5例加速期和2例急变期。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服甲磺酸伊马替尼片,400~600mg/d,1次/d,若3个月内未获得完全血液学缓解,或治疗6~12个月时骨髓中Ph阳性细胞比例超过65%,可加量至600~800mg/d。治疗初期每周进行血常规检查,治疗2个月后每月复查血常规,每1~3个月复查血液生化指标,每3~6个月复查染色体核型、骨髓细胞形态学、Bcr-abl融合基因转录本等。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用盐酸阿糖胞苷,20mg/m²,6h滴完,1次/d,每月持续输注10d,若白细胞(WBC) < 2.0×10⁹/L停止输注。两组患者连续治疗12个月。

1.4 观察指标

1.4.1 骨髓细胞遗传学缓解率^[7] 中期分裂相无Ph染色体为完全细胞遗传学缓解;中期分裂相细胞中1%~34%表达Ph染色体为部分细胞遗传学缓解;中期分裂相细胞中35%~90%表达Ph染色体为微小细胞遗传学反应。采用实时定量聚合酶链反应检测骨髓细胞遗传学,主要骨髓细胞遗传学缓解率等于完全与部分骨髓细胞遗传学缓解率之和。

1.4.2 血液学缓解率^[8] 无白血病体征和症状,白细胞计数 < 10×10⁹,血小板计数 < 450×10⁹,无不成熟细胞为完全血液学缓解;较治疗前血小板降低

超 50%，但血小板计数 $>450 \times 10^9$ ，较治疗前脾脏缩小超 50%，仍为脾大属部分血液学缓解。

1.4.3 ABL1 激酶突变率 提取有核细胞总 RNA，反转录为 cDNA，使用巢式聚合酶链反应扩增标本中 BCR-ABL1 融合基因的激酶区全长，使用 AB3130XL 型基因测序仪对 ABL1 激酶区的基因序列进行测定，使用 Variant Reporter V1.0 软件分析并记录基因突变结果。

1.4.4 外周血象变化情况 通过电话、门诊等方式对患者行 12 个月随访，观察并记录两组患者白细胞开始下降时间、白细胞降至正常时间、外周血幼稚细胞完全消失时间、血液学完全缓解时间。

1.4.5 预后 记录并比较原发耐药、复发和死亡发生率。

1.5 不良反应

主要观察并记录白细胞减少、血小板减少、贫血、水肿、骨关节和肌肉疼痛、恶心、皮疹等不良

反应。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件包进行统计学分析，计量资料和计数资料分别采用 *t* 检验和 χ^2 检验，其中计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组骨髓细胞遗传学和血液学缓解率比较

治疗后，治疗组患者主要骨髓细胞遗传学缓解率和完全血液学缓解率分别为 35.70% 和 85.72%，均显著高于对照组患者的 21.42% 和 64.28%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组外周血象变化比较

治疗后，两组患者白细胞开始下降时间和白细胞降至正常时间比较差异均无统计学意义；治疗后，治疗组患者外周血幼稚细胞完全消失时间和血液学完全缓解时间均显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组骨髓细胞遗传学缓解率和血液学缓解率比较

Table 1 Comparison on bone marrow cytogenetic remission rate and hematological remission rate between two groups

组别	n/例	细胞遗传学缓解				血液学缓解		
		完全缓解/例	部分缓解/例	微小反应/例	主要骨髓缓解率/%	完全缓解/例	部分缓解/例	缓解率/%
对照	42	4	5	33	21.42	27	15	64.28
治疗	42	7	8	27	35.70*	36	6	85.72*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组外周血象变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on changes of peripheral blood image between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	白细胞开始下降时间/d	白细胞降至正常时间/d	外周血幼稚细胞完全消失时间/d	血液学完全缓解时间/d
对照	42	5.30 ± 2.89	13.22 ± 5.53	21.66 ± 7.12	55.71 ± 8.05
治疗	42	5.14 ± 2.21	12.19 ± 5.07	16.07 ± 4.87*	45.59 ± 4.63*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组 ABL1 激酶突变率比较

两组患者共检测到 ABL1 基因不同种类的点突变 32 种，其中治疗组患者突变率为 21.42% (9/42)，对照组患者突变率为 35.71% (15/42)，治疗组患者 ABL1 激酶突变率显著低于对照组患者，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间，对照组和治疗组患者不良反应总发生率分别为 77.94% 和 69.02%，两组比较差异无统计学意义，见表 4。

2.5 两组患者预后情况比较

随访 12 个月，治疗组患者原发耐药、复发和死亡发生率分别为 7.14%、4.76%、0.00%，均显著低于对照组患者的 21.42%、14.28%、9.52%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

3 讨论

慢性粒细胞白血病属于白血病的一种，因患者血液内生成大量的不成熟白细胞，患者骨髓造血能力显著降低，多发感染、贫血等症状^[9]。有研究指出^[10]，慢性粒细胞白血病的发病人群不受限制，主

表 3 ABL1 激酶区 32 种点突变

Table 3 32 point mutations in the ABL1 kinase domain

突变类型	标本数/份	核苷酸突变	突变类型	标本数/份	核苷酸突变	突变类型	标本数/份	核苷酸突变
M244V	1	730A>G	I252H	1	756G>T	F311I	1	931T>A
G247E	1	740G>A	D276G	1	827A>G	T315I	2	944C>T
G259D	0	775G>A	E279K	1	835G>A	T345A	1	1033T>G
E275D	0	825G>C	C330R	0	988T>C	M351T	1	1052T>C
F317L	0	951C>G	V335G	1	1004T>G	A365V	0	1094C>T
F317I	0	949T>A	F359I	1	1075T>A	L370Q	0	1109T>A
E355G	1	1064A>G	F359C	1	1076T>G	E459K	1	1375G>A
F359V	1	1075T>G	H396P	1	1187A>C	F486S	0	1457T>C
T393S	0	1180A>T	D455G	1	1364A>G	V304RfsX17	0	908-909insCAGG
H396R	1	1187A>G	Y253H	2	757T>C	357-358insk	1	1073-1074insAAA
G250E	1	749G>E	E255K	1	763G>A			

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	白细胞减少/例	血小板减少/例	贫血/例	水肿/例	骨关节和肌肉疼痛/例	恶心/例	皮疹/例	发生率/%
对照	42	2	1	1	11	7	6	5	77.94
治疗	42	2	0	2	9	6	7	3	69.02

表 5 两组预后情况比较

Table 5 Comparison on prognosis between two groups

组别	n/例	原发耐药		复发		死亡	
		n/例	率/%	n/例	率/%	n/例	率/%
对照	42	9	21.42	6	14.28	4	9.52
治疗	42	3*	7.14*	2*	4.76*	0*	0*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

要以年龄 50 岁以上的人群为主,且女性患者发病率高于男性患者。患者发病后常表现出反复感染、贫血、出血且难以止血、盗汗和消瘦等临床症状。临床上对慢性粒细胞白血病患者治疗主要是通过多种治疗方法和手段延长患者生命,虽然通过异基因骨髓移植可达到治愈的效果,但其对于移植肝细胞来源和患者年龄具有较大的限制,且手术费用昂贵,多数患者无法承受^[11]。因此临床上也给予慢性粒细胞白血病患者药物治疗,主要包括酪氨酸激酶抑制剂、干扰素、阿糖胞苷等。

伊马替尼是临床常用的酪氨酸激酶抑制剂,但患者长期使用伊马替尼治疗易发生药物不耐受,患者需承受较大痛苦^[12]。干扰素虽为疗效较佳的抗病

毒剂,可产生对抗病毒的蛋白进而抑制病毒复制,提高患者免疫力,但干扰素所需疗程较长、剂量大、价格昂贵,因此患者治疗依从性较长,经济上难以承受^[13]。伊马替尼为一种特异性血小板源生长因子 α 受体抑制药物,能够对白血病病毒癌基因激酶上的三磷酸腺苷结合位点竞争性阻断,进而对 BCR/ABL 癌蛋白的酪氨酸激酶活性产生选择性抑制,以抑制骨髓前体细胞和慢性粒细胞的增殖^[14]。临床中目前已有较多研究证实了伊马替尼在白血病患者中的免疫抑制功能,但其对于老年人群的治疗效果较差,且患者在治疗过程中,耐药率较高,14%~20%慢性粒细胞白血病患者使用伊马替尼治疗时会出现耐药,由于 BCR/ABL 基因扩增及其激酶区点突变是患者发生耐药的主要因素,老年患者耐药率明显高于中年人群^[15]。因此考虑增加伊马替尼剂量或联合其他药物治疗,能够降低患者耐药发生率,改善临床疗效和患者预后。两组患者共检测到 ABL1 基因不同种类的点突变 32 种,其中治疗组患者突变率为 21.42% (9/42),对照组患者突变率为 35.71% (15/42),治疗组低于对照组患者。慢性粒细胞白血病患者造血细胞中 Ph 染色体产生的

持续活化的 BCR-ABL1 融合蛋白能够使细胞转化为恶性, 治疗组患者经阿糖胞苷联合伊马替尼治疗后, ABL1 激酶催化结构域处于非活动性构象, 无法与三磷酸腺苷结合, 因此抑制了白血病细胞的生长活性, 降低了 ABL1 基因突变率。本文研究结果显示, 治疗组患者的主要骨髓细胞遗传学缓解率和完全血液学缓解率分别为 35.70%、85.72%, 均显著高于对照组患者的 21.42%、64.28%; 治疗组患者的外周血幼稚细胞完全消失时间和血液学完全缓解时间均低于对照组患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。阿糖胞苷作为 DNA 聚合酶竞争性抑制剂, 在细胞 S 增殖期, 对 DNA 合成产生抑制, 进而干扰白细胞增殖^[16]。本研究中, 治疗组与对照组患者不良反应总发生率分别为 69.02%和 77.94%, 差异无统计学意义。这说明给予患者联合使用阿糖胞苷不会引起其他严重不良反应, 具有较佳的安全性。随访 12 个月, 治疗组患者原发耐药、复发和死亡发生率分别为 7.14%、4.76%、0.00%, 均显著低于对照组患者的 21.42%、14.28%、9.52% ($P < 0.05$), 说明联合使用阿糖胞苷后, 患者的耐药率显著降低, 因此治疗后复发率也降低, 患者病情得到缓解, 改善了预后, 提高了生存率。

综上所述, 阿糖胞苷联合伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病能够有效提高骨髓细胞遗传学缓解率和完全血液学缓解率, 缩短外周血幼稚细胞完全消失时间和血液学完全缓解时间, 降低患者原发耐药、复发和死亡发生率, 且不会引起明显不良反应, 安全性较佳, 可在临床上进一步推广和使用。

参考文献

- [1] 武英伟, 张志华, 张茉莉, 等. 复杂变异易位的慢性粒细胞白血病遗传学检查特点及预后分析 [J]. 广东医学, 2016, 37(7): 1021-1023.
- [2] 杨丹, 徐燕丽. 不典型慢性粒细胞白血病诊断及治疗进展 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2018, 27(6): 368-372.
- [3] Radujkovic A, Guglielmi C, G Bergantini S, et al. Donor lymphocyte infusions for chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation: may we predict graft-versus-leukemia without graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(7): 1230-1236.
- [4] 张璘, 刘成林, 赵平, 等. 伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病的药物经济学定性系统评价 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2017, 57(5): 29-32, 61.
- [5] Czader M, Orazi A. Acute myeloid leukemia and other types of disease progression in myeloproliferative neoplasms [J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144(2): 188-206.
- [6] 刘宝文. 慢性粒细胞白血病的诊断及治疗现状 [C]. 中华中医药学会血液专业委员会第二届第六次血液学学术会议论文集. 2006: 43-50.
- [7] 丁慧芳. 形态学、免疫学、细胞遗传学联合检测诊断急性白血病的临床意义 [J]. 山东医药, 2003, 43(17): 7-9.
- [8] 徐卫, 朱华渊, 吴雨洁, 等. 慢性淋巴细胞白血病的诊断、预后与治疗 [C]. 中华医学会第十一次全国血液学学术会议论文集. 2010: 90-111.
- [9] 陈莹. 慢性粒细胞白血病与类白血病的临床病理学分析 [J]. 医药前沿, 2018, 8(10): 46-47.
- [10] Breccia M, Alimena G. Firstline treatment for chronic phase chronic myeloid leukemia patients should be based on a holistic approach [J]. *Expert Rev Hematol*, 2015, 8(1): 5-7.
- [11] Shimoni A, Volchek Y, Koren-Michowitz M, et al. Phase 1/2 study of nilotinib prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2015, 121(6): 863-871.
- [12] Celik S, Akcora D, Ozkan T, et al. Methylation analysis of the DAPK1 gene in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(1): 399-404.
- [13] Ohm L, Lundqvist A, Dickman P, et al. Real-world cost-effectiveness in chronic myeloid leukemia: the price of success during four decades of development from non-targeted treatment to imatinib [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(5): 1385-1391.
- [14] 黄林, 石庆之. 老年慢性粒细胞白血病慢性期患者酪氨酸激酶抑制剂治疗进展 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(17): 4382-4384.
- [15] 范宗兄, 石玉, 刘日, 等. 第二代 Bcr/Abl 酪氨酸激酶抑制剂巴氟替尼 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(3): 268-271.
- [16] 余霞. CAG 方案治疗老年急性髓细胞白血病的临床效果分析 [C]. 2015 临床急重症经验交流高峰论坛论文集. 2015: 714-715.