

伊马替尼联合重组人干扰素 α -2b 治疗慢性髓性白血病患者效果

王菲¹, 李玮², 王江红^{3*}

1. 汉中三二〇一医院药剂科, 陕西 汉中 723000

2. 汉中市中心医院药剂科, 陕西 汉中 723000

3. 汉中三二〇一医院心血管内科二区, 陕西 汉中 723000

摘要:目的 探讨伊马替尼辅助重组人干扰素 α -2b 治疗慢性髓性白血病(CML)患者的效果。方法 将2012年9月—2016年8月选择在汉中三二〇一医院血液科治疗的CML患者90例,随机分为各45例患者的实验组与对照组,对照组给予重组人干扰素 α -2b 治疗,实验组在对照组治疗的基础上给予伊马替尼辅助治疗,两组都治疗观察3个月。比较两组的遗传学疗效、血液学疗效,检测血清血管内皮生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)变化情况,并随访观察两组的生存状况。结果 治疗后实验组的完全细胞遗传学缓解(CCyR)率为88.9%,对照组为75.6%,实验组显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后实验组与对照组的总有效率分别为73.3%和51.1%,实验组显著高于对照组($P < 0.05$)。实验组与对照组治疗后的血清VEGF和bFGF含量与治疗前对比显著降低($P < 0.05$),治疗后实验组也比对照组显著降低($P < 0.05$)。随访至今,实验组的生存期和无病生存期都显著长于对照组($P < 0.05$)。结论 伊马替尼辅助重组人干扰素 α -2b 治疗CML能抑制血清VEGF和bFGF的表达,改善血液学和遗传学疗效,故而达到延长患者生存时间的目的。

关键词: 伊马替尼; 重组人干扰素 α -2b; 慢性髓性白血病; 遗传学; 生存时间

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)05-0873-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.029

Effects of recombinant human interferon α -2b combined with imatinib in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia

WANG Fei¹, LI Wei², WANG Jianghong³

1. Pharmacy Department, San Er Ling Yi Hospital of Hanzhong, Hanzhong 723000, China

2. Pharmacy Department, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, China

3. Cardiology Department, San Er Ling Yi Hospital of Hanzhong, Hanzhong 723000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of recombinant human interferon α -2b combined with imatinib in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia(CML). **Methods** From September 2012 to August 2016, 90 patients with CML in our hospital department of hematology for treatment were selected as the research object, all the patients were divided into experimental group and control group with 45 patients in each group accorded randomly, the control group was treated with recombinant human interferon α -2b, the experimental group was treated with recombinant human interferon α -2b combined with imatinib, two groups were treated for 3 months. **Results** After treatment, the incidence of CCyR in the experimental group was 88.9%, so that was 75.6% in the control group, and the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total effective rates in the experimental group and the control group were 73.3% and 51.1%, respectively, and the experimental group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The serum levels of VEGF and bFGF in the experimental group and the control group after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the experimental group were also significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After followed-up, the survival and disease-free survival times in the experimental group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The recombinant human interferon α -2b combined with imatinib in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia can inhibit the expression of serum VEGF and bFGF, improve the hematological and genetic efficacy, and prolong the survival time.

Keywords: Imatinib; recombinant human interferon α -2b; chronic myeloid leukemia; genetics; survival time

收稿日期: 2017-12-26

第一作者: 王菲(1984—),女,本科,药剂师,研究方向为药剂。E-mail: Wangfei19843201@163.com

*通信作者: 王江红(1985—),男,本科,主治医师,研究方向为心血管内科。E-mail: Wangjianghong19853201@163.com

慢性髓性白血病 (Chronic Myeloid Leukemia, CML) 是一种造血干细胞恶性克隆的血液疾病, 也是一种具有 Ph 染色体的骨髓增殖性肿瘤, 即 $t(9;22)(q34;q11)^{[1-2]}$ 。 $t(9;22)$ 产生的 bcr-abl 融合基因能触发下游的多重信号传导通路, 也是慢性髓性白血病的发病基础。流行病学调查显示我国 CML 的年发病率约为 0.45/10 万, 约占各类白血病的 10%, 发病年龄以中年最多见, 男性多于女性^[3-4]。CML 的传统治疗方法包括重组人干扰素- α 治疗、化学药物治疗及干细胞移植治疗等^[5]。重组人干扰素- α 可直接抑制 DNA 多聚酶活性, 增加 Ph+ 细胞 HLA 分子的表达量, 影响 Fas 介导的凋亡、调节因子的基因表达、高抗原递呈细胞和 T 细胞的识别作用, 从而具有抗肿瘤、提高免疫功能、抑制细胞增殖等多种作用^[6-7]。伊马替尼 (IM) 是 2-苯胺嘧啶衍生物, 能抑制酪氨酸激酶活性, 阻断细胞间信号的转导, 并诱导细胞生长停滞和细胞凋亡, 从而发挥对 CML

的治疗作用^[8-9]。其在临床上的应用具有起效快、持续时间短、用于降低肿瘤负荷效果好等优点, 但是也有部分患者可出现伊马替尼耐药, 导致治疗失败^[10]。本文具体探讨了伊马替尼辅助重组人干扰素 α -2b 治疗 CML 患者的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2012 年 9 月—2016 年 8 月选择在汉中三二〇一医院血液科治疗的 CML 患者 90 例作为研究对象, 纳入标准: ECOG 评分 ≤ 3 分, 心脏及肝肾功能均处于正常范围内; 患者签署知情同意书; 所有患者初诊时临床表现、实验室检查结果均符合 CML 诊断标准; 研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准: 妊娠与哺乳期妇女; 精神疾病患者。随机将其分为各 45 例患者的实验组与对照组, 统计学比较两组的基础资料, 无差异。见表 1。

表 1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别(男/女)	年龄/岁	血红蛋白/(g·L ⁻¹)	血小板计数/($\times 10^9$ ·L ⁻¹)	体质指数/(kg·m ⁻²)
对照	45	26/19	46.57 \pm 5.89	81.33 \pm 5.22	585.09 \pm 5.13	20.78 \pm 6.13
实验	45	28/17	46.50 \pm 6.13	80.09 \pm 6.30	591.87 \pm 4.88	20.98 \pm 4.23

1.2 治疗方法

对照组: 给予重组人干扰素 α -2b 治疗, 注射重组人干扰素 α -2b (国药准字 S10960022, 哈药集团生物工程有限公司, 规格 1×10^6 IU/支, 批号 20130502、201505061) 300~900 万国际单位/次, 1 次/d, 治疗观察 3 个月。

实验组: 在对照组治疗的基础上给予伊马替尼辅助治疗, 口服甲磺酸伊马替尼片 (江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字 H20133200, 规格 0.1 g, 批号: 130801、140303) 400~600 mg/次, 1 次/d, 也治疗观察 3 个月。

1.3 观察指标

遗传学疗效评定标准: 完全细胞遗传学缓解 (CCyR) 为患者治疗后 ph1 阳性细胞为 0; 部分细胞遗传学缓解 (PCyR) 为患者治疗后 ph1 阳性细胞占 1%~34%; 微小细胞遗传学反应 (MCyR) 为患者治疗后 ph1 阳性细胞占 35%~95%。

血液学疗效评定标准: 完全缓解为血细胞计数完全正常, 可触及的脾肿大已消失, 血小板计数 $< 450 \times 10^9/L$, 外周血中无髓系不成熟细胞, 无 CML

相关症状及体征; 部分缓解为外周血白细胞分类计数可见幼稚细胞, 血小板 $> 450 \times 10^9/L$ 但也有明显下降, 仍有脾脏肿大但较治疗前; 无缓解为无达到上述标准甚或恶化。

总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 本组例数

血清血管内皮生长因子 (VEGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 检测: 于治疗前后, 清晨空腹采集患者的外周血 5 mL, 待肝素抗凝后, 在转速为 2 000 r/min 条件下离心 10 min 并吸取上层血清, 使用双抗体夹心 ELISA 法检测血清 VEGF 和 bFGF 含量。

生存状况对比: 随访至今, 统计两组患者的生存期与无病生存期。

1.4 统计方法

选择 SPSS21.00 软件, 计数数据、计量数据分别采用 %、 $\bar{x} \pm s$ 表示, 对比经 χ^2 分析、 t 检验等。

2 结果

2.1 遗传学疗效对比

治疗后实验组的 CCyR 发生率为 88.9%, 对照组为 75.6%, 实验组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

见表 2。

2.2 总有效率对比

治疗后实验组与对照组的总有效率分别为 73.3%和 51.1%，实验组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 VEGF 和 bFGF 表达情况对比

实验组与对照组治疗后的血清 VEGF 和 bFGF 含量与治疗前对比显著降低 ($P < 0.05$)，治疗后实验组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组遗传学疗效对比

Table 2 Comparison on genetic effects between two groups

组别	n/例	CCyR/例	PCyR/例	MCyR/例	CCyR 发生率/%
对照	45	21	13	11	75.6
实验	45	32	8	5	88.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组化疗总有效率对比

Table 3 Comparison on total chemotherapy efficiency between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	未缓解/例	总有效率/%
对照	45	15	8	22	51.1
实验	45	23	10	12	73.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 VEGF 和 bFGF 表达情况对比

Table 4 Comparison on VEGF and bFGF expressions

组别	例数	VEGF/(pg·mL ⁻¹)		bFGF/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	392.87±49.55	297.34±32.14*	2.45±0.32	2.29±0.42*
实验	45	393.45±41.98	213.33±35.33*#	2.46±0.31	2.04±0.21*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 生存时间对比

随访至今，实验组的生存期和无病生存期都显著多于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 5 两组随访生存时间对比

Table 5 Comparison on follow-up survival time between two groups

组别	n/例	生存期/月	无病生存期/月
对照	45	23.49±10.87	19.87±12.45
实验	45	36.45±12.38*	28.45±11.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

CML 是一种常见的血液系统恶性克隆增生性

疾病，死亡率比较高，临床治疗难度较大^[11]。CML 起病症状急缓不一，临床主要表现为发热、贫血、出血、感染；也可出现为淋巴结和肝脾肿大、骨骼关节浸润、口腔皮肤浸润等^[12]。Ph1 染色体是 CML 的特征性改变，可表达 bcr-abl 融合蛋白，能够激活细胞增殖信号转导通路分子，抑制细胞凋亡^[13]。

重组人干扰素 α -2b 为治疗 CML 的传统药物，但是长期使用的疗效不高，容易造成治疗失败。伊马替尼是第一代以 bcr-abl 融合蛋白为靶目标的分子靶向药物，具有高度特异性的抑制酪氨酸激酶活性^[14-15]。伊马替尼可有效阻止 BCR-ABL 与 ATP 结合，抑制蛋白酪氨酸激酶的活性^[16]。治疗后实验组的 CCyR 发生率为 88.9%，对照组为 75.6%，实验

组显著高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后实验组与对照组的总有效率分别为 73.3%和 51.1%, 实验组显著高于对照组 ($P < 0.05$), 表明伊马替尼辅助治疗重组人干扰素 α -2b 治疗 CML 能提高治疗的总体疗效与遗传学疗效, 有着持久的血液学和遗传学反应。

CML 可以合成多种血管生成调控因子, 促进新血管的生成, 能调节白血病细胞的进展和转移, 因此抗血管形成成为目前白血病治疗的新途径^[17]。相关研究发现白血病细胞能合成 bFGF、分泌 VEGF 等促进血管生成^[18]。本研究显示实验组与对照组治疗后的血清 VEGF 和 bFGF 含量与治疗前对比显著降低 ($P < 0.05$), 治疗后实验组也比对照组显著降低 ($P < 0.05$)。从作用机制上分析, 干扰素通过与细胞膜上的受体结合, 从而抑制生长因子, 抑制感染细胞中的病毒复制以及细胞增殖^[19]。而伊马替尼能作用于细胞信号传导途径, 从而促使细胞的骨髓基质细胞黏附性降低, 从而有利于抑制生长因子^[20]。

白血病是一种起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病, 其中 CML 表现为疾病累及髓系, 细胞分化停滞于早期阶段, 病情发展迅速^[21]。特别是一旦患者进入加速期或者急变期预后很差^[22]。本研究随访至今, 实验组的生存期和无病生存期都显著多于对照组 ($P < 0.05$), 也表明伊马替尼的应用能降低患者疾病进展的概率, 从而延长患者的生存时间。但是关于伊马替尼治疗 CML 的最佳剂量及疗程, 仍需进行大规模的多组对照研究。

综上所述, 伊马替尼辅助治疗重组人干扰素 α -2b 治疗 CML 能抑制血清 VEGF 和 bFGF 的表达, 改善血液学和遗传学疗效, 故而达到延长患者生存时间的目的。

参考文献

[1] Mancini M, Soverini S, Gugliotta G, et al. Chibby 1: a new component of β -catenin-signaling in chronic myeloid leukemia [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(50): 88244-88250.

[2] 薛爱玲, 王凤玉, 张晓岳. 伊马替尼治疗慢性髓性白血病临床疗效及毒性反应观察 [J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44(9): 59-61.

[3] 薛爱玲, 王凤玉, 张晓岳. 伊马替尼对慢性髓性白血病酪氨酸磷酸化的影响 [J]. *中国医刊*, 2016, 51(6): 73-75, 76.

[4] Mir R, Ah I, Javid J, Zuberi M, et al. Polymorphism T81C in H-RAS oncogene is associated with disease progression in imatinib (TKI) treated chronic myeloid leukemia patients [J]. *World J Oncol*, 2015, 6(2):

321-328.

- [5] Lei H, Jin J, Liu M, et al. Chk1 inhibitors overcome imatinib resistance in chronic myeloid leukemia cells [J]. *Leuk Res*, 2017, 11(64): 17-23.
- [6] 江浩, 植立婷, 侯明, 等. 国产与原研伊马替尼治疗初诊慢性髓性白血病的疗效和安全性比较——多中心回顾性临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(7): 566-571.
- [7] 吴晶晶, 卫彬, 丁亦含, 等. Acadesine 对 K562 细胞的增殖抑制作用及其对伊马替尼敏感性增强的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(1): 36-40.
- [8] Ertz-Archambault N, Kelemen K. Relapse and cytogenetic evolution in myeloid neoplasms [J]. *Panminerva Med*, 2017, 59(4): 308-319.
- [9] Liu J, Bhadra M, Sinnakannu J R, et al. Overcoming imatinib resistance conferred by the BIM deletion polymorphism in chronic myeloid leukemia with splice-switching antisense oligonucleotides [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 77567-77585.
- [10] 卢远强. 比较达沙替尼和伊马替尼一线治疗初发慢性髓性白血病慢性期患者的疗效 [J]. *临床研究*, 2016, 24(11): 31-32.
- [11] Cortes J E, Gambacorti-Passerini C, Deininger M W, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, JCO2017747162.
- [12] Asif M, Hussain A, Wali A, et al. A rare case of three-way complex variant translocation in chronic myeloid leukemia t(6;9;22)(p21;q34;q11): A case report [J]. *Biomed Rep*, 2017, 7(4): 377-379.
- [13] 许立明, 王丽静, 周杨. 伊马替尼治疗新诊断与重组人干扰素 α -2b 治疗失败的慢性髓性白血病患者疗效比较 [J]. *世界临床医学*, 2017, 11(11): 95.
- [14] Nakamae H, Fukuda T, Nakaseko C, et al. Nilotinib vs. imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of the Japanese subgroup of the randomized ENESTnd trial [J]. *Int J Hematol*, 2017, 10(26): 99-108.
- [15] Eskazan A E, Keskin D. Radotinib and its clinical potential in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients: an update [J]. *Ther Adv Hematol*, 2017, 8(9): 237-243.
- [16] Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(11): 1243-1259.
- [17] 江倩, 秦亚溱, 赖悦云, 等. BCR-ABL 突变检测指导下的达沙替尼治疗伊马替尼耐药的慢性髓性白血病

- 效分析 [J]. 中华血液学杂志, 2016(1): 7-13.
- [18] Napolitano M, Santoro M, Mancuso S, et al. Late onset of unilateral optic disk edema secondary to treatment with imatinib mesylate [J]. *Clin Case Rep*, 2017, 5(10): 1573-1575.
- [19] Wasilewska E M, Panasiuk B, Gniot M, et al. Clonal chromosomal aberrations in Philadelphia negative cells such as monosomy 7 and trisomy 8 may persist for years with no impact on the long term outcome in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Cancer Genet*, 2017, 10(216-217): 1-9.
- [20] 于露, 汪海波, 黄晓军, 等. 格列卫相关不良反应对中国慢性髓性白血病患者日常生活影响的研究 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(7): 554-558.
- [21] 祖璿玲, 张夔莉, 周健, 等. 干扰素联合伊马替尼治疗慢性髓性白血病 ABL 激酶区突变疗效分析 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55(10): 794-796.
- [22] Wong S M, Liu F H, Lee Y L, et al. Correction: MPT0B169, a new antitubulin agent, inhibits Bcr-Abl expression and induces mitochondrion-mediated apoptosis in nonresistant and imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186531.