

高三尖杉酯碱联合伊马替尼治疗非 Abl-T315I 突变进展期慢性髓细胞白血病的临床疗效

高晓艳¹, 田小清¹, 吕润林¹, 刘梅¹, 杨莉洁²

1. 榆林市第二医院 血液内科, 陕西 榆林 719000

2. 空军军医大学西京医院 血液内科, 陕西 西安 710032

摘要: 目的 探讨高三尖杉酯碱治疗非 Abl-T315I 突变进展期慢性髓细胞白血病 (CML) 的临床疗效。方法 选取榆林市第二医院自 2014 年 2 月—2017 年 2 月收治的非 T315I 突变进展期 CML 患者 65 例作为研究对象, 按照双盲随机原则分成两组, 对照组患者 32 例使用伊马替尼治疗, 观察组患者 33 例在对照组基础上加用高三尖杉酯碱治疗, 持续滴注 7~11 d 为 1 个治疗周期, 每个月治疗 1 个周期, 直至血液学指标缓解。对比两组患者治疗后细胞遗传学变化和血液学改变情况, 记录两组患者毒副反应发生率情况。结果 两组患者治疗后血液学指标缓解率差异无统计学意义; 观察组患者治疗 12 个月时遗传细胞学完全缓解率优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者毒副作用差异无统计学意义。结论 高三尖杉酯碱的毒性小, 对 CML 患者而言长期使用对血液学毒副作用较小, 同时能够提升 CML 患者个细胞遗传学的缓解率, 值得推广使用。

关键词: 慢性髓细胞白血病; 高三尖杉酯碱; 非 T315I 突变; 伊马替尼

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 07-1371-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.021

Effect of homoharringtonine on Non-Abl-T315I Mutation in progressive chronic myeloid leukemia

GAO Xiaoyan¹, TIAN Xiaoqing¹, LÜ Runlin¹, LIU Mei¹, YANG Lijie²

1. Hematology Department, Yulin Second Hospital, Yulin 719000, China

2. Hematology Department, Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of high concentration of lanceoline in the treatment of non Abl mutation positive (T315I) advanced chronic myeloid leukemia (CML). **Methods** 65 cases of non T215I progressive CML patients admitted in our hospital from February 2014 to February 2017 were selected as the research object, divided into two groups according to the double blind random principle, 32 cases in the control group were treated with imatinib, and 33 cases of the observation group were treated with high APU fir base on the basis of the control group, and the treatment of the two groups was compared. Cytogenetic changes and hematological changes were recorded, and the incidence of adverse reactions in the two groups was recorded. **Results** There was no significant difference in the rate of hematological remission between the two groups. The rate of remission of genetic cytology in the observation group was better than that of the control group at 12 months ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the side effects between the two groups. **Conclusion** The toxicity of high perlullapine is small and it has less side effects on hematology for CML patients. It can also improve the rate of cytogenetics in CML patients. It is worth popularizing.

Key words: chronic myeloid leukemia; high concentration of sodium tetrandrine; non T315I mutation; imatinib

慢性髓细胞白血病(CML)是发生于造血干细胞的恶性肿瘤,其是因为9号、22号染色体长臂断裂随之出现平行交叉易位形成了ph染色体,由于染色体易位导致正常基因结构遭到破坏因而形成了一

种新的融合基因BCR-ABL,该种融合基因会形成一种具有较强酪氨酸激酶活性的P210蛋白,导致造血干细胞增殖失控,最终形成CML。CML依据其病程可分为慢性期、进展期和急变期3个分期阶段,

收稿日期: 2018-12-25

第一作者: 高晓艳(1980—),女,陕西榆林人,本科,副主任医师,研究方向为血液内科方面。E-mail:Gaoxiaoyan198012@163.com

一旦进入急变期患者的预后效果极差,因此慢性期和进展期临床研究意义重大^[1]。基因突变大多与疾病快速进展紧密相连,T315I突变的CML患者会对第一、二、三代酪氨酸激酶抑制剂产生耐药作用,因此治疗非常棘手^[2]。本次实验选取65例非T315I突变CML患者进行临床研究,探究高三尖杉酯碱对其治疗作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取榆林市第二医院自2014年2月—2017年2月收治的65例非T315I突变的CML患者作为实验对象,按照数字双盲原则分成两组,对照组患者32例,男女比例为21:11,年龄在23~70岁,平均为(38.5±4.7)岁,Sokal积分为低危患者26例(81.25%)、中危6例(18.75%)。观察组患者33例,男女比例为20:13,年龄在27~67岁,平均为(39.2±5.0)岁,Sokal低危患者23例(69.70%)、Sokal中危10例(30.30%),两组患者基本资料差异无统计学意义。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:所有入选患者均经病理诊断确诊为CML患者,均为非T315I突变的进展性患者,对实验内容、可能的风险知情后自愿参与本次临床研究的患者,医院伦理委员会批准参与临床研究者等。排除标准:正在参与其他临床研究患者,伴有其他部位恶性肿瘤患者,合并精神性疾病患者等。

1.3 治疗方法

对照组患者均使用伊马替尼(Novartis Pharma Schweiz AG,批准文号H20100263,规格100 mg,批号:S0082、S0121、S0154、S0172)治疗,初诊患者使用羟基脲做诱导缓解治疗,直至外周静脉血液中白细胞计数下降到 $20 \times 10^9/L$ 时,口服伊马替尼治疗,400 mg每次,每日1次,并依据美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的CML临床实践指南中伊马替尼指导剂量调整。观察组患者在上述基础上加用高三尖杉酯碱(杭州民生药业有限公司,国药准字H33020007,规格1 mL:1 mg,批号:1306193、1301239、140127、20151012)治疗,初诊患者同样使用羟基脲进行诱导治疗直至白细胞计数满足要求后,静脉滴注高三尖杉酯碱治疗,1.5 mg/m²每次,1次/d,持续滴注7~11 d为1个治疗周期,每个月治疗1个周期,直至血液学指标缓解。两组患者在维持治疗过程中均以外周白细胞计数 $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 为基准,适当调整高三尖杉酯碱用药时间、两个治疗周

期的间隔时间。

1.4 观察指标

1.4.1 血液学改变 参照CML临床疗效判定标准相关内容。完全血液学缓解(CHR):治疗后患者未出现出血、贫血白血病浸润导致的一系列体征表现和症状表现,外周白细胞计数低于 $10 \times 10^9/L$,血红蛋白水平超过100 g/L,血小板计数在 $(100 \sim 400) \times 10^9/L$,骨髓象完全正常,分类中未发现有白血病细胞。部分血液学缓解(PHR):体征、症状表现,骨髓象,或血象其中有至少1项未达到CHR标准者。未缓解(NR):经治疗后患者症状表现、骨髓象以及血象情况均未达到CHR标准者^[3]。

$$\text{缓解率} = (\text{CHR} + \text{PHR}) / \text{总例数}$$

1.4.2 细胞遗传学标准 完全缓解(CCyR),治疗后经测定显示Ph染色体阳性细胞完全消失;部分缓解(PCyR),治疗后患者Ph染色体细胞占比范围1%~34%;微小缓解(MCyR),即治疗后测定结果显示Ph染色体阳性细胞占比范围在35%~90%;无缓解(NR),治疗后测定结果显示Ph染色体阳性细胞与治疗前几无变化^[4]。

1.4.3 毒副作用 参照WHO制定的癌症患者化疗毒性标准分级内容,记录两组患者3级非血液学毒性和4级血液学毒性情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS20.0统计学软件处理本次实验数据,两组患者治疗期间细胞遗传学反应率、血液学缓解情况等计数资料用%表示,组间数据用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗3个月时两组患者血液学缓解率对比

治疗3个月时观察组患者血液学缓解率为100%,对照组为93.75%,差异无统计学意义;治疗6个月时两组患者血液学缓解率均为100%,数据差异无统计学意义。见表1。

2.2 治疗6个月、1年后两组患者细胞遗传学反应率情况

治疗6个月时两组患者细胞遗传缓解率差异无统计学意义,治疗12个月时观察组患者CCyR显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

2.3 两组患者毒副作用情况

观察组患者中血液学毒性作用发生率为21.2%,非血液学毒性作用发生率为30.3%,与对照组患者数据差异无统计学意义,详见表3。

3 讨论

CML患者的病因为9号染色体和22号染色体

表1 治疗3、6个月时两组患者血液学缓解率对比

Table 1 Comparison on hematological remission rates between two groups at 3 and 6 months of treatment

组别	n/例	3个月				6个月			
		CHR/例	PHR/例	NR/例	缓解率/%	CHR/例	PHR/例	NR/例	缓解率/%
对照	32	24	6	2	93.75	29	3	0	100
观察	33	28	5	0	100	31	2	0	100

表2 治疗6个月、1年后两组患者细胞遗传学缓解率比较

Table 2 Comparison on cytogenetic remission rates between two groups after 6 months and 1 years of treatment

组别	n/例	6个月				12个月			
		CCyR/%	PCyR/%	MCyR/%	NR/%	CCyR/%	PCyR/%	MCyR/%	NR/%
对照	32	53.13	12.50	34.38	0	53.13	15.63	31.25	0
观察	33	63.64	18.18	18.18	0	78.79*	18.18	3.03	0

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表3 两组患者毒副作用比较

Table 3 Comparison of side effects between two groups of patients

组别	n/例	血液学毒性				非血液学毒副作用		
		贫血	粒细胞减少	血小板减少	发生率/%	肝脏酶学异常	消化道反应	发生率/%
对照	32	2	3	3	25.0	5	3	25.0
观察	33	1	4	2	21.2	4	6	30.3

出现易位从而产生 BCR-ABL 融合基因, 而由该融合基因所编码的糖蛋白 P210^{BCR-ABL} 具有非常强的酪氨酸激酶活性^[5], 会导致多种底物蛋白出现磷酸化, 从而激活其他信号的传导途径, 最终造成细胞分化、增殖难以控制形成造血干细胞出现白血病转化^[6-7]。由于糖蛋白 P210^{BCR-ABL} 是 CML 致病的关键, 因此在临床治疗中可以将该蛋白作为靶点, 让整个治疗更加具有针对性^[8]。

本次实验中抽选了 65 例非 T315I 突变进展期 CML 的患者作为实验对象, 有研究表明伴 T315I 突变的 CML 患者其治疗的预后效果较差, 因此是否伴有 T315I 突变对 CML 患者而言意义重大。伊马替尼是一种酪氨酸蛋白抑制剂, 在进入患者体内后可以通过抑制底物蛋白磷酸化从而起到抑制多信号传导路径, 限制细胞分化和增殖。但是伊马替尼药物仅仅是抑制酪氨酸激酶活性, 但是不能对 BCR-ABL 融合基因导致 CML 效应的整个过程进行抑制, 因此单纯使用该种药物的临床疗效较差^[9-10]。高三尖杉酯碱是我国自主研发的高效抗白血病药物, 该药是首个被 FDA 批准的一种蛋白合成抑制剂^[11]。在进入患者体内后能够对 BCR-ABL 融合基因的翻

译过程来抑制 BCR-ABL 蛋白和相关蛋白的合成, 因此该种药物不会受患者是否出现激酶区突变而影响治疗效果。本次实验对两组 CML 患者用药后对近期血液学、遗传细胞学和毒副作用 3 个方面影响进行分析, 从表 1 得出在采用两种用药方式治疗后 3 个月、6 个月时, 两组患者血液学缓解率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 6 个月时两组患者遗传细胞学改善效果差异无统计学意义, 12 个月时观察组患者 CCyR 率均显著高于对照组, 由此说明高三尖杉酯碱在改善 CML 患者遗传细胞学缓解率方面优势明显, 也有可能是高三尖杉酯碱和伊马替尼协同作用的效果。

有研究显示^[12-13]高三尖杉酯碱会导致患者出现消化道反应, 如恶心、呕吐等, 本次实验记录了两组患者治疗期间血液学毒副反应和非血液学毒副反应, 结果显示两组患者在不良反应发生率方面差异无统计学意义。说明在加用高三尖杉酯碱对 CML 患者机体刺激相对较轻, 安全性满足要求。

综上所述, 非 T315I 突变进展期 CML 患者采用高三尖杉酯碱治疗可更好的缓解遗传细胞学情况, 安全性满足要求, 值得推广。

参考文献

- [1] 赵娟娟, 张龔莉, 李 珍, 等. 二代酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼治疗慢性髓性白血病安全性研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2017(3): 399-402.
- [2] 杨向绸, 乔 纯, 张苏江, 等. T315I 基因突变对 CML 患者预后的意义 [C]// 全国临床肿瘤学大会暨 2012 年 csc0 学术年会. 2012.
- [3] Nicolini F E, Mauro M J, Martinelli G, et al. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation [J]. Blood, 2016, 114(26): 5271-5278.
- [4] Gupta P, Kathawala R, Wei L, et al. Targeting the imatinib-resistant BCR-ABL T315I mutation in chronic myeloid leukemia through a novel BCR-ABL inhibitor [J]. Cancer Res, 2017, 77(13 Supplement): 4158.
- [5] 米瑞华, 何 深, 匡 霞, 等. 小剂量高三尖杉酯碱成功逆转 T315I 突变的慢性粒细胞白血病慢性期患者持续缓解一例 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(48): 3914-3915.
- [6] Baer C, Kern W, Koch S, et al. Ultra-deep sequencing leads to earlier and more sensitive detection of the tyrosine kinase inhibitor resistance mutation T315I in chronic myeloid leukemia [J]. Haematologica, 2016, 101(7): 830-838.
- [7] Zhou L, Shi H, Jiang S, et al. Deep molecular response by IFN- α and dasatinib combination in a patient with T315I-mutated chronic myeloid leukemia [J]. Pharmacogenomics, 2016, 17(10): 1159-1163.
- [8] 路幼佳. 异基因造血干细胞移植治疗进展期慢性髓细胞白血病 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- [9] 王 玮, 刘海波, 张 梅. 甲磺酸伊马替尼对慢性髓系白血病慢性期及进展期的疗效及耐药的对比分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(4): 1039-1043.
- [10] 李雪梅, 陈 娟, 周小辉, 等. 慢性髓系白血病患者酪氨酸激酶抑制剂停药研究进展 [J]. 广西医学, 2017, 39(11): 1719-1722.
- [11] 王 菲, 李 玮, 王江红. 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的效果 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 873-877.
- [12] 张 婷. 高三尖杉酯碱作用白血病细胞靶蛋白筛选及作用机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [13] 王 娟, 宋永平. 高三尖杉酯碱在慢性髓性白血病治疗中的作用机制 [J]. 中华临床医师杂志, 2016, 10(17): 2653-2656.