

原发性血小板增多症的危险分层与治疗进展

吴明正 周泽平 文静 顾雪萍 胡兰 陈安宝

原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)是一种与 JAK2V617F 等基因突变有关的造血干细胞克隆性疾病,主要表现为血栓形成,少数出现胃肠道和颅内出血等^[1]。心血管疾病是导致 ET 患者死亡的主要原因,而心血管危险因素(cardiovascular risk, CVR),如吸烟、高血压、糖尿病、高血脂等,会增加死亡风险^[2]。ET 患者 10 年内转化急性髓性白血病(acute myelocytic leukemia, AML)或原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)等骨髓增生性疾病的危险 < 1%^[3]。鉴于 ET 患者的不同临床表现和预后,根据年龄和血栓史两大危险因素,将 ET 分为低风险 ET 和高风险 ET 两大类。现就不同危险分层的 ET 患者的治疗进展综述如下。

1 低风险 ET 及治疗

1.1 无血小板增多症的低风险 ET 年龄 < 60 岁、无血栓史和无血小板增多症的 ET 患者归类为无血小板增多症的低风险 ET。当 JAK2V617F 突变阴性且无 CVR 因素存在时,可仅密切观察病情变化。但 Alvarez-Larran 等^[4]发现,不论 JAK2 的突变状态,初期抗血小板的预防性治疗能降低患者的动脉血栓风险,还能降低 JAK2V617F 突变阳性患者的静脉血栓发生率。低剂量(50 ~ 100 mg/d)阿司匹林还能有效地减轻 ET 患者微血管内异常血小板与内皮相互作用引起的血管舒缩性障碍^[5]。Pascale 等^[6]发现每日 2 次的阿司匹林剂量(200 mg)效果明显优于每日 1 次的剂量(100 mg)。对于妊娠期的 ET 患者,虽然妊娠中、晚期血小板计数下降,并发症较少见,但目前仍然建议使用低剂量的阿司匹林预防性治疗,尤其是 JAK2V617F 突变阳性的孕妇^[7]。然而,长期使用阿司匹林可能导致出血并发症。因此,是否有必要使用阿司匹林预防性治疗此类 ET 患者以及如何使用,有待深入研究。

1.2 有血小板增多症的低风险 ET 年龄不限、无血栓史但有血小板增多症的 ET 患者归类为有血小板增多症的低风险 ET。Alvarez-Larran 等^[4]发现当血小板计数 > 1 000 × 10⁹/L 时,抗血小板疗法不能减少血栓的发生率,反而可能增加出血的风险。另外,研究发现低剂量的阿司匹林可能会促进获得性血管性血友病综合征(acquired von willebrand syndrome, AVWS)的发展,加重凝血功能障碍。因此,当血小板计数 > 1 000 × 10⁹/L 时,建议做血管性血友病因子(von willebrand factor, VWF)功能检查,包括瑞斯托霉素辅因子活性(ristocetin cofactor activity, RCoA)的筛查和 VWF 多聚体分析。如果

VWF:RCoA > 30%, JAK2V617F 突变阴性且无 CVR 因素存在时,不论患者是否是孕妇,均可使用低剂量的阿司匹林治疗^[8-9]。临床上,当有血小板增多症的低风险 ET 患者伴有 AVWS 时,应慎用阿司匹林,防止严重的出血并发症。

1.3 低风险 ET 的推荐治疗 在所有低风险 ET 患者中,若无主要的禁忌证,推荐使用低剂量的阿司匹林(范围为 50 ~ 100 mg/d)。对阿司匹林有效的 ET 患者,只需严密监测药物的副作用,尤其是 JAK2 突变阳性并伴有 CVR 因素的患者,每日 2 次的使用剂量是合理的,也可单独或联合使用其他抗血小板药物,如氯吡格雷(75 mg/d)^[10]。对于低风险 ET 患者,尽量使用普通的方法而不是首选抗血小板药物或肝素来治疗孕妇。不建议使用阿那格雷来治疗低风险 ET 患者,因为它与增加动脉栓塞、大出血和肝纤维化进程有关^[4]。

2 高风险 ET 及治疗

2.1 羟基脲治疗有效的高风险 ET 年龄 ≥ 60 岁或有血栓史但羟基脲治疗有效的 ET 患者归类为羟基脲治疗有效的高风险 ET。对于阿司匹林难治的病例,可联合细胞减少性药物(羟基脲、阿那格雷和干扰素等)治疗。Cortelazzo 等^[11]发现羟基脲能有效地防治高风险 ET 患者的血栓形成,起始剂量为 1 000 mg/d,病情有效缓解后,以 < 1 500 mg/d 的剂量维持。3 个月后,当血小板计数仍 > 600 × 10⁹/L 时,应提高剂量或调整治疗方案^[8]。由于羟基脲有诱变、致畸胎、致癌的可能,慎用于 < 40 岁的患者,禁用于孕妇,阿那格雷或干扰素-α(IFN-α)可替代治疗。临床上,阿那格雷和 IFN-α 作为一线药物治疗 < 60 岁的患者,作为二线药物治疗 ≥ 60 岁的患者^[12]。Gisslinger 等^[13]长期随访发现阿那格雷和羟基脲治疗 ET 的血栓和出血事件的发生率以及停用率无明显差异,也无一例患者向 AML 和 PMF 转变。阿那格雷治疗 ET 的起始剂量为 1.0 mg/d,增量到治疗有效后,以 1.5 mg/d 维持,考虑到其副作用,使用量应在 1.0 ~ 3.0 mg/d^[12]。Quintas-Cardama 等^[14]发现 IFN-α 能使大多数患者得到血液学缓解伴随 JAK2V617F 等位基因突变负荷减少。IFN-α 还能减轻 ET 患者的脾脏肿大病情或缓解瘙痒症状,通常的剂量为 300 万 U/m²,1 周 3 次,皮下注射^[8,15]。目前,临床上使用细胞减少性药物治疗此类 ET 较为频繁,但医生应该随访并密切注意其副作用,及时停药或调整治疗。

2.2 羟基脲难治或不耐受的高风险 ET 年龄 ≥ 60 岁或有血栓史但羟基脲难治或不耐受的 ET 患者归类为羟基脲难治或不耐受的高风险 ET。对于此类 ET 患者,可选用阿那格雷、IFN-α 或白消安等。阿那格雷起始剂量为 1.0 mg/d,增量到治疗有效后,以 1.5 mg/d 维持,但要注意其对心脏、肝脏和肾脏的影响,可长期间歇用药,因对胎儿的安全性未知,孕妇慎用^[12,16]。虽然没有证据支持或反对使用 IFN-α 和白消安,但一般 IFN-α 治疗 < 65 岁的患者,白消安治疗 ≥ 60

doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2015.17.050

基金项目:国家自然科学基金(编号:81260091)

作者单位:650101 昆明医科大学第二附属医院血液科

通信作者:陈安宝 E-mail: yiyecab@sina.com

岁患者。通常开始使用 IFN- α , 每周 1 次, 每次 45 mg, 如果患者能够耐受 IFN- α , 1 周 1 次, 每次 180 μ g。而白消安的起始剂量为 4 mg/d, 治疗有效时, 剂量可减少至 2 mg/d, 维持血小板计数 $< 200 \times 10^9/L$ 或白细胞计数 $< 3 \times 10^9/L$ 。如果患者 ≥ 60 岁, JAK2 突变阳性或有 CVR 因素存在时, 动脉血栓患者应服用低剂量的阿司匹林, 每日 2 次。对于有静脉血栓形成、存在 JAK2 突变阳性或 CVR 因素的患者, 建议系统性抗凝治疗, 并服用低剂量的阿司匹林, 每日 1 次^[8]。对于羟基脲难治或不耐受的高风险 ET 患者, 尤其是孕妇, 可使用血小板单采术治疗^[17]。此类 ET 患者病情往往较重, 预后差, 即使阿那格雷、IFN- α 或白消安等替代药物有一定的副作用, 但考虑到利大于弊, 可酌情使用。

2.3 高风险 ET 的推荐治疗 JAK 抑制剂主要有 JAK2 (TG101348) 和 JAK1/2 (INCB018424) 两种, 研究^[18]发现它们是治疗 ET 患者骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 和瘙痒症最有效的药物, INCB018424 的最佳起始剂量是 10 ~ 15 mg, 每日 2 次, 而 TG101348 为 400 ~ 500 mg, 每日 1 次。2011 年美国食品与药物管理局 (FDA) 批准 Ruxolitinib (INCB018424) 上市, 这是首个获准的治疗高风险的骨髓纤维化 (包括 PMF、ET 等) 的药物。目前还没有令人信服的证据支持大部分 ET 患者需要 JAK 抑制剂治疗, 但是 JAK 抑制剂是未来研究的方向。

总之, 阿司匹林仍为 ET 患者的首选用药; 治疗低风险 ET 患者时, 主要使用阿司匹林预防性治疗, 或者仅密切观察病情变化。但治疗高风险 ET 患者时, 阿司匹林需联合羟基脲治疗; 羟基脲难治或患者不耐受时, 可换用阿那格雷、IFN- α 、白消安等细胞减少性药物。妊娠期间, 尽量使用副作用小的阿司匹林、IFN- α 等药物或血小板单采术治疗。除了阿司匹林外, 羟基脲、阿那格雷、IFN- α 、白消安等药物的安全效和有效性仍需要可靠的实验数据支持。虽然 ET 的预后较为乐观, 但是仍有一些患者因血栓或药物副作用等而病情加重, 甚至死亡。因此, ET 的预防和治疗仍需进一步研究。

3 参考文献

- [1] Fu R, Xuan M, Lv C, et al. External validation and clinical evaluation of the International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in a large cohort of Chinese patients [J]. *Eur J Haematol*, 2014, 92(6): 502-509.
- [2] Lekovic D, Gotic M, Sefer D, et al. Predictors of Survival and Cause of Death in patients with Essential Thrombocythemia [J]. *Eur J Haematol*, 2015: 1-6.
- [3] Tefferi A. mutant molecules of interest in myeloproliferative neoplasms: introduction [J]. *Acta Haematol*, 2008, 119(4): 192-193.
- [4] Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, et al. observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia [J]. *Blood*, 2010, 116(8): 1205-1210.
- [5] Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia [J]. *Platelets*, 2006, 17(8): 528-544.
- [6] Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al. aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target [J]. *Blood*, 2012, 119(15): 3595-3603.
- [7] Passamonti F, Rumi E, Randi ML, et al. aspirin in pregnant patients with essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 129 pregnancies [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(2): 411-413.
- [8] Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(2): 162-173.
- [9] Tefferi A, Smock KJ, Divgi AB. polycythemia vera-associated acquired von willebrand syndrome despite near-normal platelet count [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(7): 545.
- [10] Kayacioglu I, Gunay R, Saskin H, et al. the role of clopidogrel and acetylsalicylic acid in the prevention of early-phase graft occlusion due to reactive thrombocytosis after coronary artery bypass operation [J]. *Heart Surg Forum*, 2008, 11(3): 152-157.
- [11] Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis [J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(17): 1132-1136.
- [12] Besses C, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. cytoreductive treatment patterns for essential thrombocythemia in europe. analysis of 3643 patients in the exels study [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(2): 162-168.
- [13] Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. anagrelide compared with hydroxyurea in who-classified essential thrombocythemia: the anahyret study, a randomized controlled trial [J]. *Blood*, 2013, 121(10): 1720-1728.
- [14] Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshour T, et al. pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(32): 5418-5424.
- [15] Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms [J]. *Leukemia*, 2008, 22(11): 1990-1998.
- [16] Rey J, Viallard JF, Keddad K, et al. Characterization of different regimens for initiating anagrelide in patients with essential thrombocythemia who are intolerant or refractory to their current cytoreductive therapy: results from the multicenter FOX study of 177 patients in France [J]. *Eur J Haematol*, 2014, 92(2): 127-136.
- [17] Yamaguchi K, Hisano M, Sakata M, et al. periodic plateletpheresis during pregnancy in a high-risk patient with essential thrombocythemia [J]. *J Clin Apher*, 2006, 21(4): 256-259.
- [18] Pardanani A, Vannucchi AM, Passamonti F, et al. jak inhibitor therapy for myelofibrosis: critical assessment of value and limitations [J]. *Leukemia*, 2011, 25(2): 218-225.

(收稿: 2015-04-19 编辑: 吴淑金)