

芦可替尼治疗骨髓纤维化效果观察

金晶 洪攀 封蔚莹 傅佳萍

【摘要】 目的 观察芦可替尼治疗骨髓纤维化的效果。方法 收集2017年9月至2019年10月该院血液科确诊的骨髓纤维化患者60例，按治疗方法不同分为观察组与对照组各30例。对照组采用传统 α -2b干扰素、羟基脲、沙利度胺片治疗，观察组采用磷酸芦可替尼片治疗。比较两组治疗后脾脏缩小、骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表（MPN-SAF-TSS）评分、不良反应、血常规等指标水平。结果 观察组：治疗后脾脏长度缩小27例（90.0%），平均缩短4.7cm，其中缩短5cm以上12例，MPN-SAF-TSS评分下降50%有24例（80.0%）。对照组：治疗后脾脏长度缩小9例（30.0%），平均缩短1.5cm，MPN-SAF-TSS评分下降50%有3例（10.0%）。治疗后两组WBC、Hb、PLT水平均低于治疗前，尤其是观察组。观察组不良反应发生率（86.7%）高于对照组（16.7%），但可耐受。结论 芦可替尼治疗骨髓纤维化，在缩小患者脾脏及改善生活质量方面较传统治疗药物可能有一定的优势，不良反应发生率偏高，但可耐受。

【关键词】 芦可替尼；骨髓纤维化；不良反应

DOI:10.19542/j.cnki.1006-5180.005571

骨髓纤维化属于骨髓增殖性肿瘤，传统治疗药物包括羟基脲、沙利度胺、干扰素、雄激素等。芦可替尼是一种选择性酪氨酸激酶抑制剂，能特异性抑制JAK1/JAK2，阻断JAK-STAT信号通路的激活，达到治疗骨髓纤维化的作用^[1]。我科采用芦可替尼治疗骨髓纤维化，并与传统治疗药物进行效果比较，报道如下：

1 资料与方法

1.1 对象与分组 收集2017年9月至2019年10月我科确诊的骨髓纤维化患者60例，符合2016年WHO诊断标准^[2]，年龄大于18岁。排除标准：肝肾功能异常、有血栓病史、继发性骨髓纤维化。本研究经我院医学伦理委员会批准。按治疗方法不同分为观察组与对照组，各30例。观察组：男16例，女14例；年龄27~57岁，平均（41.0±5.9）岁；原发性骨髓纤维化26例（86.7%），原发性血小板增多症后骨髓纤维化3例（10.0%），真性红细胞增多症后骨髓纤维化1例（3.3%）。对照组：男15例，女15例；年龄28~58岁，平均（42.0±5.5）岁；原发性骨髓纤维化24例（80.0%），原发性血小板增多症后骨髓纤维化4例（13.3%），真性红细胞增多症后骨髓纤维化2例（6.7%）。

1.2 治疗方法 对照组：采用 α -2b干扰素300万U，隔日1次，皮下注射；或口服羟基脲0.5~2g/d，根据血细胞计数调整；或口服沙利度胺片100mg，每晚1次，贫血严重者输红细胞支持等。观察组：口服磷酸芦可替尼片，PLT>200×10⁹/L时40mg/次，（100~200）×10⁹/L时30mg/次，<100×10⁹/L时10mg/次，均每日两次，贫血严重者输红

细胞支持。两组均治疗7个月，未输注血小板。

1.3 疗效评定标准 采用骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表（MPN-SAF-TSS），先自我评估过去24小时内“最严重的”的疲倦程度，0~10任选1个数字，0表示完全不疲倦，10表示最疲倦。再选择稍微进食后即感觉饱胀、腹部不适、活动力不佳等9个症状在过去1周内造成的影响，0~10任选1个数字，0表示完全没有影响，10表示影响最严重。以B超检查脾脏长度缩短1cm以上，MPN-SAF-TSS评分降低≥50%作为评估患者治疗反应的评价指标。

1.4 随访及药物安全性评估 ① 两组用药情况、脾脏缩小及MPN-SAF-TSS评分情况。② 通过门诊、电话联系进行随访，评估两组用药不良反应，记录血常规、脾脏大小等指标，以开始服用芦可替尼后6个月为随访终点。

1.5 统计学方法 应用SPSS 24.0软件处理数据，计量资料以（ $\bar{x}\pm s$ ）描述，计数资料以百分率（%）描述。

2 结果

2.1 两组用药情况 观察组：PLT>200×10⁹/L 6例（20.0%），其中因血小板减少减量5例，减量后血小板回升后恢复原剂量40mg/d至随访终点3例；6例均出现贫血（Hb<60g/L）予输红细胞支持，但均维持用药至终点。PLT（100~200）×10⁹/L 16例（53.3%），其中因血小板减少减量，至随访终点维持在20mg/d 4例，因贫血（Hb<60g/L）予输红细胞支持，维持用药至终点10例。PLT<100×10⁹/L 8例（13.3%），均规律服用至随访终点。患者无一例停药。对照组：使用沙利度胺21例（70.0%）， α -2b干扰素6例（20.0%），羟基脲3例（10.0%）。

2.2 两组脾脏大小及MPN-SAF-TSS评分情况 观察组：治疗后脾脏长度缩小27例（90.0%），平均缩短4.7cm，其

作者单位：312000 浙江绍兴市人民医院血液科

通信作者：封蔚莹，Email:xiaoyisheng0706@sina.com

表1 两组治疗前后WBC、Hb、PLT水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$)		Hb (g/L)		PLT ($\times 10^9/L$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	17.7 \pm 8.9	11.8 \pm 3.7	105.5 \pm 16.3	81.5 \pm 15.6	203.3 \pm 18.3	151.2 \pm 17.5
对照组	30	17.6 \pm 9.4	15.8 \pm 4.7	103.9 \pm 17.4	93.1 \pm 20.8	201.9 \pm 16.9	185.1 \pm 17.4

中缩短5cm以上12例, MPN-SAF-TSS评分下降50%有24例(80.0%)。对照组: 治疗后脾脏长度缩小9例(30.0%), 平均缩短1.5cm, MPN-SAF-TSS评分下降50%有3例(10.0%)。

2.3 两组治疗前后WBC、Hb、PLT水平比较(表1) 治疗前两组WBC、Hb、PLT水平接近; 治疗后两组上述指标水平明显低于治疗前, 尤其是观察组。

2.4 两组不良反应比较 两组均定期监测血常规、B超, 合并感染者使用抗生素。观察组发生不良反应26例(86.7%), 其中贫血16例, 血小板减少9例, 转氨酶升高、腹胀、失眠各2例(部分患者出现多个不良反应); 对照组发生不良反应5例(16.7%), 其中乏力、头痛、便秘、腹胀、腹泻各1例。上述病例经相应处理后均可耐受。

3 讨论

芦可替尼是唯一已经被美国食品药品监督管理局批准用于治疗中、高危骨髓纤维化患者的JAK1/2抑制剂。与安慰剂和干扰素、羟基脲等传统治疗药物比较, 它可显著改善患者脾大和骨髓纤维化相关症状, 并提高生活质量^[3]。芦可替尼不良反应主要为贫血和血小板减少。日本的一项骨髓纤维化多中心研究发现, 最常见的不良反应是贫血(62.7%), 其次为血小板减少症(29.4%)^[4]。此外, COMFORT-I和II研究长达5年的随访发现, 该药可使骨髓纤维化患者的生存期显著延长^[5]。金洁等^[6]采用芦可替尼治疗骨髓纤维化63例, 1年随访结果显示, 治疗48周后39.7%的患者脾脏体积缩小达35%以上, 53.1%的患者MPN总症状评分下降50%以上, 且生活质量得到改善, 其主要不良反应与COMFORT试验相似。

2012年Emanuel等^[7]制定了MPN-SAF-TSS, 是目前国际公认的。羟基脲、干扰素等传统治疗药物并不能改善患者乏力、盗汗、骨痛、发热等体质性症状。本文结果显示, 芦可替尼在改善骨髓纤维化患者全身症状方面作用较好, 结果与金洁等^[6]研究类似, 说明芦可替尼可使患者全身症状快速改善, 而且作用持久。

本文结果还显示, 治疗后观察组脾脏缩小者占比明显高于对照组, 两组WBC、Hb、PLT水平均低于治疗前, 尤其是观察组。提示芦可替尼改善骨髓纤维化患者生活质量的原因可能是缩脾效果, 降低机体炎性细胞水平, 也可能存在其他原因, 有待进一步研究。

综上所述, 芦可替尼治疗骨髓纤维化患者在缩小脾

脏及改善生活质量方面较传统治疗药物可能有一定的优势, 不良反应发生率偏高, 但可耐受。此外, 有研究^[8]发现, 部分骨髓纤维化患者治疗无效, 故陆续会有将芦可替尼与其他药物联合治疗, 以进一步提高疗效及减轻药物不良反应。

参 考 文 献

- [1] AlMuraikhi N, Ali D, Alshaniwani A, et al. Stem cell library screen identified ruxolitinib as regulator of osteoblastic differentiation of human skeletal stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9 (1): 319.
- [2] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127 (20): 2391.
- [3] Devos T, Selleslag D, Zachée P, et al. Recommendations on the use of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis[J]. Hematology, 2018, 23 (4): 194.
- [4] Komatsu N, Kirito K, Shimoda K, et al. Assessing the safety and efficacy of ruxolitinib in a multicenter, open-label study in Japanese patients with myelofibrosis[J]. Int J Hematol, 2017, 105 (3): 309.
- [5] Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival inpatients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and-II pooled analyses[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10 (1): 156.
- [6] 金洁, 杜欣, 周道斌, 等. JAK抑制剂芦可替尼治疗中国骨髓纤维化患者的疗效和安全性: A2202随访一年结果[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37 (10): 858.
- [7] Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs[J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (33): 4098.
- [8] 徐泽锋, 秦铁军, 张宏丽, 等. 芦可替尼联合泼尼松、沙利度胺和达那唑治疗骨髓纤维化的探索性研究[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40 (1): 24.

(收稿: 2021-03-12 修回: 2021-07-15)

(发稿编辑: 陆 易)