

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.20.049

芦可替尼联合药物和 allo-HSCT 治疗骨髓纤维化的研究进展

吴 晶¹, 王 艳²综述, 罗 伟^{1△}审校

青海大学附属医院:1.血液科;2.呼吸科,青海西宁 810001

关键词:芦可替尼; 联合治疗; 骨髓纤维化

中图分类号:R551.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)20-3067-04

骨髓纤维化(MF)是一种造血干细胞克隆性增殖导致的骨髓增殖性肿瘤(MPN),包括原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症后骨髓纤维化和原发性血小板增多症后骨髓纤维化^[1],是 MPN 中预后最差、总生存期(OS)最短的一种类型^[2]。有研究表明,芦可替尼单药治疗 MF 疗效显著,但不能降低 JAKV617F 等位基因的负荷^[3]。降低 JAKV617F 等位基因负荷能否改善预后目前尚不明确,但较高的等位基因负荷可能与更多的临床症状、疾病进展高风险和血栓形成有关。因此,JAKV617F 等位基因负荷的降低被认为是临床治疗 MF 的终点和治疗效果的有效评价指标。所以,有学者提出将部分 JAK 抑制剂与其他传统药物、部分新型靶向药物和异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)联合应用^[3]。本文主要就近年来芦可替尼与其他药物及 allo-HSCT 联用治疗 MF 的疗效进展综述如下。

1 芦可替尼联合药物

1.1 芦可替尼联合干扰素- α (INF- α) INF- α 已被用于治疗原发性血小板增多症、真性红细胞增多症、MF 等,具有良好的安全性和有效性。有研究表明,低剂量的 INF- α 对骨髓无明显毒性,并能使克隆等位基因负荷持续减轻,并且停药后有持续反应^[4]。其次,在 INF- α 介导的肿瘤杀伤中,芦可替尼能通过抑制炎症细胞因子释放,从而减少或消除全身炎症反应。另外,芦可替尼通过抑制氧化应激、活性氧的产生,进而保护 INF- α 信号通路免受损害,从而提高 INF- α 的疗效。上述抗炎作用说明,芦可替尼联合 INF- α 可能比单药治疗有效。一项前瞻性、开放、单臂 II 期研究以 18 例 MF 患者作为研究对象,采用芦可替尼联合低剂量 INF- α 的治疗方案,随访时间为 12 个月,39% 的患者达到完全缓解(CR)或部分缓解(PR),83% 的 JAK2V617F 突变阳性的患者等位基因负荷明显下降^[5]。上述研究初步证明芦可替尼与 INF- α 联合应用治疗 MF 的有效性,为进行 III 期临床试验提供了依据,但由于该研究队列规模较小、随访时间较短,未来仍需多中心大样本的临床试验来证明其疗效及安全性。

1.2 芦可替尼联合雄激素 在 MF 患者中,开始多有贫血症状,使用芦可替尼治疗的过程中可能出现红细

胞进一步减少,故需要减少其使用剂量,但同时治疗效果也会有所下降。因此,联合雄激素、促红细胞生成素等药物,成为避免治疗性贫血的研究方向。前期研究已证明,达那唑 600 mg 口服,1 次/天,对治疗 MF 伴贫血的患者有效^[6]。GOWIN 等^[7]进行了一项 II 期临床试验,以评估芦可替尼与达那唑联合治疗 MF 的疗效和耐受性,结果显示,64.2% 的患者临床症状稳定,21.4% 的患者临床症状改善,55.5% 和 88.9% 的患者血红蛋白、血小板稳定或升高,71.4% 的患者发生 ≥ 3 级以上的不良反应。根据 MF 研究和治疗国际工作组标准,联合治疗未增加血液学反应,仅观察到血液学稳定,在临床上可能有益。值得注意的是,达那唑的疗效通常在治疗 3~6 个月时最明显,本研究治疗时间短,导致芦可替尼、达那唑的疗效和稳定性可能被低估。故需要大样本、长时间的临床试验来证明芦可替尼联合达那唑的疗效及安全性。

1.3 芦可替尼联合 DNA 甲基转移酶-1(DNMT-1)抑制剂 芦可替尼治疗 MF 患者的疗效及安全性已得到证实,但仍有部分患者对其耐药,提示 MF 发病可能存在其他的分子驱动因素。有研究发现,有 35%~40% 的 MF 患者存在 DNA 甲基化调节基因和染色质结构调节基因突变^[8]。故有学者提出,芦可替尼和 DNMT-1 抑制剂联合使用可能有协同作用^[8]。TABARROKI 等^[9]联合使用芦可替尼和 DNMT-1 抑制剂(5-氮杂胞苷/地西他滨)对 3 例 MF 患者进行治疗,发现联合用药能明显减少骨髓及外周血的原始细胞,改善骨髓造血功能,并且能控制患者脾肿大和/或全身症状。ASSI 等^[10]也进行了芦可替尼联合 5-氮杂胞苷/地西他滨治疗骨髓增生异常综合征(MDS)/MPN 的 II 期临床试验,结果显示,64% 的 MF 患者脾脏体积明显缩小,部分(51%)患者出现 3 级或 4 级贫血、54% 的血小板减少及 29% 的中性粒细胞减少,并且发现具有 JAK2V617F 突变的患者应答率更高($P=0.02$)。有研究认为,芦可替尼联合 DNMT-1 抑制剂耐受性良好,可能增加疗效,且不产生明显的不良反应,但关于这些药物在 MF 中的作用仍有许多问题尚不明确,包括作用机制、效应预测分子、与芦可替尼联合应用的最佳剂量及使用时间等,仍需要更多的临床试验来予以指导^[10]。

[△] 通信作者,E-mail:luoweili922@163.com。

1.4 芦可替尼联合酪氨酸激酶抑制剂(TKIs) 为了提高芦可替尼的疗效,减少或避免该药的不良反应,有研究评估了17种药物与芦可替尼联合应用在MF患者体外细胞模型中的疗效,发现用于治疗慢性粒细胞性白血病(CML)的TKIs的尼洛替尼的疗效最好,芦可替尼和尼洛替尼联合治疗对体外MF细胞有协同效应^[11]。此外,在芦可替尼和尼洛替尼联合用药中加入醋酸泼尼松是实现协同作用的关键,且能增强其协同作用。既往的文献中,尼洛替尼的抗纤维化作用已经在皮肤细胞和肌肉中被证实^[12-13]。芦可替尼、尼洛替尼和醋酸泼尼松的联合应用,在克隆试验中被证实能够阻断外周血单个核细胞集落的形成,并抑制转录激活因子和细胞外调节蛋白激酶的磷酸化,从而阻断JAK-STAT信号通路和丝裂原活化蛋白激酶信号,且三联疗法可抑制骨髓间充质细胞胶原蛋白的合成和 $\alpha 1$ -I型胶原基因的表达,以阻断骨髓中胶原的沉积,改善MF^[13],但是,这一证据是在体外获得的,仍需要相应的临床试验予以支持。前期有研究表明,芦可替尼、尼洛替尼可以清除CML和急性淋巴细胞白血病^[14]中CD34⁺造血祖细胞,然而是否同样也适合于MF目前尚不清楚。

1.5 芦可替尼联合雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂 已有研究表明,JAK2V617F突变的细胞除JAK-STAT传导途径的异常激活外,还存在PI3K/AKT/mTOR途径的异常激活^[2]。有学者构建了MPN造血祖细胞的细胞系模型,并联合使用芦可替尼与mTOR抑制剂,结果显示,通过抑制mTOR的信号,可减少JAK2V617F突变细胞菌落形成,也可阻止CD34⁺细胞增殖,二者联合应用能提高对MPN细胞的杀伤效果,且能延缓脾肿大的进展、改善MF,小鼠存活率明显升高^[15]。但目前数据有限,仅描述了JAK-STAT和PI3K/AKT/mTOR靶向治疗在MPN细胞模型中的协同作用,期望在后期的临床试验中这种结合治疗作用更强、毒副作用更小。

1.6 芦可替尼联合羟基脲(HU) HU对JAK2V617F突变等位基因负荷的影响研究结果尚不一致,有研究证实,HU缩小脾肿大有效率为40%,是有症状脾肿大患者的首选药物,也被用于控制有症状血小板增多和/或白细胞增多的患者^[2]。目前,关于芦可替尼联合HU治疗MF的疗效及安全性的数据仍存在争议。白细胞增多是10%~25%的MF患者的并发症,目前少有研究证明芦可替尼在白细胞增多中的作用。HU是一种常用的细胞还原药物,目前,关于芦可替尼联合HU治疗MF的报道还很少。CERCHIONE等^[16]在文献中描述了芦可替尼和HU联合应用在控制骨髓增生和白细胞增多方面是有效的。最近,PUGLIESE等^[17]进行了一项纳入20例成年MF患者为研究对象的临床试验,其中17例患者同时接受芦可替尼和HU治疗,结果显示,二者联合治疗MF具有较高的临床应答率,并且明显提高了芦可替尼的疗效。未来仍需

要大样本的多中心临床试验来进一步明确芦可替尼和HU联合应用的疗效。

1.7 芦可替尼联合其他药物 目前,芦可替尼与其他药物的组合也已在临床试验中进行了测试,取得了一定成果。芦可替尼与来那度胺联合治疗时由于没有达到预期疗效,且出现了严重的骨髓抑制现象,因而提前被终止^[18]。另外,芦可替尼联合Simtuzumab^[19]、Hedgeog通路抑制剂^[20]没有取得显著的临床疗效。芦可替尼与其他药物,如沙利度胺、组蛋白去乙酰化酶抑制剂^[21]、细胞周期依赖性激酶4/6抑制剂等药物的组合试验尚在进行中。

2 芦可替尼联合allo-HSCT

尽管近年来用于治疗MF的新疗法逐年增加,但allo-HSCT仍是唯一可能治愈MF的疗法,但由于其具有较高的治疗相关病死率,仍不能普遍应用。脾脏体积增大与allo-HSCT相关的高病死率相关,脾脏体积减小在理论上可以加速血液学恢复,但是脾切除术或脾照射治疗在allo-HSCT之前的使用仍存在争议。故自芦可替尼获得批准上市以来,allo-HSCT前应用芦可替尼来减轻全身症状和改善脾肿大的想法一直很有吸引力,很多机构也超说明书地在allo-HSCT之前使用芦可替尼。

虽然芦可替尼联合allo-HSCT治疗的疗效尚未得到证实,但选择芦可替尼作为allo-HSCT候选患者的初始治疗药物,确实能改善患者的一般情况、脾肿大及全身症状,这些因素也可能改变allo-HSCT的结果。HANIF等^[22]对10例MF患者在allo-HSCT前应用芦可替尼进行了回顾性分析,结果显示,60%的患者达到了CR或PR,没有患者移植失败或死亡。另外,STUBIGÜ等^[23]报道的22例MF患者allo-HSCT前使用芦可替尼治疗的研究结果也支持了桥接治疗的有效性,移植后中位随访12个月(6~13个月),发现患者1年OS率和无病生存期(DFS)分别为81%、76%,1年无复发病死率为14%。虽然这2项研究的规模较小,尚且不能得出确切的结论,但这些结果支持芦可替尼桥接allo-HSCT的有效性。

有学者将159例MF患者分为两组,芦可替尼组46例,非芦可替尼组113例,两组患者均采用allo-HSCT治疗,其中芦可替尼组在使用allo-HSCT前采用芦可替尼进行预处理,结果表明,芦可替尼组与非芦可替尼组2年非复发病死率均为23%;2年DFS率和OS率相似,芦可替尼组为68%、73%,非芦可替尼组为60%、70%^[24]。allo-HSCT后急性移植抗宿主病II~IV级和III~IV级发生率,芦可替尼组为37%、19%,非芦可替尼组为39%、28%,以上结果无明显差异^[24]。有研究表明,芦可替尼预处理对MF患者allo-HSCT后疗效无明显影响,但在试验中发现芦可替尼组较非芦可替尼组有复发风险较低的趋势(9%、17%, $P=0.02$)^[24]。

根据目前已发表的研究结果,关于芦可替尼与

allo-HSCT 联合治疗 MF 仍有不同看法,而且关于 allo-HSCT 前使用 JAK 抑制剂还存在其他难题。芦可替尼虽具有明显的抗炎和免疫调节活性,但同时影响树突状细胞(DC)分化,损害 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞活化。DC 损伤可能导致感染率升高,NK 细胞功能障碍可能损害移植抗白血病效应。除此之外,虽然芦可替尼联合 allo-HSCT 效果明显,但其停药时间、停药后的不良反应仍不清楚,这些问题都值得重视及进一步深入研究。

3 小 结

芦可替尼与其他药物联合应用治疗 MF 具有重要的临床价值,其不但能弥补传统疗法或单独应用芦可替尼治疗的不足,还能在一定程度上巩固治疗效果、减少不良反应。遗憾的是,虽具有可观的治疗前景,但试验样本量小,且大多数来源于非标准化的临床研究,仍需要大样本、多中心、随机对照试验来证实芦可替尼联合药物或者 allo-HSCT 治疗 MF 的临床疗效。其余 JAK 抑制剂,如 pancritinib、momelotinib、Itacitinib、NS-018 等在部分患者中也表现出一定的有效性,但其安全性仍有待证实。总的来说,目前治疗 MF 的有效手段仍有限,期待未来能在此方面取得突破,寻找并研发出新一代的特异度更高的靶向药物,为 MF 患者的治疗带来新希望。

参考文献

[1] 刘俊秀,陈伟,徐开林.JAK 抑制剂在骨髓纤维化治疗中研究进展[J].中国实验血液学杂志,2018,26(1):283-286.

[2] 李信阳,杨威.原发性骨髓纤维化诊治进展[J].中国实用内科杂志,2018,38(2):25-30.

[3] DEININGER M,RADICH J,BURN T C,et al.The effect of long-term ruxolitinib treatment on JAK2pV617F allele burden in patients with myelofibrosis[J].Blood,2015,126(13):1551-1554.

[4] HASSELBALCH H C,HOLMSTRÖM O.Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms; minimal residual disease and cure? [J].Semin Immunopathol,2019,41(1):5-19.

[5] STINE U M,LASSE K,MADS E B,et al.Safety and efficacy of combination therapy of interferon- α 2 and ruxolitinib in polycythemia vera and myelofibrosis[J].Cancer Med,2018,7(8):3571-3581.

[6] CERVANTES F,ISOLA I M,ALBERTOÁA N,et al.Danazol therapy for the anemia of myelofibrosis; assessment of efficacy with current criteria of response and long-term results[J].Ann Hematol,2015,94(11):1791-1796.

[7] GOWIN K,KOSIOREK H,DUECK A,et al.Multicenter phase 2 study of combination therapy with ruxolitinib and danazol in patients with myelofibrosis [J].Leuk Res,2017,60(13):31-35.

[8] NANGALIA J.Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2[J].N Engl J

Med,2013,369(25):2391-2405.

[9] TABARROKI A,SAUNTHARARAJAH Y,VISCONTE V,et al.Ruxolitinib in combination with DNA methyltransferase inhibitors; clinical responses in patients with symptomatic myelofibrosis with cytopenias and elevated blast(s) counts[J].Leuk Lymphoma,2015,56(2):497-499.

[10] ASSI R,KANTARJIAN H M,GARCIA-MANERO G,et al.A phase II trial of ruxolitinib in combination with azacytidine in myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms[J].Am J Hematol,2018,93(2):277-285.

[11] CORTÉS A A,DIÁZ R A,HERNÁNDEZ-CAMPO P,et al.Ruxolitinib in combination with prednisone and nilotinib exhibit synergistic effects in human cells lines and primary cells from myeloproliferative neoplasms[J].Haematologica,2019,104(5):937-946.

[12] LUCHETTI M M,MORONCINI G,ESCAMEZ M J,et al.Induction of scleroderma fibrosis in skin-humanized mice by anti-platelet-derived growth factor receptor agonistic autoantibodies [J].Arthritis Rheumatol,2016,68(9):2263-2273.

[13] LEMOS D R,BABAEIJANDAGHI F,LOW M,et al. Nilotinib reduces muscle fibrosis in chronic muscle injury by promoting TNF-mediated apoptosis of fibro/adipogenic progenitors[J].Nat Med,2015,21(7):786-794.

[14] KONG Y,WU Y L,SONG Y,et al.Ruxolitinib/nilotinib cotreatment inhibits leukemia-propagating cells in Philadelphia chromosome-positive ALL [J].J Transl Med,2017,15(1):184-189.

[15] BOGANI C,NICCOLÒB,MARTINELLI S,et al.mTOR inhibitors alone and in combination with JAK2 inhibitors effectively inhibit cells of myeloproliferative neoplasms [J].PLoS One,2013,8(1):e54826.

[16] CERCHIONE C,PELUSO I,DAVIDE N.Ruxolitinib rechallenge in combination with hydroxyurea is effective in reverting cachexia and reducing blood transfusion demand and splenomegaly symptoms in a patient with primary myelofibrosis[J].Ann Hematol,2017,96(4):697-699.

[17] PUGLIESE N,GIORDANO C,NAPPI D,et al.Adding hydroxyurea in combination with ruxolitinib improves clinical responses in hyperproliferative forms of myelofibrosis[J].Cancer Med,2019,8(6):2802-2809.

[18] DAVER N,CORTES J,NEWBERRY K,et al.Ruxolitinib in combination with lenalidomide as therapy for patients with myelofibrosis [J]. Haematologica,2015,100(8):1058-1063.

[19] VERSTOVSEK S,SAVONA M R,MESA R A,et al.A phase 2 study of simtuzumab in patients with primary, post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis[J].Br J Haematol,2017,176(6):939-949.

[20] COUBAN S,BENEVOLO G,DONNELLAN W,et al.A phase Ib study to assess the efficacy and safety of vismodegib in combination with ruxolitinib in patients with intermediate-or high-risk myelofibrosis [J].J Hematol

Oncol, 2018, 11(1): 222-229.

[21] LIANG X W, ZANG J, LI X Y, et al. Discovery of Novel Janus Kinase (JAK) and Histone Deacetylase (HDAC) dual inhibitors for the treatment of hematological malignancies[J]. J Med Chem, 2019, 62(8): 3898-3923.

[22] HANIF A, HARI P N, ATALLAH E, et al. Safety of ruxolitinib therapy prior to allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloproliferative neoplasms[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(4): 617-618.

[23] STUBIGÜ B T, ALCHALBY H, DITSCHKOWSKI M,

et al. JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis[J]. Leukemia, 2014, 28(8): 1736-1738.

[24] SHAHNAZ S, CHRISTOPEIT M, WULF G, et al. Impact of ruxolitinib pretreatment on outcomes after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis[J]. Eur J Haematol, 2018, 101(3): 305-317.

(收稿日期: 2019-02-14 修回日期: 2019-05-15)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.20.050

人工膝关节置换术后切口愈合不良影响因素研究进展

杨 兵¹, 瞿荣兰^{1△}, 罗 意², 郝 娜³综述, 何 洁⁴审校

1. 重庆市中医院重症医学科, 重庆 400011; 2. 重庆市璧山区人民医院骨科, 重庆 402760; 3. 重庆市中医院骨科, 重庆 400011; 4. 陆军军医大学第二附属医院骨科, 重庆 400037

关键词: 膝关节置换术; 切口愈合; 影响因素

中图分类号: R684

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)20-3070-03

人工膝关节置换术(TKA)是一类创伤较大的骨科手术,常被用来治疗如膝关节骨性关节炎等终末期膝部疾病,其切口周围软组织少且位于张力较大的髌骨关节处,这些特点可能会导致该类患者出现术后切口愈合的问题。TKA 切口愈合不良(PWH)包括切口裂开渗液、脂肪液化、愈合延迟等切口浅表愈合问题^[1]。由于 PWH 患者需要手术清创甚至再次住院治疗,所以患者需额外支出较大开支^[2-3],另外还会严重影响其康复进程。本文就 TKA 术后 PWH 相关影响因素进行综述,旨在改善临床医务人员对 TKA 患者术后 PWH 的预防控制意识。

1 患者自身因素

1.1 年龄 PWH 的发生率与年龄呈正相关,患者年龄越大其营养水平越低,从而会影响切口的愈合进程^[4]。老年人机体内部 C 反应蛋白、白细胞介素等炎症因子水平会异常升高,这也是其中可能的关联因素之一^[5-6]。但目前年龄对于 TKA 患者 PWH 的发生和发展机制尚不明确^[7-8],因此,针对老年 TKA 人群进行切口方面的相关研究有重要探索价值与临床意义。

1.2 性别 TKA 的主要适应证之一——膝关节骨性关节炎绝大部分患者为女性^[9]。性别在切口愈合中的影响机制也尚不明确,但有临床研究发现,占据较多比例的女性患者术后 PWH 的发生率较男性更低^[10]。

1.3 基础疾病 与切口愈合相关的临床疾病较多,对血管神经、免疫、营养状态等产生不良影响的疾病都可能有关联。糖尿病可导致患者机体的血管、神经发

生病理改变,高血糖环境影响组织胶原合成,加之本身较低的免疫水平^[11-12],因此该类患者术后发生 PWH 的风险较高。同时,糖尿病也是 TKA 术后发生 PWH 的重要因素^[1,10,12]。类风湿疾病患者由于长期服用大量激素而导致免疫抑制、营养代谢紊乱等情况而提升了 PWH 的风险^[13]。此外,还有外周动静脉血管疾病,因其不仅可能会阻碍切口周围局部组织氧气和营养物质输送,还可对机体代谢废物的清除产生干扰,从而导致切口愈合困难。

1.4 个人生活习惯 吸烟、酗酒是阻碍切口愈合的重要因素。香烟中尼古丁等成分能非生理性收缩切口部位的血管,延长正常愈合过程中的炎症反应阶段,对愈合进展中正常的胶原代谢也会产生不良影响^[13-14]。另外,酗酒也可能是 PWH 的发生原因之一,这与酗酒人员长期以来的低免疫力有一定关联^[3]。

2 医源性因素

2.1 手术方式 理论上 TKA 可通过髌旁内外侧、股内侧肌下方等手术入路完成,其中某些入路,如髌旁内侧入路可因术中对膝部周围软组织过度松解或牵拉等操作而导致术后 PWH 等问题^[15];TKA 术中必须使用高频电刀止血,高温电刀可造成机体组织碳化或气化,从而进一步加剧肥胖患者术后切口部位的脂肪液化^[16]。

2.2 手术时间 手术时间太长可引起手术部位长时间暴露于空气中,从而导致手术切口愈合能力下降^[12,17]。

2.3 止血带 为了减少术中出血量,TKA 术中一般

△ 通信作者, E-mail: 429865873@qq.com.