



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.021

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.021

· 临床诊治经验与教训 ·

艾曲泊帕治疗酪氨酸激酶抑制剂相关性血小板减少症 5 例临床分析

刘莉 黎纬明 黄知平 张江召 卫琴 付娴婕 赵哲

[关键词] 慢性粒细胞白血病; 艾曲泊帕; 血小板减少; 酪氨酸激酶抑制剂

慢性粒细胞白血病(CML)是一种由特异性染色体突变导致造血干细胞恶性克隆的血液肿瘤。在酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗的早期,部分患者可出现不同程度的血液学不良反应,其中以血小板减少最为常见,达到4级血小板减少时则需停用TKI治疗,而对于难治性TKI相关性血小板减少的患者,反复减少TKI剂量或停药会影响CML控制情况,甚至有发生疾病进展的风险,因此维持血小板水平在安全范围是这类患者维持最佳TKI有效治疗剂量的前提。艾曲泊帕是一种口服促血小板生成素受体激动剂。目前艾曲泊帕治疗TKI相关性血小板减少的相关报道较少。我们通过回顾性分析5例经艾曲泊帕治疗TKI相关性血小板减少症的CML患者的治疗情况,旨在为该疾病的临床治疗提供参考依据。

对象与方法

1. 对象:纳入2018年7月~2019年5月华中科技大学同济医学院附属协和医院、湖北民族大学附属民大医院、湖北省荆州市中心医院、湖北省鄂州市中心医院收治的使用艾曲泊帕治疗TKI相关性血小板减少症的CML患者5例,其中男3例,女2例,年龄18~74岁,均参照中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2018年版)的诊断标准明确诊断,一般资料见表1。

2. 方法:收集5例CML患者的临床资料,包括初诊的骨髓检查结果(骨髓细胞学、骨髓活检、BCR-ABL融合基因、染色体、流式细胞学)、血常规及生化检查结果。5例CML患者发生血液学不良反应后复查骨髓、血常规、肝肾功能、凝血功能;使用其他升血小板药物治疗过程中复查血常规;服用艾曲泊帕后每周复查血常规并于服用艾曲泊帕前及1个月后复查肝肾功能;停用艾曲泊帕后复查骨髓。

3. 统计学处理:应用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney秩和检验,治疗前后比较采用Wilcoxon符号秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 临床表现:5例CML患者在确诊后使用TKI靶向治疗的

表1 5例患者一般资料

病例编号	性别	年龄	诊断及分期	确诊时间	评分
1	女	18岁	CML,慢性期	2017年2月	Sokal 中危, Hasford 中危
2	男	37岁	CML,慢性期	2016年9月	Sokal 低危, Hasford 低危
3	男	55岁	CML,慢性期	2019年1月	Sokal 高危, Hasford 高危
4	女	60岁	CML,急变期	2018年12月	Sokal 高危, Hasford 高危
5	男	74岁	CML,慢性期	2018年2月	Sokal 低危, Hasford 低危

早期均出现明显血液学不良反应,表现为不同程度的全血细胞减少,主要为出现 ≥ 3 级的难治性血小板减少。5例患者均有TKI被迫减量或停药,其中病例1及病例2在停用TKI期间出现BCR-ABL/ABL国际标准值(IS)显著上升。

2. 治疗情况:5例CML患者在确诊后均立即使用TKI靶向治疗,其中病例1、2、3均在初诊时服用伊马替尼治疗后出现显著血液学不良反应,被迫减量后仍不能耐受,遂停用伊马替尼,待血小板水平恢复至 < 3 级后,改用达沙替尼片靶向治疗,但使用达沙替尼后仍出现 ≥ 3 级血小板减少,减量后不能耐受,病程中被迫间断性停用达沙替尼。病例4在确诊后开始使用达沙替尼140mg治疗半个月后出现全血细胞减少,遂逐渐减量至50mg时血小板减少达4级,病程中也被迫停用达沙替尼。病例5在初诊接受伊马替尼治疗时出现血小板减少,停用伊马替尼4个月后血小板水平仍持续下降。具体TKI治疗和血小板不良反应情况见表2。5例患者在使用艾曲泊帕治疗前,病程中均接受过其他药物[如重组人血小板生成素(TPO)、注射用重组人白细胞介素-11、皮质醇激素、咖啡酸片、升血小板胶囊、复方皂矾丸等]升血小板治疗,但效果均不理想,属于难治性血小板减少。5例患者接受艾曲泊帕治疗的情况见表3。

3. 艾曲泊帕治疗效果:病例1可获得完全血小板反应,血小板计数可达 $162 \times 10^9/L$;病例2、3、4获得部分血小板反应,血小板计数基本可维持在 $30 \sim 60 \times 10^9/L$,同时可维持一定剂量的TKI治疗;病例5未表现出血小板反应。

4. 艾曲泊帕不良反应情况:5例患者在使用艾曲泊帕治疗前与治疗1个月的ALT[26.43(22.75,34.04)U/L比31.44

作者单位:445000,湖北恩施,湖北民族大学附属民大医院内分泌血液内科(刘莉、赵哲);华中科技大学同济医学院附属协和医院血液内科(黎纬明);湖北省荆州市中心医院血液内科(黄知平、张江召);湖北省鄂州市中心医院消化血液内科(卫琴、付娴婕)

通讯作者:赵哲, E-mail: k0han_zhao@yahoo.com

表 2 5 例 CML 患者的 TKI 治疗情况及血小板下降不良反应情况

病例编号	首次 TKI 药物	血小板下降时间及分级	TKI 换药	血小板下降分级
1	伊马替尼 400 mg/d	治疗 1 个月后, 3 级	达沙替尼 50 ~ 70 mg/d	4 级
2	伊马替尼 400 mg/d	治疗 2 个月后, 4 级	达沙替尼 50 ~ 100 mg/d	4 级
3	伊马替尼 400 mg/d	治疗 40 天后, 4 级	达沙替尼 50 ~ 70 mg/d	4 级
4	达沙替尼 140 mg/d	治疗 15 天后, 4 级	达沙替尼 50 ~ 100 mg/d	4 级
5	伊马替尼 400 mg/d	治疗 3 个月后, 4 级	-	-

表 3 5 例患者使用艾曲泊帕治疗期间的情况

病例编号	起始剂量	最大剂量	治疗时间	同时使用 TKI 治疗情况
1	25 mg/d	25 mg/d	2 个月	达沙替尼 50 ~ 100 mg/d 间隔用
2	50 mg/d	75 mg/d	4 个月	达沙替尼维持 50 ~ 70 mg/d
3	50 mg/d	50 mg/d	1 个月	达沙替尼维持 70 mg/d
4	50 mg/d	75 mg/d	2 个月	达沙替尼 140 mg/d
5	50 mg/d	100 mg/d	4 个月	无

(26.31, 36.48) U/L]、AST[19.27(12.91, 29.46) U/L 比 25.23(14.76, 31.13) U/L]、血尿素氮[4.95(4.52, 6.76) mmol/L 比 5.72(4.26, 6.71) mmol/L]比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 肌酐水平较前降低[87.46(67.28, 99.99) mmol/L 比 46.65(15.66, 54.95) mmol/L, $P = 0.043$]。与治疗前比较, 治疗后总胆红素(TBil)虽有所升高[14.84(9.36, 18.73) $\mu\text{mol/L}$ 比 21.92(19.67, 23.88) $\mu\text{mol/L}$, $P = 0.043$], 但最高值为 24.19 $\mu\text{mol/L}$, 提示未发生明显肝肾功能损害。

讨 论

CML 是一种由特异性染色体异常导致的血液肿瘤, 现已明确 90% 以上患者存在 Ph 染色体 t(9;22), 因 Ph 染色体的正常基因结构被破坏而形成 BCR-ABL 融合基因, 编码的蛋白为 P210, 而 P210 能增强酪氨酸激酶活性, 导致造血干细胞增殖失控而引起 CML^[1]。由于 BCR-ABL 在正常细胞中不表达, 可作为治疗 CML 的靶点, 由此诞生了靶向药物 TKI, 其主要抑制 BCR-ABL 肿瘤蛋白, 使 CML 患者的病情控制及预后得到较大改善。

临床中使用 TKI 治疗 CML 时, 血小板减少为常见的血液学不良反应之一。TKI 致使血小板减少的可能机制为: TKI 可抑制血小板衍生长因子(PDGF)受体(PDGFR)酪氨酸激酶的活性, 阻断 PDGF/PDGFR 通路, 从而阻滞其下游的一系列信号瀑布如磷脂酰肌醇三激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(PI3-K/Akt)磷酸化, 促使细胞色素 C 从线粒体膜中的释放, 增强半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)的活化, 诱导更多凋亡小体生成, 抑制 PDGF 的抗凋亡作用, 促进巨核细胞凋亡, 最终导致血小板减少^[2]。本研究的 5 例患者在使用一代和二代 TKI 治疗的过程中, 均发生 ≥ 3 级的血小板减少, TKI 需减量或停药。

研究已证实艾曲泊帕在治疗血小板减少疾病中的疗效^[3,4]。Shoukier 等^[5]使用艾曲泊帕治疗 15 例因 TKI 导致血小

板减少的 CML 患者, 结果显示, CML 患者的中位血小板计数为 $44 \times 10^9/\text{L}$ ($3 \sim 49 \times 10^9/\text{L}$), 中位治疗时间 18 个月(5 ~ 77 个月), 11 例采用 50 ~ 300 mg/d 的艾曲泊帕治疗剂量达到完全的血小板反应, 应答血小板计数的中位峰值为 $133 \times 10^9/\text{L}$ ($6 \sim 1\,225 \times 10^9/\text{L}$)。9 例 CML 患者有细胞遗传学反应的改善, 5 例 CML 患者在继续使用艾曲泊帕时, TKI 可增加并维持在最佳有效剂量, 表明艾曲泊帕对 TKI 治疗相关性血小板减少的疗效较好, 并可降低 TKI 治疗中断频率, 使 CML 患者获得更好的治疗反应。

艾曲泊帕作为第二代促血小板生成药物, 其无内源性血小板生成素(TPO)分子同源序列, 不会产生 TPO 中和性抗体和交叉反应, 无发生持久性血小板减少的风险^[6]。艾曲泊帕选择性作用于远离内源性 TPO 结合位点的血小板生成素受体(c-Mpl)跨膜区域, 启动酪氨酸蛋白激酶/信号转导子和转录活化因子(JAK/STAT)信号通路, 激活细胞内丝裂原活化蛋白激酶(MAPK), 引起基因表达的改变, 促进巨核细胞从骨髓祖细胞增殖、分化和成熟, 最终产生并释放更多功能正常的血小板至外周循环^[7]。一项体外研究报道, 艾曲泊帕可抑制白血病细胞从 G₁期到 S 期的细胞周期而减缓细胞分裂^[8], 实验表明其机制是艾曲泊帕可减少细胞内游离铁的含量而抑制白血病细胞生长, 但该研究结论尚未在临床中得以论证; 艾曲泊帕在 CML 患者体内是否也有抑制白血病细胞生长的功效值得进一步探索。

艾曲泊帕的耐受性较好, 常见不良反应包括头痛、恶心、呕吐、血栓栓塞, 还可引起 ALT 和 TBil 升高, 部分患者会出现骨髓网硬蛋白沉积、骨髓纤维化^[9]。目前我们收治的 5 例 CML 患者在服用艾曲泊帕治疗期间, 虽然 TBil 水平有升高, 但并不十分显著或造成肝脏损害, 也提示使用艾曲泊帕治疗时需严密监测 TBil 的水平。综上, 艾曲泊帕在 CML 患者中的长期疗效和安全性尚需进行多中心、长期观察加以验证。

参 考 文 献

- [1] Li SX, Yao ZL, Zhao YJ, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel acrylamide analogues as inhibitors of BCR-ABL kinase [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22(16): 5279-5282.
- [2] Ye JY, Chan GC, Yang M, et al. Platelet-derived growth factor enhances platelet recovery in a murine model of radiation-induced thrombocytopenia and reduces apoptosis in megakaryocytes via its receptors and the PI3-k/Akt pathway [J]. Haematologica, 2010, 95(10): 1745-1753.
- [3] Yang R, Li J, Jin J, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. Br J Haematol, 2017, 176(1): 101-110.
- [4] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia [J]. N Engl J Med, 2012, 367(1): 11-19.
- [5] Shoukier M, Borthakur G, Jabbour E, et al. The effect of eltrombopag in managing thrombocytopenia associated with tyrosine kinase therapy in patients with chronic myeloid leukemia and myelofibrosis [J]. Haematologica, 2020. [Online ahead of print].
- [6] Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists [J]. Int J Hematol, 2013, 98(1): 10-23.
- [7] Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist [J]. Stem Cells, 2009, 27(2): 424-430.
- [8] Roth MI, Will B, Simkin G, et al. Eltrombopag inhibits the proliferation of leukemia cells via reduction of intracellular iron and induction of differentiation [J]. Blood, 2012, 120(2): 386-394.
- [9] 张晓琳, 侯明. 原发免疫性血小板减少症的诊疗进展 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(1): 5-7.

(收稿日期: 2019-10-29)

(本文编辑: 张一冰)