

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.10.019

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220228.1800.009.html\(2022-03-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220228.1800.009.html(2022-03-01))

慢性髓系白血病 ABL 激酶区突变患者格列卫联合阿糖胞苷的疗效及预后分析*

杨 欢,刘 扬,陈相言[△],文 明,刘 徽
(四川省广安市人民医院风湿免疫与血液内科 638000)

[摘要] **目的** 研究阿糖胞苷联合格列卫治疗慢性髓系白血病 ABL 激酶区突变的临床疗效,同时对治疗预后进行分析。**方法** 选取 271 例慢性髓系白血病 ABL 激酶区突变患者,根据用药情况分为格列卫组 69 例,阿糖胞苷组 91 例和联合组 111 例(格列卫联合阿糖胞苷);随访 3 组患者 6 个月和 12 个月时的完全血液学缓解(CHR)、细胞遗传学缓解(MCyR)、完全细胞遗传学缓解(CCyR)、分子生物学缓解(MMR)和完全分子生物学缓解(CMR)情况,同时观察 3 组患者 12 个月后的不良反应发生率、血液学复发率、分子遗传学复发率及细胞遗传学复发率,同时记录死亡情况和死亡时间等。**结果** 联合组治疗 6 个月后 CHR、MCyR、CCyR、MMR 和 CMR 比例明显高于阿糖胞苷组、格列卫组,差异具有统计学意义($P<0.05$);联合组随访 12 个月时血液学复发率、分子遗传学复发率及细胞遗传学复发率分别为 1.80%、0.90%、0,明显低于阿糖胞苷组(8.79%、5.49%、2.19%)和格列卫组(10.14%、8.69%、0, $P<0.05$);联合组随访 12 个月时的不良反应总发生率为 8.10%,显著低于格列卫组(21.73%)和阿糖胞苷组(16.48%),差异有统计学意义($P<0.05$);联合组随访 12 个月时死亡率为 1.80%,明显低于格列卫组(7.24%)和阿糖胞苷组(6.59%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 格列卫联合阿糖胞苷能够明显提高慢性髓系白血病 ABL 激酶区突变患者的生存质量和生存率。

[关键词] 阿糖胞苷;ABL 激酶区;突变;格列卫;慢性髓系白血病

[中图法分类号] R733.72 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)10-1706-04

Curative effect of Gleevec combined with cytarabine and prognosis in patients with CML ABL kinase region mutation and prognosis analysis*

YANG Huan,LIU Yang,CHEN Xiangyan[△],WEN Ming,LIU Hui
(Department of Rheumatism,Immunology and Hematology,Guang'an Municipal People's Hospital,Guang'an,Sichuan 638000,China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical efficacy of cytarabine combined with Gleevec in the treatment of ABL kinase region mutations in chronic myeloid leukemia (CML),and to analyze the prognosis of the treatment. **Methods** A total of 271 patients with CML ABL kinase region mutation were selected and divided into the Gleevec group (69 cases),cytarabine group (91 cases) and combination group (111 cases) (Gleevec combined with cytarabine) according to their medication status;the complete hematological remission (CHR),cytogenetic remission (MCyR),complete cytogenetic remission (CCyR) and molecular biological remission (MMR) and complete molecular biological remission (CMR) in 3 groups were followed up in 6 months and 12 months,meanwhile the incidence rates of adverse reactions,hematological recurrence rate,molecular genetic recurrence rate and cytogenetic recurrence rate were simultaneously observed after 12 months in the three groups,and the death and time of death were simultaneously recorded. **Results** The remission rates of CMR,MCyR,CHR,CCyR and MMR after 6 months in the combined group were significantly higher than those in the cytarabine group and Gleevec group,and the differences were statistically significant ($P<0.05$);the hematological recurrence rate,molecular genetic recurrence rate and cytogenetic recurrence rate after 12 months follow up in the combined group were 1.80%,0.90% and 0,respectively,which were significantly lower than 8.79%,5.49% and 2.19% in the cytarabine group and 10.14%,8.69% and 0 in the Gleevec group

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目(18PJ394)。 作者简介:杨欢(1980—),主治医师,硕士,主要从事血液病学研究。

[△] 通信作者,E-mail:273303395@qq.com。

($P < 0.05$); the total incidence rate of adverse reactions at 12-month follow-up in the combined group was 8.10%, which was significantly lower than 21.73% in the Gleevec group and 16.48% in the cytarabine group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the mortality rate at 12 months of follow-up in the combined group was 1.80%, which was significantly lower than 7.24% in the Gleevec group and 6.59% in the cytarabine group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gleevec combined with cytarabine can significantly improve the quality of life of the patients with CML ABL kinase region mutation and improve their survival rate.

[Key words] chronic myeloid leukemia; ABL kinase; mutation; Gleevec; chronic myeloid leukemia

慢性髓系白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 是一种克隆性恶性疾病, 目前临床上一般采用干扰素、白消安等药物进行治疗, 但治疗效果并不明显。虽然在临床上 CML 并不常见, 但是倘若发病就会严重威胁患者的生命^[1]。有研究显示, 格列卫和阿糖胞苷可能对 CML 具有较好的治疗效果^[2]。格列卫属于人工合成的酪氨酸激酶抑制剂, 可使表达 BCR/ABL 的造血细胞停止凋亡。阿糖胞苷属于嘧啶类抗代谢药物, 当细胞处于增殖期时, 可直接作为 DNA 聚合酶的竞争性抑制剂, 从而对 DNA 的合成产生抑制作用, 影响白血病细胞增殖。考虑到此药物具有较好的耐受性和温和作用^[3], 本文将阿糖胞苷联合格列卫用于治疗 CML ABL 激酶区突变患者, 观察治疗后的临床效果及对患者生存预后的影响, 以期对临床治疗 CML ABL 激酶区突变提供有利依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 2 月至 2021 年 6 月本院收治的 271 例 CML ABL 激酶区突变患者作为研究对象。纳入标准: (1) 均符合《血液病诊断及疗效标准》^[4]; (2) 未合并严重的心、脑、肝、肾功能损伤和其他系统性疾病; (3) 对本文所使用的药物具备耐受性; (4) 所有患者或家属均已签署知情同意书。排除标准: (1) 药敏检查显示对本研究所使用的药物过敏; (2) 哺乳期或妊娠者; (3) 患有精神疾病或者意识不清的患者。将患者分为 3 组, 格列卫组 69 例患者, 其中男 34 例, 女 35 例, 年龄 24~76 岁, 平均 (40.26±6.51) 岁; 阿糖胞苷组 91 例患者, 其中男 45 例, 女 46 例, 年龄 26~77 岁, 平均 (42.29±5.32) 岁; 联合组 111 例患者, 其中男 51 例, 女 60 例, 年龄 25~76 岁, 平均 (41.39±6.19) 岁。本研究已通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

格列卫组: 使用格列卫治疗, 在治疗初期口服格列卫, 每天 400 mg, 分 2 次服用, 之后根据患者的临床症状及生化指标随时调整用药。阿糖胞苷组: 使用阿糖胞苷治疗, 在治疗初期静脉滴注阿糖胞苷, 按照 1 kg 体重 2 mg 阿糖胞苷的剂量, 每天 1 次, 连续使用 14 d 之后, 根据患者的临床症状调整用药, 当患者

的临床症状得到缓解之后, 按照 1 kg 体重 1 mg 阿糖胞苷的剂量, 每天 1 次, 连续使用 7 d。联合组: 同时使用两种药物, 在治疗初期时患者口服格列卫, 每天服用 400 mg, 分 2 次服用, 同时静脉滴注阿糖胞苷, 按照 1 kg 体重 2 mg 阿糖胞苷, 每天 1 次, 持续治疗 14 d 后依据患者生化检测指标调整药物使用剂量。

1.3 观察指标

3 组患者随访 12 个月, 记录随访期间骨髓细胞遗传学和血液学的缓解率。(1) 完全血液学缓解 (CHR) 为白细胞计数 $< 10 \times 10^9$, 血小板计数 $< 450 \times 10^9$, 无成熟细胞; (2) 细胞遗传学缓解 (MCyR) 为中期分裂相细胞中 1%~<35% 表达 PH 染色体; (3) 完全细胞遗传学缓解 (CCyR) 为中期分裂相细胞无 PH 染色体; (4) 分子生物学缓解 (MMR) 为较治疗前血小板降低超过 50%, 但血小板计数 $< 450 \times 10^9$, 且脾脏较治疗前缩小 50%; (5) 完全分子生物学缓解 (CMR) 为中期分裂相细胞中 35%~90% 表达 PH 染色体; 上述缓解情况使用实时定量聚合酶链反应检测。同时记录 3 组患者随访 12 个月期间血液学、细胞遗传学、分子遗传学的复发情况和不良反应发生率等。随访 12 个月期间观察 3 组患者死亡率和死亡时间、死亡原因 (包括疾病进展、脑出血和心力衰竭)。

1.4 统计学处理

应用 SPSS17.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验; 计数资料以频数或百分率表示, 比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察随访期间 3 组患者细胞遗传学和血液学缓解情况

接受 6 个月、12 个月治疗后, 联合组患者 CHR、MCyR、CCyR、MMR 及 CMR 明显高于格列卫组和阿糖胞苷组患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 3 组患者的复发情况

格列卫组和阿糖胞苷组患者的复发率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 联合组复发率明显低于格列卫组和阿糖胞苷组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 3 组患者血液学和细胞遗传学缓解情况[n(%)]

组别	n	CHR		MCyR		CCyR		MMR		CMR	
		6 个月后	12 个月后	6 个月后	12 个月后	6 个月后	12 个月后	6 个月后	12 个月后	6 个月后	12 个月后
格列卫组	69	48(69.57)	59(85.51)	36(52.17)	47(68.12)	28(40.58)	42(60.87)	24(34.78)	27(39.13)	19(27.54)	21(30.43)
阿糖胞苷组	91	52(57.14)	71(78.02)	39(42.86)	56(61.54)	31(34.07)	51(56.04)	25(27.47)	28(30.77)	21(23.08)	24(26.37)
联合组	111	84(75.68)	105(94.59)	72(64.86)	94(84.68)	68(61.26)	86(77.48)	52(46.85)	61(54.95)	47(42.34)	56(50.45)

表 2 3 组患者在随访期间的复发率[n(%)]

组别	n	血液学	分子遗传学	细胞遗传学	总计
格列卫组	69	7(10.14)	6(8.70)	0	13(18.84)
阿糖胞苷组	91	8(8.79)	5(5.49)	2(2.20)	15(16.48)
联合组	111	2(1.80)	1(0.90)	0	3(2.70)

2.3 随访 12 个月时 3 组患者的不良反应发生率

格列卫组药物不耐受、胸腔积液、血小板减少、中性粒细胞减少、皮疹、头痛、感染、肝功能异常和恶性、

呕吐等不良反应发生率明显高于联合组和阿糖胞苷组($P<0.05$),且联合组的不良反应发生率低于格列卫组和阿糖胞苷组($P<0.05$),见表 3。

2.4 3 组患者的生存情况

统计随访结束后各组患者的生存情况,发现格列卫组患者的死亡率最高(7.24%),其次为阿糖胞苷组(6.59%),但是两组相比差异无统计学意义($P>0.05$);联合组患者在随访期间的死亡率(1.80%)明显低于格列卫组和阿糖胞苷组($P<0.05$),见表 4。

表 3 3 组患者在随访期间发生的不良反应情况

组别	n	药物 不耐受(n)	胸腔 积液(n)	血小板 减少(n)	中性粒细胞 减少(n)	皮疹 (n)	头痛 (n)	感染 (n)	恶心、 呕吐(n)	肝功能 异常(n)	总计 [n(%)]
格列卫组	69	2	1	3	2	1	2	1	1	2	15(21.74)
阿糖胞苷组	91	1	1	4	2	1	1	2	2	1	15(16.48)
联合组	111	2	0	1	2	0	1	0	2	1	9(8.11)

表 4 3 组患者在随访结束后的生存情况(n)

组别	n	死亡	死亡原因				死亡时间		与随机连续化疗有无关系	
			疾病进展	脑出血	感染	心力衰竭	6 个月	12 个月	有	无
格列卫组	69	5	2	1	1	1	2	3	0	5
阿糖胞苷组	91	6	3	0	2	1	2	4	0	6
联合组	111	2	1	0	0	1	0	2	0	2

3 讨 论

CML 在临床上属于恶性克隆性疾病,全球发病率为 1.6~2.0/10 万,且我国 CML 发生率较西方国家更加年轻化,中位发病年龄为 45~50 岁,而西方国家为 67 岁。临床将 CML 分为慢性期、无症状期、加速期和急变期 4 个时期,而多数 CML 患者发病时多为慢性期,主要症状为脾大、多汗、食欲不振和上腹部不适等情况,若未得到及时治疗进入急性期会威胁患者生命,对患者的健康造成严重影响^[5-8]。目前临床主要采用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)类药物治疗 CML 或采用造血干细胞移植、放射治疗或脾切除等,但进入急性期的患者应按照急性期白血病治疗方案治疗,但此时的缓解率较低^[9-10]。有研究发现,CML 患者发病过程中,ABL 激酶区会发生突变,对治疗效果造成了严重影响,从而加重了病情的恶化^[11]。研究显示,

格列卫联合阿糖胞苷治疗 CML,可对 BCR/ABL 起到明显抑制作用,抑制 ABL 激酶区的突变,从而提高治疗效果,改善临床预后^[12-13]。

本研究发现,联合组治疗 6 个月、12 个月时患者 CHR、MCyR、CCyR、MMR 及 CMR 明显高于格列卫组和阿糖胞苷组,与上述报道结果相似。本研究显示,联合组在随访 6、12 个月期间细胞遗传学、分子遗传学和血液学的复发率明显低于格列卫组和阿糖胞苷组,且联合组的不良反应发生率也明显低于单独用药的两组,说明格列卫联合阿糖胞苷治疗 CML ABL 可有效降低疾病的复发率,提高治疗效果。本研究还发现,联合组患者不良反应发生率明显低于单独用药的两组,而 3 组患者均出现不良反应,但联合组患者不良反应发生率低。由此可见,格列卫联合阿糖胞苷治疗能够显著降低患者的不良反应发生率,提高患者

的生存质量。

本研究显示,格列卫组患者在随访期间的死亡率最高,为 7.24%,与阿糖胞苷组(6.59%)比较无差异,但联合组患者的死亡率仅为 1.80%,与其他两组比较有明显差异;此外,格列卫组死亡的 5 例患者中,2 例死因为疾病进展、1 例为脑出血、1 例为感染、1 例为心力衰竭。阿糖胞苷组死亡的 6 例患者中,3 例死因为疾病进展、2 例为感染、1 例为心力衰竭。联合组 2 例患者的死因分别是疾病进展和心力衰竭。由此可见,格列卫联合阿糖胞苷治疗能够显著提高患者的生存率。由于死于疾病进展的患者较多,临床医师应当密切观察患者的临床症状,定期检测患者的临床指标,一旦发现患者有异常的情况发生,应该立即对患者采取相应的急救措施,挽救患者的生命^[14-17]。

综上所述,格列卫联合阿糖胞苷治疗 CML ABL 激酶区突变患者能够显著提高其生存质量和生存率,值得推广应用。

参考文献

[1] CUI Y J, WANG G P, XU J Y. Such as detection and treatment of mutations in the ABL kinase domain imatinib resistant [J]. South Medicine, 2013, 11(3): 161-165.

[2] SACHA T. Imatinib in chronic myeloid leukemia; an overview [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2014, 6(1): e2014007.

[3] Hematology branch of Chinese Medical Association. Chinese chronic myeloid leukemia diagnosis and treatment guidelines (2013 Edition) [J]. Chin J Hematol, 2013, 34(5): 464-470.

[4] XU L, HUANG X. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(4): 768-774.

[5] 曾明月, 郭鹏翔, 王季石. 苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮治疗急性髓系白血病疗效观察分析 [J]. 重庆医学, 2014, 43(6): 666-670.

[6] 刘威, 王敬君, 邹万强, 等. 小剂量干扰素联合阿糖胞苷治疗慢性粒细胞白血病患者的临床效果 [J]. 中国现代医生, 2021, 59(29): 113-116.

[7] 乔建辉, 张泽川, 姚波, 等. 对伊马替尼反应差的慢性髓系白血病患者换用第 II 代酪氨酸激酶抑

制剂的疗效观察 [J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(1): 65-69.

[8] 王妍, 徐酉华, 胡艳妮. GSK-3 β 、PTEN、PLK1 在儿童急性髓系白血病中的表达及意义 [J]. 重庆医学, 2013, 42(28): 3347-3349.

[9] WANG Y, WANG J H. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia [J]. Clin Hematol J, 2013, 26(3): 214-216.

[10] 王丽娜, 曾建明, 王华成, 等. 格列卫对 K562 细胞中 miR-146a, miR-29b 及 3 种甲基化酶表达的影响 [J]. 重庆医学, 2014, 43(3): 301-303.

[11] JIN H, XIONG Y, SUN J, et al. Is imatinib maintenance required for patients with relapse chronic myeloid leukemia post-transplantation obtaining cmr a pilot retrospective investigation [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65981.

[12] 曾明月, 郭鹏翔, 王季石. 苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮治疗急性髓系白血病疗效观察分析 [J]. 重庆医学, 2014, 43(6): 666-670.

[13] HE Y C, FENG Y Q, ZHANG H T. Analysis of low dose cytarabine combined with interferon treatment of chronic granulocytic leukemia [J]. J Med Virol, 2013, 36(2): 63-65.

[14] SHIH L Y, KUO M C, KUO C Y, et al. Emerging kinetics of BCR-ABL1 mutations and their effect on disease outcomes in chronic myeloid leukemia patients with imatinib failure [J]. Leuk Res, 2013, 37(1): 43-49.

[15] GRATWOHL A, BRAND R, APPERLEY J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006; transplant activity, long-term data and current results [J]. Haematologica, 2013, 91(4): 513-521.

[16] 陈煜娟, 曾云. 急性髓系白血病中 DNMT3A 基因突变的研究进展 [J]. 重庆医学, 2014, 43(24): 3250-3253.

[17] 李梦醒, 王季石, 张燕, 等. 亲缘异基因造血干细胞移植联合甲磺酸伊马替尼治疗 Ph 阳性白血病 [J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(50): 8147-8150.