

贞芪扶正颗粒联合达沙替尼治疗BCR-ABL阳性白血病的临床观察^Δ

郑方^{1,2*}, 孙志强^{1,2#}(1.贵州医科大学附属白云医院, 贵阳 550014; 2.贵州医科大学附属第一医院, 贵阳 550014)

中图分类号 R733.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)18-2482-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.11

摘要 目的:观察贞芪扶正颗粒联合达沙替尼治疗BCR-ABL阳性白血病的疗效和安全性。方法:40例BCR-ABL阳性慢性粒细胞白血病(CML)或PH阳性急性淋巴细胞白血病患者随机分为对照组(20例)和观察组(20例)。对照组患者给予达沙替尼片(CML慢性期患者起始剂量100 mg, CML加速期、CML急变期患者起始剂量140 mg),每日1次,口服,早晚均可,整片吞服,不得切割或压碎。观察组患者在对照组治疗的基础上给予贞芪扶正颗粒15 g,每日2次。两组疗程均为24个月。观察两组患者的血液学效应、细胞遗传学效应、分子生物学效应,随访两组患者的病死率、平均随访时间及不良反应发生情况。结果:观察组患者完全缓解例数显著高于对照组,平均随访时间长于对照组,完全缓解中位时间显著短于对照组,不良反应发生率、病死率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者细胞遗传学效应、分子生物学效应比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:贞芪扶正颗粒联合达沙替尼治疗BCR-ABL阳性白血病在提高血液学效应和安全性方面优于单用达沙替尼,在细胞遗传学效应和分子生物学效应方面与单用达沙替尼相当。

关键词 达沙替尼;贞芪扶正颗粒;BCR-ABL阳性白血病;血液学效应;细胞遗传学效应;分子生物学效应

Clinical Observation of Zhenqi Fuzheng Granule Combined with Dasatinib in the Treatment of BCR-ABL Positive Leukemia

ZHENG Fang^{1,2}, SUN Zhiqiang^{1,2}(1.The Affiliated Baiyun Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550014, China; 2.The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of Zhenqi fuzheng granule combined with dasatinib in the treatment of BCR/ABL positive leukemia. METHODS: 40 patients with BCR-ABL positive chronic myeloid leukemia or PH-positive acute lymphoblastic leukemia were randomly divided into control group (20 cases) and observation group (20 cases). Control group received Dasatinib tablet, CML patients in chronic period received 100 mg, once a day, orally, morning or evening; CML patients in acceleration period and blastic period received 140 mg, once a day, orally, morning or evening, swallow whole, no cut or crushed. Observation group additionally received 15 g of Zhenqi fuzheng granule, twice a day. The treatment course for both groups was 24 months. Hematologic response, cytogenetic response and molecular biological response in 2 groups were observed, fatality rate, mean follow-up time and the incidence of adverse reactions were followed-up. RESULTS: CCR in observation group was significantly higher than control group, mean follow-up time was longer than control group, CCR median time was significantly shorter than control group, the incidence of adverse reactions and fatality rate were significantly lower than control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences in the cytogenetic response and molecular biological response in 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Zhenqi fuzheng granule combined with dasatinib is superior to dasatinib alone in proving hematologic response and safety in the treatment of BCR-ABL positive leukemia, and similar in cytogenetic response and molecular biological response.

KEYWORDS Dasatinib; Zhenqi fuzheng granule; BCR-ABL positive leukemia; Hematologic response; Cytogenetic response; Molecular biological response

PH染色体阳性是慢性粒细胞白血病(CML)的特征性细胞遗传学变化,PH染色体的分子生物学基础是9号、22号染色体易位形成BCR-ABL融合基因,该基因编码P210蛋白可通过持续激活酪氨酸激酶进一步激活下游的分子生物学信号通路,诱导相关细胞增殖和抑制细胞凋亡^[1]。PH染色体阳性表达出现在急性淋巴细胞白血病患者中,则称为PH阳性急性淋巴细胞白血病(PH⁺ALL)^[2]。近年来研究表明,BCR-ABL基因的阳性表达在CML和PH⁺ALL疾病的发生、进展、治疗、预后

中均发挥着重要的作用。伊马替尼为第一代酪氨酸激酶抑制剂,虽然在治疗BCR-ABL阳性白血病中取得了较好的临床疗效^[3-4],但仍然有25%的患者得不到缓解或者缓解后由于BCR-ABL基因酶区的突变和过度的扩张而产生耐药性^[5]。达沙替尼是第二代酪氨酸激酶抑制剂,具有更强的BCR-ABL抑制作用,能克服酪氨酸激酶突变带来的耐药性,是目前治疗BCR-ABL阳性白血病的一线药物^[6],但不良反应较大^[7]。贞芪扶正颗粒由黄芪和女贞子等两味中药组成,该药具有提高人体免疫功能及保护骨髓等作用,对急性白血病的预后积极作用^[8]。为此,在本研究中笔者观察了贞芪扶正颗粒联合达沙替尼治疗BCR-ABL阳性白血病的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

^Δ 基金项目:贵阳市白云区科技计划项目(No.白科合同[2014年]6号)

* 副主任医师。研究方向:血液系统肿瘤。电话:0851-4416839

通信作者:主任医师,博士。研究方向:造血干细胞移植。电话:0851-6855119

1.1 研究对象

选择2012年2月—2014年2月贵州医科大学附属白云医院收治的BCR-ABL阳性CML或PH⁺ALL患者共40例。按随机数字表法将所有患者分为对照组(20例)和观察组(20例)。对照组男性11例,女性9例;年龄21~66岁,平均年龄(45.35±13.88)岁;CML慢性期(CML-CP)3例,CML加速期(CML-AP)7例,CML急变期(CML-BC)4例,PH⁺ALL 6例。观察组男性10例,女性10例;年龄19~65岁,平均年龄(48.23±11.48)岁;CML-CP 5例,CML-AP 6例,CML-BC 5例,PH⁺ALL 4例。两组患者性别、年龄、疾病分型等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)对原发或继发第一代酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼耐药者[原发伊马替尼耐药:采用伊马替尼治疗3个月未完全血液学反应(CHR)或者治疗12个月未达次要细胞遗传学反应(MCyR)。继发伊马替尼耐药:采用伊马替尼治疗达到CHR或部分细胞遗传学反应(PCyR)且保持≥4周,骨髓中原始粒细胞>10%或骨髓中原始粒细胞和早幼粒细胞总量>30%或嗜碱性粒细胞>20%;采用伊马替尼治疗已达到CHR或完全细胞遗传学反应(CCyR),但在准剂量伊马替尼维持治疗中未达CHR或CCyR];(2)采用原治疗方案治疗后为疾病进展者,且转换治疗方案为达沙替尼者;(3)未经其他药物治疗,符合达沙替尼使用指征且初始即选用达沙替尼治疗者;(4)预计生存期>1年者。排除标准:(1)严重感染者;(2)心、肝、肾及其他重要器官功能严重不全者;(3)合并糖尿病、脑梗死及其他恶性肿瘤者;(4)依从性差者;(5)对本研究使用药物过敏者。剔除标准:(1)治疗期间发生严重不良反应者;(2)治疗过程中疾病严重进展者^[9]。

1.3 治疗方法

对照组患者给予达沙替尼片[百时美施贵宝(中国)投资有限公司,规格:50 mg/片,批准文号:国药准字H20110425)(CML-CP患者起始剂量100 mg,CML-AP、CML-BC患者起始剂量为140 mg),每日1次,口服,早晚均可,整片吞服,不得切割或压碎。观察组患者在对照组治疗的基础上给予贞芪扶正颗粒(修正药业集团股份有限公司,规格:15 g/袋,批准文号:国药准字Z20053398)15 g,每日2次。两组疗程均为24个月。

1.4 观察指标^[10]

1.4.1 观察两组患者的血液学效应 血液学效应包括完全缓解(CCR)、CCR中位时间。CCR:血小板计数 $<450 \times 10^9 L^{-1}$ 、血白细胞计数 $<10 \times 10^9 L^{-1}$ 、外周血中无髓性不成熟细胞且嗜碱性粒细胞 $<5\%$,同时无疾病的症状、体征和可触及的脾肿大。采用MC600型血液细胞分析仪(深圳市美思康电子有限公司)检测全血细胞计数和外周血,每周1次,至达到CCR,后每3个月检测1次。

1.4.2 观察两组患者的细胞遗传学效应 细胞遗传学效应包括——CCyR:PH⁺分裂相细胞为0%;PCyR:PH⁺分裂相细胞为1%~35%;MCyR:PH⁺分裂相细胞为36%~65%;微小细胞遗

传学效应(miniCyR):PH⁺分裂相细胞为66%~95%;无效应:PH⁺分裂相细胞为>95%。采用荧光原位杂交法(试剂盒由北京金菩嘉医疗科技有限公司提供)检测CCyR、PCyR、MCyR、miniCyR。每3~6个月检测1次,至达到CCyR,后每6~12月检测1次。

1.4.3 观察两组患者的分子生物学效应 分子生物学效应包括完全效应(CMR)和主要效应(MMR)。CMR:未检测到BCR-ABL的表达;MMR:BCR-ABL的表达 $\leq 0.1\%$ 。采用实时荧光定量分析法(试剂盒由Takara公司提供)检测BCR-ABL表达。每3个月检测1次,至获得稳定MMR,后每3~6个月检测1次;若发现BCR-ABL表达升高,仍每3个月检测1次。

1.4.4 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况

1.4.5 随访 随访两组患者24个月内的病死率,计算平均随访时间。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者病死率比较

对照组患者有6例死亡,病死率为30.00%;观察组患者有3例死亡,病死率为15.00%;观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者随访时间比较

对照组患者随访时间4~24个月,平均(11.46±5.79)个月;观察组患者随访时间3~24个月,平均(14.26±4.84)个月;观察组显著长于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组患者血液学效应比较

观察组患者CCR显著高于对照组,CCR中位时间显著短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者血液学效应比较

Tab 1 Comparison of hematologic response between 2 groups

组别	n	CCR,例(%)	CCR中位时间,月
对照组	20	15(75.00)	1.27
观察组	20	18(90.00)*	0.89*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

2.4 两组患者细胞遗传学效应比较

两组患者细胞遗传学效应比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者细胞遗传学效应比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the cytogenetic response between 2 groups [case(%)]

组别	n	CCyR	PCyR	MCyR	miniCyR	无效应
对照组	20	5(25.00)	7(35.00)	2(10.00)	4(20.00)	2(10.00)
观察组	20	6(30.00)	7(35.00)	3(15.00)	3(15.00)	1(5.00)

2.5 两组患者分子生物学效应比较

两组患者分子生物学效应比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者分子生物学效应比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the molecular biological response between 2 groups [case (%)]

组别	n	CMR	MMR
对照组	20	4(20.00)	13(65.00)
观察组	20	5(25.00)	13(65.00)

2.6 不良反应

观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the incidence of adverse reactions [case (%)]

组别	n	中性粒细胞减少	血小板减少	恶心	腹泻	胃肠道反应	皮疹	总发生率, %
对照组	20	3(15.00)	4(20.00)	2(10.00)	1(5.00)	3(15.00)	1(5.00)	70.00
观察组	20	1(5.00)	1(5.00)	1(5.00)	1(5.00)	1(5.00)	1(5.00)	30.00*

注:与对照比较, * $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

3 讨论

BCR-ABL 融合基因的靶向治疗极大地提高了阳性 CML 和 PH⁺ALL 的治疗效果^[11-12]。伊马替尼是首个成功开发的抑制 BCR-ABL 融合基因的药物,在临床应用中得到了广泛的认可,但 BCR-ABL 融合基因突变所致的药物耐药已成为了影响伊马替尼疗效的重要因素^[11]。有研究证实,达沙替尼对 BCR-ABL 基因的抑制作用为伊马替尼的 325 倍,该药在多个国家已经被批准为 BCR-ABL 阳性白血病的主要治疗药^[13]。

贞芪扶正颗粒是临床治疗肿瘤的常用中成药。贞芪扶正颗粒由益气滋阴补肾的传统中药方剂演变而来,围绕“扶正固本”“虚者补之”“正气存内、邪不可干”等中医理论而成方。中医药研究表明,贞芪扶正颗粒通过提高人体免疫能力、保护骨髓、保护肝脏等多种途径发挥辅助抗肿瘤作用^[7]。目前,中药复方制剂在现代细胞生物学及分子生物学中的研究较为活跃^[14]。贞芪扶正颗粒是否对 BCR-ABL 阳性白血病的细胞遗传学效应和分子生物学效应有作用,已成为临床研究的热点。

本研究结果显示,两组患者细胞遗传学效应、分子生物学效应比较,差异均无统计学意义;观察组患者病死率显著低于对照组,CCR 显著高于对照组,CCR 中位时间显著短于对照组;观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,贞芪扶正颗粒能提高达沙替尼治疗 BCR-ABL 阳性白血病的血液学效应、降低病死率和不良反应发生率,但对细胞遗传学效应和分子生物学效应无影响。分析原因可能为贞芪扶正颗粒具有增强机体机能、保护骨髓和增强免疫的作用,可能对患者的造血功能具有一定的保护作用,同时通过提高患者的自身免疫力及机体机能来降低不良反应的发生。观察组患者平均随访时间显著长于对照组,差异有统计学意义。这说明,贞芪扶正颗粒能使 BCR-ABL 阳性

白血病患者提前达到治疗终点。

综上所述,贞芪扶正颗粒联合达沙替尼治疗 BCR-ABL 阳性白血病在提高血液学效应和安全性方面优于单用达沙替尼,在细胞遗传学效应和分子生物学效应方面与单用达沙替尼相当。由于本研究纳入的样本量较少,达沙替尼在国内的应用时间较短,对长期疗效和安全性尚未观察,且贞芪扶正颗粒是否是通过保护骨髓和增强免疫力来发挥血液学效应和降低不良反应,仍需大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 田甜,钱思轩,徐卫,等.间期双色双融合荧光原位杂交技术检测成人 B 细胞急性淋巴细胞白血病费城染色体[J].中华医学遗传学杂志,2009,26(1):78.
- [2] 陈浩月,葛峥,吴雨洁,等.成人 PH 染色体阳性急性淋巴细胞白血病免疫表型特征分析[J].中国实验血液学杂志,2010,18(3):71.
- [3] 王晓东.酪氨酸激酶时代慢性粒细胞白血病治疗的选择[J].实用医院临床杂志,2011,8(4):194.
- [4] 肖慧芳,朱雄鹏.慢性粒细胞白血病治疗新进展及第 52 届美国血液学年会热点[J].白血病.淋巴瘤,2011,20(3):129.
- [5] 程科研.酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性粒细胞白血病的研究进展[J].西南军医,2012,14(1):122.
- [6] 罗咏梅,郑筠.慢性粒细胞白血病临床治疗药物选择[J].中国药房,2014,25(34):3 239.
- [7] Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Flying under the radar; the new wave of BCR-ABL inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(10):834.
- [8] 郑伟.贞芪扶正颗粒治疗婴幼儿感染相关性粒细胞减少症 66 例[J].中国药业,2010,19(16):76.
- [9] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(11):994.
- [10] 中华医学会血液学分会.中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南:2013 年版[J].中华血液学杂志,2013,34(5):426.
- [12] 严红,赵海军.达沙替尼治疗伊马替尼耐药的 BCR/ABL 阳性白血病[J].安徽医药,2014,18(5):946.
- [12] 邹彬,石庆之.第三代 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂普纳替尼[J].中国新药与临床杂志,2014,33(5):329.
- [13] 燕玮,杨威.达沙替尼应用于伊马替尼耐药的慢性粒细胞白血病的研究进展[J].实用药物与临床,2012,15(2):108.
- [14] McCormack PL, Keam SJ. Spotlight on dasatinib in chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Bio Drugs*, 2012, 26(1):61.

(收稿日期:2016-03-01 修回日期:2016-04-16)

(编辑:陈宏)