Ruxolitinib治疗真性红细胞增多症的研究进展

李晓菲*，马满玲#（哈尔滨医科大学附属第一医院药学部，哈尔滨 150001）

中图分类号 R973 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2016）23-3307-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.47

摘 要 目的：为Ruxolitinib治疗真性红细胞增多症（PV）提供参考。方法：查阅近年来国外相关文献，就Ruxolitinib的作用机制、药效学、药动学、临床试验、安全性和耐受性等研究进展进行归纳和总结。结果：Ruxolitinib的Ⅰ期临床试验表明其口服吸收迅速，有较高的生物利用度。Ruxolitinib治疗PV可降低患者对静脉放血的依赖，控制血细胞比容，使血细胞计数正常化。尽管现有数据缺乏充足的随访时间来评估其在患者死亡率和血栓形成风险方面的临床优势，但其Ⅱ期和Ⅲ期的临床试验数据显示出Ruxolitinib在控制PV相关症状负荷方面的作用，特别是在减轻对羟基脲无效或不耐受的PV患者的症状严重程度方面明显优于标准疗法，且Ruxolitinib的相关药物毒性和ADR易于受控。结论：Ruxolitinib为对羟基脲不耐受和抵抗的PV患者的有效治疗药物，有着独特的临床效果和良好的研究前景。

关键词 真性红细胞增多症；Ruxolitinib；JAK抑制剂；骨髓纤维化

真性红细胞增多症（PV）是费城染色体阴性骨髓增殖性肿瘤（MPN）的一种[1]，以红细胞克隆性增殖为主要特征，伴有白细胞和血小板增多[2]。红细胞大量增殖可导致血液黏性增大和血栓形成风险增加[3]。PV是一种罕见疾病，其全球发病率男性（0.028‰）高于女性（0.013‰）[4]。96%的PV患者存在JAK2V617F基因突变，JAK2蛋白属于非受体酪氨酸激酶JAK家族，直接参与PV患者造血干细胞内的信号传导[5-6]。PV病程多变，患者存在出血和血栓形成的高危风险，可进展为骨髓纤维化[7]，转化为急性髓性白血病[8]。PV暂没有治愈方法，但可通过管理来控制病情，治疗主要为降低血细胞比容和血小板计数，传统的药物治疗方案是给予阿司匹林抗凝[9]、静脉放血减少红细胞数量[10]；高危PV患者可使用降细胞疗法，如羟基脲和干扰素等药物治疗[10-11]。但是，约10%的PV患者对羟基脲不能耐受或抵抗，干扰素治疗效果良好但中断率高达42%，需要探索新的PV治疗方案[12-13]。Ruxolitinib商品名Jakafi，是蛋白激酶JAK1和JAK2的小分子抑制剂，已完成对羟基脲无效和不耐受的PV患者的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验，数据显示其能有效降低血细胞计数、减少脾肿大和改善PV相关的负荷症状等。2011年11月，Ruxolitinib被美国食品与药物管理局（FDA）批准用于治疗中危或高危骨髓纤维化，包括原发性骨髓纤维化、PV后骨髓纤维化和原发性血小板增多症后骨髓纤维化；2014年12月，Ruxolitinib成为FDA首个批准用于治疗PV的药物[14]。笔者查阅近年来国外相关文献，就Ruxolitinib治疗PV的研究进展进行归纳和总结，以期为PV治疗药物的研究与应用提供参考。

1 药理学

1.1 作用机制

Ruxolitinib是蛋白激酶JAK1和JAK2的小分子抑制剂，能调节对造血与免疫功能起重要作用的细胞因子和生长因子的信号传导。JAK信号参与信号传导和转录激活因子（STAT）的反应，包括与细胞因子受体结合、激活并形成亚单位的STAT结合位点来调控细胞核内的基因表达。PV属于MPN，其发病机制与JAK1和JAK2信号通路失调有关。Quintás-Cardama A等[15]研究表明，JAK2V617F阳性MPN模型鼠喂食Ruxolitinib后可有效改善脾肿大，优先减少脾脏内的JAK2V617F突变细胞和炎性细胞因子循环。

1.2 药效学

Quintás-Cardama A等[15]研究还表明，Ruxolitinib对JAK1和JAK2有高度亲和力和强效的抑制作用，与其他酪氨酸激酶（如TYK和JAK3）亲和力较弱；Ruxolitinib能有效阻滞JAK1和JAK2的下游信号传导效应，抑制白细胞介素（IL）6驱动的STAT3的磷酸化和血小板生成素驱动的STAT3的磷酸化。Ruxolitinib对健康受试者和PV患者全血中的细胞因子STAT3磷酸化均具有抑制作用，在口服后2 h对STAT磷酸化抑制作用最强，10 h后回落至基线水平；Ruxolitinib对野生型JAK2基因和PV患者中常见的JAK2V617F组成型激活突变基因的活性具有抑制作用；Ruxolitinib对健康受试者和PV患者全血中的红系和髓系造血干细胞克隆性增殖亦具有抑制作用。在PV鼠模型中，Ruxolitinib能缓解JAK2活化引起的结局和PV的疾病症状，如减轻JAK2V617F基因负荷，降低STAT3的磷酸化水平和减小脾肿大的症状等。

1.3 药动学[14,16]

Ruxolitinib的两项纳入健康受试者的Ⅰ期临床试验显示，Ruxolitinib的血药峰浓度（c_{max}）出现在单次给药后2 h，平均清除半衰期（$t_{1/2}$）约3 h，平均$t_{1/2}$+代谢时间约为5.8 h，口服吸收率可达95%。Ruxolitinib 25 mg，bid给药后体内基本无蓄积，单次给药5～200 mg时，c_{max}和药-时曲线下面积（AUC）与剂量增长成正相关。Ruxolitinib的体外血浆蛋白结合率为97%。Ruxolitinib口服后主要通过细胞色素P_{450}（CYP）3A4酶代谢，大部分随尿液和粪便排泄，70%的初始剂量在24 h内消除，排泄物中母药含量<1%。PV患者的Ruxolitinib清除率为12.7 L/h，且与患者的性别、年龄和种族无相关性。Ruxolitinib代谢和排泄在肝、肾功能不全患者中显示出曝露量明显增加。肾功能不全患者口服Ruxolitinib后活性代谢物的AUC和$t_{1/2}$增加；透析患者口服Ruxolitinib后其AUC增加约70%；肝功能不全患者口服Ruxolitinib后其AUC增加28%～87%。因此，血小板减少症、肝功能不全、中重度肾功能不全或接受CYP3A4抑制剂的患者需要调整Ruxolitinib的给药剂量。

2 临床试验

2.1 Ⅱ期临床试验

* 主管药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0451-85555444。E-mail：lixiaofei2410@163.com
# 通信作者：主任药师，教授，硕士。研究方向：医院药学。电话：0451-85554444。E-mail：mamanling@126.com

中国药房 www.chinapharmacy.com

Verstovsek S等[17]关于Ruxolitinib的开放标签、多中心的Ⅱ期临床试验纳入34例对羟基脲无效或不耐受的PV患者，评估项目包括血细胞比容受控、血细胞计数正常化、脾肿大缓解和PV相关症状改善等项目，并根据2009年欧洲白血病研究组（ELN）修定标准[18]来评估治疗是否有效：部分有效为4周后无放血治疗且血细胞比容＜45%；完全有效为血细胞比容受控（≤45%），无需放血治疗，血小板计数≤400×10^9 L^{-1}，白细胞计数≤10×10^9 L^{-1}，触诊脾脏大小正常，无瘙痒症状。结果显示，患者接受Ruxolitinib治疗24周的总有效率为97%，其中完全有效率达59%；治疗48、144周时，分别有85%、61%的患者无需放血且血细胞比容＜45%，证明了Ruxolitinib的有效性较持久；治疗144周时，患者JAK2V616F基因负荷平均降低22%。Ruxolitinib可减轻PV相关症状的严重程度，治疗4周时，超过90%的患者瘙痒和骨痛程度减轻，超过70%的患者盗汗程度减轻。患者对Ruxolitinib表现出良好的耐受性，表明Ruxolitinib适用于对羟基脲无效或不耐受的PV患者。

2.2 RESPONSE Ⅲ期临床试验

Vannucchi AM[19]的RESPONSE是一项全球性、随机、开放标签、多中心的Ⅲ期临床试验，旨在比较Ruxolitinib和标准疗法在对羟基脲无效或不耐受的PV患者中的有效性和安全性。研究纳入有放血依赖并伴有脾肿大的PV患者222例，主要结局指标为治疗32周时，血细胞比容受控和脾脏体积缩小（≥基线体积的35%）的患者比例。RESPONSE Ⅲ期临床试验两组患者结局指标比较见表1。

表1 RESPONSE Ⅲ期临床试验两组患者结局指标比较[例（%）]

组别	n	第32周				第48周
		有效	血液学完全缓解	血细胞比容受控	脾脏体积缩小	有效
Ruxolitinib组	110	23(20.9)	26(23.6)	66(60.0)	42(38.2)	21(19.1)
标准疗法组	112	1(0.9)	10(8.9)	22(19.6)	1(0.9)	1(0.9)
P		<0.000 1	0.002 8			<0.000 1

由表1可见，Ruxolitinib组的有效率（20.9%）较标准疗法组（0.9%）显示出明显优势，差异有统计学意义（P<0.000 1）。血液学完全缓解可作为考察患者生存率的有益指标，血细胞比容受控和患者存活率的提高相关，白细胞增多与PV患者死亡风险的增加相关。然而，白细胞计数正常化水平是否能提高患者的存活率仍需要进一步研究确定。

Ruxolitinib较标准疗法能有效控制PV患者的相关症状。MPN症状评分表（MPN-SAF）[20]旨在评估相关症状的严重程度，每项症状评分从0分（无症状）至10分（严重）不等。RESPONSE Ⅲ期临床试验中，Ruxolitinib组的MPN-SAF评分改善程度超过50%的患者比例明显大于标准疗法组（49% vs. 5%）。治疗第32周时，Ruxolitinib还表现出对PV患者盗汗、瘙痒、早饱、眩晕、头痛、乏力和手脚麻木等相关症状的改善效果，而标准疗法组患者的MPN-SAF改善情况甚微，某些症状的评分甚至有所增加。综上所述，Ruxolitinib在对羟基脲无效或不耐受的PV患者的控制血细胞比容、减小脾肿大以及改善PV相关症状等方面均优于标准疗法。

2.3 RELIEF Ⅲb期临床试验

RELIEF Ⅲb期临床试验[21]旨在比较Ruxolitinib和羟基脲对PV患者相关症状的改善情况，主要结局指标为治疗第16周时，MPN-SAF评分改善程度超过50%的患者比例。结果显示，Ruxolitinib组（43.4%）明显高于羟基脲组（29.6%），差异有统计学意义[比值比（OR）1.82，95%可信区间（CI）0.82～4.04，P=0.139]。尽管没有显示出有统计学意义的差异，但获得了在一些症状方面有益的证据，如Ruxolitinib组有40.0%的PV患者疲劳症状改善程度超过50%，而羟基脲组为26.4%；瘙痒症状改善程度超过50%的比例分别为54.2%和32.0%。RELIEF研究尚未结束，其后续研究结果正在更新中。

3 安全性和耐受性

3.1 Ⅰ期临床试验

Ruxolitinib的安全性和耐受性研究在健康人群中进行，是一个随机、安慰剂对照、剂量逐渐递增的Ⅰ期临床试验[16]，结果表明，Ruxolitinib 25 mg，po，bid和100 mg，po，qd为最大耐受剂量。

3.2 Ⅱ期临床试验

Verstovsek S等[17]的开放标签、多中心的Ⅱ期临床试验中，纳入对羟基脲不耐受或抵抗的PV患者进行长达144周的研究，旨在评估Ruxolitinib的安全性和耐受性。结果显示，Ruxolitinib最常见的血液学的药品不良反应（ADR）是贫血和血小板减少症，处理措施为停药或减小剂量；常见的非血液学ADR为腹泻，轻中度腹泻的比例为23.5%，无重度腹泻；2例（5.9%）患者因肾肿瘤和心房扑动中断治疗，退出研究。

3.3 RESPONSE Ⅲ期临床试验

RESPONSE Ⅲ期临床试验旨在比较Ruxolitinib和标准疗法的安全性和耐受性[19]。结果显示，多数PV患者对Ruxolitinib耐受，在接受治疗后第81周的随访中，85%的Ruxolitinib组患者仍继续维持药物治疗，且没有因为血细胞减少而中断治疗的患者，这一结果与其Ⅱ期临床试验结果一致。RESPONSE Ⅲ期临床试验第32周时两组患者ADR发生率比较见表2。由表2可见，Ruxolitinib组患者常见的严重的ADR为淋巴细胞减少（16.4%）、血小板减少（5.5%）、呼吸困难（2.7%）和贫血（1.8%）等。RESPONSE Ⅲ期临床试验第48周的时间截点数据显示，Ruxolitinib组患者ADR总体情况和严重的ADR发生率均低于标准疗法组，但差异无统计学意义（P>0.05）。

表2 RESPONSE Ⅲ期临床试验第32周时两组患者ADR发生率比较[总ADR发生率（严重的ADR发生率）]

组别	n	血液学指标，%					非血液学指标，%					
		贫血	淋巴细胞减少	血小板减少	白细胞减少	中性粒细胞减少	头痛	腹泻	乏力	瘙痒	眩晕	呼吸困难
Ruxolitinib组	110	43.6(1.8)	43.6(16.4)	24.5(5.5)	9.1(0.9)	1.8(0.9)	16.4(0.9)	14.5(0)	14.5(0)	13.6(0.9)	11.8(0)	10.1(2.7)
标准疗法组	112	30.6(0)	50.5(18.0)	18.9(3.6)	12.6(1.8)	8.1(0.9)	18.9(0.9)	7.2(0.9)	15.3(2.7)	22.5(3.6)	9.9(0)	1.8(0)

3.4 RELIEF Ⅲb期临床试验

RELIEF Ⅲb期临床试验中Ruxolitinib组患者常见的非血液学ADR为乏力（20.4%，羟基脲组为10.7%）、头痛（16.7%，羟基脲组为5.4%）和眩晕（13.0%，羟基脲组为8.9%）；羟基脲组患者常见的非血液学ADR为腹泻（19.6%，Ruxolitinib组为9.3%）和便秘（12.5%，Ruxolitinib组为7.4%）[21]。Ruxolitinib组患者无重度贫血和血小板减少症的ADR发生，但有2例患者出现重度中性粒细胞减少症。整体而言，Ruxolitinib的ADR均可耐受和易受控。

4 结语

中国药房网 www.china-pharmacy.com

PV为终生影响患者生活质量的慢性恶性肿瘤，其危险因素在于易形成血栓和出血。高危PV患者的传统治疗方案仅局限于羟基脲和其他降细胞疗法，但依然存在药物不耐受和抵抗的风险，部分患者并不能从中获益。Ruxolitinib是第一个被FDA批准用于PV患者的靶向JAK1/JAK2抑制剂，其Ⅰ期临床试验显示Ruxolitinib口服吸收迅速，有较高的生物利用度。Ruxolitinib治疗PV可降低患者对静脉放血的依赖，控制血细胞比容，使血细胞计数正常化。尽管现有数据缺乏充足的随访时间来评估其在患者死亡率和血栓形成风险方面的临床优势，但其Ⅱ期和Ⅲ期的临床试验数据显示出Ruxolitinib在控制PV相关症状负荷方面的作用，特别是在减轻对羟基脲无效或不耐受的PV患者的症状严重程度方面明显优于标准疗法，且Ruxolitinib的相关药物毒性和ADR易于受控。综上所述，Ruxolitinib为对羟基脲不耐受和抵抗的PV患者的有效治疗药物，有着独特的临床效果和良好的研究前景。

参考文献

[1] Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms[J]. *Leukemia*, 2008, 22(1): 14.

[2] Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management[J]. *Blood*, 2002, 100(13): 4 272.

[3] Kumar C, Purandare AV, Lee FY, *et al*. Kinase drug discovery approaches in chronic myeloproliferative disorders [J]. *Oncogene*, 2009, 28(24): 2 305.

[4] Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, *et al*. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(6): 581.

[5] Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, *et al*. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal[J]. *Leukemia*, 2008, 22(7): 1 299.

[6] Passamonti F, Rumi E, Pietra D, *et al*. Relation between JAKV617F mutation status, granulocyte activation, and constitutive mobilization of $CD34^+$ cells into peripheral blood in myeloproliferative disorders[J]. *Blood*, 2006, 107(9): 3 676.

[7] Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: current management and the prospect of targeted therapy[J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(6): 491.

[8] Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, *et al*. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1 638 patients enrolled in a prospective observational study[J]. *Blood*, 2005, 105(7): 2 664.

[9] Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, *et al*. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(2): 114.

[10] Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, *et al*. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(1): 22.

[11] Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(2): 162.

[12] Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, *et al*. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera[J]. *Blood*, 2012, 119(6): 1 363.

[13] Johansson P, Mesa R, Scherber R, *et al*. Association between quality of life and clinical parameters in patients with myeloproliferative neoplasms[J]. *Leukemia Lymphoma*, 2012, 53(3): 441.

[14] Shilling AD, Nedza FM, Emm T, *et al*. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of [^{14}C]INCB018424, a selective Janus tyrosine kinase 1/2 inhibitor, in humans[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(11): 2 023.

[15] Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, *et al*. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2010, 115(15): 3 109.

[16] Shi JG, Chen X, McGee RF, *et al*. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of orally dosed INCB018424 phosphate in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(12): 1 644.

[17] Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, *et al*. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea[J]. *Cancer*, 2014, 120(4): 513.

[18] Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, *et al*. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process[J]. *Br J Haematol*, 2010, 148(6): 961.

[19] Vannucchi AM. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(17): 1 670.

[20] Scherber R, Dueck AC, Johansson P, *et al*. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients[J]. *Blood*, 2011, 118(2): 401.

[21] Mark J.*Randomized switch study from hydroxyurea to ruxolitinib for RELIEF of polycythemia vera symptoms: the relief study*[EB/OL].[2015-05-06]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01632904.

（收稿日期：2015-11-30　修回日期：2016-03-20）
（编辑：陶婷婷）

中国药房网 www.china-pharmacy.com