

and reduce acute pancreatitis in rats [J]. Gastroenterology, 2011, 140(3): 998-1008.

- [21] Choi KS, Shin JS, Lee JJ, et al. In vitro trans-differentiation of rat mesenchymal cells into insulin-producing cells by rat pancreatic extract[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 330(4): 1299-1305.
- [22] 赵航, 许国铭, 李兆申, 等. 急性坏死性胰腺炎大鼠骨髓间充质干细胞增殖能力的变化[J]. 中华胰腺病杂志, 2009(3): 167-169.
- [23] 江学良, 李兆申, 崔慧斐. 骨髓间充质干细胞在胰腺生理更新和病理再生中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(4): 398-404.
- [24] Casu A, Trucco M, Pietropaolo M. A look to the future:

prediction, prevention, and cure including islet transplantation and stem cell therapy[J]. Pediatr Clin North Am, 2005, 52(6): 1779-1804.

- [25] Rojas M, Xu J, Woods CR, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 33(2): 145-152.
- [26] Deng YB, Yuan QT, Liu XG, et al. Functional recovery after rhesus monkey spinal cord injury by transplantation of bone marrow mesenchymal-stem cell-derived neurons [J]. Chin Med J (Engl), 2005, 118(18): 1533-1541.

(收稿日期: 2011-12-22 修回日期: 2012-02-01)

尼洛替尼治疗慢性粒细胞白血病的研究进展

颜新宇¹综述, 姜世锋²审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院血液内科 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院血液内科 400010)

关键词: 白血病, 粒细胞, 慢性; 尼洛替尼; 伊马替尼

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.08.035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)08-0811-03

慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)是一种起源于造血干细胞的恶性增殖性疾病, 占全部白血病的15%~20%, 发病率为1~2万/10万, 是较为常见的一种白血病类型。CML以t(9, 22)(q34, q11)染色体易位形成的断裂点簇集区(breakpoint cluster region, BCR)-艾贝尔逊白血病病毒(abelson leukemia virus, ABL)融合基因为主要标志, 此基因编码融合型蛋白P210, 后者为一种活性酪氨酸激酶, 能够导致髓系造血发生异常克隆性增殖, 这是导致CML的根本原因^[1]。

BCR-ABL酪氨酸激酶在细胞分化、分裂、细胞黏附和应激反应过程中发挥重要作用, 它的激活可导致白血病的发生。BCR-ABL激活的某些信号途径与造血生长因子激活的途径相似, 如Ras、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导子和转录激活子(signal transducers and activators of transcription, STAT)等途径。BCR-ABL的过度激活改变造血细胞的黏附性, 诱导细胞骨架功能异常, 通过多种途径干扰细胞周期和细胞黏附, 促进肿瘤的发生和发展^[2], 它在95%的CML患者的肿瘤细胞中表达, 而正常细胞中却并不表达BCR-ABL。于是, 采用特异性的BCR-ABL激酶抑制剂能够有效治疗CML。

1 治疗现状

伊马替尼(imatinib, 商品名Glivec)于2002年获得美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)批准用于治疗CML和胃肠间质细胞瘤。伊马替尼是一种分子靶向的激酶抑制剂, 针对血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、C-kit和ABL激酶, 能够竞争性结合ABL激酶ATP结合位点而发挥作用, 从而有效治疗CML。随访5年的调查结果显示伊马替尼治疗后累积完全细胞遗传学缓解(complete cytogenetic remission, CCR)率为87%, 预计5年生存率为89%, 无进展生存率为93%^[3]。高达98%的慢性期患者获得血液学缓解(hematological remission, HR), 86%的患者获得细胞遗传学缓解(cytogenetic remission, CR), 持续治疗1、2、3和4年后分别只有3.4%、7.5%、4.8%和1.5%的患者会

出现病情恶化。然而伊马替尼治疗加速期和急变期CML的有效率明显降低, 其HR/CR分别为53%/26%与29%/15%, 通常在1年内复发^[4]。

尽管伊马替尼被认为是目前治疗CML最有效的药物, 但研究发现, 不同时期CML患者长期服用后有一部分人会产生耐药性, 根据耐药发生时间可分为原发性耐药(对最初的治疗毫无反应)和继发性耐药(在获得客观反应后出现疗效降低)。伊马替尼耐药可定义为治疗3个月未达到完全血液学缓解(complete hematological remission, CHR); 治疗6个月未达到CR; 治疗12个月未达到主要细胞遗传学缓解(major cytogenetic remission, MCR)^[5-6]。耐药性产生的相关原因包括: BCR/ABL融合基因扩增; 信使核糖核酸(mRNA)和蛋白水平过表达; BCR/ABL发生点突变导致酪氨酸激酶再活化; 多重耐药基因表达上调; 存在其他的染色体异常或异常获得性细胞遗传学畸变; BCR/ABL区附近造血干细胞转化与基因组不稳定等。而其主要原因是BCR/ABL酪氨酸激酶区ABL的点突变和甾体类受体共激活因子(steroid receptor coactivator, SRC)家族激酶的过表达^[7]。基于对伊马替尼合成物ABL区分子结构的认识, 新型ABL酪氨酸激酶抑制剂相继问世。

2 尼洛替尼的作用机制

尼洛替尼(Nilotinib, 商品名Tasigna)是一种新型高亲和力的以氨基嘧啶为基础的ATP竞争性抑制剂^[8], 与伊马替尼一样, 尼洛替尼也是与非活化形态的ABL酪氨酸激酶结合, 使P-环折叠覆盖ATP结合位点, 阻断了底物的结合, 不能完成ATP磷酸化, 进而抑制酶的催化活性, 形成BCR/ABL蛋白的无活性构象。尼洛替尼对表达野生型BCR/ABL蛋白的细胞增殖抑制能力至少比伊马替尼强20倍, 而对伊马替尼敏感的KBM5和KBM7细胞株, 尼洛替尼比伊马替尼分别强43倍和60倍。在体外, 尼洛替尼溶解表达BCR/ABL的细胞的有效性是伊马替尼的30倍^[9]。尼洛替尼对33种伊马替尼耐药的BCR/ABL突变细胞株中的32种保持活性, 但对T315I突变无效^[10]。

3 尼洛替尼的临床疗效

2007 年 10 月美国 FDA 批准尼洛替尼用于治疗伊马替尼耐药和不能耐受伊马替尼的 Ph⁺ CML 慢性期和加速期患者。2010 年 6 月 FDA 批准将其用于初诊的 Ph⁺ CML 慢性期患者。

3.1 伊马替尼耐药及不耐受伊马替尼的 Ph⁺ CML
CAMN107AIL01 和 ENACT 这 2 个 II 期临床试验对 88 名患者(慢性期 58 名,加速期 11 名,急变期 19 名)进行了研究,他们对尼洛替尼的最佳反应是:CHR 率为 27%,MCR 率为 12%,CCR 率为 14%,主要分子学缓解(major molecular remission,MMR)率为 19%^[11]。采用伊马替尼治疗的患者至少达到 CHR 则可能对尼洛替尼的治疗有反应;如果伊马替尼治疗未能达到 CHR,则预测病情恶化或对尼洛替尼没反应($P=0.0021$),其总生存率和 1 年无进展生存率分别为 83% 和 48%,对于慢性期患者的总生存率和 1 年无进展生存率分别为 93% 和 66%,对于进展期患者的总生存率和 1 年无进展生存率分别为 64% 和 19%。

3.1.1 CML 慢性期 在 Kantarjian 等^[12]的 I 期临床试验中,纳入研究的 119 名伊马替尼耐药 Ph⁺ CML 或急性淋巴细胞性白血病(acute lymphocytic leukemia,ALL)患者,口服尼洛替尼 50~1 200 mg,1 次/d,或 400~600 mg,3 次/d。17 名 CML 慢性期患者,治疗 1.4~9.3 个月,中位 4.9 个月,CHR 率为 92%,93% 的患者达到 CR,25% 达到 CCR。在 Kantarjian 等^[13]的 II 期试验中,280 名伊马替尼耐药及不耐受患者接受口服尼洛替尼治疗,400 mg,2 次/d。随访 6 个月后,MCR 率和 CCR 率分别为 48% 和 31%,12 个月生存率为 95%。一个对 321 名患者超过 19 个月的随访调查提示尼洛替尼可以产生快速而持续的 CHR 和 MCR。分别有 94% 和 59% 的患者达到 CHR 和 MCR,78% 的患者保持了 24 个月 MCR。

日本一项 I/II 期剂量相关性试验对 34 名患者进行了研究,该试验旨在评估尼洛替尼治疗伊马替尼耐药或不耐受伊马替尼的 Ph⁺ CML 或治疗复发/难治性 Ph⁺ ALL 的疗效、安全性及其药代动力学特征^[14],治疗 13~615 d,中位 293 d,6 名未获得 CHR 的慢性期患者迅速达到 CHR,94% 的 CML 慢性期患者获得了 MCR,其 CCR 率为 69%,MMR 率为 56%。相同的反应在 CML 进展期也可以观察到。

3.1.2 CML 加速期 le Coutre 等^[15]进行的 II 期临床试验评价了尼洛替尼治疗对伊马替尼耐药和不耐受伊马替尼的 CML 加速期患者的有效性。最初,119 名患者接受中位期为 202 d 的治疗,HR 率和 MCR 率分别为 47% 和 29%,12 个月的总体生存率是 79%。长期随访 137 名患者的结果确认尼洛替尼可以诱导快速和持续的治疗反应,CML 加速期的患者(对伊马替尼的最初治疗没有反应)有显著有利的风险-效益比,HR 率、CHR 率、MCR 率和 CCR 率分别为 56%、31%、32% 和 20%,HR 的中位期为 1 个月。24 个月后,分别有 54% 和 70% 的患者仍然维持着 HR 和 MCR,估计总体生存 24 个月的可能性为 67%。只有 9% 的患者由于不良反应而停药^[15]。Kantarjian 等^[12]报道的 46 名加速期患者中,33 名获得 HR,22 名获得 CR,其中 9 名获得 MCR。

3.1.3 CML 急变期 尼洛替尼也被证实对 CML 急变期的患者有效。Kantarjian 等^[12]的 I 期试验的 33 名 CML 急变期患者中,获得 HR、CR、MCR 分别为 13、9、6 人。1 项 II 期临床试验报道了对于 136 名 CML 急变期的患者使用尼洛替尼治疗的安全性和有效性的数据^[16],结果表明其 HR 率、MCR 率及 CCR 率分别为 21%、40% 及 29%。在 12 个月中,患者总体

生存率为 42%。然而,超过一半的患者由于病情恶化而停药。

3.2 初次治疗的 CML Martinelli 等^[17]的 II 期临床试验旨在将尼洛替尼作为一线药物治疗以前没有接受过治疗的慢性期患者,并对尼洛替尼的有效性进行评价,该试验包括 73 名患者,随访 210 d。意向治疗分析表示,3 个月和 6 个月的 CHR 率分别为 100% 和 98%,CCR 率分别为 78% 和 96%。尼洛替尼的细胞遗传学反应和分子反应明显快于伊马替尼。只有 1 个 T315I 突变的患者在 6 个月时进展到加速期。

4 尼洛替尼的耐受性

最常见的与应用尼洛替尼相关的 3 或 4 级不良事件主要是血液学改变,le Coutre 等^[15]进行的 II 期临床试验中,常见的 3 级及以上血液学不良事件是血小板减少(占 35%)和中性粒细胞减少(占 21%),3 级及以上的胆红素和脂酶升高发生率分别为 18% 和 9%,这些不良事件导致 1 例患者停药。非血液学不良事件报告的严重程度为轻度或中度。Koren-Michowitz 等^[11]的研究中出现的血液学不良事件包括血小板减少症(占 27%,其中 3~4 级占 13%)和白细胞减少(占 18%,其中 3~4 级占 10%)。Kantarjian 等^[13]报道的 I、II 期临床试验中,3~4 级中性粒细胞减少和血小板减少所占百分比分别为 50% 和 28%^[14],持续的中位时间分别为 15 d 和 22 d,在一定情况下需要输注造血生长因子和血小板进行支持治疗的患者所占百分比分别为 5% 和 10%。

血清生化指标异常多为轻度或中度。3~4 级丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)升高的发生率分别为 1% 和 4%。3~4 级胆红素和脂酶升高的发生率分别为 9% 和 14%。这些异常具有自限性,胰腺炎的发生率为 1%^[13]。

与尼洛替尼相关的非血液学不良事件包括:皮疹(28%)、恶心和瘙痒(24%)及头痛与疲劳(19%)。临床上报道的不良事件还包括:胸腔积液^[18]、心包积液、肺水肿、左心室功能不全。服用尼洛替尼 8 d 以内的 QTcF 间期(即采用 Fridericia 公式校正 QT 间期的测量值)稳定,平均改变 5 ms^[19]。对一系列异常心电图序列进行分析,测量完全 QTcF 间期超过 500 ms 的发生率为 1%。共有 4 名患者在研究过程中或停药 28 d 内死亡,其中,1 例死于心肌梗死,1 例死于冠状动脉疾病,2 例死于败血症。因此,心脏病未得到控制及既往曾出现或以后可能出现 QTc 延长的患者应慎用,异常低钾或低镁的患者、先天性长 QT 综合征患者以及接受抗心律失常药或其他可能导致 QT 延长药物治疗的患者也应慎用。在服用尼洛替尼前必须纠正患者的低钾或低镁血症,治疗过程中密切监测其对 QTc 间期的影响,推荐在初始治疗前做基线超声心动图检查。尼洛替尼应于进餐至少 2 h 后服用,服药 1 h 内不得进食。

5 结论

伊马替尼的临床应用使 CML 的治疗有了突破进展,但治疗 5 年后仅有 65% 的慢性期患者保持 CCR。尼洛替尼被认为是许多伊马替尼耐药患者二线治疗的有效药物。尼洛替尼治疗各期 CML 时,安全、有效,然而,仍有部分伊马替尼耐药患者在使用尼洛替尼治疗后未达到 CR,并难以维持多数进展期患者的缓解。因此,对尼洛替尼治疗无效和 CML 进展期患者的治疗方面应该考虑造血干细胞移植。同时,尼洛替尼对 T315I 突变无效,如尼洛替尼与其他药物联合使用可能会克服其耐药现象^[20]。综上所述,尼洛替尼对各期 CML 均有显著疗效,它有可能取代伊马替尼成为治疗 CML 的一线药物。

参考文献:

[1] Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in ima-

- tinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24):2531-2541.
- [2] Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, et al. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(5):345-356.
- [3] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(23):2408-2417.
- [4] Druker BJ. STI571 (Gleevec) as a paradigm for cancer therapy[J]. *Trends Mol Med*, 2002, 8(4 Suppl):S14-18.
- [5] Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia; results of a phase 2 study[J]. *Blood*, 2002, 99(6):1928-1937.
- [6] Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia—comparison with historic experience[J]. *Cancer*, 2005, 103(10):2099-2108.
- [7] Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy[J]. *Leukemia*, 2002, 16(11):2190-2196.
- [8] Golemovic M, Verstovsek S, Giles F, et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of Bcr-Abl, has in vitro activity against imatinib-resistant chronic myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(13):4941-4947.
- [9] O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11):4500-4505.
- [10] Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl[J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(2):129-141.
- [11] Koren-Michowitz M, le Coutre P, Duyster J, et al. Activity and tolerability of nilotinib; a retrospective multicenter analysis of chronic myeloid leukemia patients who are imatinib resistant or intolerant [J]. *Cancer*, 2010, 116(19):4564-4572.
- [12] Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24):2542-2551.
- [13] Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance[J]. *Blood*, 2007, 110(10):3540-3546.
- [14] Tojo A, Usuki K, Urabe A, et al. A Phase I/II study of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph⁺ CML or relapsed/refractory Ph⁺ ALL [J]. *Int J Hematol*, 2009, 89(5):679-688.
- [15] le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase (CML-AP) with imatinib (IM) resistance or intolerance; Longer follow-up results of a phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15S):S7057.
- [16] Giles FJ, Larson RA, Kantarjian HM, et al. Nilotinib in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast crisis (CML-BC) who are resistant or intolerant to imatinib[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(S15):S7017.
- [17] Martinelli G, Castagnetti F, Poerio A, et al. Molecular responses with nilotinib 800 mg daily as first-line treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase: Results of a phase II trial of the GIMEMA CML WP [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(S15):7074.
- [18] Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25):3908-3914.
- [19] Cowan-Jacob SW, Fendrich G, Floersheimer A, et al. Structural biology contributions to the discovery of drugs to treat chronic myelogenous leukaemia[J]. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2007, 63(Pt 1):80-93.
- [20] Radujkovic A, Fruehauf S, Zeller WJ, et al. Synergistic activity of nilotinib and established chemotherapeutic drugs in imatinib-sensitive and -resistant BCR-ABL-positive cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(2):255-264.

(收稿日期:2011-11-18 修回日期:2012-01-16)

· 综 述 ·

慢性创面的特点与负压创面治疗技术

尹松林 综述, 简华刚 审校

(重庆医科大学附属第二医院创伤烧伤科 400010)

关键词:慢性创面;负压创面治疗;创面愈合

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.08.036

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)08-0813-04

持续时间超过 1 个月而无愈合倾向的创面称为慢性创面。临床上常见的慢性创面有糖尿病足溃疡、压力性溃疡、静脉性溃疡、放射性溃疡等。因慢性创面与急性创面有不同的病理生

理特点,创面愈合延迟或不愈合是临床上常见和棘手的问题,引起了不少学者的关注。负压创面治疗技术(negative pressure wound therapy, NPWT)是近年证实治疗慢性创面的一种