

当改变患者体位如侧卧位、垫肩等动作就可以有效缓解气道阻塞。本例患儿,正是一个简单快速的垫肩动作再次改变了口咽腔内的结构位置,使气道阻塞缓解,面罩密闭下控制给氧得以进行,急症气道消失。给外科医师争取到了气管切开的时间,挽救了患儿的生命。在特殊情况下,改变患者体位甚至可以避免患者因误诊为急症困难气道而遭受不必要的损伤。

#### 参考文献

- [1] Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, et al. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(2): 251-270.
- [2] Péan D, Floch H, Béliard C, et al. Propofol versus sevoflurane for fiberoptic intubation under spontaneous breathing anesthesia in patients difficult to intubate[J]. *Minerva*

*Anesthesiol*, 2010, 76(10): 780-786.

- [3] Smith CE, Fallon WF. Sevoflurane mask anesthesia for urgent tracheostomy in an uncooperative trauma patient with a difficult airway[J]. *Can J Anaesth*, 2000, 47(3): 242-245.
- [4] Wakamatsu T, Hiromi R, Kato S. Anesthetic management of morbidly obese patients using inhalation induction with high concentrations of sevoflurane[J]. *Masui*, 2005, 54(7): 791-793.
- [5] Haeseler G, Stormer M, Bufler J, et al. Propofol blocks human skeletal muscle Sodium channels in a voltage-dependent manner[J]. *Anesth Analg*, 2001, 92(5): 1192-1198.

(收稿日期:2015-05-13 修回日期:2015-07-05)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.35.050

## 达沙替尼治疗伊马替尼耐药的急变期慢性粒细胞白血病 1 例报道

谭大为<sup>1,2</sup>, 郑方<sup>1,2</sup>, 童晓丽<sup>1</sup>, 赵静<sup>1</sup>, 詹云<sup>1</sup>, 孙志强<sup>1,2△</sup>

(1. 贵阳医学院附属白云医院血液科 550004; 2. 贵阳医学院附属医院血液科 550001)

[中图分类号] R557

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2015)35-5039-02

大多数慢性粒细胞白血病(CML)患者的自然病程是起病于慢性期,其后病情逐步进展进入加速期,继之发生急性变,但约有 20%~25% 的患者可由慢性期直接进入急变期。伊马替尼作为第 1 代酪氨酸激酶抑制剂治疗新诊断 CML 慢性期患者,显著延长了 CML 慢性期患者的生存期。但由于不能耐受的毒副作用(20%~25%)以及伊马替尼耐药(20%),40%~45% 的患者不得不终止治疗,7%~8% 的患者疾病进展至加速期或急变期。本文报道 1 例确诊 CML 慢性期患者伊马替尼治疗过程中发生急变经达沙替尼治疗后缓解,并对相关文献进行复习。

### 1 临床资料

患者,男,56 岁,因“反复牙龈出血 2<sup>+</sup>周,发现血细胞异常 2 d”于 2013 年 4 月入院。查体:全身浅表淋巴结(-),胸骨无压痛,心肺(-),肝脾肋下未扪及。血常规:WBC 48.63×10<sup>9</sup>/L, Hb 108.00×10<sup>9</sup>/L, PLT 2.05×10<sup>9</sup>/L,嗜酸性粒细胞绝对值为 1.02×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞绝对值为 40.88×10<sup>9</sup>/L;骨髓细胞学检查示:骨髓增生极度活跃,粒红比例明显增大,粒系显著增生占 88%,以成熟阶段细胞为主,形态未见特殊。骨髓流式细胞分析报告提示:P1 为成熟淋巴细胞,占有核细胞的 1%;P2 为原幼细胞,占有核细胞的 3.2%;P3 为成熟单核细胞,占有核细胞的 0.8%;P4 为成熟粒细胞,占有核细胞 90%;P5 为有核红细胞,占有核细胞的 3.3%。原幼细胞无异常增多,成熟粒细胞明显增多。骨髓 FISH 示:计数 200 个细胞,融合信号占 87.5%,BCR-ABL 检测结果为阳性。融合基因定

量:BCR-ABLp210/ABL(拷贝数)×100%=1.77%,检测结果为阳性,确诊 CML 慢性期,Sokal 分层低危组;给予甲磺酸伊马替尼 400 mg 口服 1 次/日治疗。3 个月后患者疗效评估,血常规提示:WBC 2.6×10<sup>9</sup>/L, Hb 115.0 g/L, PLT 45×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞绝对值 1.42 g/L。骨髓常规检查示:骨髓增生极度活跃,粒系、红系重度受抑,原始细胞极度增生占 87%,POX 染色 100% 阴性, PAS 染色 87% 阳性, PB 分类原始细胞占 10%。骨髓流式细胞分析示:P2 为原幼细胞,占有核细胞的 78.7%,呈 CD45 弱阳性;P2 为 CD19<sup>+</sup>、CD10<sup>+</sup>、CD20 dim、CD22<sup>+</sup>、CD33 dim、CD15 dim、CD34<sup>+</sup>、CD38 dim、HLA-DR<sup>+</sup> 的 B 系原幼细胞,诊断 CML 急淋变。骨髓 FISH 示:计数 200 个细胞,融合信号占 17%,BCR-ABL 检测结果为阳性;融合基因定量:BCR-ABLp210/ABL(拷贝数)×100%=3.8%检测结果为阳性;行 BCR-ABL1 融合基因 ABL1 激酶区测序:E255K/V 突变。给予 VDCP(长春新碱 2 mg,第 1、8、15、22 天使用;柔红霉素 60 mg,第 1、2、3 天使用;地塞米松 15 mg,第 1~7、15~22 天使用;环磷酰胺 800 mg,第 1、15 天使用)方案化疗,同时加用达沙替尼 140 mg 口服治疗。化疗结束后 14 d 复查骨髓常规示:骨髓增生活跃,粒红比例正常,外周血涂片分类未见特殊,提示 CML 急变化疗后完全缓解骨髓象。血常规:WBC 2.59×10<sup>9</sup>/L, Hb 82.00 g/L, PLT 168.00×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞绝对值为 1.27×10<sup>9</sup>/L。患者出院后继续口服达沙替尼 140 mg 口服 1 次/日;3 个月后患者再次疗效评估复查,血常规:WBC 6.25×10<sup>9</sup>/L, Hb 128.00 g/L, PLT 266.00×10<sup>9</sup>/L,中

性粒细胞绝对值为  $3.85 \times 10^9/L$ ;骨髓常规提示:骨髓增生活跃,粒红比例正常,未见原始细胞,外周血涂片分类未见特殊,CML 完全缓解骨髓象。骨髓 FISH 示:BCR-ABL 检测结果为阴性。融合基因定量:BCR-ABLp210/ABL(拷贝数)  $\times 100\% = 0$ ,目前患者继续口服达沙替尼治疗过程中。

## 2 讨论

CML 占全部白血病的 13%,是一种起源于造血干细胞的恶性增殖性疾病,以 9 号和 22 号染色体易位  $t(9;22)(q34;q11)$  形成的费城染色体(ph)为特征,该易位形成一种新的融合基因(BCR-ABL),编码融合型蛋白 p210,是一种活性酪氨酸激酶,能够导致髓系造血的异常克隆性增殖,是导致 CML 的根本原因,也是治疗的靶向位点<sup>[1]</sup>。

**2.1 耐药机制** 伊马替尼是首个 BCR-ABL 激酶抑制剂,具有良好的疗效和耐受性,成为慢性期 CML 患者的一线治疗措施<sup>[2]</sup>。但伊马替尼逐步出现的耐药性是治疗的一大难题,其耐药机制可分为 BCR-ABL 依赖和非依赖 2 种:42%~90% 的耐药机制为 BCR-ABL 依赖机制中的 BCR-ABL 激酶域突变,约 18% 为 BCR-ABL 基因扩增导致的过表达;非 BCR-ABL 依赖性的机制包括细胞转运蛋白异常、SRE 家族激酶 LYN 和 HEK 活化等机制<sup>[3]</sup>。

**2.2 达沙替尼克服耐药原理** 达沙替尼作为上市的第 2 代酪氨酸激酶抑制剂,对于多数伊马替尼耐药的 CML 有效,其原因是达沙替尼与伊马替尼结构不同,能抑制多种 BCR-ABL 变异形式。SRC 激酶家族,例如 SRC 和 LYN,形成了一系列 BCR-ABL 之类的酶,通过磷酸化内皮生长因子受体(EGFR)、人表皮受体 2、血小板衍生长因子受体(PDGFR)、成纤维生长因子受体(FGFR)以及血管内皮生长因子受体(VEGFR)等的酪氨酸残基来调节信号转导。达沙替尼能结合 SRC 激酶家族(SRC、LCK、YES、nN)、C-KIT、EPHA2、PDGFR- $\beta$  等多种激酶,抑制其及其下游目标基因的自动磷酸化,从而发挥抗肿瘤作用。由于达沙替尼多靶点激酶抑制,能高效结合活性构象和失活构象的 BCR-ABL,同时阻断 SRC 家族激酶的活性,通过比伊马替尼更广的靶点范围使达沙替尼能够通过独立的激酶抑制来抑制细胞增殖。除 T315I 突变外,它对许多伊马替尼耐药的激酶突变都具有活性从而具有临床疗效<sup>[4]</sup>。达沙替尼用

药后易产生新的 Abl 激酶区突变,如 T315I、F317L、V299L、F317I、F317C 及 F317V 等,尽管如此,达沙替尼仍然对伊马替尼耐药的 BCR/ABL 阳性白血病提供了一个有效的治疗选择<sup>[5]</sup>。

本例患者在使用伊马替尼治疗过程中突然急变,行激酶区突变点检测后选用达沙替尼治疗有效。目前,国内学者对达沙替尼是否用于一线治疗还有争议,对于抑制优势克隆而引发新的突变对于患者总生存期的影响还有待长时间的临床观察。但达沙替尼治疗对伊马替尼耐药或不耐受的各期 CML 患者可迅速获得相对持久的血液学甚至细胞遗传学的缓解已得到证实,对于生存受益仍需更长的追踪随访以证实其可能性。

## 参考文献

- [1] Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2005, 105(7): 2640-2653.
- [2] 王建祥, 黄晓军, 吴德沛, 等. 中国 15 家医院慢性粒细胞白血病发病状况及目前诊断治疗模式调查分析[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(11): 721-725.
- [3] McIntyre JA, Castaner J, Bayes M. Dasatinib-treatment of leukemia treatment of solid tumors Bcr-Abl and Src kinase inhibitor[J]. *Drugs Future*, 2006, 31(4): 291-303.
- [4] Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(24): 2260-2270.
- [5] Soverini S, Gnani A, Colarossi S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors[J]. *Blood*, 2009, 114(10): 2168-2171.

(收稿日期:2015-05-21 修回日期:2015-07-22)

## 统计资料类型

统计资料共有三种类型:计量资料、计数资料和等级资料。按变量值性质可将统计资料分为定量资料和定性资料。

定量资料又称计量资料,指通过度量衡的方法,测量每一个观察单位的某项研究指标的量的大小,得到的一系列数据资料,其特点为具有度量衡单位、多为连续性资料、可通过测量得到,如身高、红细胞计数、某一物质在人体内的浓度等有一定单位的资料。

定性资料分为计数资料和等级资料。计数资料为将全体观测单位(受试对象)按某种性质或特征分组,然后分别清点各组观察单位(受试对象)的个数,其特点是没有度量衡单位,多为间断性资料,如某研究根据患者性别将受试对象分为男性组和女性组,男性组有 72 例,女性组有 70 例,即为计数资料。等级资料是介于计量资料和计数资料之间的一种资料,可通过半定量的方法测量,其特点是每一个观察单位(受试对象)没有确切值,各组之间仅有性质上的差别或程度上的不同,如根据某种药物的治疗效果,将患者分为治愈、好转、无效或死亡。