

芦可替尼治疗高危骨髓纤维化 3 例的临床报告^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 刘耿 刘东 孟凡凯 黄丽芳 黄丽红^{*} 刘文励,
武汉 430030

摘要 目的:观察口服 Janus Kinase(JAK)1/JAK₂ 抑制剂芦可替尼(ruxolitinib,捷格卫)治疗原发性骨髓纤维化(PMF)、特发性血小板增多症继发骨髓纤维化(post-ET MF)患者的疗效,总结治疗 3 例患者的临床体会。方法:回顾性分析 2 例 PMF、1 例 post-ET MF 患者的临床特点,采用芦可替尼治疗的经过及临床疗效。结果:1 例 32 岁男性 PMF 患者, MF-3 级,羟基脲联合 α -干扰素治疗 4 周,血象下降, Hb 48 g/L, WBC $1.48 \times 10^9/L$, PLT $41 \times 10^9/L$, 芦可替尼以 5 mg/d 开始,逐渐增加剂量,1 个月后血象开始改善, PLT $112 \times 10^9/L$, 10 个月 Hb 109 g/L, WBC $4.9 \times 10^9/L$, 脾脏缩小至正常。1 例 67 岁男性 PMF 患者,巨脾,芦可替尼 10 mg/次, 2 次/d, 2 个月后脾脏明显缩小,但患者自行停药 2 个月,脾脏再肿胀,厚 9.3 cm, Hb 100 g/L, PLT $89 \times 10^9/L$, 而 WBC $42.6 \times 10^9/L$, 重新口服芦可替尼, 4 个月后,血象基本正常,脾脏缩小,厚 5.8 cm。1 例 55 岁女性, ET 病史 20 年,间断羟基脲治疗,但继发了 MF-3 级(post-ET MF),检测 bcr/abl、JAK₂V617F、CALR、MPL 基因均阴性,用芦可替尼 10 mg/次, 2 次/d, 3 周后血象急剧下降,直到停药 13 周后 WBC、PLT 开始恢复。结论:JAK 抑制剂芦可替尼治疗 JAK₂V617F、MPL(exon10)基因阳性的 PMF,可使肿大的脾脏明显缩小,改善生活质量。但应密切注意其不良反应,特别是极度减少的血细胞。

关键词 原发性骨髓纤维化; JAK₂ 基因突变; MPL 基因突变; 原发性血小板增多症; 芦可替尼; 治疗
中图分类号 R551.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzz20180509

Severe myelofibrosis treated with ruxolitinib: 3 cases report LIU Gen, LIU Dong, MENG Fan-kai, HUANG Li-fang, HUANG Li-hong^{*}, LIU Wen-li. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To observe the curative effects of Janus kinase (JAK)1/JAK₂ inhibitor ruxolitinib (Jakavi) in the treatment of patients with primary myelofibrosis (PMF) or post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF) and summarize the clinical experience. Methods: The clinical characteristics, ruxolitinib treatment process and curative effects in 2 cases of PMF and 1 case of post-ET MF were retrospectively analyzed. A 32-year-old male patient was diagnosed as PMF, MF-3. After treatment with hydroxyurea and interferon alpha, his routine blood count began to drop: hemoglobin (Hb) level was 48 g/L, white blood cell (WBC) count was $1.48 \times 10^9/L$ and platelet (PLT) count was $41 \times 10^9/L$. Afterwards, ruxolitinib (5 mg/day) was given. Gradually increasing the dosage of ruxolitinib, PLT was increased to $112 \times 10^9/L$ after a month. In the tenth month, Hb was 109 g/L, WBC was $4.9 \times 10^9/L$ and the spleen volume was reduced to normal. A 67-year-old male PMF patient with massive splenomegaly was treated with ruxolitinib (10 mg, twice every day). The splenomegaly was significantly reduced after 2 months. However, in the next 2 months, he stopped taking ruxolitinib without the permission of doctors. The spleen size became larger again, with 9 cm thick. Hb was 100 g/L, PLT was $89 \times 10^9/L$ and WBC was $42.6 \times 10^9/L$. His routine blood count went back to normal after being retreated with ruxolitinib for four months. The spleen size was decreased to 5.8 cm thick. A 55-year-old woman, with a history of ET for 20 years, discontinuously taking hydroxyurea, was diagnosed as MF-3 (post-ET MF) later. Assays for BCR/ABL, JAK₂V617F, CALR and MPL were negative. After treatment with ruxolitinib (10 mg, twice every day) for 3 weeks, the routine blood count declined sharply. WBC and PLT began to recover until 13 weeks after drug withdrawal. Conclusions: Treatment with JAK₂ inhibitor ruxolitinib in PMF patients with positive JAK₂V617F, MPL (exon10) can alleviate anemia, reduce splenomegaly and improve the quality of life. But we should pay attention to its adverse reaction, especially severe blood cytopenia.

Key words Primary myelofibrosis; JAK₂ mutation; MPL mutation; Essential thrombocythemia; Ruxolitinib; Treatment

骨髓增殖性疾病(myeloproliferative disorders,

MPD)是一类血液系统恶性疾病,也称为骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN),包括真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)、原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)、原发性

^{*}基金项目:国家自然科学基金(No:81570110)

^{*}通信作者:黄丽红, E-mail: nkhlh@126.com

骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)、慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)。PMF 的病理特点是骨髓逐渐被纤维化组织替代,导致骨髓造血衰竭,脾脏(后期肝脏)髓外造血,脾脏逐渐显著肿大,贫血,预后极差。Janus Kinases(JAKs)在调节血细胞生成中起中心作用^[1],MPN 疾病分子层的共同特点是 JAK-STAT 信号失调,其中 JAK₂V617F^[1]是特征性基因突变。90% 以上的 PMF 患者有 JAK₂V617F、钙网蛋白(calreticulin, CALR)或者血小板生成素受体(thrombopoietin receptor, MPL)基因突变^[1],芦可替尼(Ruxolitinib Phosphate Tablets,捷格卫)是一种靶细胞药^[2,3],可以结合到 JAK1 和 JAK₂ 激酶上,抑制 JAK-STAT 信号通路,调整下游的细胞增殖作用,从而改善症状。我们应用捷格卫(瑞士 Novartis Pharma Stein AG 公司)治疗 2 例 PMF 和 1 例 ET 继发骨髓纤维化患者(post-ET MF),现将治疗经验报告如下。

资历资料

例 1 患者男性,32 岁,货车司机。因头晕乏力半年,面色苍白 2 月,于 2017 年 6 月 3 日就诊。无发热、咳嗽、咳痰,无腹痛,无关节痛,刷牙时龈血。当地发现重度贫血,脾肋下 1 cm。体检:重度贫血,巩膜无黄染,浅表淋巴结未触及,心肺未及异常,腹软,肝肋下未及,脾肋下 1 cm,四肢关节未及异常,皮肤无紫癜。查血白细胞 $2.2 \times 10^9/L$, N 31%, L 59.6%, E 0.5%, B 1.3%, Hb 52 g/L, PLT $52 \times 10^9/L$ 。外周血片分类:中幼粒细胞 1%,中性杆状核粒细胞 15%,中性分叶粒细胞 41%,成熟淋巴细胞 40%,单核细胞 3%。成熟红细胞大小不等,部分中心淡染区扩大,易见到泪滴形及异形红细胞、红细胞碎片,计数 100 个白细胞见 7 个晚幼红细胞。淋巴细胞形态无明显异常。血小板散在少见。Hb 电泳:HbA 96.7%, HbA₂ 2.4%, HbF 0.9%,尿常规、肝、肾功能均正常,血清铁蛋白 531 ng/L, β_2 -MG 2.26 mg/L, ANA、RF 均阴性,脾脏彩超 4.9 cm。外周血 JAK₂V617F 基因(exon14)阳性, JAK₂ 基因 exon12、CALR 基因 exon9、MPL 基因 exon10、bcr/abl 融合基因、SF₃B₁ 基因 exon15 均阴性,骨髓活检银染色检测到显著的网状纤维增生;MF-3 级(见图 1A, B)。诊断:原发性骨髓纤维化(MF-3)。给沙利度胺 75 mg/晚 1 次,拜 Asiprin 100mg/晚 1 次, α -干扰素 300 万 U/次,皮下注射,每周 3 次。治疗 4 周后症状无改善,仍明显乏力,查血常规均下降, WBC

$1.48 \times 10^9/L$, N 38.2%, Hb 48 g/L, RBC $1.65 \times 10^{12}/L$, RDW-CV 21.0%, PLT $41 \times 10^9/L$ 。从 7 月 19 日起停止上面用药,改口服捷格卫 5 mg/d, 1 次。1 周后复查血 WBC $2.3 \times 10^9/L$, Hb 62 g/L, RBC $2.05 \times 10^{12}/L$, HCT 20%, PLT $71 \times 10^9/L$, 丙氨酸转氨酶(ALT)67 U/L, 天门冬氨酸转氨酶(AST)32 U/L, 增加捷格卫剂量, 5mg/次, 2 次/d。8 月 17 日, 血 WBC $2.4 \times 10^9/L$, N 51%, L 42%, M 6.5%, Hb 66 g/L, PLT $112 \times 10^9/L$, 捷格卫再增量, 早上 10 mg/次, 晚上 5 mg/次。9 月 22 日血 WBC $2.6 \times 10^9/L$, N 53.7%, L 38.2%, M 6.6%, E 0.8%, B 0.7%, Hb 66 g/L, PLT $138 \times 10^9/L$ 。捷格卫治疗 4 个月, 自觉精神好转, 手足无麻木, 查血 WBC $2.5 \times 10^9/L$, N 50.6%, L 43.8%, M 4%, Hb 71 g/L, RBC $2.2 \times 10^{12}/L$, Hct 22.4%, MCV 101.1 fL, MCH 32.1, MCHC 317.0, PLT $137 \times 10^9/L$, Tbil 19.3 $\mu\text{mol/L}$, DBil 8.5 $\mu\text{mol/L}$, ALT 52 μL , AST 24 μL , 谷氨酰转肽酶(GGT)39 u/L, 总蛋白 68.7 g/L, 白蛋白 48.3 g/L, 球蛋白 20.4。心电图 Q-T 间期 365 ms, 彩超脾脏较治疗前明显缩小, 脾厚 3.7 cm, 左肋下未触及。改捷格卫 10 mg/次, 2 次/d 口服, 治疗 2 个月(共治疗 6 个月), 血 WBC $3.1 \times 10^9/L$, N 61.9%, L 32.2%, M 5%, Hb 100 g/L, RBC $3.24 \times 10^{12}/L$, Hct 31.1%, MCV 96.1 fL, RDW-CV 16.3, PLT $187 \times 10^9/L$, 见表 1, 血片见一个晚幼红细胞。复查血 JAK₂V617F 基因(+)。心电图 QT 398ms, 彩超脾厚 3.2 cm, 门静脉 1.0 cm, 脂肪肝。从第 7 个月起, 捷格卫剂量 15 mg/次, 2 次/d。第 10 个月随访: WBC $4.9 \times 10^9/L$, N 67.7%, L 26.6%, M 4.6%, Hb 109 g/L, RBC $3.48 \times 10^{12}/L$, PLT $186 \times 10^9/L$ 。复查骨髓象: 增生重度减低, 但骨髓活检增生明显 ~ 极度活跃(80%), 未见明显骨硬化及新生骨形成。网状纤维银染色仍为 MF-3, 见图 1c。彩超脾脏厚度 3.0 cm。目前持续捷格卫 15 mg/次, 2 次/d, Hb 119 g/L 无明显不良反应。

例 2 患者男性, 67 岁。因左侧腹部进行性胀痛 2 年余, 加重 1 个月, 于 2018 年 1 月就诊。患者 2016 年 12 月因左侧上腹部不适, 在当地就诊发现脾脏肿大, 血常规 WBC $23 \times 10^9/L$, N 70%, L 21%, M 7%, E 2%, Hb 124 g/L, PLT $295 \times 10^9/L$, 外周血片见中幼粒细胞 1 个, 晚幼粒细胞 5 个, 分类 100 个白细胞, 见中幼红及晚幼红细胞各 1 个, 易见泪滴形红细胞。骨髓活检, 增生明显活跃(容量 80%), 脂肪组织少见。粒系增生明显活跃, 红系增生, 巨核细

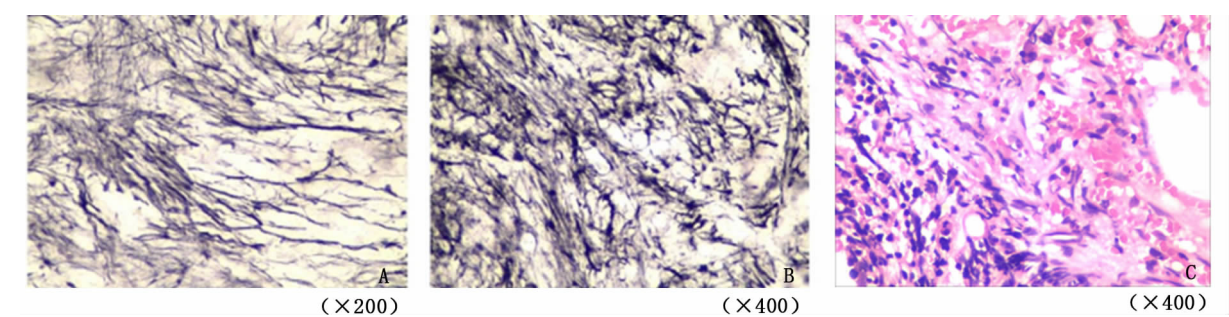


图1 例1 PMF 患者骨髓活检嗜银纤维染色(图 A、B:治疗前,GomOri 银浸染色,图 C:治疗 10 个月,HE 染色)

表1 例1PMF 患者捷恪卫治疗前、后血象变化

	服药前	服药后					
		1 周	1 个月	2 个月	4 个月	6 个月	10 个月
捷恪卫(mg/次)		5	5	7.5	10	15	15
(次/d)		1	2	2	2	2	2
WBC (×10 ⁹ /L)	1.48	2.3	2.4	2.6	2.5	3.1	4.9
N(%)	38.2	45.0	51.0	53.7	50.6	61.9	67.7
Hb(g/L)	48	62	66	66	71	100	109
PLT(×10 ⁹ /L)	41	71	112	138	137	187	186

胞增生(>10 枚/LPF),纤维组织增生,考虑 MPN,建议检测 JAK₂ 等相关基因,但患者仅接受了羟基脲治疗。2017 年 8 月,在我院检查外周血细胞基因突变:MPL 基因(exon10)阳性,bcr/abL、JAK₂ V617F、CALR 基因均阴性。建议停羟基脲,改捷恪卫口服治疗,10 mg/次,2 次/d。治疗前脾厚8.1 cm,治疗 2 个月后脾脏缩小至 6.3 cm,症状改善,但患者未坚持治疗,中途自行停药 2 个月。近 1 个月左侧腹胀加重,乏力,双下肢轻度浮肿。起病以来,无发热,无胸痛、心悸、咳嗽,无关节肿痛,无衄血,食欲稍低,大小便正常。有血吸虫病史。体格检查:较消瘦,巩膜、皮肤无黄疸,浅表淋巴结未及肿大,心肺无明显异常,腹部较膨隆,肝右肋下 3 cm,巨脾,下缘平脐前上棘。下肢轻度浮肿。实验室检查血 WBC 42.6×10⁹/L,N 61.8%,L 19.4%,M 7.4%,E 7.1%,B 4.3%,Hb 100 g/L,RBC 3.8×10¹²/L,PLT 89×10⁹/L。彩超:肝脏切面形态饱满,肝实质回声增强,分布均匀,门静脉内径 1.5 cm。脾脏切面体积增大,厚 9.3 cm,下缘平脐前上棘,脾静脉内径1.1 cm。建议重新口服捷恪卫。1 月 28 日起,5 mg/次,2 次/d,嘱多饮水,防肿瘤溶解综合征。1 个月后,WBC 9.6×10⁹/L,Hb 98g/L,PLT 49×10⁹/L。2 个月 后,WBC 6.6×10⁹/L,Hb 102 g/L,PLT 91×10⁹/L,脾脏厚度 8.0 cm。改捷恪卫 10 mg/次,2 次/d,第 4 个月脾脏厚度缩小至 5.8 cm,下肢浮肿消退,WBC,PLT 计数正常,Hb 115 g/L。4 个月后捷恪卫 15 mg/次,2 次/d,无明显

不良反应,在随访中。

例 3 患者女性,55 岁,1997 年 8 月因头晕,查血 WBC 8.3×10⁹/L,N 70%,Hb 154 g/L,PLT 1107×10⁹/L,诊断原发性血小板增多症(ET),口服羟基脲治疗,PLT 常在(430~560)×10⁹/L,后自行停药。2015 年 4 月因头晕乏力加重,查血 WBC 10.4×10⁹/L,N 73%,Hb 85 g/L,PLT 2061×10⁹/L,重新口服羟基脲 0.5 g/次,2 次/d,半年后又自行停药。近 3 个月来,乏力加重,皮肤易青紫,双下肢浮肿,2018 年 3 月 2 日查血 WBC 1.7×10⁹/L,Hb 51 g/L,Hct 16.1%,MCV 94.7 fL,PLT 14×10⁹/L。血涂片晚幼粒细胞 10%,杆状核粒细胞 12%,分叶核粒细胞 52%,淋巴细胞 26%。骨髓象增生重度减低,粒细胞偶见,红系细胞未见,淋巴细胞偶见,未找到巨核细胞。骨髓活检:骨髓增生极度活跃(100%),纤维组织弥漫性增生,见图 2。粒红比大致正常,粒系以中、晚幼阶段细胞为主,红系以中、晚幼红细胞为主。易找到巨核细胞,部分胞体小。淋巴细胞散在分布。诊断意见:MF-3 级。检测血细胞 bcr/abl、JAK₂ V617F(exon12、exon14)、CALR(exon9)、MPL(exon10)基因均阴性。彩超脾厚5.3 cm,门静脉1.0 cm。诊断原发性血小板增多症后继发骨髓纤维化(post ET MF),MF-3 级。3 月 7 日起给口服捷恪卫10 mg/次,2 次/d,开始 2 周,WBC、Hb 似有所上升,但从第 3 周起,血象急剧下降,见表 2。直到停药后第 13 周白细胞、血小板计数显示回升,但仍重度贫血。

表 2 例 3 post-ET MF 患者捷格卫治疗前、后血象变化

	服药前	服药期			注*	停用捷格卫后				
		1 周	2 周	3 周		1 周	6 周	8 周	10 周	13 周
WBC(×10 ⁹ /L)	1.7	3.81	4.4	1.9		0.9	1.14	2.17	1.1	2.9
N(%)	37	73	69	45		12	25	19	20	66.2
Hb(g/L)	51	66	73	57		38	46	49	56	34
PLT(×10 ⁹ /L)	14	26	41	21		10	21	22	21	39

注:停药后~6 周为住院支持治疗,包括皮下注射 G-CSF、EPO、IL-11,输血小板、红细胞悬液多次

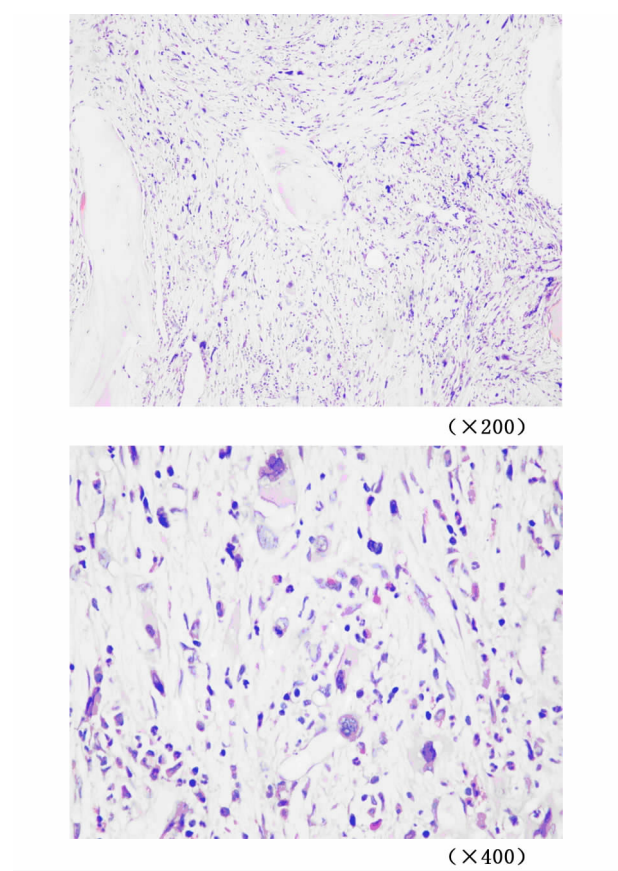


图 2 例 3 post-ET MF 患者捷格卫治疗前骨髓活检

讨 论

诊断 例 1 患者头晕乏力半年,慢性、进行性严重贫血,脾脏肿大,全血细胞减少,血片见幼粒、幼红细胞,骨髓活检嗜银染色见明显网状纤维增生达 MF-3, JAK₂ V617F 基因阳性,符合 PMF 的诊断标准。例 2 患者,巨脾,白细胞计数增多,血片见幼粒-幼红细胞,易见泪滴形红细胞,骨髓活检纤维组织增生, MF-2 级,结合 MPL 基因突变阳性,捷格卫治疗后脾脏显著缩小,诊断 PMF 成立。例 3, 患者 20 年前 PLT 1107 ×10⁹/L, 3 年前 PLT 2061 ×10⁹/L, 现血象三少,但脾肿大,骨髓活检增生极度活跃,纤维组织弥漫性增生, MF-3 级,诊断 post-ET MF 成立。

治疗体会 例 1 考虑患者有 JAK₂ V617F 基因

突变,说服患者试用磷酸芦可替尼,但是,患者 PLT 41 ×10⁹/L, 低于 50 ×10⁹/L, 口服捷格卫有引起 PLT 进一步下降致出血的危险。故我们试用捷格卫 5 mg/d, 1 次, 1 周后查血常规 WBC 上升, PLT 上升为 71 ×10⁹/L, 患者也增加了信心。改捷格卫 5 mg/次, 2 次/d。1 个月后, 血象进一步改善, PLT 112 ×10⁹/L, Hb 也开始上升。第 4 个月时, 捷格卫剂量增加至 10 mg/次, 2 次/d。血象继续改善, 治疗第 6 个月时血象基本正常, 彩超脾脏厚度缩小至 3.0 cm。例 2 虽是 MPL 基因突变, 但捷格卫有效, 脾脏明显缩小, 但治疗有效后停药 2 个月后脾肿大更明显, 再次用捷格卫治疗, 临床症状、体征迅速缓解, 改善了生活质量。

例 3 患者用捷格卫治疗目前是有争议的, 有报导 PV 继发的 MF (post-PVMF) 并血小板减少, 有 JAK₂ Exon12 突变患者, 捷格卫治疗后骨髓纤维增生、红细胞增生、血小板减少获快速缓解^[4]。但本例 3, JAK₂、MPL、CALR 等相关基因均阴性, 而没有捷格卫治疗的靶点可能是治疗失败的原因。Vainchenker 等^[1]认为捷格卫也可治疗 JAK₂ V617F 阴性的 MPN, 但他强调, 捷格卫也可致极度血细胞减少, 甚至再生障碍性贫血。捷格卫治疗 MF 原则上不能用于 PLT < 50 ×10⁹/L 的患者, 本例 3 患者治疗前, PLT 仅 14 ×10⁹/L 原则上不是好的选择, 加之起始剂量大了。这也是捷格卫治疗该例失败的原因。

应用捷格卫注意不良反应 捷格卫治疗中, 应注意免疫抑制相关的副作用: 病毒感染的激活, 特别是带状疱疹, HIV、乙型病毒性肝炎, 以及细菌性感染(肺炎, 泌尿道感染), 结核病复发或播散^[5]。新隐球菌肺炎、肺孢子虫病。长期监测是非常重要的, 因为捷格卫减弱 NK 细胞功能, 还可致发生实体肿瘤和淋巴瘤的潜在危险^[6]。因此, 使用捷格卫之前和治疗过程中评估患者病情程度及免疫状况是很重要的^[7]。如检测病毒性肝炎 (HBV-DNA) 并治疗,

(下转第 395 页)

- patients with severe sepsis and septic shock[J]. Plos One,2017,12(5):e0178387.
- 4 刘畅,姚玉宇,马根山,等.人血浆组织激肽释放酶结合蛋白与冠状动脉病变程度相关性研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2016(10):1208-1212.
 - 5 Jiang X,Li H,Qiao H,et al. Combining kallistatin gene therapy and meloxicam to treat hepatocellular carcinoma in mice[J]. Cancer Sci, 2009,100(11):2226-2233.
 - 6 Draikiwicz S. Kallistatin - the score beats the marker[J]. Crit Care, 2013,17(2):429-435.
 - 7 高戈,冯喆,常志刚,等.2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J].中华危重病急救医学,2013,25(8):501-505.
 - 8 Chao J,Schmaier A,Chen LM,et al. Kallistatin a novel human tissue kallikrein inhibitor: levels in body fluids,blood cells,and tissues in health and disease[J]. J Lab Clin Med,1996,127(6):612-620.
 - 9 Cheng Z,Lv Y,Pang S,et al. Kallistatin a new and reliable biomarker for the diagnosis of liver cirrhosis[J]. Acta Pharm Sin B,2015,5(3):194-200.
 - 10 Huang X,Wang X,Xie X,et al. Kallistatin protects against bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting angiogenesis and inflammation. [J]. Am J Transl Res,2017,9(3):999-1011.
 - 11 Lin W C,Lu S L,Lin C F,et al. Plasma kallistatin levels in patients with severe community-acquired pneumonia[J]. Crit Care,2013,17(1):27-33.
 - 12 胡甜甜,赵光举,洪广亮,等. 心肌钙蛋白 I 独立预测严重脓毒症及脓毒性休克患者死亡率的价值研究[J]. 中国急救医学,2016,36(4):294-298.
 - 13 Garciasimon M,Morales JM,Modestoalapont V, et al. Prognosis biomarkers of severe sepsis and septic shock by 1H NMR urine metabolomics in the intensive care unit [J]. Plos One, 2015, 10 (11): e0140993.
 - 14 Jo YH,Kim K,Lee JH,et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock[J]. Am J Emerg Med, 2013,31(3):545-548.
 - 15 Chao J,Bledsoe G,Chao L. Protective role of kallistatin in vascular and organ injury[J]. Hypertension,2016,68(3):533-541.
 - 16 Li J,Krishna SM,Golledge J. The potential role of kallistatin in the development of abdominal aortic aneurysm[J]. Int J Mol Sci,2016,17(8):1312-1320.
 - 17 Wang T,Shi F,Wang J,et al. Kallistatin suppresses cell proliferation, invasion, and promotes apoptosis in cervical cancer through blocking NF- κ B signaling[J]. Oncol Res,2017,25(5):809-817.
 - 18 Huang KF,Huang XP,Xiao GQ,et al. Kallistatin,a novel anti-angiogenesis agent,inhibits angiogenesis via inhibition of the NF- κ B signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother,2014,68(4):455-461.

(2017-06-20 收稿 2017-11-22 修回)

(上接第 381 页)

对低危的 MF、PV、ET,伴有活动性结核病患者,不一定要用捷格卫治疗。

捷格卫药物不良反应除了瘙痒、皮疹外,主要为血液学方面的:血小板减少(占 69.8%),在高危 MF 患者 PLT 可能严重减少;贫血(占 82.4%),常呈中度贫血,与服用时间有关;中性粒细胞减少(占 16.6%),与剂量相关。约 21.4% 患者因不良事件而停药。此外,Koshiishi^[8] 报 to post-PV MF 伴巨脾患者,捷格卫治疗引起肿瘤溶解综合征的危险,特别是伴巨脾患者。我们体会,捷格卫治疗 MPN 患者,应密切监测其不良反应。开始服用时,剂量要小,且要勤于观察。

参考文献

- 1 William Vainchenker,Emilie Leroy,Laure Gilles,et al. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders [J]. F1000 Research,2018 (F1000 Faculty Rev),82:1-19.
- 2 Hans Michael Kvasnicka,jurgen Thiele,Carlos E, et al. Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis[J]. J Hematol Oncol,2018,11(42):1-10.
- 3 Harrison C,Kiladjian JJ,Al-Ali HK,et al. JAKinhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis[J]. N Eng J Med,2012,366(9):787-798.
- 4 Ikeda K,Ueda K,Sano T,et al. The amelioration of myelofibrosis with thrombocytopenia by a JAK1/2 inhibitor,ruxolitinib,in a post-polycythemia vera myelofibrosis patient with a JAK2 Exon 12 Mutation[J]. Inter Med,2017,56(13):1705-1710.
- 5 Yasuhiro T,Junichi K,Mariko T,et al. Fatal disseminated tuberculosis during treatment with ruxolitinib plus prednisolone in a patient with primary myelofibrosis: A case report and review of the literature[J]. Intern Med Advance Publication, DOI: 10. 2169/internalmedicine. 9165-17
- 6 Schönberg K,Rudolph J,Vonnahme M,et al. JAK inhibition impairs NK cell function in myeloproliferative neoplasia [J]. Cancer Res, 2015,75(11):2187-2199.
- 7 Polvere Ili N,Breccia M,Benevolog G,et al. Risk factors for infections in myelofibrosis: role of disease status and treatment[J]. A multicenter study of 507 patients. Am J Hematol,2017,92:37-41.
- 8 Koshiishi M,Sueki Y,Kawashima I,et al. Tumor lysis syndrome after the administration of ruxolitinib in a patient with post-polycythemia vera myelofibrosis[J]. Intern Med,2017,56(17):2335-2338.

(2018-01-13 收稿 2018-06-10 修回)