

国产甲磺酸伊马替尼片治疗慢性粒细胞白血病的临床观察

祝文娟*,尹大伟,李 璐,江 娟(池州市人民医院血液科,安徽池州 247100)

中图分类号 R733.72 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0671-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.31

摘要 目的:观察国产甲磺酸伊马替尼片治疗慢性粒细胞白血病(CML)患者的疗效及安全性。方法:选取CML患者16例,其中初诊CML即给予甲磺酸IM治疗者7例,诊断CML超过12个月后再给予甲磺酸IM治疗者9例,所有患者均长期口服甲磺酸伊马替尼片400 mg, qd。治疗后3个月通过检测所有患者血常规、骨髓细胞学、费城染色体(Ph染色体)评估疗效,并观察外周血Bcr-Abl/Abl融合基因突变及不良反应发生情况。结果:治疗后,16例患者均达到完全血液学缓解(CHR);12例患者获得部分细胞遗传学缓解(PCyR),2例患者获得完全细胞遗传学缓解(CCyR),2例患者无细胞遗传学缓解;15例患者Bcr-Abl/Abl转录水平<10%,仅1例>10%。16例患者均未出现难以耐受的不良反应。结论:国产甲磺酸伊马替尼片早期疗效确切,安全性高。

关键词 国产;伊马替尼;慢性粒细胞白血病;疗效;安全性

Clinical Observation of Domestic Imatinib Mesylate Tablet in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia
ZHU Wenjuan, YIN Dawei, LI Ju, JIANG Juan (Dept. of Hematology, Chizhou Municipal People's Hospital, Anhui Chizhou 247100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of domestic Imatinib mesylate tablet in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). METHODS: 16 CML patients were selected, including 7 newly diagnosed CML patients and 9 patients diagnosed as CML more than 12 months. Imatinib mesylate tablet 400 mg, qd were used in all patients. Blood routine, bone marrow cytology, ph chromosome Evaluate efficacy, and observed peripheral blood fusion gene, Bcr-Abl/Abl gene mutation and ADR were all detected. RESULTS: After treatment, 16 patients achieved complete hematologic remission (CHR); 12 cases were partial cytogenetic response (MCyR), of which 2 cases achieved complete cytogenetic response (CCyR), 2 cases were cytogenetic remission. 15 patients' Bcr-Abl/Abl transcript levels were less than 10%, and only one case was more than 10%. No ADR difficult to tolerate was found in 16 patients. CONCLUSIONS: Domestic Imatinib mesylate tablet shows definite early therapeutic efficacy and high safety.

KEYWORDS Domestic; Imatinib; Chronic myeloid leukemia; Therapeutic efficacy; Safety

慢性粒细胞白血病(CML)是一种影响血液及骨髓的恶性肿瘤,其特点是产生大量不成熟的白细胞,这些白细胞在骨髓内聚集,抑制骨髓的正常造血,并且能够通过血液在全身扩散,导致患者出现贫血、容易出血、感染及器官浸润等。2001年5月,酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(IM)正式上市,疗效良好,被美国国立综合癌症网络(NCCN)治疗指南推荐为CML治疗首选药物;2013年9月,国产伊马替尼成功上市。本研究采用国产甲磺酸IM治疗CML患者16例,观察其早期疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2008年5月—2014年5月在我院确诊的CML患者16例。其中男性7例,女性9例;年龄38~68岁,中位年龄51.4岁;Sokal评分高危2例,中危13例,低危1例;Hasford评分高危4例,中危12例,低危0例;初诊CML即给予甲磺酸IM治疗者7例,诊断CML给予羟基脲(Hu)或Hu+干扰素(INF)治疗超过12个月后再给予甲磺酸IM治疗者9例。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:符合世界卫生组织(WHO)的CML诊断标准者^[1]。排除标准:(1)疑似CML者;(2)心脏疾病、肾病等并发

*副主任医师。研究方向:白血病。电话:0566-2816075。E-mail:wenjuan20000823@126.com

症者。

1.3 治疗方法

所有患者均长期口服甲磺酸IM(江苏豪森药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20133200,规格:0.1 g/片)400 mg, qd。当患者中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9 L^{-1}$ 或血小板 $<50 \times 10^9 L^{-1}$ 时停药,在中性粒细胞 $>1.5 \times 10^9 L^{-1}$ 和血小板 $>75 \times 10^9 L^{-1}$ 时恢复原剂量用药。

1.4 观察指标

治疗后3个月通过检测所有患者血常规、骨髓细胞学、费城染色体(Ph染色体)进行疗效评估,并观察治疗期间外周血Bcr-Abl/Abl融合基因突变及不良反应发生情况。Sokal评分 <0.8 分为低危,0.8~1.2分为中危, >1.2 分为高危;Hasford评分 <780 分为低危,781~1480分为中危, >1480 分为高危。疗效判定标准^[2]——完全血液学缓解(CHR):外周血细胞计数完全恢复正常,白细胞计数 $<10 \times 10^9 L^{-1}$,血小板计数 $<450 \times 10^9 L^{-1}$ 。完全细胞遗传学缓解(CCyR):Ph染色体出现率为0;部分细胞遗传学缓解(PCyR):Ph染色体出现率为1%~35%;次要细胞遗传学缓解(MCyR):Ph染色体出现率为36%~65%;微小细胞遗传学缓解(miniCyR):Ph染色体出现率为66%~95%;无细胞遗传学缓解:Ph染色体出现率 $\geq 95\%$ 。Bcr-Abl/Abl转录水平 $<10\%$ 为治疗失败。

1.5 统计学方法

采用Excel 2003对数据进行统计学分析。

2 结果

2.1 16例患者治疗情况及疗效

治疗3个月后,16例患者均达到CHR;2例患者获得CCyR,12例患者获得PCyR,2例患者无细胞遗传学缓解;15例患者Bcr-Abl/Abl转录水平<10%,仅1例患者Bcr-Abl/Abl转录水平>10%,拒绝继续治疗自行停药后失访。患者1治疗后6个月Ph染色体出现率为0,Bcr-Abl/Abl转录水平为0.0386%,治疗后12个月Ph染色体出现率为0,Bcr-Abl/Abl转录水平为0。患者8治疗后6个月Ph染色体出现率为100%,Bcr-Abl/Abl转录水平为41.8605%。其余14例患者疗程均未达6个月。患者9初诊时曾予IM间断治疗18个月,未行相关病情评估,后因经济原因自行停药。16例CML患者治疗情况及3个月后疗效比较见表1。

表1 16例CML患者治疗情况及3个月后疗效比较

Tab 1 Comparison of therapy and 3 months therapeutic efficacy among 16 CML patients

患者	年龄,岁	性别	治疗情况		治疗前评分,分		疗效评估	
			初诊到使用IM时间,月	采用IM前的治疗方案	Sokal	Hasford	Ph染色体出现率,%	Bcr-Abl/Abl,%
1	56	女	≤1	Hu	0.77	1 149.9	0	0.292 0
2	60	女	≤1	Hu	1.18	1 722.0	0	1.623 0
3	38	男	≤1	Hu	0.95	1 123.0	15	5.232 6
4	42	女	≤1	Hu	0.96	1 216.7	10	4.243 2
5	39	男	≤1	Hu	1.06	1 276.8	10	3.872 5
6	52	男	≤1	Hu	1.13	1 478.6	15	6.356 4
7	50	男	2	Hu	1.16	1 682.8	5	2.236 4
8	50	女	58	Hu+干扰素12月	1.31	2 407.0	100	9.567 4
9	44	男	35	Hu+IM18月	0.87	978.3	5	0.477 5
10	61	女	67	Hu+干扰素12月	1.04	1 371.4	15	8.562 8
11	56	女	39	Hu+干扰素18月	0.92	1 056.0	10	4.869 6
12	52	男	26	Hu+干扰素6月	1.02	1 326.4	20	8.643 0
13	60	女	31	Hu+干扰素2月余	1.27	1 932.6	95	16.322 7
14	68	女	38	Hu+干扰素12月	0.86	1 012.5	10	3.728 4
15	43	男	17	Hu+干扰素17月	0.90	1 138.7	5	1.457 6
16	52	女	26	Hu+干扰素12月	1.15	1 472.3	15	6.566 2

2.2 不良反应

16例患者中5例出现血细胞减少,2例出现皮疹,4例出现浮肿。4例浮肿患者中1例证实合并甲状腺功能减退症,予左甲状腺素钠片治疗后好转;其余患者给予短期停药及对症处理,均可恢复并继续IM治疗。

3 讨论

CML是一种以携带Ph染色体、异常造血细胞克隆增殖为特点的恶性骨髓增殖性疾病,Bcr-Abl/Abl融合基因是其发病的分子基础。21世纪初,酪氨酸激酶抑制剂IM正式上市,成为CML治疗史上一个重大的里程碑。原研IM能高度特异性靶向性抑制Bcr-Abl/Abl融合基因,展现了良好疗效。据Deininger M等报道,IM治疗初诊的CML患者,无进展生存率可达92%,随访8年CML相关死亡率仅7%,且耐受性良好^[3-4]。我国相关学者也得到相似的结论,IM治疗CML患者随访24~49个月,获得CHR 100%,MCyR 86%~90%,CCyR 76~82.1%^[5-6]。亦有学者提出,IM为基础,联合其他治疗方法(如造血干细胞移植或INF)能进一步提高疗效^[7-8]。但IM因价格昂贵,限制了一部分CML患者的临床使用。2013年9月,国产甲磺酸IM问世,显示了不逊于原研产品的早期疗效。本研究中,16例患者治疗3个月CHR达到100%,12例患者获得PCyR,达75.0%,2例患者获得CCyR,为12.5%,15例患者3个月Bcr-Abl/Abl转录水

平<10%。有研究显示,从诊断CML后,宜尽快开始IM治疗,自诊断到使用IM的时间<12个月的患者疗效优于>12个月使用患者的疗效^[9-10]。本研究结果也显示,2例CCyR患者均为初诊CML 1个月之内即使用甲磺酸IM治疗;9例诊断CML后>12个月使用IM的患者中,7例患者达到PCyR,1例患者Ph染色体出现率始终为100%。且6个月后Bcr-Abl/Abl转录水平上升到41.8605%,建议更换二代酪氨酸激酶抑制剂治疗,1例患者3个月后Ph染色体出现率为95%,Bcr-Abl/Abl转录水平均>10%,拒绝继续治疗自行停药后失访。

CML的预后与初诊时患者疾病分期、年龄、脾脏大小、外周血原始细胞、嗜酸/嗜碱性粒细胞比例相关^[11]。有研究表明,Sokal评分及Hasford评分能较好地体现CML的预后及对IM的治疗反应,且Hasford评分在临床有更优的预后指导意义^[12-13]。本研究中2例无细胞遗传学缓解患者Sokal评分及Hasford评分均为高危,且为诊断超过2年后采用IM治疗,具有多种预后不良因素。

据报道,IM在应用过程中,白细胞、血小板减少发生率分别为17.9%~18.0%、21.4%~28.0%,非血液学毒性常见不良反应的依次为颜面、双下肢水肿,肝功能损害,胃肠道反应及皮疹^[5,14-15]。本研究16例患者中,5例出现血细胞减少,2例出现皮疹,4例出现浮肿患者中1例证实合并甲状腺功能减退症。

综上所述,国产甲磺酸IM在CML患者中早期疗效确切,耐受性好。但是本组病例数尚十分有限,而且由于国产甲磺酸IM上市时间较短,缺乏后期的疗效数据,有待临床进一步观察。

参考文献

- [1] 张之南.血液病诊断及疗效标准[M].2版.北京:科学出版社,1998:214.
- [2] 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):464.
- [3] Deininger M, O'Brien SG, Guioh F, et al. International Randomized Study of InterferonVs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib.[J]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2009,114(11):1 126.
- [4] 钟健生,孟凡义,徐丹,等.伊马替尼治疗慢性期慢性粒细胞白血病的随访观察[J].实用医学杂志,2012,28(5):811.
- [5] 庄琳,赵腾,史雪,等.伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病患者的临床疗效及疗效影响因素分析[J].山东医药,2012,52(45):55.
- [6] 周敏,沙信山,仇惠英,等.伊马替尼与异基因造血干细胞移植治疗慢性髓性白血病回顾性分析[J].中华血液学杂志,2014,35(2):126.
- [7] 刘洋,包尔宁,钟文雯,等.干扰素联合伊马替尼治疗慢性髓系白血病疗效及安全性分析[J].中国实验血液学杂志,2014,22(2):304.
- [8] 李梦琪,张鸣,廖爱军,等.伊马替尼联合干扰素治疗慢性髓性白血病慢性期疗效的Meta分析[J].中华血液学杂志,2013,34(8):685.
- [9] Cortes J, Cardama A, Jones D, et al. Immune modulation of minimal residual disease in early chronic phase

慷舒灵凝胶在治疗Ⅱ度烧伤创面和防治感染中的作用

蔡海军*, 孙 韬(温岭市第一人民医院烧伤科, 浙江 温岭 317500)

中图分类号 R644;O648.17 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0673-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.32

摘要 目的:探讨慷舒灵凝胶在治疗Ⅱ度烧伤创面和防治感染中的作用。方法:60例Ⅱ度烧伤确诊患者按随机数字表法分为观察组和对照组,各30例。在常规治疗(清洁、消毒、清除坏死组织、使用抗生素等)基础上,观察组患者采用慷舒灵凝胶治疗,对照组患者采用磺胺嘧啶治疗。观察两组患者的平均愈合率及愈合时间、敷料渗液情况及创伤周围炎症反应、创面换药次数及内层纱布更换次数、创面感染率等情况,并对两组患者进行满意度调查。结果:治疗后第14、18天,观察组患者的创面平均愈合率明显高于对照组;创面愈合时间明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后2周内,观察组患者的敷料渗湿纱布层数明显少于对照组,且创伤周围发生炎症反应的病例数明显少于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗过程中,观察组患者的创面换药次数及内层纱布更换次数明显少于对照组,创面感染率明显低于对照组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者对治疗效果的满意度高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:慷舒灵凝胶治疗Ⅱ度烧伤创面患者,可以有效防治创面的感染,降低创面感染率,减少创面换药次数,缩短创面愈合时间,提高创面愈合率,因而患者满意度高。

关键词 Ⅱ度烧伤;慷舒灵凝胶;创面;感染

Effects of Kangshuling Gel on Wound Treatment and Infection Prevention in II Degree Burns

CAI Haijun, SUN Tao (Dept. of Burn, Wenling First People's Hospital, Zhejiang Wenling 317500, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss the effects of Kangshuling gel on wound treatment and infection prevention in II degree burns. METHODS: 60 patients with II degree burns were randomized into observation group and control group, with 30 cases in each group. Based on routine treatment (cleaning, disinfection, necrotic tissue removal, antibiotics use), observation group was given Kangshuling gel, and control group was treated with sulfadiazine. The average healing rate, healing time, surgical dressing exudate, inflammatory reaction around wound, the times of dressing change and inner layer gauze change, and wound infection rate were observed in 2 groups, and satisfaction survey was conducted in 2 groups. RESULTS: On 14th and 18th day after treatment, average rate of wound healing in observation group was significantly higher than in control group; the time of wound healing was significantly shorter than control group, with statistical significance ($P<0.05$). Within 2 weeks after treatment, the number of gauze layer wetted by surgical dressing in observation group was significantly less than in control group, and case number of inflammatory reaction around wound was significantly less than control, with statistical significance ($P<0.05$). The times of dressing change and inner layer gauze change in observation group was significantly less than in control group, and the rate of wound infection was significantly less than control group, with statistical significance ($P<0.05$); the satisfaction of observation group was better than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Kangshuling gel in the treatment of II degree burns can effectively prevent and treat wound infection, reduce the rate of wound infection and the times of dressing change, shorten the time of wound healing and improve the rate of wound healing so, high satisfaction degree is obtained.

KEYWORDS II degree burns; Kangshuling gel; Wound; Infection

- chronic myelogenous leukemia: a randomized trial of frontline high-dose imatinib mesylate with or without pegylated interferon alpha-2b and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor[J]. *Cancer*, 2011, 117(3):572.
- [10] Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, et al. Deletions of the derivative chromosome 9 do not influence the response and the outcome of chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with imatinib mesylate: GIMEMA CML working party analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16):2 748.
- [11] 周敏,仇惠英,何广胜,等.伊马替尼治疗慢性髓性白血病过程中发生耐药的多因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(5):395.
- [12] 王一,方美云.伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病的远期疗效观察[J]. *实用癌症杂志*, 2013, 27(2):181.
- [13] 王玲玲.伊马替尼间断给药治疗方案对老年慢性粒细胞白血病的疗效及预后[J]. *国际输血与血液学杂志*, 2014, 37(4):385.
- [14] 周励,王建祥,黄晓军,等.达沙替尼与伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病的疗效及安全性初步比较[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(2):93.
- [15] 李丹露,李希娜,杨丽杰,等.甲磺酸伊马替尼治疗慢性髓性粒细胞白血病的不良反应和防治措施[J]. *中国药物警戒*, 2013, 10(8):486.

* 副主任医师。研究方向:烧伤感染。电话:0576-86206010。
E-mail:chjwlyy@126.com

(收稿日期:2015-09-14 修回日期:2015-11-23)
(编辑:黄 欢)