

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.01.0129

• 病例报告 •

## 达沙替尼治疗伊马替尼引起肝功能异常的慢性粒细胞白血病 1 例报告

田锋奇, 郜娜, 李磊, 赵秀莉\*

郑州大学附属肿瘤医院, 河南省肿瘤医院药学部, 郑州 450008

[关键词] 达沙替尼; 慢性粒细胞白血病; 酪氨酸激酶抑制剂

[中图分类号] R 733.722 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2016)01-0129-02

### Dasatinib tablets in treating chronic myelocytic leukemia patient with imatinib-induced hepatic dysfunction: a case report

TIAN Feng-qi, GAO Na, LI Lei, ZHAO Xiu-li\*

Department of Pharmacy, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Cancer Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450008, Henan, China

[Key words] dasatinib; chronic myelocytic leukemia; tyrosine kinase inhibitor

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(1):129-130]

**1 病例资料** 患者,女,60岁,2013年2月诊断为慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML),间断应用羟基脲治疗。2014年4月20日,因“乏力、纳差、腹胀”入院治疗,入院时查血常规,白细胞(WBC)计数  $121 \times 10^9/L$ ,血红蛋白(Hb)浓度  $10^3 g/L$ ,血小板(PLT)计数  $708 \times 10^9/L$ 。外周血:中幼粒细胞比例 0.05,晚幼粒细胞比例 0.12,嗜酸粒细胞比例 0.06,嗜碱粒细胞比例 0.05。骨髓象:有核细胞增生极度活跃,粒系极度增生,原始粒细胞比例 0.002 8,红系受抑,巨核细胞 56 个。染色体分析报告结果:46,t(9;22)。BCR-ABL(FISH)阳性率 86%。既往无高血压、冠心病及慢性阻塞性肺疾病(COPD)病史,初诊为 CML 慢性期。

患者于 2014 年 4 月 27 日开始服用伊马替尼片(格列卫,诺华制药)400 mg/d,同时服用双环醇片保肝治疗。伊马替尼片治疗 3 个月时,血液学完全缓解,效果尚佳,费城染色体(Philadelphia chromosome, Ph)50%,BCR-ABL 融合基因 7.9%。2014 年 8 月 20 日出现乏力、纳差、腹胀、黄疸,查体皮肤黏膜黄染,心肺听诊无异常,肝脾肋缘下未触及,肝脏生化检查结果明显异常,其中丙氨酸转氨酶(ALT)1 120 U/L、天冬氨酸转氨酶(AST)484 U/L、碱性磷酸酶(ALP)981 U/L、总胆红素(TBIL)36.0  $\mu\text{mol/L}$ 、乳酸脱氢酶

(LDH)188 U/L,乙型肝炎病毒 DNA 及丙肝病毒 RNA 定量检测阴性,排除肝炎。停用伊马替尼片,给予保肝降酶退黄对症处理,停药两周后,肝脏生化检查大致正常,继续服用伊马替尼片 400 mg/d。1 个月后肝脏生化检查结果明显异常,其中 ALT 187 U/L、AST 121 U/L、ALP 158 U/L、TBIL 21.2  $\mu\text{mol/L}$ 、LDH 207 U/L。继续停用伊马替尼片 7 d,2014 年 10 月 21 日改用尼洛替尼胶囊(达希纳,诺华制药)400 mg/bid,15 d 后肝脏生化检查示各指标异常,未停药,使用尼洛替尼胶囊 30 d 后肝脏生化检查结果仍异常,其中 ALT 192 U/L、AST 65 U/L、ALP 181 U/L、TBIL 17.8  $\mu\text{mol/L}$ 、LDH 164 U/L。停用尼洛替尼胶囊,给予保肝降酶退黄对症处理,停药两周后,肝脏生化检查大致正常,2014 年 12 月 11 日改用达沙替尼片(施达赛,百时美施贵宝)100 mg/d,效果尚佳,20 d 后患者饮食正常,无主诉其他不适,肝脏生化检查示肝功能正常,无黄疸,其中 ALT 85 U/L、AST 61 U/L、ALP 176 U/L、TBIL 16.5  $\mu\text{mol/L}$ 、LDH 189 U/L,2015 年 3 月 20 日肝脏生化检查显示肝功能基本正常,无黄疸,之后每 2 个月肝脏生化检查示无明显异常。

**2 讨论** CML 是一种造血干细胞克隆性骨髓增殖性肿瘤<sup>[1]</sup>,其特征为 9 号染色体和 22 号染色体易位形成 Ph,从而导致产生 BCR-ABL 融合基因。该融合基

[收稿日期] 2015-06-23 [接受日期] 2015-08-31

[作者简介] 田锋奇,硕士,主管药师。E-mail: 28669500@qq.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0371-65587175, E-mail: hnzhaoxl@126.com

因编码产生的 BCR-ABL 融合蛋白具有高酪氨酸激酶活性,成为 CML 发病主要原因<sup>[2]</sup>。针对 CML 分子发病机制的小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)——甲磺酸伊马替尼将 CML 的治疗带入了分子靶向治疗阶段,显著延长了患者的生存时间。目前临床普遍常用的 TKI 类药物有伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼。2002 年 12 月伊马替尼被批准为 CML 初始患者的一线治疗药物,其能阻断磷酸腺苷(ATP)与 BCR-ABL 酪氨酸激酶催化中心位点的结合,竞争性抑制 BCR-ABL 自身磷酸化和底物磷酸化,即在信号转导途径的水平上抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡,从而起到治疗 CML 的作用。目前伊马替尼无论是应用于 CML 慢性期、加速期还是急变期,均可获得一定的血液学及细胞遗传学缓解效果,其疗效优于其他非移植治疗手段。但伊马替尼已证实无法治愈 CML,且随着时间的推移,部分患者出现耐药或无法耐受<sup>[3]</sup>。尼洛替尼是近几年开发的第二代 TKI,属于氨基吡咯嘧啶类药物,结构上是伊马替尼的衍生物,是一种高亲和力的以氨基嘧啶为基础的 ATP 竞争性抑制剂,其仅与 BCR-ABL 不活跃构象相结合从而防止活跃构象发生改变。尼洛替尼体外抑制 BCR-ABL 活性的能力是伊马替尼的 30 倍,除了 T315I 以外尼洛替尼对大多数伊马替尼的耐药突变有效<sup>[4]</sup>。达沙替尼属于噻唑嘧啶酰胺类药物,结构完全不同于伊马替尼和尼洛替尼,它可以与活化或非活化状态下 BCR-ABL 融合基因的 ATP 结合位点结合,抑制蛋白的自身磷酸化和底物磷酸化,使 Ph 阳性细胞的增生受到抑制或者凋亡;其体外抑制活性能力是伊马替尼的 325 倍<sup>[4]</sup>,是尼洛替尼的 16 倍,它可抑制除 I315I 外大部分对伊马替尼耐药的 BCR-ABL 变异<sup>[5-6]</sup>,对 CML 慢性期、加速期以及髓细胞或者淋巴细胞急变期均有效。

在选择 TKI 类药物方面,安全性是必须考虑的一个问题。伊马替尼的主要不良反应为造血功能受抑制及轻度水肿,其次为全身肌肉或关节痛、恶心呕吐、皮疹等,肝脏毒性不良反应发生率较低,其中 ALT 升高者比例为 3.7%,胆红素升高者比例为 1.9%<sup>[7-8]</sup>。尼洛替尼的主要不良反应为胆红素升高、头痛、贫血等,其中胆红素升高者比例为 50%,转氨酶升高者比例为 30%,脂肪酶升高者比例为 20%<sup>[9]</sup>。达沙替尼的不良反应主要表现在骨髓抑制、贫血、中性粒细胞减少及 PLT 减少等,其非血液

不良反应不常见,主要表现为胸腔积液、胃肠道出血、腹泻、皮疹、头痛、疲劳和恶心,且较轻,患者可耐受<sup>[10]</sup>。

本文报告的 1 例 CML 患者因伊马替尼和尼洛替尼引起肝脏损伤而改用达沙替尼后,达沙替尼不但显示了显著疗效,而且其肝脏毒性明显低于前两药,肝脏生化检查各指标无明显异常,无显著不良反应。

## [参考文献]

- [1] 叶任高,陆再英. 中医内科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2005:610.
- [2] 罗咏梅,郑 筠. 慢性粒细胞白血病临床治疗药物选择[J]. 中国药房,2014,25:3239-3243.
- [3] 王淡瑜,黎纬明,游 泳,邹 萍. 尼洛替尼治疗伊马替尼耐药的慢性髓系白血病的临床观察[J]. 临床血液学杂志,2011,24:672-675.
- [4] Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Long-term outcomes in the second-line treatment of chronic myeloid leukemia: a review of tyrosine kinase inhibitors [J]. Cancer,2011,117:897-906.
- [5] Aguilera D G, Tsimberidou A M. Dasatinib in chronic myeloid leukemia: a review[J]. Ther Clin Risk Manag, 2009,5:281-289.
- [6] Baccarani M, Deininger M W, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley J F, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013[J]. Blood,2013,122:872-884.
- [7] 楼方定,卢学春. 甲磺酸伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病 54 例近期疗效观察[J]. 中华内科杂志,2003,42:571-573.
- [8] 李丹露,李希娜,杨丽杰,马满玲. 甲磺酸伊马替尼治疗慢性髓细胞白血病的不良反应和防治措施[J]. 中国药物警戒,2013,10:486-487,491.
- [9] 崔菊亚,代 阳,刘志刚,唐 韞,朱焕玲,刘 霆. 尼洛替尼治疗伊马替尼耐药或不耐受的慢性粒细胞白血病 10 例临床分析[J]. 四川大学学报,2012,43:137-139.
- [10] 李亚楠,房佰俊. 酪氨酸激酶抑制剂在慢性粒细胞白血病治疗中的应用进展[J]. 中华临床医师杂志,2012,6:7701-7704.

[本文编辑] 周燕娟