



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.021

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.021

· 继续教育园地 ·

菲达替尼治疗骨髓纤维化的研究进展

习琴 张秀莲

【摘要】 随着 Janus 激酶/信号转导和转录活化因子(JAK/STAT)通路异常在骨髓纤维化中的发现,一系列针对该通路的靶向药物被临床研发,菲达替尼是继芦可替尼后第 2 个被美国食品药品监督管理局批准治疗骨髓纤维化的靶向药物,在临床研究中取得了较好疗效,为骨髓纤维化患者带来新的治疗选择。本文对菲达替尼的作用机制、临床应用、不良反应等方面作一综述。

【关键词】 骨髓纤维化; 菲达替尼; JAK 抑制剂

【中图分类号】 R733.3 **【文献标识码】** A

骨髓纤维化(MF)是一种慢性骨髓增殖性肿瘤,其特征为贫血、脾大、全身症状(乏力、盗汗、体重减轻、发热、骨痛等)、骨髓纤维化和生存期短^[1]。常规治疗药物如免疫调节剂、促红细胞生成素、细胞毒性药物等只能改善患者的症状,不能阻止病情进展。异基因造血干细胞移植仍是唯一可能治愈 MF 的手段,但由于移植相关死亡风险较高限制了其在临床中的实际应用。近年来,随着 JAK2V617F 基因突变的发现,针对该突变的 JAK 抑制剂成为研究热点,芦可替尼是首个批准应用于临床的 JAK 家族抑制剂,显示出较好的缩脾及改善 MF 相关症状的疗效,且较常规药物可显著延长患者的总生存期,但仍有部分患者由于耐药/不耐受中断治疗,促使以芦可替尼为基础的联合用药方案及其他治疗 MF 的靶向药物仍在不断探索^[2-4]。菲达替尼(fedratinib)是继芦可替尼后第 2 个获批治疗 MF 的 JAK 家族抑制剂,在缩脾、改善 MF 相关全身症状等方面具有良好效果,亦对芦可替尼耐药/不耐受的 MF 患者有效,该药于 2019 年 8 月 16 日获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,用于治疗成人中危-2 或高危原发性或继发性 MF,为此类患者带来了新的治疗选择。本文对菲达替尼的作用机制、临床应用、不良反应等方面作一综述。

一、菲达替尼的作用机制

MF 中超过 60% 的患者存在 JAK2V617F 基因突变^[5-6],该突变是发生在 JAK2 基因 14 号外显子的鸟嘌呤突变为胸腺嘧啶,导致其假激酶结构域 617 位点的缬氨酸被苯丙氨酸取代,使 JAK2 激活表达,从而导致其下游的信号传导与转录激活因子(STAT)持续磷酸化,使造血祖细胞在缺乏促造血因子的情况下仍能持续增殖^[7],在 JAK2V617F 突变阴性的 MF 患者中,也证实存在 JAK-STAT 通路的异常活化^[8]。靶向药物 JAK2 抑制剂可以抑制失调的 JAK-STAT 信号通路,且针对 JAK 家族其他成员(包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2)及其他酪氨酸激酶有重

叠活性,对 JAK2 阳性和阴性的 MF 患者均有效^[9]。菲达替尼是一种口服的 JAK2 选择性抑制剂,对 JAK2 有较强的抑制作用,对 JAK1、TYK2 和 JAK3 的抑制作用较 JAK2 分别弱约 30、100、300 倍^[10],该药能有效抑制 MF 患者的 STAT3 磷酸化^[11]。在 MF 大鼠模型中,菲达替尼可以减轻大鼠的脾脏肿大,阻止骨髓纤维化程度进展^[12]。在两项纳入健康受试者的 I 期临床试验中,口服菲达替尼 10~680 mg 后迅速吸收,单次给药 300~680 mg 后 1.75~3 h 血浆浓度达到峰值,平均半衰期为 62.1~78.2 h^[13-14]。年龄、体重、性别、种族及轻至中度肝功能损害对菲达替尼的药代动力学无显著影响,但存在肾功能不全或接受 CYP3A4、CYP2C19 抑制剂的患者需要调整给药剂量,高脂饮食可减少该药不良反应的发生,提高耐受性^[14-15]。

二、菲达替尼的临床应用

目前,已有大量菲达替尼在 MF 患者中疗效及安全性的临床试验,如 JAKARTA、JAKARTA-2 等,且均以影像学检查示脾脏体积减小 35% 和症状改善作为患者治疗反应的评估疗效指标。JAKARTA 是一项随机双盲安慰剂对照的 III 期临床试验^[16],该试验共纳入 289 例中危-2/高危 MF 患者,按 1:1:1 随机分为菲达替尼 400 mg、500 mg 及安慰剂组,研究的主要终点为脾脏体积较基线值缩小 $\geq 35\%$ 并维持 4 周缩脾效果,次要终点为总症状负荷评分下降 $\geq 50\%$,在 24 周时 3 组分别有 36%、40% 与 1% 达到主要终点,36%、34% 与 7% 达到次要终点,但 JAK2V617F 突变阳性患者的等位基因表达量在治疗期间未见明显变化,提示菲达替尼在缩小 MF 患者脾脏体积、改善相关体质性症状方面具有显著效果。JAKARTA-2 则评价了菲达替尼对芦可替尼治疗失败后 MF 患者的疗效^[17],共纳入 97 例对芦可替尼耐药/不耐受的患者,菲达替尼初始给药剂量为 400 mg/d,可根据药物不良反应及治疗效果调整给药剂量为 200~600 mg/d,在全部完成疗效评估的 83 例患者中,55% (46/83) 在治疗 6 个月后的脾脏体积较基线缩小 $\geq 35\%$,其中,53% (29/55) 芦可替尼耐药与 63% (17/27) 芦可替尼不耐受的患者获得了脾脏反应;26% (23/90) 的患者在治疗 6 个月后总症状负荷评分降低 50% 及以上,其中,21% (13/61) 芦可替尼耐药与 32% (9/28) 芦

可替尼不耐受的患者获得了症状反应,表明菲达替尼对芦可替尼耐药/不耐受的患者具有一定疗效。但由于韦尼克脑病致菲达替尼相关研究中止,该药物维持脾脏反应的持续时间及其对 JAK2V617F 突变基因的影响未获得进一步的研究及报道。此外, Pardani 等^[11]在 II 期临床试验中亦证实菲达替尼具有缩脾及改善症状的作用,且发现菲达替尼 400 mg 与 500 mg 组的疗效优于 300 mg 治疗组。而在菲达替尼的 I 期延伸性研究中,约 83% 与 44% 的 MF 患者在治疗第 6 个月与第 30 个月时的 MF 程度获得至少 1 级改善或维持稳定^[18]。目前,菲达替尼适用于原发性或继发性 MF 患者,推荐治疗剂量为 400 mg/d,但要求患者的基础血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$,而对同时服用 CYP3A4 抑制剂及严重肾功能不全的患者需减少给药剂量至 200 mg/d。

三、菲达替尼的不良反

菲达替尼的常见不良反应包括贫血、血小板减少、胃肠道症状、肝功能异常、白细胞减少与感染,除贫血及血小板减少外,其余不良反应大多为 1~2 级^[11,16-19]。

1. 贫血:3~4 级贫血是菲达替尼最常见的血液学不良反应,在 JAKARTA 研究中的发生率为 43%~60%,MF 患者的血红蛋白在治疗 12~16 周降至最低,随后在 400 mg/d 治疗组中部分恢复,而非达替尼组的输血事件发生率低于安慰剂组^[16]。

2. 血小板减少:I~III 期临床研究中 3~4 级血小板减少的发生率为 16.0%~27.5%^[11,16,19]。与安慰剂组相比,菲达替尼 400 mg 与 500 mg 组患者 3~4 级血小板减少的发生率更高(17%、27% 比 9%),且基础血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 的患者更易因血小板减少而中断治疗^[16]。

3. 胃肠道症状:约 60% 以上的患者在菲达替尼治疗期间出现胃肠道症状^[11,16-18],包括腹泻、恶心、呕吐,严重程度主要为 1~2 级。胃肠道症状在第 1 个月的发生率较高,随后逐渐下降^[16],且大多可通过对症治疗或减少服药剂量得以控制^[19]。最常见的 3~4 级胃肠道症状为腹泻,在 II 期试验中的发生率为 13%^[11]。

4. 肝功能异常:肝功能异常主要表现为无症状的 AST、ALT 及胆红素升高,在 II~III 期临床研究中的平均发生率分别为 52%、58% 与 30%,但多为 1~2 级^[11,16]。

5. 白细胞减少与感染:JAKARTA 研究中观察到约 50% 的患者出现白细胞减少,61.5% 出现淋巴细胞减少,36% 出现中性粒细胞减少,其中大多为 1~2 级,3~4 级主要见于淋巴细胞减少,平均发生率为 24%^[16]。在 II~III 期临床试验中感染的平均发生率为 39%,大多为 1~2 级,最常见为泌尿系感染^[11,16]。

四、菲达替尼与韦尼克脑病

韦尼克脑病是一种硫胺素缺乏引起的营养代谢性脑病,主要表现为眼球震颤、精神意识障碍和共济失调。在参与菲达替尼临床试验的 877 例患者中,8 例报告了韦尼克脑病,使得美国 FDA 于 2013 年 11 月暂停了该药的临床研发,同时对韦尼克脑病的潜在病例进行调查,结果显示仅 1 例患者可明确诊断为韦尼克脑病,并在补充硫胺素后脑病症状得以恢复。Hazell 等^[20]在以接近 MF 病例的治疗剂量对大鼠进行试验的研究结果发

现,菲达替尼并不会导致与硫胺素缺乏发展相一致的神经学改变,而其在治疗过程中产生的胃肠道不良反应使得硫胺素摄入不足,可能是引发韦尼克脑病的重要间接影响因素。在得到了更多的安全数据后,美国 FDA 于 2017 年 8 月取消了菲达替尼临床试验的禁令,但认为韦尼克脑病是一种严重且具有潜在致命风险的疾病,要求需在菲达替尼服用前进行硫胺素水平评估,并在治疗期间定期监测,如怀疑有脑病,应立即停用菲达替尼并补充硫胺素,直至症状消失或改善,硫胺素水平恢复正常。

五、总结及展望

综上,菲达替尼是一种新的 JAK 抑制剂,在临床研究中表现出一定的缩脾及改善 MF 相关全身症状的作用,尤其是对芦可替尼耐药/不耐受的患者具有一定疗效,且临床不良反应可控,显示出较好的应用前景。但该药物的临床应用时间较短,对 JAK2V617F 基因负荷、骨髓纤维化的影响、无疾病进展生存及总体生存期的影响尚不十分明确,还需进一步随访观察来证明其长期疗效。为使 MF 患者获得更好的生活质量、改善疾病进程,提高总生存期,临床不断有新药在陆续研发,其他 JAK 抑制剂如 Pacritinib、Momelotinib、Itacitinib 等在治疗 MF 的相关研究中亦表现出较好缩脾及改善症状的作用,针对其他信号通路、表观遗传修饰、免疫失调和骨髓纤维化的药物也正处于不同临床试验阶段,如去乙酰化酶抑制剂、DNA 甲基化转移酶抑制剂、热休克蛋白 90 抑制剂、端粒酶抑制剂、凋亡抑制蛋白抑制剂等均为 MF 的治疗带来了新的曙光。未来随着对 MF 发病机制的深入研究,可能会使我们从分子发病机制中开发出更多的新药,找到更好的疾病监测指标,以便更好地使 MF 患者从新药中获益。

参 考 文 献

- [1] 刘俊秀,陈伟,徐开林. JAK 抑制剂在骨髓纤维化治疗中研究进展[J]. 中国实验血液学杂志,2018,26(1):283-286.
- [2] 肖志坚. 我国骨髓增殖性肿瘤诊治应引起重视的几个问题[J]. 临床内科杂志,2016,33(3):149-151.
- [3] Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis[J]. Leukemia,2016,30(8):1701-1707.
- [4] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial[J]. J Hematol Oncol,2017,10(1):55-68.
- [5] 酆梦云,晁红颖,孙爱宁,等. 单中心 1648 例 Ph 染色体阴性慢性骨髓增殖性肿瘤患者 JAK2、CALR 及 MPL 基因突变的临床分析[J]. 中华血液学杂志,2017,38(4):295-300.
- [6] 邢学仰,冯志金,苏永忠,等. BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤患者 JAK2、CALR、MPL 基因突变的临床分析[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(2):98-102.
- [7] Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges[J]. Gene, 2002,285(1-2):1-24.
- [8] Quintás-Cardama A, Verstovsek S. Molecular pathways: Jak/STAT pathway; mutations, inhibitors, and resistance[J]. Clin Cancer Res, 2013,19(8):1933-1940.
- [9] 左学兰,张岷. 原发性骨髓纤维化治疗进展[J]. 临床内科杂志,2016,33(3):158-161.
- [10] Wernig G, Kharas MG, Okabe R, et al. Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera[J]. Cancer Cell,2008,13(4):311-320.
- [11] Pardani A, Tefferi A, Jamieson C, et al. A phase 2 randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis[J]. Blood Cancer J,2015,5:e335.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.022

· 继续教育园地 ·

二甲双胍治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展

王玉莹 刘蕴玲

[摘要] 目前 2 型糖尿病 (T2DM) 合并非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的患病率增加,二甲双胍为一线控制血糖药物,可通过改善线粒体途径、改善内质网应激、激活自噬通路、调节脂肪因子和细胞因子、改善肠道菌群、减少肿瘤坏死因子表达等途径改善肝脏脂肪变性。二甲双胍影响 NAFLD 的可能机制将为治疗 T2DM 合并 NAFLD 提供依据。本文现对二甲双胍治疗 NAFLD 的研究进展作一综述。

[关键词] 二甲双胍; 非酒精性脂肪性肝病

[中图分类号] R575.5 **[文献标识码]** A

随着肥胖和糖尿病的流行,全球非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发病率和患病率均增加^[1-3]。目前我国成人 2 型糖尿病 (T2DM) 的患病率达 11.6%,T2DM 患者的 NAFLD 患病率高达 28%~70%^[4],但最佳治疗方案目前仍不明确。2018 年更新版“非酒精性脂肪性肝病防治指南”中提出控制血糖药物二甲双胍可作为治疗 NAFLD 的药物之一^[4],但是二甲双胍用于治疗 NAFLD 的有效性需要进一步临床研究证实。本文现对二甲双胍治疗 NAFLD 的研究进展作一综述。

一、二甲双胍治疗 NAFLD 的研究现状

目前多项临床研究表明,二甲双胍可改善肝脏脂肪变性程度。Garinis 等^[5]对不合并糖尿病的 NAFLD 患者给予小剂量二甲双胍联合饮食控制治疗 6 个月,发现其可改善肝脏脂肪变性程度,且与单纯饮食控制组比较,能更有效地改善患者的胰岛素敏感性、降低空腹血糖、升高血清脂联素水平,而单纯饮食组

无明显变化。Handzlik 等^[6]给予 21 例 NAFLD 患者二甲双胍联合饮食控制治疗后发现,二甲双胍组患者的体重、BMI、腰围、臀围、 γ -谷氨酰转氨酶水平均显著下降,胰岛素抵抗程度有所改善,但转氨酶及脂质水平未见明显变化,经瞬时弹性成像系统 (FibroScan) 测量的受控衰减参数显著下降,经 5 个月治疗的肝脏硬度较基线水平也下降。Feng 等^[7]给予 T2DM 合并 NAFLD 患者二甲双胍治疗 24 周,发现其转氨酶水平显著下降,肝脏内脂肪含量的变化与 ALT、甘油三酯 (TG)、体重下降呈正相关。基于上述结果认为,二甲双胍可作为治疗 T2DM 合并 NAFLD 的候选药物。

二甲双胍可通过减少糖异生、刺激骨骼肌葡萄糖摄取、增加脂肪组织的脂肪酸氧化和改善外周胰岛素敏感性从而降低血糖水平。二甲双胍也可作用于肝细胞,并通过腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 依赖和 AMPK 不依赖途径抑制肝葡萄糖产生。AMPK 是细胞内能量代谢的重要调控因子,可通过感受 ATP/AMP 的变化调节细胞内糖及脂肪的代谢^[8]。

在分子水平上认为二甲双胍可通过激活肝激酶 B1 (LKB1) 上调 AMPK,AMPK 活化后使乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 和 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A 还原酶失活,下调其靶基因肝脏脂肪酸合成酶 (FAS) 在肝细胞内的表达,激活丙二酰辅酶 α 羧化

作者单位:250117 济南,山东第一医科大学 山东省医学科学院 (王玉莹);山东第一医科大学第一附属医院 山东省千佛山医院老年医学科 (刘蕴玲)

通讯作者:刘蕴玲,E-mail:liuyunling1965@163.com

[12] Debeurme F, Lacout C, Moratal C, et al. JAK2 inhibition has different therapeutic effects according to myeloproliferative neoplasm development in mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19 (11): 2564-2574.

[13] Zhang M, Xu CR, Shamiyeh E, et al. A randomized, placebo-controlled study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of the oral JAK2 inhibitor fedratinib (SAR302503) in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54 (4): 415-421.

[14] Zhang M, Xu C, Ma L, et al. Effect of food on the bioavailability and tolerability of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503): Results from two phase I studies in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2015, 4 (4): 315-321.

[15] Ogasawara K, Zhou S, Krishna G, et al. Population pharmacokinetics of fedratinib in patients with myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84 (4): 891-898.

[16] Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1 (5): 643-651.

[17] Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study [J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4 (7): e317-e324.

[18] Jamieson C, Hasserjian R, Gotlib J, et al. Effect of treatment with a JAK2-selective inhibitor, fedratinib, on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 294.

[19] Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (7): 789-796.

[20] Hazell AS, Afadlal S, Cheresch DA, et al. Treatment of rats with the JAK-2 inhibitor fedratinib does not lead to experimental Wernicke's encephalopathy [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 642: 163-167.

(收稿日期:2019-11-12)

(本文编辑:张一冰)