

果可能为 DKD 的早期治疗提供新的作用靶点和手段。但本研究为回顾性、单中心研究,且样本量偏少,未进一步统计分析非糖尿病对照组中胆汁酸谱与肾病发生的相关性,无法完全排除其他混杂因素影响。因此后续仍需开展较大样本研究进一步验证,以阐明 UDCA、LCA 保护 DKD 的具体机制。

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.
- [3] 王蕊, 左力. 糖尿病肾病诊治专家共识解读[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(9): 675-678.
- [4] 许晨, 蒋晓红, 华飞, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者血清总胆汁酸水平与糖脂代谢的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(2): 89-93.
- [5] 苏志燕, 刘薇, 史婷婷, 等. 血清胆红素及胆汁酸与老年 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 北京医学, 2021, 43(1): 19-22.
- [6] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(12): 2032-2045.
- [7] 张雨薇, 郑红光. 2 型糖尿病合并大量蛋白尿患者临床病理分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(1): 28-30.
- [8] 石彩凤, 周阳, 杨俊伟. 糖尿病肾病早期诊断生物标志物的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(8): 1254-1257.
- [9] 别甜敏, 汪海娅, 蔡华杰. 老年 2 型糖尿病、糖尿病肾病患者血清总胆汁酸水平及其相关因素分析[J]. 老年医学与保健, 2020, 26(4): 567-571, 593.

- [10] Cao A, Wang L, Chen X, et al. Ursodeoxycholic Acid Ameliorated Diabetic Nephropathy by Attenuating Hyperglycemia-Mediated Oxidative Stress[J]. Biol Pharm Bull, 2016, 39(8): 1300-1308.
- [11] Zhang J, Fan Y, Zeng C, et al. Tauroursodeoxycholic Acid Attenuates Renal Tubular Injury in a Mouse Model of Type 2 Diabetes[J]. Nutrients, 2016, 8(10): 589.
- [12] 于家伟, 冯兵, 曾薇, 等. 熊去氧胆酸对糖尿病肾病的疗效分析[J]. 第三军医大学学报, 2018, 20: 1870-1875.
- [13] Fan Y, Lee K, Wang N, et al. The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Diabetic Nephropathy[J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(3): 17.
- [14] Zhu Q, Zhong JJ, Jin JF, et al. Tauroursodeoxycholate, a chemical chaperone, prevents palmitate-induced apoptosis in pancreatic  $\beta$ -cells by reducing ER stress[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2013, 121(1): 43-47.
- [15] Cao AL, Wang L, Chen X, et al. Ursodeoxycholic acid and 4-phenylbutyrate prevent endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic nephropathy[J]. Lab Invest, 2016, 96(6): 610-622.
- [16] Kusaczuk M. Tauroursodeoxycholate-Bile Acid with Chaperoning Activity: Molecular and Cellular Effects and Therapeutic Perspectives[J]. Cells, 2019, 8(12): 1471.
- [17] Marchionatti AM, Pérez A, Rivoira MA, et al. Lithocholic acid: a new emergent protector of intestinal calcium absorption under oxidant conditions[J]. Biochem Cell Biol, 2017, 95(2): 273-279.
- [18] Wang K, Liao M, Zhou N, et al. Parabacteroides distasonis Alleviates Obesity and Metabolic Dysfunctions via Production of Succinate and Secondary Bile Acids[J]. Cell Rep, 2019, 26(1): 222-235. e5.
- [19] Diaz De Barboza G, Guizzardi S, Moine L, et al. Oxidative stress, antioxidants and intestinal calcium absorption[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(16): 2841-2853.

(收稿日期: 2021-08-10)

(本文编辑: 余晓曼)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.010

## • 病例报告 •

# 氟马替尼克服 BCR-ABL1 F317L 突变的慢性髓性白血病一例

邹秀平 杨壮志 王雅丹 黎纬明

[关键词] 慢性髓性白血病; F317L 突变; 氟马替尼

[中图分类号] R557.3 [文献标识码] B

患者,女,44 岁。因“咳嗽 1 个月、发现 WBC 计数升高 5 日”于 2017 年 12 月 19 日于华中科技大学同济医学院附属协和医院就诊。患者 1 个月前受凉后出现咳嗽、咳白痰,无发热、盗汗、胸闷、呼吸困难,无头昏、乏力、牙龈出血,无腹痛、腹泻。5 日前在当地医院就诊发现 WBC 计数升高(具体数值不详),给予抗感染治疗后咳嗽好转,WBC 计数无明显下降,遂来我院就诊,门诊以“WBC 计数升高原因待查:慢性髓性白血病可能”收入院。既往身体健康。入院体格检查未见明显异常。入院实验室检查:血常规:WBC 计数  $82.82 \times 10^9/L$  ( $3.50 \sim 9.50 \times 10^9/L$ , 括号内为正常参考值范围,以下相同),血红蛋白及 PLT 计数正常;骨髓

细胞学考虑慢性髓性白血病(CML)-慢性期;BCR-ABL1 荧光原位杂交(FISH)检测到 92.0% 异常信号细胞(0%);BCR-ABL1 融合基因(P210)定量国际标准值(IS, IS BCR-ABL1/ABL1)为 108.760%(0%);腹部 B 超未见异常。初步诊断为 CML-慢性期。2017 年 12 月 20 日患者开始口服伊马替尼 400 mg 每日 1 次。2018 年 3 月(治疗后 3 个月)复查 IS BCR-ABL1/ABL1 下降至 47.570%。染色体核型分析未见异常染色体克隆。2018 年 7 月(治疗后 6 个月)IS BCR-ABL1/ABL1 为 3.300%。BCR-ABL1 FISH 检测到 1.5% 异常信号细胞;骨髓微小残留病灶未检测到异常髓系原始细胞。2018 年 10 月(治疗后 9 个月)IS BCR-ABL1/ABL1 下降至 2.588%。染色体核型分析为 46,XY[20];BCR-ABL1 FISH 未检测到异常信号细胞。2019 年 1 月(治疗后 12 个月)IS BCR-ABL1/ABL1 下降至 0.220%。BCR-ABL1 FISH 未检测到异常信号细胞。2019 年 7 月(治疗后 18 个月)IS BCR-ABL1/

作者单位:441300 湖北省随州市中心医院血液内科(邹秀平、杨壮志);华中科技大学同济医学院附属协和医院血液内科(王雅丹、黎纬明)

通讯作者:黎纬明, E-mail: lee937@126.com

ABL1 下降至 0.090%。2019 年 12 月(治疗后 23 个月)IS BCR-ABL1/ABL1 上升至 11.206%。BCR-ABL1 FISH 检测到 2.0% 异常信号细胞;骨髓流式免疫分型未见异常髓系原始细胞,未见明显异常 B 系幼稚细胞;骨髓细胞学结果示幼粒细胞比值偏高;ABL 激酶基因突变检测结果示 ABL 激酶区 F317L 点突变。2020 年 1 月开始患者口服氟马替尼 600 mg 每日 1 次。2020 年 4 月(治疗后 3 个月)IS BCR-ABL1/ABL1 由 11.200% 下降至 0.170%。基因检测 ABL 激酶区无突变。2020 年 7 月(治疗后 6 个月)IS BCR-ABL1/ABL1 由 0.170% 下降至 0.020%。2020 年 10 月(治疗后 9 个月)IS BCR-ABL1/ABL1 为 0.010%;基因检测 ABL 激酶区无突变。2021 年 1 月(治疗后 12 个月)IS BCR-ABL1/ABL1 为 0.020%,2021 年 4 月(治疗后 15 个月)IS BCR-ABL1/ABL1 为 0.011%。本例患者在服用伊马替尼期间出现的不良反应有眼睑浮肿、肌痛,为 1~2 级;服用氟马替尼期间出现的不良反应有口腔炎 1 级,持续时间短;服药期间均未出现因不良反应导致的药物剂量减少和停药。

## 讨 论

《慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020 年版)》中一线治疗失败定义为 3 个月未达完全血液学反应(CHR)或无任何细胞遗传学反应(CyR);6 个月未达部分细胞遗传学反应(PCyR)或 IS BCR-ABL1/ABL1 > 10%;12 个月未达完全细胞遗传学反应(CCyR)或 IS BCR-ABL1/ABL1 > 1%;任何时候丧失 CHR 或 CCyR 或主要分子学反应(MMR),出现伊马替尼或其他酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐药性突变或费城染色体基础上其他克隆性染色体异常<sup>[1]</sup>。相关数据显示,伊马替尼治疗新诊断 CML-慢性期患者中每年有 3%~4% 会发生耐药<sup>[2-3]</sup>。CML 耐药机制的研究始于伊马替尼临床应用早期,部分 CML-进展期患者使用伊马替尼治疗有效但复发较快。2001 年 Gorre 等<sup>[4]</sup>从 11 例伊马替尼耐药的进展期 CML 患者中分离细胞并开展分子学研究,发现 ABL 激酶结构域可重复检测到 T315I 突变。此后,90 余种 ABL 激酶结构域点突变陆续被发现,其中包括 F317L 突变,且伊马替尼的主要耐药机制被确定为 ABL 激酶结构域突变<sup>[5]</sup>。这些突变通过干扰伊马替尼结合位点或通过稳定与伊马替尼亲和力降低的 BCR-ABL1 构象来干扰伊马替尼的结合<sup>[6]</sup>。

早期研究发现,通过增加伊马替尼治疗剂量可克服部分治疗失败患者的耐药性<sup>[7]</sup>,但随着耐药机制的深入研究,一系列体外突变敏感数据为我们提供了选择合适二代药物(如达沙替尼、尼洛替尼)的依据。通过对达沙替尼疗效研究发现,达沙替尼治疗 E255K/V、L248V 和 G250E 等多种 ABL 激酶区突变具有良好的应答率,而对 F317L、Q252H、L384M 和 V299L 的 CCyR 应答率较低;尼洛替尼耐药则与 T315I、Y253H 和 E255K 突变有关;体外研究结果表明,F317L 对尼洛替尼具有较高的敏感性,二者均对 T315I 无抑制作用<sup>[8]</sup>。F317L 突变患者的中位生存期与其他基因突变患者相似,其结果主要取决于 CML 疾病阶段及对转换治疗的反应,转换至激酶抑制活性更强的 TKI 可改善患者的结局<sup>[9]</sup>。

本例患者在伊马替尼治疗的第 23 个月出现耐药,原因为 F317L 突变。根据指南推荐,理论上可转换为尼洛替尼治疗,但

氟马替尼、尼洛替尼均为伊马替尼的衍生物,在分子结构上氟马替尼与尼洛替尼均在伊马替尼的基础上引入一个三氟甲基,但氟马替尼三氟甲基深入疏水口袋的程度高于尼洛替尼,使得氟马替尼与 ABL 激酶疏水口袋的结合面积略高于尼洛替尼,因此氟马替尼与 BCR-ABL1 激酶的结合力更强。体外研究显示,氟马替尼对 BCR-ABL1 突变位点具有较高的活性,特别是对三磷酸腺苷结合区的突变位点,如 V299L、F317L 和 F317I,且对不同表型的融合基因(P190、P230)亦具有较高的活性。此外,氟马替尼对部分 BCR-ABL1 突变位点较尼洛替尼表现出更高的抑制作用<sup>[10]</sup>。

氟马替尼对比伊马替尼治疗新诊断 CML-慢性期Ⅲ期多中心随机对照研究显示,氟马替尼可显著降低水肿、四肢疼痛、皮疹、中性粒细胞减少、贫血和低磷血症不良事件发生率;相反,氟马替尼组腹泻、丙氨酸氨基转移酶升高的发生率较高,但大多数腹泻事件发生时间短、程度较轻(49% 的发作时间 < 1 天,62% < 2 天),且未导致治疗停止;肝功能指标异常亦可控<sup>[11]</sup>。

综上所述,氟马替尼治疗 F317L 突变的 CML 患者疗效显著,安全性良好。目前尚无氟马替尼治疗 F317L 突变的真实世界研究数据,本文报道了 1 例氟马替尼成功治疗伊马替尼治疗失败的 F317L 突变 CML 患者,仍需继续收集类似病例资料进行相关疗效的进一步观察。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志,2020,41(5):353-364.
- [2] Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance[J]. Blood, 2007, 110(10):3540-3546.
- [3] 李泽慧,葛晓燕. 慢性髓性白血病的临床特征及治疗分析[J]. 中国医药,2020,15(2):280-283.
- [4] Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification[J]. Science, 2001, 293(5531):876-880.
- [5] Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet[J]. Blood, 2011, 118(5):1208-1215.
- [6] Hochhaus A, La Rosée P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia; strategies to avoid and overcome resistance[J]. Leukemia, 2004, 18(8):1321-1331.
- [7] Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia[J]. Blood, 2003, 101(2):473-475.
- [8] Cornelison AM, Kantarjian H, Cortes J, et al. Outcome of treatment of chronic myeloid leukemia with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11 Suppl 1(1):S101-S110.
- [9] Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, et al. Characteristics and outcome of chronic myeloid leukemia patients with F317L BCR-ABL kinase domain mutation after therapy with tyrosine kinase inhibitors[J]. Blood, 2008, 112(13):4839-4842.
- [10] Yang M, Xi Q, Jia W, et al. Structure-based analysis and biological characterization of imatinib derivatives reveal insights towards the inhibition of wild-type BCR-ABL and its mutants[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2019, 29(24):126758.
- [11] Zhang L, Meng L, Liu B, et al. Flumatinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: A Phase III, Randomized, Open-label, Multi-center FETnd Study[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(1):70-77.

(收稿日期:2022-01-21)

(本文编辑:余晓曼)