

# 芦可替尼治疗骨髓纤维化的疗效与安全性<sup>△</sup>

王菀菀<sup>1\*</sup>, 叶 隽<sup>1</sup>, 程 海<sup>2</sup>, 姚 伟<sup>1</sup>, 刘桂玲<sup>1#</sup> (1. 蚌埠市第三人民医院血液内科, 安徽蚌埠 233000; 2. 徐州医科大学附属医院血液内科, 江苏徐州 221000)

中图分类号 R559;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)14-1781-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.14.16



**摘要** 目的 探究芦可替尼治疗骨髓纤维化(MF)的疗效和安全性。方法 回顾性收集2018年9月至2024年4月于蚌埠市第三人民医院就诊且规范使用芦可替尼超过6个月的42例MF患者资料。分析治疗前后患者的临床症状评分、脾脏缩小情况和MF分级情况,并记录关联性评价结果为“肯定”“很可能”“可能有关”的不良反应的发生情况,随访患者的生存情况。结果 治疗6个月后,患者的各单项临床症状评分及总分均较治疗前显著降低( $P<0.05$ ),脾脏长径、厚径均较治疗前显著缩短( $P<0.05$ )。5例患者的MF分级较基线下降1级,1例由MF-2级下降至MF-0级,14例MF分级未发生变化。不良反应以贫血(26例次)、血小板减少(14例次)、感染(11例次)、胃肠道不适(9例次)为主。39例患者存活,生存率为92.86%。结论 芦可替尼能有效改善MF患者的临床症状,缩小脾脏,稳定甚至改善MF分级,有望为MF患者带来长期生存获益;不良反应主要表现为贫血、血小板减少、感染及胃肠道不适。

**关键词** 芦可替尼;骨髓纤维化;疗效;安全性

## Efficacy and safety of ruxolitinib in the treatment of myelofibrosis

WANG Wanwan<sup>1</sup>, YE Jun<sup>1</sup>, CHENG Hai<sup>2</sup>, YAO Wei<sup>1</sup>, LIU Guiling<sup>1</sup> (1. Dept. of Hematology, the Third People's Hospital of Bengbu, Anhui Bengbu 233000, China; 2. Dept. of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To explore the efficacy and safety of ruxolitinib in the treatment of myelofibrosis (MF). **METHODS** A retrospective collection of data was conducted on 42 MF patients who were treated with ruxolitinib in a standardized manner for more than 6 months in the Third People's Hospital of Bengbu from September 2018 to April 2024. The clinical symptom scores, spleen size reduction, and MF grading of the patients before and after treatment were analyzed. Additionally, the occurrence of adverse reactions with a causality assessment result of "definite" "probable" or "possible" was recorded. The patients' survival status was followed up. **RESULTS** After 6 months of treatment, both clinical symptom scores and the total score were significantly decreased than before treatment ( $P<0.05$ ). The length and thickness of the spleen were significantly shorter than before treatment ( $P<0.05$ ). MF classification in 5 patients decreased by 1 level compared with baseline, 1 case was level 2 and dropped to level 0, 14 patients remained stable. The main adverse reactions were anemia (26 cases), thrombocytopenia (14 cases), infection (11 cases), and gastrointestinal discomfort (9 cases). Thirty-nine patients survived, with a survival rate of 92.86%. **CONCLUSIONS** Ruxolitinib can effectively improve the clinical symptoms of patients with MF, shrink the spleen, stabilize and even improve MF grading, and holds promise for bringing long-term survival benefits to MF patients. Adverse reactions are mainly anemia, thrombocytopenia, infection and gastrointestinal discomfort.

**KEYWORDS** ruxolitinib; myelofibrosis; efficacy; safety

经典型骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPNs)是一组由造血干细胞克隆性增殖引起的疾病,包括原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)、原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)和真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)<sup>[1]</sup>。随着疾病的进展,部分ET和PV患者亦可在后期进展为骨

髓纤维化(myelofibrosis, MF),即继发性MF<sup>[2]</sup>;同时,继发于ET和PV的MF被分别称为ET后骨髓纤维化(post-essential thrombocythemia myelofibrosis, PET-MF)和PV后骨髓纤维化(post-polycythemia vera myelofibrosis, PPV-MF)。MF的临床表现包括血细胞进行性下降、肝脾肿大和全身体质性症状(如发热、乏力、盗汗、体重减轻等),且转化为白血病的风险极高,严重影响患者的生存质量和生存期<sup>[1]</sup>。

有研究报道,Janus激酶/信号转导及转录活化因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路与MPNs发病及纤维化进展紧

<sup>△</sup>基金项目 国家自然科学基金项目(No.82070127);蚌埠医学院科技项目(自然科学类)(No.2021byzd228)

\*第一作者 主治医师,硕士。研究方向:良恶性血液系统疾病的诊断及治疗。E-mail:957620015@qq.com

#通信作者 主任医师,硕士生导师。研究方向:良恶性血液系统疾病的诊断及治疗。E-mail:Liubbsy@163.com

密相关<sup>[3]</sup>。芦可替尼作为 JAK1/JAK2 激酶抑制剂,可通过抑制 JAK/STAT 信号通路来发挥治疗 MF 的作用<sup>[4]</sup>。该药于 2017 年在我国获批上市,用于中高危 PMF 和继发性 MF 成年患者治疗疾病相关的脾肿大或疾病相关症状。《原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019 年版)》<sup>[5]</sup>和《CSCO 恶性血液病诊疗指南(2024)》<sup>[6]</sup>均将芦可替尼列为中高危 PMF 的一线治疗方案。国内外开展的前瞻性研究结果显示,与安慰剂和最佳可用疗法(羟基脲、雄激素、糖皮质激素、免疫调节剂等单药或联合治疗)比较,芦可替尼治疗 MF 的效果更好<sup>[7-9]</sup>。但真实世界研究发现,初诊时有三分之一的 MF 患者合并血小板计数 $<50\times 10^9\text{ L}^{-1}$ ,且随着病情进展,其血小板减少发生率逐渐升高,因此对于此类患者可供选择的治疗手段极其有限,且疗效欠佳<sup>[10-11]</sup>。然而相关指南<sup>[5-6]</sup>、研究<sup>[7-9]</sup>以及芦可替尼说明书均未纳入血小板计数 $<50\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 的患者。有学者认为,血小板计数 $<50\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 不应视为芦可替尼的绝对禁忌证<sup>[11]</sup>。基于此,本研究扩大了患者人群,纳入了血小板计数 $<50\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 的患者,回顾性分析了真实世界中芦可替尼治疗 MF 的疗效与安全性,旨在为临床用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)明确诊断为 MF(包括 PMF、PET-MF、PPV-MF),诊断时患者均完善骨髓活检病理检查,符合相关指南<sup>[5-6]</sup>的诊断标准;(3)规范化使用芦可替尼超过 6 个月;(4)有完整的诊疗及随访资料。

本研究的排除标准为:(1)对芦可替尼过敏者;(2)合并严重心、肺、肝、肾等脏器功能不全者;(3)合并其他血液系统疾病或实体肿瘤者;(4)合并心理、精神疾病者;(5)联合应用其他药物治疗者。

### 1.2 资料来源

回顾性收集 2018 年 9 月至 2024 年 4 月于蚌埠市第三人民医院就诊且规范使用芦可替尼超过 6 个月的 MF 患者的资料。收集如下信息:患者的性别、年龄、疾病类型、芦可替尼用法用量(包括剂量调整)等。本研究方案经医院伦理委员会批准,批准文号:伦科批字[2023]第 L8 号。

### 1.3 芦可替尼的用法用量

患者均给予磷酸芦可替尼片[瑞士 Novartis Pharma Stein AG,国药准字 HJ20170134,规格 5 mg(以芦可替尼计)]。治疗期间根据患者的血小板计数、治疗效果及不良反应发生情况,调整芦可替尼的剂量,最高为 20 mg, bid,最低为 5 mg, bid。如果治疗期间患者的血小板计数 $<50\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 、中性粒细胞计数 $<0.5\times 10^9\text{ L}^{-1}$ ,则暂停用药。

### 1.4 观察指标

#### 1.4.1 临床症状评分

采用 MPN 总症状评估量表(MPN-SAF-TSS,简称 MPN-10)评估患者治疗 6 个月后的临床症状评分,该量

表包括疲乏感、专注度下降、早饱、迟钝等 10 项指标,每项评分为 0~10 分,单项分数或总分数越高,均表示症状越严重<sup>[5]</sup>。同时,记录治疗后 MPN-10 总分下降 $\geq 50\%$ 的患者例数。

#### 1.4.2 脾脏缩小情况

采用腹部彩超监测患者治疗前后脾脏的长径、厚径。记录脾脏长径、厚径缩小 $\geq 35\%$ 的患者例数。

#### 1.4.3 MF 改善情况

采用细胞学分析和网状纤维染色进行骨髓活检病理检查,并参照相关指南<sup>[5-6]</sup>判断 MF 分级。具体分级标准为——MF-0:散在线网状纤维,无交叉,相当于正常骨髓;MF-1:疏松的网状纤维,伴有较多交叉,特别是血管周围;MF-2:弥漫且浓密的网状纤维增多,伴有广泛交叉,偶尔仅有局灶性胶原纤维和(或)局灶性骨硬化;MF-3:弥漫且浓密的网状纤维增多,伴有广泛交叉,有粗胶原纤维束,常伴有显著的骨硬化。

#### 1.4.4 不良反应发生情况

参考《不良反应事件评判标准(CTCAE)4.03》评价患者的药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生情况,分为 1 级:轻度;2 级:中度;3 级:严重或致残;4 级:危及生命;5 级:死亡<sup>[12]</sup>。采用世界卫生组织乌普萨拉监测中心因果关系分类系统判定 ADR 与使用药物的关联性,分为“肯定”“很可能”“可能有关”“可能无关”“待评价”“无法评价”<sup>[13]</sup>。对关联性评价结果为“肯定”“很可能”“可能有关”的 ADR 进行统计。

#### 1.4.5 随访患者的生存情况

通过再住院、门诊或电话随访患者的生存情况。随访截止日期为 2024 年 10 月 31 日。

## 1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用 Wilcoxon 符号秩和检验;计数资料以例数或率表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 精确检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 患者的基本资料

共纳入 42 例患者,其中男性 26 例,女性 16 例,中位年龄为 72.5(67.0, 80.0)岁。患者的基本资料见表 1。

### 2.2 患者的芦可替尼起始剂量使用情况

42 例患者中,2 例患者血小板计数 $<50\times 10^9\text{ L}^{-1}$ ,且患者脾脏明显增大,体质性症状明显,采用最低剂量 5 mg, bid 治疗;2 例患者因治疗后血小板计数增加,故增加剂量至 10 mg, bid;4 例患者因经济困难或并发症等原因,选择芦可替尼起始剂量比适用剂量低 1 级的剂量(20 mg, bid 和 15 mg, bid 各 2 例)。结果见表 2。

### 2.3 治疗后患者的临床症状评分

治疗 6 个月后,33 例患者的 MPN-10 总分较治疗前降低,其中 22 例患者的 MPN-10 总分下降 $\geq 50\%$ (包括 2

表1 患者的基本资料(n=42)

| 临床特征   | 患者例数             | 临床特征          | 患者例数      |
|--|------------------|---------------|-----------|
| 性别/例(%)  |                  | 合并脾脏肿大        | 30(71.43) |
| 男  | 26(61.90)        | 驱动突变类型/例(%)   |           |
| 女  | 16(38.10)        | JAK2V617F     | 31(73.81) |
| 年龄[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]/岁    | 72.5(67.0, 80.0) | MPL           | 1(2.38)   |
| 疾病类型/例(%)                                      |                  | CALR          | 4(9.52)   |
| PMF  | 26(61.90)        | JAK2V617F伴MPL | 3(7.14)   |
| PET-MF   | 14(33.33)        | 三阴            | 3(7.14)   |
| PPV-MF   | 2(4.76)          | MF分级/例(%)     |           |
| 预后分级 <sup>a</sup> /例(%)                        |                  | MF-0          | 8(19.05)  |
| 高危   | 26(61.90)        | MF-1          | 13(30.95) |
| 中危-2   | 12(28.57)        | MF-2          | 12(28.57) |
| 中危-1   | 4(9.52)          | MF-3          | 9(21.43)  |
| 血小板计数<50×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> /例(%) | 2(4.76)          |               |           |

a: 根据国际预后积分系统(IPSS)、动态国际预后积分系统(DIPSS)或DIPSS-Plus预后积分系统对确诊后的患者进行预后分级。

表2 患者的芦可替尼起始剂量使用情况

| 治疗前血小板计数(×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> ) | 芦可替尼起始剂量   | 患者例数 |
|---|------------|------|
| >200  | 20 mg, bid | 18   |
| 100~200                                     | 15 mg, bid | 8    |
| 75~<100                                     | 10 mg, bid | 10   |
| 50~<75                                      | 5 mg, bid  | 4    |
| <50   | 5 mg, bid  | 2    |

例血小板计数<50×10<sup>9</sup>L<sup>-1</sup>患者);8例患者的MPN-10总分较治疗前升高;1例患者的MPN-10总分与治疗前保持不变。

治疗6个月后,患者的MPN-10各单项临床症状评分及总分均显著低于治疗前(P<0.05)。结果见表3。

表3 治疗后患者的临床症状评分结果[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>), n=42, 分]

| 指标    | 治疗前                 | 治疗后                             |
|-------|---------------------|---------------------------------|
| 疲乏感   | 4.00(2.00, 6.00)    | 2.00(1.00, 4.25) <sup>a</sup>   |
| 专注度下降 | 3.00(1.00, 4.00)    | 2.00(1.00, 2.25) <sup>a</sup>   |
| 早饱    | 3.00(1.00, 6.00)    | 2.00(1.00, 3.00) <sup>a</sup>   |
| 迟钝    | 3.00(1.00, 4.00)    | 1.00(1.00, 2.00) <sup>a</sup>   |
| 腹部不适  | 4.00(3.00, 7.00)    | 2.00(1.00, 3.00) <sup>a</sup>   |
| 夜间盗汗  | 1.50(1.00, 2.25)    | 1.00(0.00, 1.25) <sup>a</sup>   |
| 瘙痒    | 0(0, 1.00)          | 0(0, 0) <sup>a</sup>            |
| 骨痛    | 1.00(1.00, 2.00)    | 1.00(0, 1.00) <sup>a</sup>      |
| 体重下降  | 2.00(1.00, 3.25)    | 1.00(0, 2.00) <sup>a</sup>      |
| 发热    | 1.50(0, 2.00)       | 0.50(0, 1.00) <sup>a</sup>      |
| 总分    | 24.50(11.75, 35.25) | 12.00(6.75, 20.00) <sup>a</sup> |

a: 与治疗前比较, P<0.05。

#### 2.4 治疗后患者的脾脏缩小情况

治疗6个月后,27例患者脾脏缩小,其中24例患者的脾脏长径和/或厚径缩小(包括2例血小板计数<50×10<sup>9</sup>L<sup>-1</sup>的患者)。10例患者的脾脏长径缩小≥35%,8例患者的厚径缩小≥35%,8例患者的脾脏长径和厚径同时缩小≥35%。治疗前12例脾脏正常患者在治疗后脾脏仍正常(包括1例治疗前脾大患者因巨脾行脾切除术)。

治疗6个月后,患者的脾脏长径、厚径均显著短于治

疗前(P<0.05)。结果见表4。

表4 治疗后患者的脾脏缩小情况[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>), n=42, cm]

| 指标 | 治疗前                 | 治疗后                              |
|----|---------------------|----------------------------------|
| 长径 | 16.00(12.00, 20.00) | 13.00(11.00, 14.00) <sup>a</sup> |
| 厚径 | 5.50(4.00, 6.90)    | 4.00(4.50, 5.00) <sup>a</sup>    |

a: 与治疗前比较, P<0.05。

#### 2.5 治疗后患者的MF改善情况

治疗6个月后,仅获取24例患者的骨髓活检病理报告,其中5例患者的MF分级较基线下降1级,1例由MF-2级下降至MF-0级,14例MF分级未发生变化,4例MF分级较基线加重1级。

#### 2.6 患者的ADR发生情况

42例患者中,36例患者发生了1种或多种ADR,共71例次,其中13例次为3/4级。6例患者因不良事件导致芦可替尼减量或治疗暂停,待不良事件好转后再次予以芦可替尼;2例患者因进展为急性髓系白血病而停药。

血液学不良事件以贫血最多,其次为血小板减少,且多见于开始治疗的2个月内;所有发生3/4级贫血的患者经积极输注红细胞后,贫血症状改善;发生3/4级血小板减少的患者经芦可替尼减量后,逐渐恢复。

非血液学不良事件以感染为主,其次为胃肠道不适(腹泻、腹胀、消化道出血)。感染主要包括上呼吸道感染(1例血小板计数<50×10<sup>9</sup>L<sup>-1</sup>患者为1/2级)、肺炎、肠伤寒、尿路感染。大多数患者经积极抗感染治疗后恢复。仅1例患者因肺炎进展为重症肺炎入住ICU,经积极抗感染、呼吸机辅助通气后,转入普通病房,好转后出院,后续继续应用小剂量芦可替尼治疗。出现胃肠道不适的患者中,1例行巨脾切除术患者因在治疗期间出现消化道出血而停药,经积极治疗后好转,此后未再用药。结果见表5。

表5 患者的ADR发生情况

| 类型       | 不良反应    | 总发生例次数(n=71) | 3/4级发生例次数(n=13) |
|----------|---------|--------------|-----------------|
| 血液学不良事件  | 贫血      | 26           | 5               |
|          | 血小板减少   | 14           | 3               |
|          | 中性粒细胞减少 | 2            | 0               |
| 非血液学不良事件 | 感染      |              |                 |
|          | 上呼吸道感染  | 6            | 1               |
|          | 肺炎      | 3            | 1               |
|          | 肠伤寒     | 1            | 0               |
|          | 尿路感染    | 1            | 0               |
|          | 消化系统    |              |                 |
|          | 腹胀      | 4            | 1               |
|          | 腹泻      | 4            | 0               |
|          | 转氨酶升高   | 5            | 0               |
|          | 消化道出血   | 1            | 1               |
|          | 肾脏系统    |              |                 |
|          | 肌酐升高    | 1            | 0               |
|          | 血管系统    |              |                 |
|          | 下肢深静脉血栓 | 1            | 1               |
| 全身性疾病    |         |              |                 |
| 水肿       | 2       | 0            |                 |

## 2.7 治疗后患者的生存状况

截至随访结束,患者的中位随访时间为22.5(13.8, 35.3)个月。42例患者中,39例患者存活,生存率为92.86%(包括2例血小板计数 $<50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 患者)。3例患者分别在随访的第8个月、13个月、22个月时死亡,死亡原因为感染1例、心力衰竭2例,IPSS评分均为高危;有2例患者分别在随访的第8个月、22个月时进展为急性髓系白血病后的1个月内死亡,其初诊时的外周血片中原始细胞比值为2%,其中1例为复杂染色体核型。经本研究组推测,3例患者的死亡与使用芦可替尼不存在直接关系。

## 3 讨论

MF是一种BCR::ABL[9号染色体长臂上原癌基因(C-ABL)易位至22号染色体长臂的断裂点集中区(BCR),形成*bcr/abl*融合基因,即breakpoint cluster region-Abelson]阴性的MPN,包括PMF、PET-MF及PPV-MF。该病的治疗原则为减轻患者症状、缩小肿大脾脏、改善甚至逆转MF、延长患者生存时间、提高生存质量。国内外研究发现,芦可替尼可通过抑制JAK/STAT信号通路来抑制MF相关的炎症反应和纤维化过程,从而改善MF的相关症状,延缓疾病的进展<sup>[4,8-9,14]</sup>。

本研究结果显示,治疗6个月后,78.57%患者(33/42)的MPN-10总分较治疗前有一定程度的降低,其中52.38%患者(22/42)的MPN-10总分下降 $\geq 50\%$ ,与之前研究报道的结果(49%)<sup>[7]</sup>相近,但比COMFORT-I研究结果(45.9%)<sup>[15]</sup>偏高。笔者分析其原因可能是本研究治疗时间为6个月,比COMFORT-I研究的治疗时间(24周)稍长。患者的MPN-10各单项临床症状评分及总分均较治疗前显著下降,这提示芦可替尼能有效改善MF患者的临床症状,且随着治疗时间延长,MPN-10评分下降可能更明显。

一项随机双盲对照研究结果显示,芦可替尼治疗24周后,所有患者的脾脏都出现了一定程度的缩小,且较基线缩小 $\geq 35\%$ 的患者占41.9%<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,治疗6个月后,90.00%患者(27/30)的脾脏出现一定程度的缩小,其中脾脏长径和厚径缩小 $\geq 35\%$ 的患者比例分别为33.33%(10/30)和26.67%(8/30),较文献报道的结果(41.9%)<sup>[7]</sup>偏低,其原因可能是评估脾脏变化的标准不同,既往研究多采用磁共振成像或电子计算机断层扫描评估脾脏变化<sup>[4,7-9,16]</sup>。然而,临床上由于检查费用和医源性辐射等原因,大多患者采用腹部彩超评估脾脏变化。

有学者认为,MF分级可作为预测MPN患者预后的影响因子<sup>[17]</sup>。关于芦可替尼的长期疗效研究发现,与最佳可用疗法相比,芦可替尼能改善或稳定MF患者的MF分级,且芦可替尼长期治疗可能逆转或显著延缓晚期MF患者的MF进展<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,治疗6个月后,83.33%患者(20/24)的MF分级稳定(14/24,58.33%,

MF分级未发生变化)或明显改善(6/24,25.00%,MF分级发生降级),稳定比例与国内学者的研究结果(57.14%)<sup>[18]</sup>接近,但本研究的MF改善比例较文献研究结果(35.71%)<sup>[18]</sup>偏低,这可能与本研究的治疗时间较短或部分患者的芦可替尼用药剂量偏低有关。一项多中心研究的多因素分析结果显示,第12周时芦可替尼剂量 $\geq 10 \text{ mg, bid}$ ,首选芦可替尼治疗是脾脏缩小反应率较高的独立因素;单因素分析结果显示,第12周时芦可替尼剂量 $\geq 10 \text{ mg, bid}$ 是症状是否得到改善的唯一影响因素<sup>[19]</sup>。这一结果提示,芦可替尼剂量降低或者治疗延迟可能会影响患者的疗效。

生理情况下的JAK/STAT信号通路积极参与了机体细胞的增殖和基因的分化,可通过调控其下游信号通路,发挥其对机体造血功能与免疫功能稳态的正向调控作用<sup>[20]</sup>。芦可替尼为JAK1/JAK2激酶抑制剂,可抑制机体的正常造血功能<sup>[21]</sup>。本研究发现,贫血是芦可替尼最为常见的血液学不良事件,其次为血小板减少,且多见于开始治疗的2个月内。虽然血液学不良事件发生率相对较高,但经积极输血、调整芦可替尼用药剂量或停药后,患者的症状得到改善。

非血液学不良事件以感染最为常见,多发生于呼吸道、消化道和泌尿道,大多数患者的感染症状较轻微,仅2例患者发生3/4级感染,经过积极治疗后好转,仅1例患者进展为重症肺炎。有学者发现,无论是先天性免疫系统还是获得性免疫系统均可成为芦可替尼的抑制目标,包括树突状细胞、辅助性T细胞及调节性T细胞等;使用芦可替尼后,机体的树突状细胞数量减少、功能损伤,进而抑制T细胞的正常激活,且治疗后患者的调节性T细胞数量与功能均会受到影响,这种影响是无法逆转的<sup>[22-23]</sup>。本研究中,感染的发生占比为15.49%(11/71)。这提示芦可替尼可能会抑制机体的正常免疫功能,应用芦可替尼时应防止或控制感染的发生。胃肠道不适的发生占比为12.68%(9/71),较文献报道结果(39.5%)<sup>[24]</sup>偏低,这可能与本研究的随访时间较短有关。此外,转氨酶升高、肌酐升高、水肿等不良事件也有发生。因此应用芦可替尼时应复查患者的血常规、肝肾功能,如有异常尽早干预。截至随访结束,有39例患者存活,生存率为92.86%。这提示芦可替尼有望为MF患者带来长期生存,但长期生存率尚需进一步随访。

此外,本研究中,纳入了2例血小板计数 $<50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的患者,经过与患者充分沟通后,均自愿采用芦可替尼最低剂量(5 mg, bid)治疗,治疗后2例患者的MPN-10总分均较治疗前下降 $\geq 50\%$ ,脾脏长径与厚径均较治疗前下降,但未达到缩小 $\geq 35\%$ ;均未复查骨髓活检病理,MF改善情况不明;其中1例患者发生1/2级上呼吸道感染,经过积极治疗后好转,1例未见明显ADR发生;治疗后这2例患者的血小板均较治疗前有所上升。这提示对于血小板计数 $<50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的患者,芦可替尼也可以改善

其临床症状、缩小脾脏。血小板计数 $<50 \times 10^9 L^{-1}$ 不应视为芦可替尼治疗的绝对禁忌证,临床上可根据患者的情况评估风险与收益,在患者知情同意下,试行芦可替尼治疗<sup>[11]</sup>。但鉴于本研究仅纳入2例血小板计数 $<50 \times 10^9 L^{-1}$ 的患者,尚需扩大样本量进一步证实。

综上所述,芦可替尼能有效改善MF患者的临床症状,缩小脾脏,稳定甚至改善MF分级,有望为MF患者带来长期生存获益;ADR主要为贫血、血小板减少、感染及胃肠道不适。本研究的局限性为:(1)本文为单中心回顾性研究,纳入的样本量较少,随访时间较短,结果可能存在一定偏倚;(2)由于芦可替尼作为MF一线治疗的疗效数据已明确,且有研究以单药芦可替尼的脾脏反应率、生存期为参照<sup>[9,15,17]</sup>,所以本研究未设置对照组。因此,本文所得结论尚需更多大样本(尤其是纳入血小板计数 $<50 \times 10^9 L^{-1}$ 患者)、多中心对照研究进一步证实。

### 参考文献

[1] MEAD A J, MULLALLY A. Myeloproliferative neoplasm stem cells[J]. *Blood*, 2017, 129(12):1607-1616.

[2] TEFFERI A, GUGLIELMELLI P, LARSON D R, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis[J]. *Blood*, 2014, 124(16):2507-2513.

[3] ZAHRA A A, SALAMA M E, CARREAU N, et al. Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: pathogenesis, prognosis and targeted strategies[J]. *Haematologica*, 2016, 101(6):660-671.

[4] VERSTOVSEK S, GOTLIB J, MESA R A, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT- I and- II pooled analyses[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):156.

[5] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,肖志坚,王建祥.原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南:2019年版[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1):1-7.

[6] 中国临床肿瘤学会(CSCO). CSCO恶性血液病诊疗指南:2024[M]. 北京:人民卫生出版社, 2024:345-368.

[7] VERSTOVSEK S, MESA R A, GOTLIB J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(9):799-807.

[8] HARRISON C N, VANNUCCHI A M, KILADJIAN J J, 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.

[9] 金洁,杜欣,周道斌,等. JAK抑制剂芦可替尼治疗中国骨髓纤维化患者的疗效和安全性:A2202随访一年结果[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(10):858-863.

[10] MASAROVA L, MESA R A, HERNÁNDEZ-BOLUDA J C, et al. Severe thrombocytopenia in myelofibrosis is more prevalent than previously reported[J]. *Leuk Res*, 2020, 91:106338.

[11] 张奇,崔渤莉,费海荣,等. 芦可替尼治疗血小板减少骨

髓纤维化的有效性和安全性[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2025, 61(1):29-33.

[12] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03[EB/OL]. [2024-12-01]. [http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae\\_4.03\\_2010-06-14\\_quickreference\\_5x7.pdf](http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf).

[13] WHO. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment[EB/OL]. [2024-12-02]. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>.

[14] KVASNICKA H M, THIELE J, BUESO-RAMOS C 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(1):42.

[15] 张雪皎,王跃,谭云山,等. 芦可替尼治疗骨髓纤维化患者的疗效及其预测模型[J]. *中国癌症防治杂志*, 2021, 13(4):370-375.

[16] JUNG C W, SHIH L Y, XIAO Z J, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in Asian patients with myelofibrosis[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(7):2067-2074.

[17] HOW J, HOBBS G S. A practical guide for using myelofibrosis prognostic models in the clinic[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(9):1271-1278.

[18] 罗洁,谭雅娴,黄继贤,等. 芦可替尼治疗骨髓纤维化阶段性疗效及安全性评估[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(9):1187-1192.

[19] GUPTA V, GRIESSHAMMER M, MARTINO B, et al. Poster presentation at 23rd congress of the European Hematology Association[M]. Stockholm: Sweden, 2018: PF616.

[20] 于淮海,孙雨飞,金昌洙,等. 信号传导及转录激活因子信号通路在自然杀伤细胞研究中的进展[J]. *转化医学杂志*, 2018, 7(3):189-193.

[21] YANG Y F, LUO H M, ZHENG Y H, et al. Low-dose ruxolitinib shows effective in treating myelofibrosis[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(1):135-141.

[22] ELLI E M, BARATÈ C, MENDICINO F, et al. Mechanisms underlying the anti-inflammatory and immunosuppressive activity of ruxolitinib[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1186.

[23] BARONE M, CATANI L, RICCI F, et al. The role of circulating monocytes and JAK inhibition in the infectious-driven inflammatory response of myelofibrosis[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1):1782575.

[24] AL-ALI H K, GRIESSHAMMER M, FOLTZ L, et al. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(5):888-903.

(收稿日期:2024-12-16 修回日期:2025-06-07)

(编辑:陈宏)