

综述

# 慢性髓系白血病患者酪氨酸激酶抑制剂停药研究进展

李雪梅 陈娟 周小辉 隆耀莹 唐晓琼

(重庆医科大学附属第一医院血液内科,重庆市 400016,电子邮箱:809163269@qq.com)

**【提要】** 慢性髓系白血病(CML)是一种骨髓恶性增生性疾病。在酪氨酸激酶抑制剂(TKI)应用于临床后,CML的治疗获得了极大的突破。目前国际上已有许多关于TKI停药研究的报道,本文就CML患者TKI停药的可行性、TKI成功停药的预测因素、TKI停药后监测及停药后复发患者处理的相关研究做一综述。

**【关键词】** 慢性髓系白血病;酪氨酸激酶抑制剂;停药;综述

**【中图分类号】** R 733.72 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2017)11-1719-05

**DOI:**10.11675/j.issn.0253-4304.2017.11.31

慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是一种获得性造血干细胞恶性疾病,以Ph染色体为遗传学特征,其是9号染色体上的ABL基因与22号染色体上的BCR基因相互异位生成BCR-ABL融合基因,从而形成短于正常的22号染色体(即Ph染色体)<sup>[1]</sup>。Ph染色体上的BCR-ABL融合基因是CML的致病基础<sup>[2-3]</sup>,该融合基因可编码P210、P230两种具有极强酪氨酸激酶活性的融合蛋白。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)是作用于该融合蛋白的靶向治疗药物,目前用于临床一线治疗的TKI制剂包括一代TKI伊马替尼及二代TKI尼洛替尼、达沙替尼。研究显示,TKI治疗CML的临床疗效显著优于干扰素等传统药物,使用TKI的患者长期总生存率超过85%<sup>[4]</sup>。此外,相对于一代TKI,二代TKI可获得更快、更深层次的分子学缓解<sup>[5]</sup>,最终使CML过渡为慢性疾病。在临床中,由于怀孕、经济负担等客观因素,一些CML患者存在停药需求,但部分患者可在停药后较短时间内出现分子学复发<sup>[6-7]</sup>。因此,TKI治疗后哪些患者可停药,停药后如何规范管理,以及复发后的处理策略等问题成为了医患共同关注的重点。

## 1 CML患者TKI停药的可行性

**1.1 一代TKI** 一代TKI药物主要为伊马替尼,其上市已有10余年,关于其相关停药研究很多。Mauro等<sup>[8]</sup>对2例获得分子学缓解(molecular response, MR)后停用伊马替尼的CML患者进行随访后发现,1例在停药2个月后复发,而另1例停药后其BCR-ABL融合基因持续阴性超过1年。另有研究也表明,50%的CML患者停药后可维持MR状态<sup>[9-10]</sup>。为更进一步探讨CML患者停药的可行性,Mahon的团队进行了一项多中心临床试验,

纳入100例的CML慢性期患者,均使用伊马替尼获得完全分子学缓解(complete molecular response, CMR)达2年后停药,1年、2年、3年CMR率分别为41%、38%、39%,即约40%的CML患者停药后可持续处于MR状态<sup>[11]</sup>。欧洲白血病网针对TKI停药进行了大型研究,其纳入了498例使用TKI达3年且获得MR4.0(BCR-ABL转录本水平 $\leq 0.01\%$ )至少1年的CML患者,结果显示与服药时间短于8年者相比,服用TKI药物超过8年者的分子学复发率明显降低(分别为47%、26%);与MR4.0持续时间低于5年者比较,获得MR4.0超过5年者的分子学复发率亦降低(分别为46%、32%);而在服用TKI足疗程、获得稳定深层次缓解后停药者中,超过50%的患者在停用TKI后可维持MR状态<sup>[12]</sup>。此外,澳大利亚学者将持续获得微小残留病灶阴性(undetectable minimal residual disease, UMRD)达2年的40例患者纳入停药研究(UMRD等同于MR4.5,即BCR-ABL转录本水平 $\leq 0.0032\%$ ),结果显示45%的患者在停药后3年仍维持MR状态<sup>[13]</sup>。以上研究表明,在经伊马替尼治疗并达稳定MR的情况下,约40%的CML患者可在停药后持续处于MR状态,提示使用伊马替尼治疗的CML患者可以安全停药, Lee等<sup>[14]</sup>将48例服用伊马替尼达稳定MR的CML患者纳入停药试验(持续BCR-ABL融合基因阴性至少2年为停药标准),其中20例为前期行骨髓移植后复发再使用伊马替尼治疗的患者(前期移植组),其他28例为一线使用伊马替尼的患者(前期未行移植组),随访12个月时,前期未行移植组中9例丧失了UMRD及主要分子学缓解(major molecular response, MMR),但前期移植组的患者仍均达UMRD。提示对于前期行骨髓移植出现复发的患者,伊马替尼治疗后仍可停药,且停药后复发率更低。

作者简介:李雪梅(1991~),女,在读硕士研究生,研究方向:血液病诊治。

通信作者:唐晓琼(1972~),女,博士,教授,研究方向:造血干细胞移植基础及临床研究,电子邮箱:tangxiaojiong@126.com。

由于耐受性差、经济困难等因素,通常老年 CML 患者对停药或减量的希望更为迫切。Russo 等<sup>[15]</sup>对年龄大于 65 岁、使用伊马替尼达 2 年且获得稳定完全细胞遗传学缓解的 76 例 CML 患者进行了间断服药试验,随访超过 4 年,间断服用伊马替尼后仅有 13 例(17%)丧失了完全细胞遗传学缓解及 MMR,14 例(18%)失去 MMR,总复发率仅 35%;此外,该研究提示老年 CML 患者服用 TKI 达稳定缓解后采用间断服药虽然会影响 UMRD,但并不影响临床总生存期和无病生存期。虽然该研究并未明确间断服药与持续服药之间的差异,但其为老年 CML 患者 TKI 制剂治疗方案的转换创造了新的希望。对于老年 CML 患者,获得稳定 MR 后间断服药可能提高其依从性,从而达到更好的预后。

1.2 二代 TKI 大量研究证实,相较于伊马替尼,二代 TKI(达沙替尼和尼洛替尼)治疗 CML 的反应发生更迅速、缓解层次更深,且其对疾病进展的控制力更强<sup>[16-19]</sup>。但对于服用二代 TKI 制剂达稳定 MR 的 CML 患者,其停药后的 MR 率却未完全明确。法国一研究小组将 16 例获得 UMRD 达 2 年的 CML 患者纳入了二代 TKI 停药的研究,中位随访时间 15 个月,复发率仅为 31.25%(5/16),提示在稳定的 MR 状态下,约 70% 的 CML 患者停用二代 TKI 后可维持稳定的 MR<sup>[20]</sup>。该团队另于 2014 年对 52 例获得 CMR 4.5 至少 2 年的患者进行二代 TKI 停药的研究,中位随访时间 32 个月,复发率为 46.15%(24/52),1 年、2 年可能的 MMR 持续率分别为 61.4% 和 57.0%<sup>[21]</sup>。此外,该研究还证实了对于使用二代 TKI 制剂治疗的 CML 患者,在持续监测不到 BCR-ABL 融合基因时可安全停药,特别是对于前期达到标准缓解及无耐药情况的患者,而停药后低于 MMR 水平的微小残留病灶并未加大复发风险,亦不影响无病生存期<sup>[21]</sup>。有日本学者针对达沙替尼停药进行了一项多中心临床研究,其纳入了使用达沙替尼巩固治疗达 1 年并获得稳定 MR 的 63 例 CML 患者,中位随访时间为 20 个月,结果显示共 33 例(52.38%)复发,也提出对于使用达沙替尼后达稳定深层次 MR 超过 1 年的 CML 患者可安全停药<sup>[22]</sup>。此外,有研究表明尼洛替尼较伊马替尼具有更好的深层次 MR 率<sup>[23]</sup>。目前多个尼洛替尼的停药研究正在进行,如 ENESTgoa、ENESTfreedom、ENESTPath、ENESTop 等<sup>[24]</sup>,这些研究有望加强我们对尼洛替尼停药结局的进一步认识。

总之,由于伊马替尼治疗后患者的前期缓解情况不如二代 TKI,且伊马替尼耐药的患者对二代 TKI 仍具有高敏感性<sup>[16-19]</sup>,因此我们推测一线使用二代 TKI 制剂的 CML 患者停药可能更为安全,但这一推测需要更多临床研究来证实。

## 2 TKI 成功停药的预测因素

2.1 患者的一般特征 多个 TKI 停药研究均对患者的性别、年龄、初诊时疾病危险分层(Sokal 评分)进行了统计学分析。关于性别,仅 STIM 研究显示女性患者停药后复发的风险更高<sup>[25]</sup>,而其他的相关研究结果均表明性别对停药预后并无意义<sup>[13,26]</sup>。关于年龄,Mori 等<sup>[27]</sup>研究发现年龄 <45 岁是导致 CML 患者停药后高复发的危险因素。关于 Sokal 危险分层,不同的研究结果均证实初诊时高危险分层的 CML 患者具有更高的停药后复发率<sup>[25-28]</sup>。

2.2 停药前的治疗情况 部分 CML 患者在服用 TKI 之前曾行骨髓移植,或使用干扰素、阿糖胞苷等药物治疗。有研究表明前期骨髓移植患者停药后具有更高的稳定分子学缓解率<sup>[14]</sup>。Thielen 等<sup>[29]</sup>纳入了均使用过阿糖胞苷的患者,但并未发现前期使用阿糖胞苷会对 TKI 停药后的远期疗效存在影响。目前关于前期干扰素治疗对 TKI 停药的影响仍存在争议,有研究显示前期使用干扰素者在 TKI 停药后具有更高的无治疗缓解率<sup>[13,25]</sup>,也有研究表明干扰素对 TKI 停药后的患者预后并无影响<sup>[26]</sup>。Benjamini 等<sup>[30]</sup>发现使用高剂量伊马替尼或二代 TKI 者停药后 MMR 持续率更高,但也有学者提出 TKI 疗程才是影响停药后缓解率的影响因素<sup>[12,14,25]</sup>,但这一观点却不被其他学者所认同<sup>[13,26]</sup>。多个研究结果均证实维持稳定 MR 更长时间再停药的患者复发率更低<sup>[12,14,30]</sup>,但有学者认为这一因素对复发并无影响<sup>[26]</sup>。此外,有研究<sup>[20]</sup>表明更快获得 MR 者其复发风险更低,而稳定的 UMRD 持续时间却对复发风险没有影响<sup>[13,20]</sup>,同时还有学者在二代 TKI 停药研究中发现无耐药情况的患者更可能安全停药<sup>[21]</sup>。

总之,根据目前相关研究,可能对有助于预测停药后复发的因素包括:Sokal 评分、年龄、性别、前期干扰素或者骨髓移植治疗、耐药情况、TKI 方案(类别、剂量、疗程)、前期缓解情况、停药前 CMR 持续时间等,但其中性别、年龄、TKI 方案等多项因素目前仍存在争议。虽然许多研究证实更快获得深层次分子学缓解可降低复发率,但这一论点亦存在争议,所以需要更多的研究为停药实践提供临床指导。

## 3 TKI 停药后监测

为确保在停药后及早发现复发患者,病情监测显得更为重要。目前相关研究对停药复发标准的定义均在分子学缓解层面,所以停药后 MR 情况监测成为重点。2013 年,欧洲白血病网在 CML 诊疗指南中指出,对于服用 TKI 的患者,MR 状态的检测频率应为每 3 个月 1 次直到获得 MMR,以后每 3~6 个月检测 1 次<sup>[31]</sup>。相关的

TKI 停药研究运用实时定量 PCR 检测外周血来监测患者的病情,停药后第 1 年监测频率为每月 1 次,1 年后要求每 2 个月或 3 个月监测 1 次<sup>[11,13,22]</sup>。大量停药研究均证实复发的时间多在停药后第 1 年,甚至是前 6 个月,所以停药后第 1 年是监测的重点<sup>[11,22]</sup>。停药后第 1 年内进行每月 1 次的分子学检测可及时发现复发患者,各大型停药研究均证实,对于无疾病进展或出现耐药基因突变者,通过高频率分子学监测可提升患者停药安全性<sup>[19]</sup>。

## 4 TKI 停药后复发患者的处理

4.1 TKI 再治疗 对于 TKI 停药后复发的 CML 患者再次使用 TKI 治疗是目前公认的首选治疗方案。有学者对 42 例复发的 CML 患者均再次使用停药前的 TKI 方案(伊马替尼 400 mg/d,1 次/d)治疗,截止数据分析时有 26 例在 3 个月内重获 CMR,另外 16 例亦检测到 BCR-ABL 复制水平明显降低<sup>[25]</sup>。在 DADI 研究中,达沙替尼停药后有 33 例复发,其中 32 例按原 TKI 方案治疗(1 例自行将达沙替尼调整为尼洛替尼),所有患者都再次获得分子学缓解,有 88% 的患者在 3 个月内即获得深层次的分子学缓解,其余患者亦在 6 个月内获得深层次缓解<sup>[22]</sup>。而 HOVON 研究中复发的 13 例患者部分维持原方案,部分调整剂量或者调整为二代 TKI 制剂,13 例患者均在随访 6 个月时重获 MR4.5<sup>[29]</sup>。以上研究结果表明,复发后仍处于慢性期的 CML 患者对 TKI 敏感性仍高,均可再次在短时间内获得深层次分子学缓解,故复发后 TKI 再治疗疗效仍佳。

4.2 针对 CML 干细胞的治疗及免疫治疗 虽然大量 TKI 停药研究结果显示约 40% 的患者在停药后可维持稳定的 MR,但同时也表明有更多的患者在停药后发生了分子学复发<sup>[32]</sup>。许多学者对 CML 的复发机制进行了深入研究,Sirard 等<sup>[33]</sup>研究发现复发患者存在功能性 CML 干细胞,且许多研究证实达到深层次缓解的患者体内仍残留有 CML 细胞,所以 TKI 治疗无法根除 CML 细胞<sup>[34-35]</sup>。因此,针对 CML 干细胞的治疗成为停药研究的重点之一。目前有许多针对 CML 干细胞及相关信号通路的靶向治疗相关研究,鲁索替尼(ruxolitinib)等相关制剂也处于临床试验阶段,期待可以通过进一步研究为 CML 患者的停药创造更大的机会。

自然杀伤细胞有免疫监视作用,是 CML 细胞毒杀伤作用的重要组成部分,多个研究均证实自然杀伤细胞数量减少是导致停药后复发的重要因素<sup>[11-12,22]</sup>,而高水平自然杀伤细胞群的患者在停药后有更高的无治疗缓解,而停药后低水平 T 细胞者却有更高的无治疗缓解<sup>[22]</sup>。但是 T 细胞对停药的影响目前尚缺乏有效证

据。停药后复发与 CML 患者自身免疫存在相关性,通过免疫相关治疗有望提高患者成功停药的概率,但这一设想还需要更多学者深入研究。

4.3 异基因造血干细胞移植 虽然 TKI 制剂对 CML 的疗效显著,给 CML 的治疗带来了划时代的突破,但是仍不能达到治愈效果,且停药后仍有较高复发率。目前公认能治愈 CML 仅有异基因造血干细胞移植这一方案,所以其也是复发后一部分患者的选择。由于停药后仍处于慢性期的 CML 患者对 TKI 仍具有高度的敏感性,目前相关停药研究中没有在复发后选择行异基因造血干细胞移植的患者。但是异基因造血干细胞移植作为 CML 患者最后一个治疗手段,将成为极少数对 TKI 制剂全线耐药或不耐受或出现疾病进展患者的最终选择<sup>[36]</sup>。

## 5 小 结

CML 虽然是血液系统恶性肿瘤,但 TKI 制剂的应用使得 CML 患者长期生存成为可能。由于经济、家庭等各种因素,许多患者迫切希望停药,目前研究证实获得稳定 MR 的部分患者可在严密监测下安全停用 TKI,但停药后复发是影响预后的一大障碍。目前学者对于成功停药的预测因素、停药后监测策略以及复发后治疗方案等仍在不断地研究中,相信在不久的将来,CML 患者可放心、安全地停用 TKI,以进一步提升生活质量。

## 参 考 文 献

- [1] Rowley JD. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining [J]. *Nature*, 1973, 243 (545):290-293.
- [2] Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, et al. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products [J]. *Science*, 1990, 247(4946):1 079-1 082.
- [3] Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(15):1 451-1 464.
- [4] Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(15):1 423-1 432.
- [5] Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up [J]. *Leukemia*, 2012, 26(10):2 197-2 203.
- [6] Jiang Q, Liu ZC, Zhang SX, et al. Young age and high cost are associated with future preference for stopping tyrosine kinase inhibitor therapy in Chinese with chronic myeloid

- leukemia [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142 (7): 1 539 – 1 547.
- [7] Sanford D, Kyle R, Lazo-Langner A, et al. Patient preferences for stopping tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia [J]. *Curr Oncol*, 2014, 21 (2): e241 – e249.
- [8] Mauro MJ, Druker BJ, Maziarz RT. Divergent clinical outcome in two CML patients who discontinued imatinib therapy after achieving a molecular remission [J]. *Leuk Res*, 2004, 28 (Suppl 1): S71 – S73.
- [9] Merante S, Orlandi E, Bernasconi P, et al. Outcome of four patients with chronic myeloid leukemia after imatinib mesylate discontinuation [J]. *Haematologica*, 2005, 90(7): 979 – 981.
- [10] Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years [J]. *Blood*, 2007, 109(1): 58 – 60.
- [11] Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who have maintained complete molecular response: update results of the STIM study [J]. *Blood*, 2011, 118(21): 603.
- [12] Mahon FX, Richter J, Guilhot J, et al. Interim analysis of a Pan European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial in chronic myeloid leukemia: the EURO-SKI study [J]. *Blood*, 2014, 124(21): 151.
- [13] Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study [J]. *Blood*, 2013, 122(4): 515 – 522.
- [14] Lee SE, Choi SY, Bang JH, et al. Predictive factors for successful imatinib cessation in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(6): 449 – 454.
- [15] Russo D, Martinelli G, Malagola M, et al. Effects and outcome of a policy of intermittent imatinib treatment in elderly patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121(26): 5 138 – 5 144.
- [16] Garcia R, Damiano S, Puzio MV, et al. Comparison of dasatinib, nilotinib, and imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(3): 680 – 687.
- [17] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(24): 2 251 – 2 259.
- [18] Cortes JE, Saglio G, Baccarani M, et al. Final study results of the phase 3 dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) trial (DASISION, CA180-056) [J]. *Blood*, 2014, 124(21): 152.
- [19] Larson RA, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTnd 4-year (y) update [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (15 Suppl): 7 052.
- [20] Rea D, Rousselot P, Nicolini F, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia (CML) patients (pts) with stable undetectable Bcr-Abl transcripts: results from the French CML group (FILMC) [J]. *Blood*, 2011, 118(21): 604.
- [21] Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Dasatinib or nilotinib discontinuation in chronic phase (CP)-chronic myeloid leukemia (CML) patients (pts) with durably undetectable BCR-ABI transcripts: interim analysis of the STOP 2G-TKI study with a minimum follow-up of 12 months-on behalf of the French CML group filmc [J]. *Blood*, 2014, 124(21): 811.
- [22] Imagawa J, Tanaka H, Okada M, et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2(12): e528 – e535.
- [23] Huguet F. ENESTnd trial: a phase III study comparing nilotinib with imatinib as front-line therapy of early chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. *Int J Hematol Oncol*, 2014, 3 (2): 117 – 129.
- [24] Mahon FX, Hochhaus A, Hughes T, et al. Treatment-free remission (TFR) following frontline or second-line nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTfreedom and ENESTop [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(Suppl 2): S64 – S65.
- [25] Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11): 1 029 – 1 035.
- [26] Matsuki E, Ono Y, Sakurai M, et al. Discontinuation of imatinib in patients with CML and sustained complete molecular response (CMR) for over 2 years in the Japanese population-an interim analysis of KEIO STIM study [J]. *Blood*, 2011, 118 (21): 1 607 – 1 608.
- [27] Mori S, Vagge E, le Coutre P, et al. The risk of relapse in CML patients who discontinued imatinib can be predicted based on patients age and the results of dPCR analysis [J]. *Blood*, 2014, 124(21): 813.
- [28] Yhim HY, Lee NR, Song EK, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia who have received front-line imatinib mesylate therapy and achieved complete molecular response [J]. *Leuk Res*, 2012, 36(6): 689 – 693.
- [29] Thielen N, van der Holt B, Cornelissen JJ, et al. Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid leukaemia patients in sustained complete molecular response: a randomised trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial for Haemato-Oncology (HOVON) [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(15): 3 242 – 3 246.

患者体液免疫功能亢进,特别是尘肺 I 期。有研究表明<sup>[9]</sup>矽肺及矽肺结核患者血清 IgG、IgM 水平较低。

IgG 在体内抗感染中占有极为重要的地位,其能够防御多种外来抗原侵犯,当机体受到感染时,体内产生大量 IgG 以抵抗<sup>[10]</sup>。人体吸入尘粒后,其表面会附着蛋白质,并导致蛋白质变性,进而促进抗原产生,诱导机体免疫应答,最终促进免疫反应的发生<sup>[11]</sup>。本研究结果表明,尘肺病 I 期、II 期、III 期患者血清 IgG 水平高于健康组( $P < 0.05$ )。IgA、IgM 属于一种免疫球蛋白,在机体受感染时,尤其是在呼吸道感染患者血清 IgA、IgM 水平明显升高<sup>[12]</sup>。本研究结果还显示,尘肺组 I 期患者血清 IgA、IgM 水平高于健康组( $P < 0.05$ ),但 II 期、III 期患者血清 IgA、IgM 水平与健康组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明尘肺病患者存在体液免疫功能亢进。

总之,尘肺病患者血清 IgG、IgA、IgM 水平升高,提示体液免疫功能亢进,值得临床重视。

## 参 考 文 献

[1] 罗建华,李隆祥,徐婷婷,等. 矽肺患者反复呼吸道感染与免疫功能关系的临床研究[J]. 中国全科医学,2012,15(4):400-401.

[2] 李小萍,葛宪民,秦少珍,等. 矽肺及矽肺结核患者 T 淋巴细胞与免疫球蛋白水平及相关性分析[J]. 中国职业医学,2008,35(6):527-528.

[3] Cui K, Shen FH, Han B, et al. Comparison of the cumulative incidence rates of coal workers' pneumoconiosis between 1970 and 2013 among four state-owned colliery groups in China[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(7): 7 444-7 456.

[30] Benjamini O, Kantarjian H, Rios MB, et al. Patient-driven discontinuation of tyrosine kinase inhibitors: single institution experience[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(12): 2 879-2 886.

[31] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia; 2013[J]. *Blood*, 2013, 122(6): 872-884.

[32] Sweet K, Oehler V. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia; when is this a safe option to consider? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013: 184-188.

[33] Sirard C, Lapidot T, Vormoor J, et al. Normal and leukemic SCID-repopulating cells (SRC) coexist in the bone marrow and peripheral blood from CML patients in chronic phase,

[4] 丁元布,冯加武,陈少颖,等. 莱芜地区尘肺患者生存分析[J]. *中国职业医学*, 2012, 39(5): 422-424.

[5] 尤雪剑,张骞云,刘霞,等. 特发性肺纤维化患者血管紧张素转换酶基因多态性与其血清浓度的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(21): 2 563-2 564.

[6] Ji XM, Wang LJ, Wu BQ, et al. Associations of MMP1, MMP2 and MMP3 genes polymorphism with coal workers' pneumoconiosis in Chinese Han population [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(11): 13 901-13 912.

[7] 李济超,易桂林,李文芳,等. 1 224 例尘肺患者生存分析[J]. *工业卫生与职业病*, 2011, 37(4): 234-235.

[8] 钱嫣蓉,万欢英. 血管紧张素转换酶-2 在肺部疾病中的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2012, 32(3): 228-232.

[9] Liu SJ, Wang P, Jiao J, et al. Differential gene expression associated with inflammation in peripheral blood cells of patients with pneumoconiosis [J]. *J Occup Health*, 2016, 58(4): 373-380.

[10] 李娟,郑全辉,刘亚楠,等. 尘肺患者外周血中 T 淋巴细胞亚群及免疫球蛋白的改变[J]. *工业卫生与职业病*, 2013, 39(1): 5-8.

[11] 陈念光,陈铿铿,刘秋英. 尘肺患者血清中铜蓝蛋白和免疫球蛋白含量的分析[J]. *职业与健康*, 2011, 27(21): 2 432-2 433.

[12] Yurdasal B, Bozkurt N, Bozkurt AI, et al. The evaluation of the dust-related occupational respiratory disorders of dental laboratory technicians working in Denizli Province [J]. *Ann Thorac Med*, 2015, 10(4): 249-255.

(收稿日期:2017-06-22 修回日期:2017-09-18)

(上接第 1722 页)

whereas leukemic SRC are detected in blast crisis [J]. *Blood*, 1996, 87(4): 1 539-1 548.

[34] Gale RP, Goldman JM. Treating chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors [J]. *Acta Haematol*, 2013, 130(3): 192-195.

[35] Goldman J, Gordon M. Why do chronic myelogenous leukemia stem cells survive allogeneic stem cell transplantation or imatinib; does it really matter? [J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(1): 1-7.

[36] Radich J. When to consider allogeneic transplantation in CML [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(Suppl): S93-S95.

(收稿日期:2017-06-06 修回日期:2017-08-29)