

01

疾病介绍

世界卫生组织将慢性骨髓增殖性疾病（MPN）分为经典 MPN 及非经典 MPN，经典 MPN 包括慢性粒细胞白血病(BCR-ABL+)、真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化以及原发性血小板增多症；非经典 MPN 包括慢性中性粒细胞白血病，慢性嗜酸粒细胞性白血病等；此类疾病的特征为一系或多系造血细胞的过度增生，主要发生在骨髓，但有时发生在肝脏和脾脏。

原发性血小板增多症过去称之为“特发性血小板增多症、出血性血小板增多症”，为造血干细胞克隆增殖性疾病；其特征是骨髓中巨核细胞过度增殖，外周血血小板计数显著增生且功能异常；原发性血小板增多症的年发病率约为 0.59-2.53 /100,000，而西方国家的发病率约为 30 /100,000。女性的发病率高于男性，发病的中位年龄为 65~70 岁。

原发性血小板增多症的发病机制尚不完全明确，目前发现与基因突变密切相关；JAK2 蛋白酶是人体细胞内非受体酪氨酸激酶的一种，对人体正常造血功能有很大的影响。另外，钙网蛋白为一种具有多功能的蛋白质，它可以与内质网中钙离子结合。研究发现，JAK2 V617F 基因突变和 CALR 基因第 9 号外显子突变与原发性血小板增多症发病密切相关；之后的研究发现，部分 JAK2 V617F 基因突变阴性的原发性血小板增多症患者中存在促血小板生成素受体（MPL）功能获得性突变，体外实验证明 MPL515L/K 突变（血小板生成素受体外显子 10）和原发性血小板增多症发病有关；在原发性血小板增多症患者中，JAK2 V617F 基因突变率约为 60-65%，而 CALR 基因突变率约为 20-25%，MPL 基因突变率约为 3-15%。

02

目前治疗需求

原发性血小板增多症患者的血栓栓塞或出血的风险较高，且大部分病人会有明显的症

状，如头痛，疲劳，瘙痒和肢体红斑。治疗原发性血小板增多症的普遍共识为采取风险评估策略，临床医师应对患者的风险因子进行评估，并认为疾病管理的第一要务。风险因子包含年龄、血小板数量、有无 JAK-2 基突变与血栓形成的病史。羟基脲是一线的治疗药物，降细胞疗效非常好，常用于控制原发性血小板增多症患者的血小板数量。但是许多患者无法耐受羟基脲的副作用，包含贫血、白细胞减少、皮肤改变或胃肠道相关的症状，比如腹胀、腹痛、恶心等不适。对那些羟基脲不能耐受或者耐药的患者，干扰素、阿那格雷与芦可替尼常作为二线治疗药物。

03

试验重要性

干扰素用于治疗原发性血小板增多症相关的血小板/白细胞增生、降低 JAK2 V617 等位基因负荷、控制心脑血管病变以及减轻原发性血小板增多症患者相关的症状有着悠久历史。除此之外，干扰素也表现出通过减少细胞计数可延缓疾病进展的效果。近年来的研究也发现干扰素对 CALR 及 JAK2 V617 等位基因负荷的影响具有确定性的疗效。药华医药正致力于研发新型干扰素 Ropeginterferon alfa-2b (P1101) 用于治疗原发性血小板增多症。P1101 每 2 周给药一次，更长效，患者耐受性好，可耐受最大允许剂量高，相信可明显提高原发性血小板增多症患者的缓解率，可满足目前原发性血小板增多症未被满足的临床治疗需求。