

## 用于治疗骨髓纤维化的 Janus 活化激酶 2/Fms 样酪氨酸激酶 3 抑制剂新药帕克替尼

王咏懿<sup>1</sup>, 黄璐<sup>2,3</sup>, 纪雪梅<sup>4</sup>

(1 中国药科大学药学院, 南京 211198; 2 武汉工程大学化工与制药学院, 武汉 430205; 3 武汉大学药学院, 武汉 430071; 4 中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 211198)

**[摘要]** 骨髓纤维化(MF)是一种骨髓增殖性肿瘤,常伴有血小板减少症,严重影响患者的生活质量并存在向白血病转化的风险。帕克替尼是一种 Janus 活化激酶 2 (JAK2) 及 Fms 样酪氨酸激酶 3 (FLT3) 抑制剂。帕克替尼胶囊(商品名:Vonjo)于 2022 年 2 月 28 日被美国 FDA 加速批准,用于治疗患有罕见形式的骨髓疾病(中危或高危的原发性或继发性 MF)且血小板(凝血细胞)水平低于  $50\,000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$  的成人患者,口服 200 mg, *bid* 的剂量显示出良好的临床疗效和可控的安全性。本文对其作用机制、药动学、药效学、临床疗效及安全性进行综述,为临床应用提供参考。

**[关键词]** 骨髓纤维化; Janus 活化激酶 2/Fms 样酪氨酸激酶 3 抑制剂; 帕克替尼; 骨髓增殖性肿瘤; 血小板减少症; 临床疗效; 安全性

**[中图分类号]** R979.1      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 1003-3734(2023)10-0994-06

## Pacritinib: a new Janus activated kinase 2/Fms-like tyrosine kinase 3 inhibitor for the treatment of myelofibrosis

WANG Yong-yi<sup>1</sup>, HUANG Lu<sup>2,3</sup>, JI Xue-mei<sup>4</sup>

(1 School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2 School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China; 3 School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, China; 4 College of Life Sciences and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**[Abstract]** Myelofibrosis (MF) is a myeloproliferative neoplasms (MPN), usually accompanies with thrombocytopenia, severely impacts the life quality of patients and presents a risk for leukemic transformation. Pacritinib is a kind of Janus activated kinase 2 (JAK2) and Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) inhibitor. U. S. FDA has granted accelerated approval for pacritinib capsules (Vonjo), on Feb 28, 2022, in the treatment of adult patients with the platelet (blood clotting cells) levels below  $50\,000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$  who have a rare form of bone marrow disorder known as intermediate or high-risk primary and secondary myelofibrosis. The oral dose of 200 mg twice daily showed good clinical efficacy and manageable safety. In this paper, the mechanism of action, pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of daridorexant are reviewed.

**[Key words]** myelofibrosis; Janus activated kinase 2/Fms-like tyrosine kinase 3 inhibitor; pacritinib; myeloproliferative neoplasms; thrombocytopenia; clinical effect; safety

**[作者简介]** 王咏懿,女,本科,研究方向:基础药理学。E-mail:1760604026@qq.com。

**[通讯作者]** 纪雪梅,女,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:抗肿瘤药物设计及机制。E-mail:jixuemei@cpu.edu.cn。

骨髓纤维化 (myelofibrosis, MF) 是一种费城染色体阴性的骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasms, MPN), 分为原发性血小板增多症 (essential thrombocythemia, ET)、真性红细胞增多症 (polycythemia vera, PV) 和原发性 MF, 以髓外造血导致脾肿大、进行性血细胞减少、促炎性细胞因子过量产生的全身症状和总体生存期不佳为突出特点, 严重降低患者的生活质量, 并存在向白血病转化的风险<sup>[1-2]</sup>。

随着 Janus 激酶/信号转导和转录活化因子 (Janus activated kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) 通路异常在 MF 中的发现, 一系列针对该通路的多个靶向受体抑制剂被开发, 该领域已成为研究的热点<sup>[3]</sup>。2011 年 11 月 16 日, 美国 FDA 首次批准 Incyte 公司的 JAK1/2 抑制剂磷酸芦可替尼 (ruxolitinib phosphate, 商品名 Jakafi) 片上市, 用于治疗中高危 MF, 2014 年 12 月 4 日美国 FDA 批准磷酸芦可替尼增加新的适应证用于真性 PV。但是磷酸芦可替尼导致的血小板减少症、贫血以及增加感染风险等问题限制了其临床应用, 一般不建议用于血小板计数  $< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  的患者<sup>[4-6]</sup>。2019 年 8 月 16 日, 美国 FDA 批准 Impact 公司的盐酸菲卓替尼胶囊 (fedratinib hydrochloride, 商品名 Inrebic) 上市, 用于中危-2 或高危的原发性或继发性 (PV 后或 ET 后) MF 成人患者的治疗<sup>[7]</sup>。

由新加坡 S \* Bio Pte 有限公司原研、美国 CTI BioPharma 公司后续开发的帕克替尼 (pacritinib) 是一种新型选择性的 JAK2/FLT3 激酶抑制剂, 基于在 MF 患者 (血小板计数  $\leq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ) 中的关键 III 期临床 PERSIST-2 研究的疗效结果, 美国 FDA 于 2022 年 2 月 28 日加速批准 CTI BioPharma 公司的帕克替尼胶囊上市, 商品名 Vonjo, 用于治疗患有罕见形式的骨髓疾病 (中危或高危的原发性或继发性 MF) 且血小板 (凝血细胞) 水平低于  $50\,000 \cdot \mu L^{-1}$  的成人患者, 推荐剂量是 200 mg, *bid*<sup>[8]</sup>。其化学式为  $C_{28}H_{32}N_4O_3$ , 相对分子质量为 472.58, 化学结构式见图 1<sup>[9]</sup>。帕克替尼目前仅在美国上市, 其在加拿大、欧盟、以色列、韩国处于 III 期临床研究阶段, 还未在中国开始临床试验。本文对其作用机制、药动学、药

效学、临床疗效及安全性进行综述, 为临床应用提供参考。

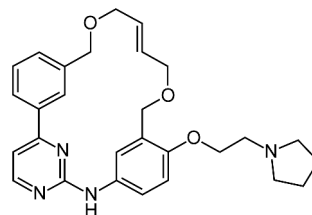


图 1 帕克替尼化学结构式

## 1 作用机制

JAK-STAT 信号通路是一条由细胞因子刺激的信号转导通路, 包括酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 JAK 和转录因子 STAT, 参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程, 其中酪氨酸激酶 JAK 在维持造血细胞正常分化 (JAK2)、炎症反应 (JAK1) 以及先天性和适应性免疫 (JAK3/TYK2) 等方面起着关键作用, JAK 的突变已被证明与多种相关癌症、炎症疾病的发生有直接关系, MF 的病理生物学标志就是 JAK-STAT 信号通路持续性激活导致促炎性细胞因子的产生<sup>[10-12]</sup>。大多数 MF 患者 JAK2 和 FLT3 基因突变阳性, 其中 60% 原发性 MF 患者 JAK2 外显子 14 位基因发生突变, 其结构域 617 处密码子的缬氨酸被苯丙氨酸取代 (即 JAK2V617F 突变), 导致在没有细胞因子或生长因子配体结合的情况下自发并持续性激活 JAK-STAT 信号通路, 阻断抑制性细胞因子信号负调节, 造成细胞因子产生超敏反应和对抗细胞凋亡<sup>[13-14]</sup>。帕克替尼是一种可供口服的多酶抑制剂, 主要选择性地抑制野生型 JAK2、突变型 JAK2V617F 和 FLT3<sup>[15]</sup>, 通过阻断 RAS-MAPK, PI3K-AKT, JAK2-STAT 信号通路激活, 从而抑制细胞增殖失调和骨髓纤维化 (见图 2)。在临床前试验中, 将不同浓度的帕克替尼加入由 FLT3 突变表达的骨髓和淋巴细胞中, 细胞在 G1 期停滞而凋亡, 在 JAK2 (V617F) 突变和 JAK2 野生型表达细胞中也观察到相同的效果<sup>[16]</sup>。Singer 等<sup>[17]</sup>报道了帕克替尼对 JAK2 野生型、JAK2V617F 突变型、FLT3 野生型、FLT3-ITD 的半数抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 分别为 6.0, 9.4, 14.8, 13.4  $nmol \cdot L^{-1}$ , 且由于帕克替尼不抑制 JAK1, 避免了由其介导的骨髓抑制作用。

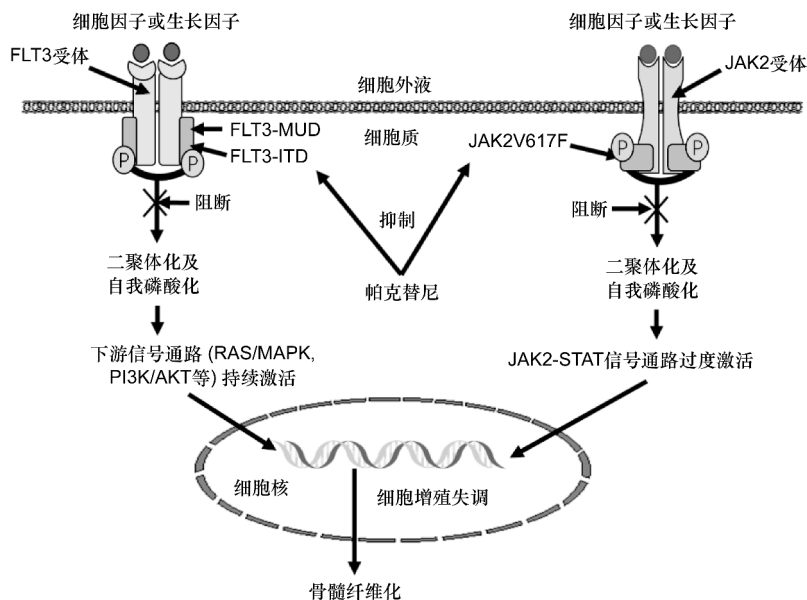


图2 帕克替尼的作用机制

## 2 药动学

帕克替尼是一种小分子 JAK2/FLT3 激酶抑制剂,其枸橼酸盐和盐酸盐的药动学参数无明显差异。口服给药后首日平均达峰时间为 5~9 h,平均终末半衰期为 1~4 d,d 15 的药动学参数与首日类似,未表现出显著的蓄积作用,平均血药浓度峰值 ( $C_{max}$ ) 及血药浓度-时间曲线下面积(暴露量) AUC 均未超过首日的 2 倍。在 100~600 mg 的剂量范围内,血浆中的帕克替尼浓度均超过了  $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,高于 JAK2 和 FLT3 的  $\text{IC}_{50}$  [18-19]。帕克替尼首日  $C_{max}$ 、谷浓度 ( $C_{24}$ )、24 h 全身暴露量  $\text{AUC}_{0-24}$  总体上与剂量呈正相关,但是  $\text{AUC}_{0-24}$  的增加与剂量不成比例,当剂量超过 400 mg 后  $\text{AUC}_{0-24}$  不再增加,呈现平台效应。d 15 时,在 100~300 mg 剂量范围内, $C_{max}$ 、 $C_{24}$ 、 $\text{AUC}_{0-24}$  未呈现剂量相关特性,400 mg 剂量的  $\text{AUC}_{0-24} > 300 \text{ mg}$ ,但  $> 400 \text{ mg}$  后  $\text{AUC}_{0-24}$  呈现平台效应。患者间  $C_{max}$  和  $\text{AUC}_{0-24}$  在 d 1 和 d 15 的变异系数范围分别为 25%~63% 和 20%~54%,表明患者之间的差异性相对较高 [20]。Jayaraman 等 [21] 的药动学试验数据显示,帕克替尼主要经 CYP3A4 代谢,对 CYP3A4 和 CYP1A2 无明显诱导作用,对 5 个常见的 CYP450 酶 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) 不产生抑制作用。另外,帕克替尼主要经胆汁排泄,在粪便中回收了约 91% 的给药剂量,代谢不是其主要的清除方式,因此,帕克替尼没有显示出引起药物相互作用的倾向。

## 3 药效学

Younes 等 [18] 开展了一项针对剂量范围探索及药动学/药效学研究的 I 期临床试验,纳入患者 34 例,接受帕克替尼 100~600 mg 递增剂量的口服治疗,治疗周期为 28 d,药效学采用流式细胞术和蛋白质印迹法对 JAK-STAT 信号通路和血浆 FLT3 相关细胞因子配体 (FLT3L) 水平进行分析。结果显示,在所有剂量水平下均观察到帕克替尼对磷酸化 STAT3 (pSTAT3) 和 STAT5 的抑制作用,没有明显的剂量依赖性,平均最大抑制百分比范围为 37%~53%,其中最大剂量水平 ( $600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组为 51%。与蛋白质印迹分析法相比,使用流式细胞术测得的 STAT 抑制值变异系数更大,对于来源于同一患者的血浆样品,采用 2 种测试方法测得的 pSTAT5 抑制值是相似的。与 d 1 相比,d 29 血浆 FLT3L 水平显著升高 ( $t$  检验,  $P < 0.001$ ),而 FLT3L 水平是反映药物对 FLT3 抑制作用的指标。

## 4 临床疗效

一项在美国和澳大利亚同时开展的多中心、单臂、开放标签 II 期临床试验旨在评价帕克替尼的有效性和安全性 [22],35 例患者接受剂量为  $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  的帕克替尼治疗,其中血小板基线计数值  $< 150 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $< 100 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  和  $< 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  的患者占比分别为 54%, 43% 和 20%,28 例 (80%) 为 JAK2V617F 基因突变阳性患者,主要终点为评估从基线到第 24 周脾脏体积减小超过 35% 的受试者比

例。结果:第24周31%的骨骼纤维化患者经用磁共振成像(MRI)评估脾脏体积比基线值减少超过35%,42%患者经体格检查发现肋缘下脾长度比基线值最大减少超过50%,48.4%患者观察到总症状评分较基线值降低超过50%。

PAC203是一项开放标签、随机、剂量探索的Ⅱ期临床试验(NCT03165734)<sup>[23]</sup>,对ruxolitinib不耐受或产生耐药性的晚期MF患者161例按照1:1:1比例随机分配成3组,分别接受帕克替尼每次100 mg *qd*、每次100 mg *bid*或每次200 mg *bid*的治疗。在接受帕克替尼治疗前的基线情况为:平均血小板计数值为 $55 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,其中71例(44.1%)患者的血小板计数值 $< 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,114例(70.8%)血红蛋白值 $< 10 \text{ g} \cdot dL^{-1}$ ,过往接受ruxolitinib治疗的平均时间为1.7年,76%患者符合治疗失败标准,73%患者符合不耐受标准,符合2项标准的患者占比为50%,疗效评估指标为第24周脾脏体积减小超过35%的脾脏体积反应(spleen volume response, SVR)率和由7个条款项组成的总症状评分值(total symptom score, TSS)。该项临床研究结果:第24周时,每次200 mg *bid*组的SVR率最高,特别是血小板基线计数值 $< 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的情况下表现尤其突出,TSS平均值的下降率表现出明显的剂量效应,群体药理学和药效学模型数据也表明每次200 mg *bid*组的SVR和TSS下降值最大。

PERSIST-1是一项跨国、多中心、随机的Ⅲ期临床试验(NCT01773187),旨在比较帕克替尼与除JAK2抑制剂之外的其他现有最佳可用疗法(best available therapy, BAT)对伴有或无血细胞减少症MF患者的有效性和安全性<sup>[24-25]</sup>。327例患者被随机分配到帕克替尼组( $n = 220$ )或BAT组( $n = 107$ ),分别接受口服400 mg帕克替尼*qd*和BAT的治疗,主要终点是从基线到第24周脾脏体积减小 $> 35\%$ 的SVR率,次要终点是从基线到第24周TSS下降超过50%的患者占比。结果:至第24周,帕克替尼组有42例(19%)患者到达了终点,即脾脏体积减小超过35%,而BAT组只有5例(5%)患者到达终点( $P = 0.0003$ ),并且这一差别不依赖于脾脏体积基线值。无论患者血小板计数值 $< 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或 $< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,在所有时间终点帕克替尼组患者脾脏体积减小的平均绝对值均超过20%,而BAT组从基线到第24周的平均脾脏体积没有差异。从基线至第24周TSS下降超过50%的患者占比(次

要终点)的试验结果为:帕克替尼组36%的可评估患者达到了这一终点,而BAT组只有14%的可评估患者达到( $P = 0.029$ ),如果用意向性治疗数据进行分析,2组的结果是相似的。

PERSIST-2是另一项跨国、多中心、随机的Ⅲ期临床试验(NCT02055781),旨在比较帕克替尼与BAT(包括芦可替尼在内的其他JAK抑制剂)对MF合并血小板减少症患者的有效性和安全性<sup>[26]</sup>。病例纳入条件包括血小板计数值 $\leq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、左肋缘以下的脾脏肿大 $\geq 5 \text{ cm}$ 、外周血原始细胞计数 $< 10\%$ 、中性粒细胞绝对计数值 $> 500 \cdot \mu L^{-1}$ 等原发性或继发性MF患者,311例患者按照1:1:1的比例随机分成3组,分别接受帕克替尼每次400 mg *qd*、每次200 mg *bid*或BAT的治疗。主要终点是从基线到第24周脾脏体积减小 $> 35\%$ 和TSS下降超过50%的患者占比,次要终点是独立比较帕克替尼*qd*或*bid*与BAT之间的疗效差异。结果显示,帕克替尼治疗后脾脏体积减小 $> 35\%$ 的SVR率显著大于BAT组(18% vs 3%,  $P = 0.001$ ),帕克替尼2组总TSS下降超过50%的患者占比非显著高于BAT组(25% vs 14%,  $P = 0.03$ )。帕克替尼*bid*组脾脏体积减小 $> 35\%$ 和TSS下降超过50%的患者占比分别为22%和32%,均显著高于BAT组(3%和14%)。

## 5 安全性

PAC203Ⅱ期临床试验(NCT03165734)显示,帕克替尼每次200 mg *bid*组的血液学不良反应发生率最高,主要为3级或4级的血小板减少和贫血,与绝大多数患者本身血小板和血红蛋白的基线值在2级以上有关,其中62.7%的患者血小板计数基线值 $< 75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,70.8%的患者血红蛋白基线值 $< 10 \text{ g} \cdot dL^{-1}$ 。帕克替尼3个剂量组的非血液学不良反应除胃肠道反应外发生率相近,且均为轻、中度。

在PERSIST-1Ⅲ期临床试验(NCT01773187)中,帕克替尼组(每次400 mg *qd*)最常见3~4级不良事件主要有贫血、血小板减少症、腹泻,发生率分别为17%,12%和5%,而BAT组最常见3~4级不良事件主要有贫血、血小板减少症、呼吸困难、低血压,发生率分别为15%,11%,3%,3%。至24周时,帕克替尼组最常见严重不良事件主要有贫血、心衰、发热、肺炎,发生率分别为5%,2%,2%,2%,BAT组主要为贫血、败血症、呼吸困难,发生率分别为5%,2%,2%。在整个研究期间,帕克替尼组有27例(12%)、BAT组有14例(13%)患者因药物不

良事件而死亡。

在 PERSIST-2 III 期临床试验 (NCT02055781) 中,帕克替尼每次 400 mg *qd* 组、每次 200 mg *bid* 组、BAT 组最常见 ( $\geq 10\%$ ) 3~4 级血液学不良事件主要有血小板减少症(发生率分别为 31%, 32%, 18%)、贫血(发生率分别为 27%, 22%, 14%)。因不良事件而停止用药(治疗)的发生率分别为 14%, 9%, 4%。帕克替尼最常见 ( $\geq 15\%$ ) 的非血液学不良事件是胃肠道不良反应、疲劳、外周水肿和头晕, BAT 组不良事件为腹痛、疲劳、腹泻和外周水肿,均为轻、中度。

## 6 结语

MF 是一种慢性进行性骨髓肿瘤,临床症状呈现患者间异质化和高度变异性,部分患者表现为与过度增殖相关的症状,如白细胞增多症、血小板增多症、脾脏异常增大症等,而有些患者表现出与骨髓纤维化相关的症状,如中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血症等,临床常采用激素、干扰素、羟基脲、输血、脾脏辐射等传统手段对症治疗,但临床疗效差强人意,存活期延长效果有限。唯一有潜在治愈性的治疗手段是异基因造血干细胞移植,但是由于 MF 患者常伴有明显的脾脏肿大和高值炎性细胞因子,增加了移植后的感染风险和死亡率,并不适用于大多数 MF 患者<sup>[9]</sup>。

JAK2V617F 突变在 PV, ET 和 PMF 中的发现激发了人们对 MF 的 JAK-STAT 信号通路分子病理机制研究,相继开发出多个 JAK 抑制剂。磷酸芦可替尼片是美国 FDA 批准的第一个 JAK1/2 抑制剂,用于治疗血小板计数  $\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  中、高危 MF,特别是在治疗 MF 脾脏肿大及缓解全身症状方面产生了较好的效果<sup>[6,27-28]</sup>。

然而,1/3 的 MF 患者血小板计数  $< 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 属于严重血小板减少症,与 MF 内在疾病有关,而目前临床治疗 MF 的常用药芦可替尼属于 JAK1/2 抑制剂,会进一步加剧降低血小板的数量<sup>[29]</sup>。帕克替尼是一种新型选择性的 JAK2/FLT3 激酶抑制剂,但不抑制 JAK1,避免了由其介导的骨髓抑制作用,其 II 期临床 PAC203 剂量范围试验和 2 个 III 期临床试验均显示了帕克替尼在治疗 MF 伴有严重血小板减少症对比芦可替尼的优越性,美国 FDA 据此加速批准其上市,但要求进行 PACIFICA III 期临床试验,预计在 2025 年中取得结果<sup>[30]</sup>。帕克替尼胶囊是目前唯一没有骨髓抑制作用的骨髓纤维化靶向治疗药

物,其 2 个 III 期临床试验 (PERSIST-1 和 PERSIST-2) 结果均显示具有缩小脾脏体积、改善临床症状和延长生存期等显著的疗效,克服了芦可替尼等其他 JAK 激酶抑制剂导致的贫血、血小板减少等血液学不良反应,特别是为伴有血小板减少症的骨髓纤维化患者带来了福音。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] 程璐,宋丽敏,薛茹,等. 多发性骨髓瘤合并骨髓纤维化患者的临床特征及预后研究[J]. 中国实验血液学杂志,2022, 30(1):141-145.
- [2] TEFFERI A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(1):145-162.
- [3] 李芋锦,朱世荣,刘为易,等. JAK2 基因突变阳性骨髓增殖性肿瘤患者临床特征的分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021,29(5):1533-1538.
- [4] 李慧,申徐良,李琦. 芦可替尼治疗骨髓纤维化患者的有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国新药与临床杂志,2018,37(10):591-600.
- [5] 迟佳,王京华. 芦可替尼治疗骨髓纤维化的研究进展[J]. 转化医学杂志,2021,10(4):270-274.
- [6] RAEDLER LA. Jakafi (ruxolitinib): first FDA-approved medication for the treatment of patients with polycythemia vera[J]. *Am Health Drug Benefits*, 2015,8:75-79.
- [7] US. Food & Drug Administration. INREBIC® (fedratinib) capsules, for oral use [EB/OL]. (2019-08-16) [2022-03-24]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/212327s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212327s000lbl.pdf).
- [8] US. Food & Drug Administration. FDA approves drug for adults with rare form of bone marrow disorder[EB/OL]. (2022-03-01) [2022-08-25]. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-adults-rare-form-bone-marrow-disorder>.
- [9] PEREZ A, MEAD A. Clinical potential of pacritinib in the treatment of myelofibrosis[J]. *Ther Adv Hematol*, 2015,6(4):186-201.
- [10] HATZIMICHAEL E, TSOLAS E, BRIASOULIS E. Profile of pacritinib and its potential in the treatment of hematologic disorders [J]. *J Blood Med*, 2014,5:143-152.
- [11] MORRIS R, KERSHAW N, BABON J. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway [J]. *Protein Sci*, 2018,27(12):1984-2009.
- [12] TREMBLAY D, MESA R, SCOTT B, et al. Pacritinib demonstrates spleen volume reduction in patients with myelofibrosis independent of JAK2V617F allele burden [J]. *Blood Adv*, 2020,4(23):5929-5935.
- [13] TAM CS, VERSTOVSEK S. Investigational Janus kinase inhibitors [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013,22(6):687-699.
- [14] CHOW V, WEISSMAN A, CONNELL C, et al. Emerging treatment options for myelofibrosis: focus on pacritinib [J]. *Oncol Targets Ther*, 2016,9:2655-2665.
- [15] SINGER J, FAYOUMI S, HAICHING M, et al. Comprehensive kinase profile of pacritinib, a nonmyelosuppressive Janus kinase 2 inhibitor [J]. *J Exp Pharmacol*, 2016,8:11-19.
- [16] HART S, GOH KC, DIERMAYR V, et al. SB1518, a novel macrocyclic pyrimidine-based JAK2 inhibitor for the treatment of myeloid and lymphoid malignancies [J]. *Leukemia*, 2011, 25(11):1751-1759.
- [17] SINGER JW, AL-FAYOUMI S, MA H, et al. Comprehensive kinase profile of pacritinib, a nonmyelosuppressive Janus kinase 2 inhibitor [J]. *J Exp Pharmacol*, 2016,8:11-19.
- [18] YOUNES A, ROMAGUERA J, FANALE M, et al. Phase I study

- of a novel oral Janus kinase 2 inhibitor, SB1518, in patients with relapsed lymphoma; evidence of clinical and biologic activity in multiple lymphoma subtypes[J]. *J Clin Oncol*,2012,30(33):4161-4167.
- [19] DIAZ S, MESA R. Pacritinib and its use in the treatment of patients with myelofibrosis who have thrombocytopenia[J]. *Fut Oncol*,2018,14(9):797-807.
- [20] VERSTOVSEK S, ODENIKE O, SINGER J, *et al.* Phase 1/2 study of pacritinib, a next generation JAK2/FLT3 inhibitor, in myelofibrosis or other myeloid malignancies[J]. *J Hematol Oncol*,2016,9(1):137-138.
- [21] JAYARAMAN R, PASHA MK, WILLIAMS A, *et al.* Metabolism and disposition of pacritinib (SB1518), an orally active Janus kinase 2 inhibitor in preclinical species and humans[J]. *Drug Metab Lett*, 2015,9(1):28-47.
- [22] KOMROKJI R, SEYMOUR J, ROBERTS A, *et al.* Results of a phase 2 study of pacritinib (SB1518), a JAK2/JAK2 (V617F) inhibitor, in patients with myelofibrosis[J]. *Blood*,2015,125(17):2649-2655.
- [23] GERDS A, SAVONA M, SCOTT B. Determining the recommended dose of pacritinib:results from the PAC203 dose-finding trial in advanced myelofibrosis[J]. *Blood Adv*,2020,4(22):5825-5835.
- [24] MESA R, VANNUCCHI A, MEAD A, *et al.* Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*,2017,4(5):225-236.
- [25] VERSTOVSEK S, MESA R, TALPAZ M, *et al.* Retrospective analysis of pacritinib in patients with myelofibrosis and severe thrombocytopenia[J]. *Haematologica*, 2022, 107(7):1599-1607.
- [26] MASCARENHAS J, HOFFMAN R, TALPAZ M, *et al.* Pacritinib vs best available therapy, including ruxolitinib, in patients with myelofibrosis;a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5):652-659.
- [27] 肖健, 剡晓波, 谢治军, 等. 芦可替尼降低原发性骨髓纤维化 LOXL-2 的表达[J]. *今日药学*,2022,32(12):933-938.
- [28] 伍俊妍, 邱凯锋. JAK 抑制剂临床用药指引[J/OL]. *今日药学*:1-31[2023-05-04]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20221129.1120.002.html>.
- [29] HARRISON C, SCHAAP N, MESA R. Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure[J]. *Ann Hematol*,2020,99(6):1177-1191.
- [30] 黄璐, 孙建, 王明伟, 等. 用于治疗骨髓纤维化的小分子 JAK 抑制剂及其专利研究[J]. *中国医药工业杂志*,2022,53(10):1408-1418.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-07-18