

中国服用酪氨酸激酶抑制剂的慢性髓性白血病慢性期患者共存疾病状况及其对患者报告结果的影响

于露 江倩

【摘要】 目的 评估中国服用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者共存疾病状况及其对患者报告结果(PRO)的影响。方法 2015年9月至2016年3月,在全国范围内向正在服用TKI的成年CML患者发放无记名调查问卷,问卷内容包括人口学特征、常见共存疾病、TKI用药、费用、治疗反应、健康相关的生活质量(HRQoL,以SF-36量表评估)、患者对TKI治疗的满意度和TKI治疗对患者工作及生活的影响等。结果 1 108例CML-CP受访者提供的问卷可供分析,男性701例(63.6%),中位年龄42(18~88)岁,TKI用药以伊马替尼为主(76.4%),中位服药时间为29(3~178)个月。300例(27.1%)受访者报告具有共存疾病,常见的依次为:高血压(30.3%)、糖尿病(21.0%)、冠心病(12.3%)、胃肠道疾病(12.3%)、肝病(11.7%)、肾病(8.3%)、脑血管病(6.7%)、肺病(5.7%)、血栓(1.3%),其他良性病为15.3%,其他肿瘤为8.0%,其中74例(24.7%)报告有 ≥ 2 种共存疾病。多因素分析显示,具有除代谢综合征以外的其他良性共存疾病与较低的HRQoL评分和TKI治疗影响患者工作生活显著相关,但并未显著影响患者对TKI治疗的满意度。此外,女性和未获得完全细胞遗传学反应(CCyR)与较低的HRQoL评分显著相关,大学及以上学历和服药时间 ≥ 3 年与较高的HRQoL评分显著相关;一二代TKI之间换药和未获得CCyR与患者对TKI治疗不满意显著相关,而免费用药与较高的治疗满意度显著相关;年龄 < 60 岁和未获得CCyR与TKI治疗影响患者工作生活显著相关。结论 中国成人CML-CP患者中27.1%具有共存疾病,不同的共存疾病种类对患者生活质量和TKI治疗对患者工作生活的影响不同。

【关键词】 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL阳性;酪氨酸激酶抑制剂;共存疾病

基金项目:国家自然科学基金(81770161)

Comorbidity profile and its impact on reported outcome in Chinese patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase receiving tyrosine kinase-inhibitor therapy Yu Lu, Jiang Qian. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China
Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqiandr@outlook.com

【Abstract】 Objectives To explore the comorbidity profile and its impact on reported outcome of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) receiving tyrosine kinase-inhibitor (TKI) therapy in China. **Methods** From September 2015 to March 2016, anonymous questionnaires were distributed to adult CML patients who were receiving TKI treatment in China. The questionnaires included demographics, comorbidity(ies), TKI(s) therapy, annual out-of-pocket expense for TKIs, treatment responses, health-related quality of life (HRQoL) measured by the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), satisfaction with therapy, impact of TKI therapy on work and daily life. **Results** Data from 1 108 respondents in CML-CP were analyzed, 701 (63.6%) were male, median age was 42 years (range, 18–88 years), 76.4% were currently on imatinib, median TKI-therapy-duration was 29 months (range, 3–178 months). Of them, 300 (27.1%) had ≥ 1 comorbidity(ies), including hypertension

(30.3%), diabetes (21.0%), coronary heart disease (12.3%), gastro-intestinal disease (12.3%), liver disease (11.7%), kidney disease (8.3%), cerebrovascular disease (6.7%) and lung diseases (5.7%), thrombosis (1.3%), other benign diseases (15.3%) and other cancer (8.0%), and 74 (24.7%) had ≥ 2 comorbidities. Multivariate analyses showed the comorbidity profile of other benign diseases was significantly associated with lower HRQoL score and TKI therapy affecting work and daily life, but it did not significantly affect patients' satisfaction with TKI treatment. Female and no complete cytogenetic response (CCyR) were associated with lower HRQoL score, education level \geq bachelor degree and TKI-therapy duration ≥ 3 years were associated with higher HRQoL score. Switching between first and second generation TKIs and no CCyR were associated with dis-satisfaction or extreme dis-satisfaction with TKI therapy, free out-of-pocket expense for TKI was associated with better satisfaction. Age < 60 years and no CCyR were associated with TKI therapy affecting work and daily life. **Conclusions** The survey showed that 27.1% Chinese adult patients with CML-CP receiving TKI-therapy had comorbidity(ies). Different comorbidity profile had different impact on patients' HRQoL and different impact of TKI therapy on work and daily life.

【Key words】 Leukemia, myeloid, chronic, BCR-ABL positive; Tyrosine kinase inhibitors; Comorbidity

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81770161)

慢性髓性白血病(CML)的年发病率在欧美国家为(0.4~1.6)/10万,中位发病年龄为56~65岁^[1-4]。目前中国尚缺乏CML发病率的精准统计,我国1986-1988年进行的全国白血病发病情况调查结果显示,CML的年发病率为0.36/10万^[5],多项研究显示CML患者的中位年龄为40~50岁^[6-11]。酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的应用使绝大多数CML慢性期(CP)患者的寿命接近同龄人^[12-14],共存疾病成为近年被关注的问题之一。来自欧美国家的研究显示,真实世界中40%~75%的CML患者合并共存疾病,尽管共存疾病的存在不影响TKI的治疗反应,但会影响TKI的用药选择和不良反应的发生,而且增加非CML相关死亡,导致患者总生存(OS)率下降^[15-20]。目前中国尚无关于CML患者共存疾病发生率及其对患者健康相关的生活质量(HRQoL)、治疗满意度及TKI治疗对患者工作生活影响等患者报告结果(PRO)的报道。为此我们进行了本研究,以评估中国服用TKI的CML-CP患者共存疾病状况及其对PRO的影响,并分析PRO的独立影响因素。

病例与方法

1. 研究设计和人群:本研究取自于一项由江倩教授设计的大型横断面研究。在全国范围内向正在接受TKI治疗的成年CML患者发放无记名调查问卷,包括通过互联网发放电子问卷,在患者教育活动、患者援助项目(PAP)发药点以及北京大学人民医院血液科门诊发放纸质问卷。本研究获得北京大学人民医院伦理委员会的批准。

2. 调查项目:问卷分为三部分,第一部分包括

22个问题:受访者人口学特征(性别、年龄、户籍、学历),是否存在共存疾病及共存疾病种类,TKI治疗前的CML疾病特征(诊断时间、诊断时疾病分期),TKI治疗相关信息(目前服用的TKI药物种类、开始TKI治疗距诊断时间、治疗时间),治疗反应[是否获得完全细胞遗传学反应(CCyR)和(或)完全分子学反应(CMR)],TKI的年自付费用,对TKI治疗的满意度(非常满意、比较满意、不太满意、非常不满意),TKI治疗对工作生活是否造成负面影响,TKI治疗相关的关注点等;第二部分包括38个TKI治疗相关的常见症状;第三部分为SF-36生活质量调查问卷,SF-36是美国波士顿健康研究所研制的简明健康调查问卷,被广泛应用于普通人群的生活质量测定、临床试验效果评价以及卫生政策评估等领域,从生理机能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感职能以及精神健康8个方面全面概括了被调查者的HRQoL,并可概括为躯体健康总评(PCS)和精神健康总评(MCS),被应用于国内外多项CML患者生活质量研究中,评分越高代表健康状况越好^[21]。本研究主要涉及第一和第三部分问卷内容,主要关注患者的共存疾病状况及其对PRO[包括HRQoL(以PCS和MCS评分评估)、患者对治疗的满意度和TKI治疗是否干扰患者工作生活]的影响,并分析PRO的独立影响因素。

3. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。患者人口学及疾病特征采用描述性统计分析,组间比较采用Person卡方检验、Mann-Whitney *U*和Wilcoxon检验。单因素分析 $P < 0.2$ 的变量纳入二元Logistic回归模型进行多因素分析。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

2015年9月至2016年3月,共收集来自全国除港、澳、台以外30个省、自治区和直辖市的1 285份问卷,其中1 108份(86.2%)为成人、服用TKI至少

3个月的CML-CP患者填写,作为本研究的研究对象。其余因受访者未满18岁、诊断时处于非CP、服用TKI < 3个月、未填写关键信息(如年龄、TKI使用情况、SF-36生活质量问卷)而被剔除。

1. 受访者基本特征:1 108例可评估的受访者基本特征见表1。男性701例(63.6%),中位年龄42

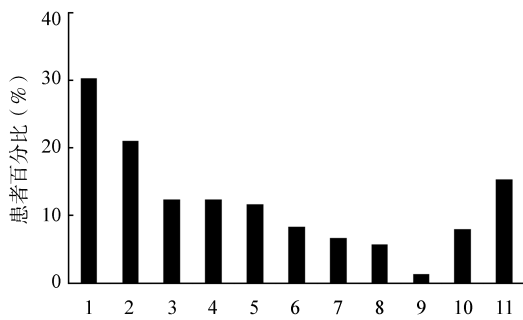
表1 1 108例服用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的慢性髓性白血病慢性期受访者特征

特征	全部	无共存疾病	代谢综合征 ^a	其他良性疾病	其他肿瘤 ^b	P值
例数(%)	1 108(100.0)	808(73.0)	166(15.0)	111(10.0)	23(2.0)	
男性[例(%)]	701(63.6)	507(63.0)	116(69.9)	70(64.2)	8(34.8)	0.011
年龄[岁,M(范围)]	42(18~88)	38(18~83)	56(20~88)	43(19~77)	52(27~80)	<0.001
年龄分组[例(%)]						<0.001
18~ <30岁	240(21.7)	216(26.7)	6(3.6)	16(14.4)	2(8.7)	
30~ <40岁	274(24.7)	231(28.6)	9(5.4)	33(29.7)	1(4.3)	
40~ <50岁	258(23.3)	191(23.6)	39(23.5)	25(22.5)	3(13.0)	
50~ <60岁	210(19.0)	119(14.7)	53(31.9)	28(25.2)	10(43.5)	
≥60岁	126(11.4)	51(6.3)	59(35.5)	9(8.1)	7(30.4)	
大学及以上学历[例(%)]	570(51.8)	442(54.8)	73(45.1)	45(40.9)	10(43.5)	0.008
城镇户籍[例(%)]	785(71.3)	554(69.0)	140(85.9)	70(63.6)	21(91.3)	<0.001
婚姻状况[例(%)]						<0.001
未婚	171(15.5)	152(18.9)	6(3.6)	11(10.0)	2(8.7)	
已婚	866(78.5)	611(75.9)	144(87.3)	95(86.4)	16(69.6)	
离异	48(4.4)	32(4.0)	8(4.8)	3(2.7)	5(21.7)	
丧偶	18(1.6)	10(1.2)	7(4.2)	1(0.9)	0(0)	
诊断至服用TKI间隔≤6个月[例(%)]	918(82.9)	682(84.4)	132(79.5)	86(77.5)	18(78.3)	0.153
TKI治疗时间[月,M(范围)]	29(3~178)	29(3~178)	29(3~178)	22(3~175)	40(3~120)	0.012
TKI治疗时间分组[例(%)]						0.019
3~ <12个月	310(28.0)	214(26.5)	51(30.7)	39(35.1)	6(26.1)	
12~ <36个月	330(29.8)	246(30.3)	47(28.3)	32(28.8)	5(21.7)	
36~ <60个月	230(20.8)	179(22.2)	23(13.9)	23(20.7)	5(21.7)	
60~ <84个月	98(8.8)	81(10.0)	11(6.6)	4(3.6)	2(8.7)	
≥84个月	140(12.6)	88(10.9)	34(20.5)	13(11.7)	5(21.7)	
目前服用TKI种类[例(%)]						0.523
伊马替尼	846(76.4)	608(75.2)	130(78.3)	88(79.3)	20(87.0)	
尼洛替尼	177(16.0)	131(16.2)	25(15.1)	18(16.2)	3(13.0)	
达沙替尼	85(7.7)	69(8.5)	11(6.6)	5(4.5)	0(0)	
目前服用TKI来源[例(%)]						0.084
原研	727(65.6)	537(66.5)	108(65.1)	69(62.2)	13(56.5)	
国产仿制	223(20.1)	150(18.6)	34(20.5)	30(27.0)	9(39.1)	
外国仿制	158(14.3)	121(15.0)	24(14.5)	12(10.8)	1(4.3)	
TKI自付费用[例(%)]						0.048
0万元	227(20.5)	158(19.6)	47(28.3)	16(14.4)	6(26.1)	
0~ <3万元	324(29.2)	251(31.1)	41(24.7)	29(26.1)	3(13.0)	
3~ <6万元	106(9.6)	71(8.8)	17(10.2)	14(12.6)	4(17.4)	
≥6万元	451(40.7)	328(40.6)	61(36.7)	52(46.8)	10(43.5)	
一二代TKI换药[例(%)]	263(23.7)	187(23.1)	45(27.1)	28(25.2)	3(13.0)	0.425
获得CCyR[例(%)]	850(77.9)	632(78.7)	128(78.0)	77(72.0)	17(77.3)	0.477
获得CMR[例(%)]	459(42.1)	331(41.5)	73(44.5)	43(40.2)	12(54.5)	0.557

注:^a包括29例合并其他良性疾病受访者;^b包括2例合并代谢综合征、1例合并其他良性疾病、1例同时合并代谢综合征和其他良疾病的受访者。CCyR:完全细胞遗传学反应;CMR:完全分子学反应

(18~88)岁,570例(51.8%)为大学及以上学历,785例(71.3%)为城镇户籍。TKI以伊马替尼为主(846例,76.4%),TKI中位治疗时间29(3~178)个月。850例(77.9%)报告获得了CCyR,459例(42.1%)获得CMR。

2. 共存疾病:300例(27.1%)受访者报告诊断CML时存在共存疾病,其中最常见依次为:高血压(30.3%)、糖尿病(21.0%)、冠心病(12.3%)、胃肠道疾病(12.3%)、肝病(11.7%)、肾病(8.3%)、脑血管病(6.7%)、肺病(5.7%)、血栓(1.3%),其他良性病为15.3%,其他肿瘤为8.0%(图1)。其中,226例(75.3%)报告有1种共存疾病,74例(24.6%)有≥2种共存疾病。单因素分析显示,是否存在共存疾病与能否获得CCyR($P=0.301$)和CMR($P=0.513$)无关。多因素分析显示,年龄增长(≥ 40 岁各组与18~30岁组比较,OR为2.6~10.8,95%CI 1.4~21.2, P 值为 $<0.001\sim 0.003$)是存在共存疾病的唯一独立影响因素。



1: 高血压;2: 糖尿病;3: 冠心病;4: 胃肠道疾病;5: 肝病;6: 肾病;7: 脑血管病;8: 肺病;9: 血栓;10: 其他肿瘤;11: 其他良性病

图1 慢性髓性白血病受访者共存疾病的种类及比例

根据患者报告的共存疾病及其属性,我们将受访者分为四类:无共存疾病808例(73.0%)、代谢综合征(高血压、糖尿病、冠心病、脑血管病、血栓)166例(15.0%)、其他良性疾病(胃肠道疾病、肝病、肾病、肺病、其他良性病)111例(10.0%)和其他肿瘤23例(2.0%)。对于少数同时合并 ≥ 2 类共存疾病的受访者,做如下分组:同时合并代谢综合征和其他良性疾病的患者归入代谢综合征组,同时合并其他肿瘤、代谢综合征和(或)其他良性疾病的患者归入其他肿瘤组(图2)。

3. HRQoL:无共存疾病、代谢综合征、其他良性疾病和其他肿瘤四组受访者的PCS评分分别为 47.7 ± 8.7 、 44.6 ± 9.7 、 43.4 ± 9.8 和 42.7 ± 10.9 ($P<0.001$),MCS评分分别为 49.9 ± 10.9 、 52.3 ± 10.6 、

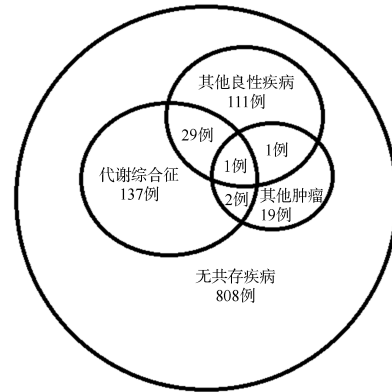


图2 慢性髓性白血病受访者共存疾病分类

46.1 ± 11.5 和 52.7 ± 12.1 ($P<0.001$)。PCS评分中,具有共存疾病的三组之间差异无统计学意义($P=0.388$),但均低于无共存疾病组(P 值分别为 <0.001 、 <0.001 、 0.024)。MCS评分中,具有代谢综合征与其他肿瘤两组之间MCS评分相似($P=0.977$),均显著高于无共存疾病组(P 值均 <0.001)和合并其他良性疾病组($P<0.001$, $P=0.021$)。多因素分析显示,合并其他良性疾病与较低的PCS和MCS评分显著相关,此外,女性和未获得CCyR与较低的PCS和MCS评分显著相关,大学及以上学历和服药时间 ≥ 3 年与较高的PCS和MCS评分显著相关,一二代TKI之间换药与较低的PCS评分、年龄 <60 岁与较高的PCS评分显著相关(表2)。

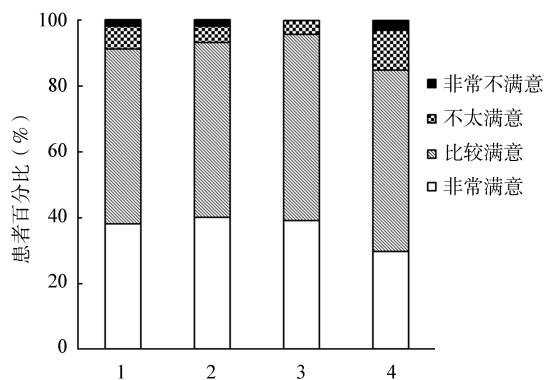
4. TKI治疗满意度:受访者报告的对TKI治疗的满意度分别为:非常满意415例(37.5%),比较满意588例(53.1%),不太满意83例(7.5%),非常不满意22例(2.0%)。各共存疾病组对TKI治疗比较满意或非常满意的比例分别为:无共存疾病组90.7%,代谢综合征组92.8%,其他良性疾病组84.7%,其他肿瘤组95.7%($P=0.138$)(图3)。多因素分析显示,共存疾病状况对TKI治疗的满意度无明显影响,而免费用药、获得CCyR、未换药与对TKI治疗满意度显著相关(表2)。

5. 工作生活是否受影响:481例(47.8%)受访者报告TKI治疗对工作生活造成负面影响,其中,无共存疾病组350例(46.9%),合并代谢综合征组64例(43.8%),其他良性疾病组62例(64.6%),其他肿瘤组5例(27.8%),差异有统计学意义($P=0.002$)。多因素分析显示,合并其他良性疾病与TKI治疗对工作生活造成负面影响显著相关,此外,年龄 <60 岁、服药时间1年以内或5年以上、农村户籍、未获得CCyR也与TKI治疗导致工作生活受影响相关(表2)。

表 2 共存疾病状况对受访者报告结果影响的多因素分析

影响因素	健康相关的生活质量						对 TKI 治疗			TKI 治疗对患者工作生活		
	躯体健康总评			精神健康总评			满意或非常满意			造成负面影响		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
共存疾病												
无(参照组)												
代谢综合征	1.0	0.6~1.4	0.814	1.3	0.9~1.9	0.109				1.2	0.8~1.8	0.448
其他良性疾病	0.5	0.3~0.7	0.001	0.5	0.3~0.8	0.004				2.1	1.3~3.4	0.002
其他肿瘤	0.7	0.3~1.9	0.520	1.7	0.7~4.1	0.281				0.6	0.2~1.8	0.379
性别(女/男)	0.6	0.4~0.7	<0.001	0.7	0.5~0.9	0.002						
年龄(岁)												
18~<30	2.6	1.6~4.4	<0.001							2.1	1.2~3.6	0.010
30~<40	2.3	1.4~3.8	0.001							2.5	1.5~4.3	0.001
40~<50	1.8	1.1~2.9	0.018							2.8	1.6~4.7	<0.001
50~<60	1.6	1.0~2.6	0.057							1.7	1.0~3.0	0.046
≥60(参照组)												
学历(大学及以上/大学以下)	1.3	1.0~1.7	0.037	1.8	1.4~2.3	<0.001						
户籍(城镇/农村)										0.7	0.5~0.9	0.018
服药时间												
3~<12个月(参照组)												
12~<36个月	1.5	1.1~2.1	0.024	1.2	0.8~1.6	0.371				0.7	0.5~1.0	0.025
36~<60个月	2.4	1.6~3.5	<0.001	2.2	1.5~3.2	<0.001				0.6	0.4~0.9	0.007
60~<84个月	1.6	0.9~2.6	0.086	1.2	0.8~2.0	0.403				0.9	0.5~1.5	0.604
≥84个月	1.7	1.1~2.6	0.025	1.6	1.0~2.5	0.042				0.6	0.4~1.0	0.063
是否换药(是/否)	0.7	0.5~1.0	0.037				0.5	0.3~0.9	0.009			
TKI 自付药费(万元)												
0							3.9	1.6~9.4	0.003			
<3							1.1	0.6~1.8	0.824			
3~<6							0.8	0.4~1.5	0.485			
≥6(参照组)												
是否获得CCyR(否/是)	0.6	0.5~0.9	0.006	0.6	0.4~0.8	0.001	0.4	0.2~0.6	<0.001	1.4	1.0~1.9	0.052

注:TKI酪氨酸激酶抑制剂



1: 无共存疾病; 2: 代谢综合征; 3: 其他肿瘤; 4: 其他良性疾病

图 3 受访慢性髓性白血病患者对治疗的满意度

讨 论

本研究是首个关于中国服用 TKI 的 CML 患者共存疾病状况的大型调研。研究显示, 27.1% 的受

访者报告存在共存疾病, 常见的依次为高血压、糖尿病、冠心病、脑血管病等代谢综合征(55.0%), 胃肠道疾病、肝病、肾病、肺病等其他良性疾病(37.0%)和其他肿瘤(8.0%)。所有受访者中, 具有其他良性疾病的患者 HRQoL 显著降低, 也是报告 TKI 治疗对其工作生活造成负面影响最显著的人群; 而报告具有代谢综合征和其他肿瘤的受访者, HRQoL 评分和 TKI 治疗对工作生活是否存在影响与无共存疾病受访者之间差异无统计学意义。但共存疾病的状态并未显著影响受访者对 TKI 治疗的满意度。

本调研结果显示, 中国 CML 患者共存疾病比例远低于欧美国家报道的 40%~75%。这主要是因为 CML 的中位发病年龄在欧美国家为 56~65 岁, 而中国和其他亚洲国家较为年轻, 多为 40~50 岁^[1-4,6-11,22-23]。本研究中的受访者中位年龄为 42 岁,

多因素分析显示,年龄增长是共存疾病发生的独立影响因素,合理地解释了中国CML患者共存疾病的发生率与欧美国家有显著差异的原因。关于CML患者的共存疾病种类,欧美国家CML患者常见种类为心脏病(23%~30%)、高血压(17%~30%)、骨关节炎(30%)、外周血管病(17%)、糖尿病(10%~21%)、肺病(9%~13%)、胃肠道疾病(6%~11%)、肝病(7%)等^[15-20],与本调研结果相似。CML患者的共存疾病是临床医师在选择TKI种类、剂量和TKI治疗中管理不良反应的重要考量因素,应予以高度关注。

共存疾病会影响CML患者的生活质量。我们以往包括所有年龄段的成年CML患者的研究^[7-8]和Efficace等^[17]在老年CML患者的研究结果均显示,存在共存疾病以及共存疾病数量增多与患者生活质量降低显著相关。本研究主要关注共存疾病状态和属性(代谢综合征、其他良性疾病和其他肿瘤三类)对包括HRQoL在内的PRO的影响。多因素分析发现,报告具有其他良性疾病的受访者PCS和MCS评分显著降低,TKI治疗对其工作生活的影响也最大,对TKI治疗的满意度也呈下降的趋势,而具有其他共存疾病(代谢综合征或其他肿瘤)的受访者HRQoL等PRO与无共存疾病者相当。尽管报告具有代谢综合征和其他肿瘤的受访者年龄(中位56岁和52岁)高于无共存疾病者(中位42岁),但其PRO与无共存疾病者比较差异无统计学意义,考虑可能与这些受访者在诊断CML之前因合并疾病而长期服药、年龄偏高已脱离工作岗位、已经习惯了慢性疾病的治疗状态等因素相关,因此他们在CML诊断后接受TKI的口服治疗对其生活质量和日常生活影响较小。而报告具有其他良性疾病的患者中位年龄为43岁,正值事业、家庭的支柱时期,CML这一肿瘤性疾病的诊断、TKI相关不良反应和长期服药对正常工作生活的干扰,在以往良性疾病的基础上形成了更大的躯体痛苦和心理负担。因此,本研究结果提示,临床医师应更多关注具有其他良性疾病的CML患者,这些患者是更需要获得医学、心理、社会和家庭帮助和支持的群体,以提高其依从性,改善其生活质量和治疗满意度。

此外,本研究还发现TKI治疗中的CML患者人口学特征、治疗药物、治疗反应和社会经济因素对PRO的影响,与我们以往报道一致^[7-8,10]。

本研究的缺陷主要有:①为来自患者报告的横断面研究,共存疾病均来自患者报告,并非医学评

估,无法证实所报告的共存疾病的完整性和准确性;②由于本调研的受访者来自互联网、我院门诊和参与患者教育活动者,某些患者(老年或合并严重疾病者等)不能参与调研,其共存疾病状态的信息可能被遗漏;③由于数据分布特征的限制,在进行四组受访者的PCS和MCS评分组间比较时只能采用非参数检验,可能会降低检验效度。

总之,本研究反映了中国CML-CP期患者接受TKI治疗时合并共存疾病的状况,共存疾病的种类(如存在代谢综合征以外的其他良性疾病)将严重影响接受TKI治疗的CML患者的生活质量和日常工作生活。临床医师在诊疗CML患者时,应重视患者的共存疾病和种类,合理选择TKI用药,关注患者的疾病管理,尽可能减少TKI治疗对患者生活质量、治疗满意度和工作生活的影响,以最终改善TKI治疗患者的总体结果。

参考文献

- [1] Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries [J]. *Leukemia*, 2015, 29(6):1336-1343. DOI: 10.1038/leu.2015.73.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myeloid leukemia. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [3] Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia [J]. *Lancet*, 2015, 385(9976):1447-1459. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62120-0.
- [4] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- [5] 全国白血病与再生障碍性贫血流行病学调查协作组. 全国白血病发病情况调查 [J]. *中国医学科学院学报*, 1992, 14(1): 12-18.
- [6] 王建祥, 黄晓军, 吴德沛, 等. 中国15家医院慢性粒细胞白血病发病情况及目前诊断治疗模式调查分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(11):721-725. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727. 2009.11.001.
- [7] Jiang Q, Wang HB, Yu L, et al. Variables associated with patient-reported outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase-inhibitor therapy [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(6):1013-1022. DOI: 10.1007/s00432-017-2353-2.
- [8] Jiang Q, Wang H, Yu L, et al. Higher out-of-pocket expenses for tyrosine kinase-inhibitor therapy is associated with worse health-related quality-of-life in persons with chronic myeloid leukemia [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(12):2619-2630. DOI: 10.1007/s00432-017-2517-0.
- [9] 于露, 汪海波, 黄晓军, 等. 格列卫相关不良反应对中国慢性髓性白血病患者日常生活影响的研究 [J]. *中华血液学杂志*,

- 2016, 37 (7): 554- 558. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2016.07.003.
- [10] 于露, 汪海波, 江倩. 中国慢性髓性白血病慢性期患者报告的酪氨酸激酶抑制相关不良反应及其对日常生活的影响研究[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(11):929-935. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.001.
- [11] 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):1539- 1547. DOI: 10.1007/s00432-016-2159-7.
- [12] Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population[J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (24):2851-2857. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
- [13] Hehlmann R, Lauseker M, Saußebe S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants[J]. Leukemia, 2017, 31(11): 2398-2406. DOI: 10.1038/leu.2017.253.
- [14] Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2017, 376(10):917-927. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
- [15] Gugliotta G, Castagnetti F, Fogli M, et al. Impact of comorbidities on the treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine-kinase inhibitors[J]. Expert Rev Hematol, 2013, 6(5):563-574. DOI: 10.1586/17474086.2013.837279.
- [16] Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV[J]. Blood, 2015, 126(1):42-49. DOI: 10.1182/blood-2015-01-617993.
- [17] Efficace F, Rosti G, Breccia M, et al. The impact of comorbidity on health-related quality of life in elderly patients with chronic myeloid leukemia [J]. Ann Hematol, 2016, 95 (2):211- 219. DOI: 10.1007/s00277-015-2541-6.
- [18] Goldberg SL, Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, et al. First-line treatment selection and early monitoring patterns in chronic phase- chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: SIMPLICITY [J]. Am J Hematol, 2017, 92 (11):1214- 1223. DOI: 10.1002/ajh.24887.
- [19] Jabbour E, Makenbaeva D, Lingohr-Smith M, et al. Use of real-world claim databases to assess prevalence of comorbid conditions relevant to the treatment of chronic myelogenous leukemia based on national comprehensive network treatment guidelines [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15(12): 797-802. DOI: 10.1016/j.clml.2015.09.008.
- [20] Breccia M, Luciano L, Latagliata R, et al. Age influences initial dose and compliance to imatinib in chronic myeloid leukemia elderly patients but concomitant comorbidities appear to influence overall and event-free survival[J]. Leuk Res, 2014, 38 (10):1173-1176. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.06.020.
- [21] Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection [J]. Med Care, 1992, 30(6):473-483.
- [22] Au WY, Caguioa PB, Chuah C, et al. Chronic myeloid leukemia in Asia [J]. Int J Hematol, 2009, 89 (1):14-23. DOI: 10.1007/s12185-008-0230-0.
- [23] Kim DW, Banavali SD, Bunworasate U, et al. Chronic myeloid leukemia in the Asia-Pacific region: current practice, challenges and opportunities in the targeted therapy era [J]. Leuk Res, 2010, 34(11): 1459-1471. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.03.033.

(收稿日期:2018-01-13)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部