

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.02.032

地西他滨联合小剂量 HAG 方案对急性髓系白血病患者细胞免疫功能及血清 COX-2、bFGF 的影响 *

安晋婷¹ 马梁明^{2Δ} 王 涛² 田卫伟² 贺少龙²

(1 山西医科大学研究生学院 山西 太原 030607; 2 山西白求恩医院血液科 山西 太原 030032)

摘要 目的: 探讨地西他滨联合小剂量高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+重组人粒细胞集落刺激因子 (HAG) 方案对急性髓系白血病 (AML) 患者细胞免疫功能及血清环氧合酶-2(COX-2)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的影响。**方法:** 选取 2016 年 4 月~2019 年 4 月期间山西白求恩医院收治的 AML 患者 93 例,根据随机数字表法分为对照组(n=46, HAG 方案)和研究组(n=47, 地西他滨联合小剂量 HAG 方案),比较两组患者临床疗效、细胞免疫功能、血清 COX-2、bFGF 水平的变化情况,记录两组治疗期间不良反应情况。**结果:** 研究组治疗后的临床总有效率为 80.85%(38/47), 高于对照组的 56.52%(26/46)($P<0.05$)。两组治疗后 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺ 水平均下降,但研究组高于对照组($P<0.05$);两组患者 CD8⁺ 水平均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后血清 COX-2、bFGF 水平均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较无差异($P>0.05$)。**结论:** 地西他滨联合小剂量 HAG 方案治疗可减轻 AML 患者机体免疫抑制,改善血清 COX-2、bFGF 水平,且用药安全性较好。

关键词: 地西他滨;小剂量 HAG 方案;急性髓系白血病;细胞免疫;环氧合酶-2;碱性成纤维细胞生长因子

中图分类号: R733.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)02-347-04

The Effect of Decitabine Combined with Low Dose HAG Scheme on the Cellular Immune Function and Serum COX-2 and bFGF in Patients with Acute Myeloid Leukemia*

AN Jin-ting¹, MA Liang-ming^{2Δ}, WANG Tao², TIAN Wei-wei², HE Shao-long²

(1 Graduate School of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030607, China;

2 Department of Blood Specialty, Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan, Shanxi, 030032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of decitabine combined with low dose homoharringtonine and cytarabine and recombinant human granulocyte colony stimulating factor (HAG) scheme on the cellular immune function, serum cyclooxygenase-2 (COX-2) and basic fibroblast growth factor (bFGF) in patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods:** 93 patients with AML in Shanxi Bethune hospital from April 2016 to April 2019 were selected, they were divided into control group (n=46, HAG scheme) and study group (n=47, decitabine combined with low dose HAG scheme) according to the method of random number table. The changes of clinical efficacy, cellular immunity, serum COX-2, bFGF levels of the two groups were compared, and adverse reactions during treatment were recorded in the two groups. **Results:** The total clinical effective rate of the study group was 80.85% (38/47), which was higher than 56.52% (26/46) of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺/CD8⁺, and CD4⁺ in the two groups decreased, but those in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The level of CD8⁺ in the two groups increased, and that in the study group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum COX-2 and bFGF in the two groups decreased, and those in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The treatment of decitabine combined with low dose HAG scheme can reduce the immunosuppression of AML patients, improve the levels of serum COX-2 and bFGF, and the drug safety is good.

Key words: Decitabine; Low dose HAG scheme; Acute myeloid leukemia; Cell immune; Cyclooxygenase-2; Basic fibroblast growth factor

Chinese Library Classification(CLC): R733.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)02-347-04

前言

白血病是指患者的造血干细胞因分化障碍、恶性增殖、凋亡受阻等机制在骨髓和其他造血组织中大量增殖积累,进而转

* 基金项目:山西省科技厅软科学项目(2015041046)

作者简介:安晋婷(1991-),女,硕士研究生,住院医师,研究方向:白血病诊治, E-mail: ianx7k@163.com

Δ 通讯作者:马梁明(1962-),男,博士,主任医师,研究方向:血液疾病诊治, E-mail: maliangming620928@163.com

(收稿日期:2020-03-27 接受日期:2020-04-22)

移侵入其他旁系器官或者非造血组织,最终引起感染、贫血、出血及骨骼疼痛等临床症状的疾病,严重者甚至危及患者生命^[1-3]。急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)是众多白血病分型中的一种,是骨髓有核细胞增生降低所致的急性白血病^[4,5]。当前该病的治疗难度较高,尚无统一的临床方案可根治此病。现重组人粒细胞集落刺激因子联合阿糖胞苷和高三尖杉酯碱(HAG)方案是治疗 AML 的主要方法,但长期的临床实践证实该化疗方案引起的并发症较多,患者耐受性差^[6,7]。地西他滨属于特异性 DNA 甲基化转移酶抑制药物,可诱导肿瘤细胞发生凋亡^[8,9]。鉴于此,本研究设置了对照试验,通过对山西白求恩医院收治的 AML 患者在用小剂量 HAG 方案的基础上联合地西他滨治疗,取得了较为满意的效果,现整理如下。

1 资料与方法

1.1 基线资料

选取 2016 年 4 月~2019 年 4 月期间山西白求恩医院收治的 93 例 AML 患者,纳入标准:(1)诊断标准参考《急性髓系白血病治疗的专家共识(第一部分)》^[10],并经骨髓穿刺确诊;(2)患者入组前未接受相应的药物治疗;(3)均符合化疗指征者;(4)患者及其家属知情本研究且签署同意书。排除标准:(1)合并严重肝肾功能异常者;(2)合并其他系统肿瘤者;(3)合并内分泌系统疾病者;(4)合并及慢性感染、免疫功能低下者;(5)合并有其他严重的血液系统疾病者;(6)妊娠哺乳期妇女;(7)合并精神障碍,无法配合治疗者。本次研究已通过山西白求恩医院伦理学委员会批准进行。上述患者根据随机数字表法分为对照组(n=46)和研究组(n=47),其中对照组男 26 例,女 20 例,年龄 39~64 岁,平均(52.16±4.08)岁;法英美(French-British-American, FAB)急性白血病分型:M1 型 8 例,M2 型 12 例,M4 型 9 例,M5 型 11 例,M6 型 6 例。研究组男 28 例,女 19 例,年龄 37~63 岁,平均(53.08±5.43)岁;FAB 急性白血病分型:M1 型 9 例,M2 型 14 例,M4 型 7 例,M5 型 9 例,M6 型 8 例。两组一般资料对比未见显著差异($P>0.05$)。

1.2 方法

对照组患者采用 HAG 方案治疗,高三尖杉酯碱(杭州民生药业有限公司,国药准字 H33020007,规格:10 支/盒)1 mg/m²,静脉滴注,1 次/d,d1~14;阿糖胞苷(哈尔滨莱博通药业有限公司,规格:50 mg,国药准字 H23021806)15 mg/m²,皮下

注射,每隔 12 h 用药一次,d1~14;重组人粒细胞集落刺激因子(Nipro Pharma Corporation ISE Plant,批准文号:S20171034)200 μg/m²,皮下注射,1 次/d,d1~14。研究组患者给予地西他滨联合小剂量 HAG 方案治疗,地西他滨(Janssen-Cilag International NV,注册证号:H20181217,规格:1 瓶/盒)15 mg/m²,静脉滴注,d1~5,滴注时间>3 h。阿糖胞苷 10 mg/m²,皮下注射,每隔 12 h 用药一次,d1~14;高三尖杉酯碱 1 mg/m²,静脉滴注,1 次/d,d1~14;重组人粒细胞集落刺激因子 150 μg/m²,皮下注射,1 次/d,d1~14。两组化疗过程中积极予以止吐、护胃、保肝等对症治疗。两组均以 21 d 为一个治疗周期,治疗 4~6 个周期治疗(视患者耐受情况)。

1.3 观察指标

(1)观察两组患者治疗后的临床疗效。疗效判定标准参照《血液病诊断及疗效标准》^[11]:完全缓解:临床体征及症状消失,血常规中女性血红蛋白>90 g/L,男性>100 g/L,髓中幼稚细胞<5%(至少计数 200 个有核细胞),红细胞与巨核细胞均恢复正常,无 Auer 小体和髓外白血病持续存在;部分缓解:骨髓幼稚细胞比例 5%~20%(同时应较前下降 50%以上),患者临床症状或血常规有一项未达到上述标准;无缓解:未能达到上述标准者;总有效率=完全缓解率+部分缓解率。(2)记录两组治疗期间不良反应状况。(3)于治疗前、治疗后收集患者清晨空腹静脉血 8ml,分为两管,其中一管采用流式细胞仪(美国 BD 公司生产)检测患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,并计算 CD4⁺/CD8⁺ 值。另一管经 3600 r/min 离心 13 min,有效离心半径 12 cm,分离血清,置于 -50℃ 低温冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法检测血清环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)、碱性成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)水平,严格遵守试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)说明书进行操作。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行数据处理与分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用[n(%)],组间比较采用 χ^2 检验,当 $P<0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

研究组治疗后的临床总有效率为 80.85%(38/47),高于对照组的 56.52%(26/46)($P<0.05$);详见表 1。

表 1 临床疗效比较 [例(%)]

Table 1 Comparison of clinical effects [n(%)]

Groups	Complete remission	Partial remission	No relief	Total effective rate
Control group(n=46)	9(19.57)	17(36.96)	20(43.48)	26(56.52)
Study group(n=47)	15(31.91)	23(48.94)	9(19.15)	38(80.85)
χ^2				6.412
P				0.011

2.2 细胞免疫功能比较

两组治疗前 CD8⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺ 水平比较无差异($P>0.05$);两组治疗后 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺ 水平均下降,但研究组高于对照组($P<0.05$);两组患者 CD8⁺ 水平均升高,且

研究组高于对照组($P<0.05$),详见表 2。

2.3 血清 COX-2、bFGF 水平比较

两组治疗前血清 COX-2、bFGF 水平比较无差异($P>0.05$);两组治疗后血清 COX-2、bFGF 水平均下降,且研究组低于对

照组($P<0.05$),详见表3。

表2 细胞免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of cellular immune function($\bar{x} \pm s$)

Groups	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=46)	55.39± 6.21	45.18± 6.16*	32.06± 3.47	19.83± 4.97*	30.13± 4.06	33.98± 4.15*	1.06± 0.31	0.58± 0.09*
Study group (n=47)	56.18± 7.16	51.46± 6.49*	31.75± 4.42	26.51± 4.62*	29.97± 3.96	36.07± 3.97*	1.06± 0.23	0.73± 0.14*
t	0.568	4.784	0.376	6.715	0.192	2.482	0.000	6.131
P	0.571	0.000	0.708	0.000	0.898	0.015	1.000	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

表3 血清 COX-2、bFGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of levels of serum COX-2 and bFGF ($\bar{x} \pm s$)

Groups	COX-2 (ng/L)		bFGF (pg/mL)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=46)	56.32± 6.31	42.56± 5.53*	31.88± 3.42	25.11± 3.54*
Study group (n=47)	56.04± 7.29	30.11± 5.57*	30.94± 4.53	18.35± 3.46*
t	0.198	10.815	1.128	9.313
P	0.544	0.000	0.162	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 不良反应发生情况比较

对照组治疗期间出现1例胃肠道异常,2例肝肾功能异常,2例骨髓抑制,不良反应总发生率为10.87%(5/46),研究组治疗期间出现2例胃肠道异常,4例肝肾功能异常,3例骨髓抑制,不良反应总发生率为19.15%(9/47),两组不良反应发生率比较无差异($\chi^2=1.246$, $P=0.264$)。

3 讨论

由于AML患者普遍存在一般状况较差、身体各项机能减退等现象,且病变可涉及多个细胞系、不良表型特征高表达,多种因素导致了AML患者耐受性差,无法进行造血干细胞移植或高强度的化疗方案^[12-14]。既往研究结果显示^[15,16],由蒽环类、阿糖胞苷组成的化疗方案如CAG、HAG在治疗AML患者中的长期无病存活率可达40%~60%,但由于患者接受治疗时身体各项功能较为低下,对化疗药物存在耐受性差、骨髓抑制程度更明显等不足,尤其在患者免疫力低下时给予化疗极易引起免疫抑制,引起继发性感染,严重者导致死亡。既往有报道显示^[17],AML患者经HAG治疗后,其死亡率可达20%以上,所以寻求AML患者的新的治疗方案成为当前研究的热点之一。近年来临床恶性肿瘤的治疗由放化疗逐渐向分子靶向治疗转移,有研究结果发现AML的发病与多种抑癌基因存在异常甲基化有直接的关系^[18],抑癌基因甲基化致使其抗癌效应减弱,无法阻止肿瘤细胞的进一步增殖、分化。地西他滨为近年来研究的DNA甲基转移酶抑制药物,属于脱氧核苷酸类似物,近年来逐渐用于各类肿瘤的辅助治疗^[19,20]。HAG方案虽然对肿瘤细胞具有抑制作用,但是常规剂量应用可能造成较多不良反应,因

此本研究考虑小剂量HAG联合地西他滨治疗,探讨是否能获取更好的疗效。

COX-2具有增强细胞增殖、刺激血管新生和抑制细胞凋亡等作用,其在肿瘤组织中存在异常表达^[21];bFGF是一种可促进成纤维细胞生长的物质,可促进血管新生,进而促进肿瘤细胞的生长、浸润、发展、扩散^[22]。本次研究结果显示,研究组治疗后的临床总有效率及血清COX-2、bFGF水平改善效果优于对照组,这是因为HAG方案中的阿糖胞苷可通过和脱氧胞苷替代进入DNA中,阻止DNA复制,进而影响肿瘤代谢;高三尖杉脂碱可抑制肿瘤细胞中真核细胞蛋白质合成过程,进而干扰蛋白核糖体功能,影响DNA合成;粒细胞集落刺激因子可促进造血细胞增殖分化作用,同时还可降低感染发生并提升患者治疗依从性^[23-25]。地西他滨可以渗入DNA链中,对DNA甲基转移酶产生不可逆的抑制作用,实现去甲基化,激活抑癌基因;同时地西他滨也可增强HAG方案中阿糖腺苷的细胞毒作用,促进白血病细胞凋亡,从而阻止疾病进展^[26-28]。两种治疗方式从不同的作用机制出发,发挥协同作用,共同阻止疾病进展,进一步提高治疗效果。本次研究结果还显示,两种治疗方法均可引起免疫抑制,但研究组的免疫抑制程度更轻,这可能和地西他滨可促使CD4⁺/CD25⁺T细胞分化为CD4⁺/CD25⁺调节性T细胞,促进稳定的调节性T细胞系的形成,从而减轻了对细胞免疫的抑制^[29]。在安全性方面,两组不良反应发生率比较无差异,可见地西他滨联合小剂量HAG方案治疗用药安全性较好,这是因为HAG方案选取的是小剂量化疗,因而没有增加患者毒副反应^[30]。

综上所述,地西他滨联合小剂量HAG方案治疗AML患

者,可减轻机体免疫抑制,改善血清 COX-2、bFGF 水平,且用药安全性较好。

参考文献(References)

- [1] 雷春霞. 白血病患儿骨髓间充质干细胞与白血病细胞株 K562/AO2 生长增殖及凋亡的相关性 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(41): 6112-6117
- [2] Haider RZ, Ujjan IU, Shamsi TS. Cell Population Data-Driven Acute Promyelocytic Leukemia Flagging Through Artificial Neural Network Predictive Modeling[J]. Transl Oncol, 2019, 13(1): 11-16
- [3] 肖鹏, 王满, 朱旭, 等. 槲皮素调控 B 细胞淋巴瘤 / 白血病 -2、B 细胞淋巴瘤 / 白血病 -2 相关 X 蛋白的表达及其对人类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(10): 2378-2380
- [4] Fathi E, Sanaat Z, Farahzadi R. Mesenchymal stem cells in acute myeloid leukemia: a focus on mechanisms involved and therapeutic concepts[J]. Blood Res, 2019, 54(3): 165-174
- [5] Galinsky I, Coleman M, Fechter L. Midostaurin: Nursing Perspectives on Managing Treatment and Adverse Events in Patients With FLT3 Mutation-Positive Acute Myeloid Leukemia and Advanced Systemic Mastocytosis[J]. Clin J Oncol Nurs, 2019, 23(6): 599-608
- [6] 欧阳贤凤, 罗萍, 胡飞, 等. 地西他滨联合小剂量 HAG 与 CAG 方案治疗老年人急性髓系白血病的疗效比较 [J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(1): 57-59
- [7] Xie M, Jiang Q, Li L, et al. HAG (Homoharringtonine, Cytarabine, G-CSF) Regimen for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: A Meta-Analysis with 2,314 Participants [J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0164238
- [8] Li X, Dong Y, Li Y, et al. Low-dose decitabine priming with intermediate-dose cytarabine followed by umbilical cord blood infusion as consolidation therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia: a phase II single-arm study [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 819
- [9] Liu F, Wang H, Liu J, et al. A favorable inductive remission rate for decitabine combined with chemotherapy as a first course in <60-year-old acute myeloid leukemia patients with myelodysplasia syndrome features[J]. Cancer Med, 2019, 8(11): 5108-5115
- [10] 中华医学会血液学分会白血病学组. 急性髓系白血病治疗的专家共识(第一部分)[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(6): 429-431
- [11] 张之南, 沈悒. 《血液病诊断及疗效标准》3 版[M]. 北京: 科学技术出版社, 2007: 131-133, 271
- [12] Prada-Arismendy J, Arroyave JC, R thlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia [J]. Blood Rev, 2017, 31(1): 63-76
- [13] Baek DW, Lee JM, Kim JH, et al. Favorable long-term survival using consolidation chemotherapy without allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia with wild-type NPM1 without FLT3-ITD[J]. Blood Res, 2019, 54(3): 189-197
- [14] 张娜, 贾永前, 青胜兰, 等. 地西他滨联合 CAG 方案对急性髓系白血病患者血清 IFN- γ , HBDH 与 LDH 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(25): 4963-4966
- [15] 田晨, 朱磊, 王超雨, 等. 高危急性髓系白血病的诊疗进展[J]. 山东医药, 2015, (34): 94-96
- [16] Li Y, Thomas D, Deutzmann A, et al. Mebendazole for Differentiation Therapy of Acute Myeloid Leukemia Identified by a Lineage Maturation Index[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 16775
- [17] 王剑利, 何爱丽, 张王刚, 等. HAG 预激化疗作为诱导缓解方案治疗老年人急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征的临床观察[J]. 白血病·淋巴瘤, 2011, 20(3): 151-153
- [18] 徐丹丹. 肿瘤抑制性 microRNA 甲基化在白血病中的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(7): 573-575
- [19] Liu H, Cheng J, Zhao L, et al. Outcome of patient with high-risk chronic myelomonocytic leukemia, treated with decitabine prior to transformation to acute myeloid leukemia: A case report [J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 7132-7138
- [20] He PF, Zhou JD, Yao DM, et al. Efficacy and safety of decitabine in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8 (25): 41498-41507
- [21] Venkatachala S, Rajendran M. Correlation of COX- 2 Expression in Colorectal Carcinoma with Clinicopathological Features[J]. Turk Patoloji Derg, 2017, 33(3): 228-234
- [22] Zbinden A, Browne S, Altiok EI, et al. Multivalent conjugates of basic fibroblast growth factor enhance in vitro proliferation and migration of endothelial cells[J]. Biomater Sci, 2018, 6(5): 1076-1083
- [23] Ram R, Amit O, Zuckerman T, et al. Venetoclax in patients with acute myeloid leukemia refractory to hypomethylating agents-a multi-center historical prospective study [J]. Ann Hematol, 2019, 98(8): 1927-1932
- [24] Michalski JM, Lyden ER, Lee AJ, et al. Intensity of chemotherapy for the initial management of newly diagnosed acute myeloid leukemia in older patients[J]. Future Oncol, 2019, 15(17): 1989-1995
- [25] Jin M, Hu Y, Wu W, et al. Correction to: Decitabine plus CLAG chemotherapy as a bridge to haploidentical transplantation in the setting of acute myeloid leukemia relapse after HLA-matched sibling transplantation: a case report[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 486
- [26] Zhang X, Guo X. Combination of decitabine, idarubicin, cytarabine, and G-CSF (DIAG) regimen for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia[J]. Ann Hematol, 2019, 98(9): 2223-2225
- [27] Xue YM, Cheng HC, Wang JH, et al. Cytosine 5-hydroxymethylation regulated kit gene expression in acute myeloid leukemia [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33(2): 345-353
- [28] Stahl M, Goldberg AD. Immune Checkpoint Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Novel Combinations and Therapeutic Targets[J]. Curr Oncol Rep, 2019, 21(4): 37
- [29] 陈雪瑜. 地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的效果及对患者免疫功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(14): 3500-3502
- [30] Choi EJ, Lee JH, Park HS, et al. Decitabine Versus Intensive Chemotherapy for Elderly Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019, 19(5): 290-299, e3