

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.033

地西他滨单药及联合半程和全程 HA 方案治疗骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病的效果*

王晗晗¹ 许力^{2△} 武琳琳¹ 江慧敏¹ 夏亮² 陶千山² 张家奎²

(1 安徽省第二人民医院(安徽医科大学临床学院)血液内科 安徽 合肥 230041

2 安徽医科大学第二附属医院血液内科 安徽 合肥 230601)

摘要 目的:研究骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病治疗中地西他滨单药及联合半程和全程 HA 方案的效果。**方法:**采用回顾性分析方法,选择 2016 年 6 月至 2019 年 6 月入院的 80 例骨髓增生异常综合征与急性髓系白血病患者,参考不同治疗方式分为研究组(40 例)与对照组(40 例),研究组选用地西他滨联合全程 HA 方案治疗,对照组选用地西他滨联合半程 HA 方案治疗;比较两组治疗后血小板、中性粒细胞减少持续时间、缓解率、总反应率及毒副反应发生率。**结果:**研究组治疗后血小板、中性粒细胞减少持续时间与缓解率、总反应率及毒副反应发生率依次为(10.18±0.98)d、(11.57±1.34)d、70.00%、82.50%、7.50%,对照组治疗后血小板、中性粒细胞减少持续时间与缓解率、总反应率及毒副反应发生率依次为(16.45±1.46)d、(18.03±1.92)d、30.00%、60.00%、25.00%。研究组较对照组治疗后血小板、中性粒细胞减少持续时间更短,缓解率及总反应率更高,毒副反应发生率更低($P<0.05$)。**结论:**地西他滨联合全程 HA 方案治疗骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病的效果优于地西他滨联合半程 HA 方案,且毒副反应少。

关键词:骨髓增生异常综合征;急性髓系白血病;地西他滨;高三尖杉酯碱;阿糖胞苷**中图分类号:**R551.3;R733.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)01-150-04

The Efficacy of Decitabine Monotherapy and Combined Half-course and Full-course HA Regimens in the Treatment of Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia*

WANG Han-han¹, XU Li^{2△}, WU Lin-lin¹, JIANG Hui-min¹, XIA Liang², TAO Qian-shan², ZHANG Jia-ku²

(1 Department of Hematology, Anhui NO.2 Provincial People's Hospital(Clinical College of Anhui Medical University), Hefei, Anhui, 230041, China; 2 Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230601, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of decitabine monotherapy and combined half-course and full-course HA regimen in the treatment of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. **Methods:** Using a retrospective analysis method, 80 patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia admitted from June 2016 to June 2019 were selected. According to different treatment methods, they were divided into a research group and a control group (each 40 cases), the study group was treated with decitabine combined with full-course HA regimen, and the control group was treated with decitabine combined with half-course HA regimen; the duration and response rate of platelet and neutrophil decrease after treatment were compared. **Results:** After treatment, the duration of platelet and neutropenia and remission rate, total response rate and incidence of toxic and side effects were (10.18±0.98) d, (11.57±1.34) d, 70.00%, 82.50%, 7.50%, the control group's platelet, neutropenia duration and remission rate, total response rate and incidence of toxic and side effects were (16.45±1.46) d, (18.03±1.92) d, 30.00%, 60.00%, 25.00%. Compared with the control group, the study group had shorter duration of platelet and neutropenia, higher remission rate and total response rate, and lower incidence of toxic and side effects ($P<0.05$). **Conclusion:** Decitabine combined with full-course HA regimen was better than decitabine combined with half-course HA regimen in treating myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia, and it had fewer toxic and side effects.

Key words: Myelodysplastic syndrome; Acute myeloid leukemia; Decitabine; Homoharringtonine; Cytarabine**Chinese Library Classification(CLC):** R551.3; R733.7 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2021)01-150-04

前言

骨髓增生异常综合征与急性髓系白血病均为造血干细胞恶性克隆性疾病。骨髓增生异常综合征在临床上的主要表现为

* 基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2019A1107)

作者简介:王晗晗(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:血液内科,电话:15856961035, E-mail: wanghanhan150323@163.com

△ 通讯作者:许力(1972-),男,博士,主任医师,研究方向:血液内科,电话:15056254901, E-mail: xuli943119@163.com

(收稿日期:2020-05-22 接受日期:2020-06-18)

骨髓病态及无效造血,以老年人为高发人群,且中高危患者极可能进展为急性髓系白血病^[1-2]。急性髓系白血病是一种血液学疾病,发病率呈逐年上升趋势,具有发病急、进展快等特点,对患者生命安全有严重威胁,因此应重视有效治疗^[3,4]。地西他滨作为一种甲基化药物,可促使 DNA 低甲基化及细胞死亡,发挥抗肿瘤作用,广泛应用于骨髓增生异常综合征与急性髓系白血病治疗中^[5];而 HA 方案是一种临床化疗方案,包含高三尖杉酯碱、阿糖胞苷两种药物,主要用于治疗白血病^[6,7]。现阶段,地西他滨联合 HA 方案治疗骨髓增生异常综合征与急性髓系白血病的研究报道较少,故本研究选取 80 例骨髓增生异常综合征与急性髓系白血病患者作为研究对象,观察分析骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病治疗中地西他滨单药及联合半程和全程 HA 方案的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性分析方法,研究对象为 2016 年 6 月至 2019 年 6 月入院的 80 例骨髓增生异常综合征与急性髓系白血病患者,参考不同治疗方式将病例分为研究组(40 例)与对照组(40 例)。研究组男女比例为 23:17 例,年龄 29~70 岁,平均年龄(49.84 ± 6.18)岁;15 例骨髓增生异常综合征,25 例急性髓系白血病。对照组男女比例为 22:18 例,年龄 30~71 岁,平均年龄(50.07 ± 6.59)岁;14 例骨髓增生异常综合征,26 例急性髓系白血病。两组一般情况无差异,有可比性($P > 0.05$),所有患者知情并签署知情同意书,且经我院医学伦理委员会批准,伦理标号 20190514。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ① 与《血液病诊断及疗效标准》^[8]中骨髓增生异常综合征与急性髓系白血病诊断标准相符者;② 经骨髓穿刺分型检查确诊为骨髓增生异常综合征与急性髓系白血病患者;③ 可耐受化疗者。

1.2.2 排除标准 ① 伴有严重精神病症者;② 合并其他恶性肿瘤疾病者;③ 过敏体质者;④ 合并重要器官功能严重异常者,如肺脏、肝脏及心脏等。

1.3 方法

对照组选用地西他滨联合半程 HA 方案治疗,即:静脉滴注地西他滨(生产厂家:江苏豪森药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H20130067,规格:50 mg),每次静脉滴注 20 mg/m²,每日静脉滴注 1 次,第 3~5 d;静脉滴注高三尖杉酯碱(生产厂家:哈药集团三精制药股份有限公司,批准文号:国药准字 H23021690,规格:1 mL:1 mg),每次静脉滴注 4 mg/m²,每日静脉滴注 1 次,第 1~7 d;静脉注射盐酸阿糖胞苷(生产厂家:亚宝药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字 H20083649,规格:100 mg),每次静脉注射 10 mg/m²,每 12 h 静脉注射 1 次,第 1~7 d。

研究组选用地西他滨联合全程 HA 方案治疗,即:静脉滴注地西他滨,每次静脉滴注 20 mg/m²,每日静脉滴注 1 次,第 3~5 d;静脉滴注高三尖杉酯碱,每次静脉滴注 4 mg/m²,每日静脉滴注 1 次,第 1~14 d;静脉注射盐酸阿糖胞苷,每次静脉注射 10 mg/m²,每 12 h 静脉注射 1 次,第 1~14 d。

1.4 观察指标

观察两组治疗后血小板、中性粒细胞减少持续时间、缓解率、总反应率及毒副反应(骨髓抑制、脑出血及肺部感染)发生率。两组疗效参考《血液病诊断及疗效标准》进行评价,即:两组疗效指标为:① 完全缓解。患者治疗后,临床症状、体征完全消失,骨髓原始细胞 $\leq 5\%$ 。② 部分缓解。患者治疗后,临床症状、体征显著改善,较治疗前骨髓原始细胞减少 50%及 50%以上,但仍 $> 5\%$ 。③ 未缓解。患者治疗后,临床症状、体征无变化,较治疗前骨髓原始细胞减少 50%以下。缓解率 = 完全缓解例数 / 总例数 $\times 100\%$;总反应率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

数据经 SPSS 19.0 软件处理,计量、计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 、%表示,行 t 检验、 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血小板、中性粒细胞减少持续时间比较

经过比较发现,研究组较对照组治疗后血小板、中性粒细胞减少持续时间更短,两组对比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组血小板、中性粒细胞减少持续时间比较($\bar{x} \pm s$, d)

Table 1 Comparison of duration of platelet and neutropenia between two groups ($\bar{x} \pm s$, d)

Groups	Duration of thrombocytopenia	Duration of neutropenia
Study group(n=40)	10.18 $\pm$ 0.98*	11.57 $\pm$ 1.34*
Control group(n=40)	16.45 $\pm$ 1.46	18.03 $\pm$ 1.92

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$.

2.2 两组缓解率及总反应率比较

经过比较发现,研究组治疗后缓解率及总反应率为 70.00%和 82.5%,对照组治疗后缓解率及总反应率为 30.00%和 60.00%,研究组较对照组治疗后缓解率及总反应率更高($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组毒副反应发生率比较

经过比较发现,研究组治疗后毒副反应发生率为 7.50%,

对照组治疗后毒副反应发生率为 25.00%,研究组较对照组治疗后毒副反应发生率更低($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

骨髓增生异常综合征是一种克隆性造血异常疾病,诱发因素主要为祖细胞及造血干细胞发育异常,导致造血质量下降,产生大量无效且寿命较短的血细胞,且随着病程进展极可能进

表 2 两组缓解率及总反应率比较(例,%)

Table 2 Comparison of remission rate and total response rate between the two groups (n,%)

Groups	CR	PR	Not relieved	Remission rate	Total response rate
Study group(n=40)	28(70.00)	5(12.50)	7(17.50)	28(70.00)*	33(82.50)*
Control group(n=40)	12(30.00)	12(30.00)	16(40.00)	12(30.00)	24(60.00)

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

表 3 两组毒副反应发生率比较(例,%)

Table 3 Comparison of the incidence of toxic and side effects between the two groups (n,%)

Groups	Bone marrow suppression	Cerebral hemorrhage	Lung infection	Total incidence
Study group(n=40)	0(0.00)	1(2.50)	2(5.00)	3(7.50)*
Control group(n=40)	2(5.00)	3(7.50)	5(12.50)	10(25.00)

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

展为急性髓系白血病^[9,10]。急性髓系白血病涵盖所有非淋巴细胞来源的急性白血病,骨髓内髓系定向造血干细胞变异后阻碍骨髓髓系细胞分化,原始髓系细胞出现克隆性增生,导致造血异常,危及患者生命安全^[11,12]。现阶段,骨髓增生异常综合征与急性髓系白血病的发病机理尚未明确,主要与 DNA 异常甲基化造成抑制癌症细胞丧失活性有关;DNA 过度甲基化作用下,一部分控制细胞可造成分化、生长及凋亡的基因失去活性,而 NDA 甲基化转移酶在这一过程中发挥着重要作用,因此抑制 DNA 甲基化与激活失去活性的基因是治疗髓增生异常综合征与急性髓系白血病的新靶点之一^[13,14]。

地西他滨作为一种甲基化药物,可有效抑制肿瘤细胞 DNA 甲基转移酶,减少 DNA 甲基化的可能性,激活抑癌基因表达,诱导机体内肿瘤细胞逐渐分化,以达到抗肿瘤目的,此药物在骨髓增生异常综合征与急性髓系白血病的临床治疗中已显现出独特优势^[15,16]。HA 方案包括高三尖杉酯碱、阿糖胞苷,其中高三尖杉酯碱是由粗榧属植物内分离而来的生物碱,具有抗肿瘤作用,可抑制蛋白质合成,对 DNA 聚合酶表达产生影响,促进白血病细胞分化及凋亡,而阿糖胞苷作为一种嘧啶类药物,可抑制 DNA 合成与细胞增殖,诱导恶性细胞分化,所以此化疗方案在骨髓增生异常综合征与急性髓系白血病治疗中均有广泛应用^[17,18]。

本研究中,研究组较对照组治疗后缓解率及总反应率更高,与高苏^[19]等学者的研究类似,该学者比较单药地西他滨方案、地西他滨联合半程 CAG 方案及地西他滨联合全程 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病患者的临床疗效,发现单药地西他滨组、地西他滨联合半程 CAG 组及地西他滨联合全程 CAG 组的总反应率分别为 53.3%、56.5% 和 69.2%。三组 2 年总生存率分别为 34.8%、24.8% 和 29.2%,说明地西他滨单药、联合半程及全程 CAG 方案治疗 MDS/AML 均有较好的疗效,其中联合全程 CAG 方案诱导治疗有效率相对较高。提示治疗效果随着联合方案的加强而增加,主要在于半程及全程 HA 方案中采用的药物虽然一致,但全程 HA 方案的治疗时间是半程 HA 方案的 2 倍,进一步延长了血液肿瘤细胞在化疗药物中的暴露时间,可促使更多的骨髓增生异常综合征与急性髓系白血病细胞进入 S 期,增强 S 期高三尖杉酯碱、阿糖胞苷的疗效,且全程 HA 方案虽未增加用药量,但适当延长

治疗时间可有效增强肿瘤细胞杀伤作用^[20-23]。临床治疗中化疗药物虽可有效抑制骨髓异常细胞增殖,但也会对患者机体内正常细胞产生损害,导致其免疫力下降,化疗产生的毒副反应主要有骨髓抑制、脑出血及肺部感染等^[24,25]。本研究中,研究组较对照组治疗后血小板、中性粒细胞减少持续时间更短,毒副反应发生率更低。与范华^[26]等学者的研究类似,该学者分析地西他滨联合半程和全程 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病的疗效差异,结果显示治疗后,观察组治疗后缓解率及总反应率均高于对照组,观察组治疗过程中肺部感染、脑出血、严重骨髓抑制、严重中性粒细胞减少以及血小板减少事件发生率均显著低于对照组,说明地西他滨联合全程 CAG 方案治疗可以更为有效地提升治疗效果。本研究的结果也提示全程 HA 方案不会增加毒副作用,且全程 HA 方案因增加单位时间的治疗剂量,在进一步提升疗效的同时还可缩短疗程,减少化疗药物与患者全身正常组织脏器之间的接触时间,进而降低全身毒副作用^[27,28]。

综上所述,地西他滨联合全程 HA 方案治疗骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病具有显著效果,可进一步改善患者症状及体征,并减少毒副作用;但是,由于本研究采用回顾性研究方式,对病例的选择上可能存在一定主观性,同时受研究对象数量较少,未对患者的个体差异进行有效分析及有效跟踪随访等因素限制,因此本研究结果还需要更大规模、更长时间的试验进一步证实并完善临床疗效及安全性。

参考文献(References)

- [1] Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. BMC Hematology, 2018, 18(1): 43-44
- [2] Jing JI, Department H. Clinical effect of dicitabine in the treatment of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. clinical research and practice, 2019, 4(18): 32-33
- [3] Shysh AC, Nguyen LT, Guo M, et al. The incidence of acute myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada: a retrospective cohort study[J]. BMC Public Health, 2018, 18(1): e94
- [4] Kamath GR, Douglas T, Alexander C, et al. Comparing the epidemiology, clinical characteristics and prognostic factors of acute myeloid leukemia with and without acute promyelocytic leukemia[J]. Carcinogenesis, 2019, 40(5): 651-660

- [5] 刘静,李云,王晶,等.CAG 方案联合地西他滨治疗老年急性髓系白血病的临床观察[J].中国现代医生, 2019, 57(18): 84-86
- [6] 舒汨汨,梁蓉,董宝侠,等.全反式维甲酸联合高三尖杉酯碱加阿糖胞苷诱导治疗高危急性早幼粒细胞白血病的临床疗效[J].现代肿瘤医学, 2018, 26(21): 137-140
- [7] 龚辉,陈姣,杜芳,等.地西他滨联合半量 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征-伴原始细胞增多和急性髓细胞白血病的疗效分析[J].内科急危重症杂志, 2019, 25(3): 206-209
- [8] 张之南,沈悡.血液病诊断及疗效标准[M].2 版.北京:科学出版社, 1998: 188-214
- [9] 吴娟.地西他滨联合 IAG 方案治疗老年 MDS 转化为急性髓系白血病患者疗效观察[J].泰山医学院学报, 2019, 40(4): 298-299
- [10] Behbehani GK, Finck R, Samusik N, et al. Profiling myelodysplastic syndromes by mass cytometry demonstrates abnormal progenitor cell phenotype and differentiation[J]. Cytometry Part B Clinical Cytometry, 2020, 98(3): 131-145
- [11] 张婧玲,曹颖平,李景岗.地西他滨联合 CAG 治疗中、高危骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病的疗效与安全性的 Meta 分析[J].中国实验血液学杂志, 2019, 27(2): 494-503
- [12] Baik H, Boulanger M, Hosseini M, et al. Targeting the SUMO pathway primes all-trans retinoic acid-induced differentiation of non-promyelocytic acute myeloid leukemias [J]. Cancer Research, 2018, 78(10): 2601-2613
- [13] 石林,杨懿春,潘晖,等.地西他滨方案治疗骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病疗效分析[J].中国药业, 2019, 28(7): 53-56
- [14] 张慧琪,黄健.复方皂矾丸联合地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的效果观察[J].中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2757-2759
- [15] Yu J, Qin B, Moyer AM, et al. DNA methyltransferase expression in triple-negative breast cancer predicts sensitivity to decitabine [J]. J Clin Investigat, 2018, 128(6): 2376-2388
- [16] 郑琳,陈果.地西他滨单药或联合 CAG 方案治疗高危骨髓增生异常综合征的疗效及安全性分析[J].实用医院临床杂志, 2018, 15(6): 87-90
- [17] Dong Y, Li H, Li J, et al. Synthesis of Homoharringtonine and Harringtonine[J]. Progress in Chemistry, 2018, 30(12): 1827-1835
- [18] Wang FX, Zhang WG, He AL, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor priming combined with low-dose cytarabine and homoharringtonine in higher risk myelodysplastic syndrome patients [J]. Leukemia Research, 2016, 48: 57-61
- [19] 高苏,仇惠英,金正明,等.地西他滨单药及联合半程和全程 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病疗效观察[J].中华血液学杂志, 2014, 35(11): 961-965
- [20] Sébert, Marie, Renneville A, Bally, Cécile, et al. A phase II study of guadecitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and low blast count acute myeloid leukemia after azacitidine failure [J]. Haematologica, 2019, 104(8): 1565-1571
- [21] Benetatos L, Vartholomatos G. Enhancer DNA methylation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. Cellular & Molecular Life Sciences, 2018, 75(11): 1999-2009
- [22] Mueller BU, Seipel K, Pabst T. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias in the elderly [J]. European Journal of Internal Medicine, 2018, 58: 28-32
- [23] 刘炜洋,王小钦.阿扎胞苷治疗骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病的研究进展[J].上海医药, 2019, 40(11): 8-12
- [24] Syarifah S, Hamdi T, Widyawati T, et al. Relation of polymorphism C1236T and C3435T in ABCB1 gene with bone marrow suppression in chemotherapy-treated breast cancer patients [J]. Iop Conference, 2018, 125: e012126
- [25] Lu H, Zhu S, Qian L, et al. Activated expression of the chemokine Mig after chemotherapy contributes to chemotherapy-induced bone marrow suppression and lethal toxicity[J]. Blood, 2012, 119(21): 4868-4877
- [26] 范华,付榆,张宣,等.地西他滨联合半程和全程 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病的效果比较[J].中国医药导报, 2016, 13(26): 152-155
- [27] Ling W, Hematology DO, Hospital DP. Efficacy Analysis and Adverse Reaction Evaluation of Decitabine Combined with Half-way Pre-excitation Regimen in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in the Elderly[J]. Systems Medicine, 2019, 4(22): 28-30
- [28] Zhou HW, Zhou MH, Wang ZH, et al. Clinical Efficacy of Decitabine Combined with or without Cytarabine-based Low Dose Regimen for Senile patients with Acute Myeloid Leukemia [J]. zhongguo shi yan xue ye xue za zhi, 2018, 26(1): 91-96