

地西他滨联合 HAG 方案治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效及其安全性评价

杨莹, 关红梅, 陈宛丽, 王舒, 刘冰

南阳市第二人民医院 血液科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 探讨地西他滨联合 HAG 方案治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效及其安全性评价。**方法** 选择 2014 年 8 月—2016 年 8 月在南阳市第二人民医院治疗的骨髓增生异常综合征患者 56 例, 随机分为两组, 对照组 26 例, 接受 HAG 化疗, 观察组 30 例患者, 接受地西他滨联合 HAG 化疗, 比较两组患者的临床疗效以及不良反应的发生情况。**结果** 第 1 个疗程结束后, 对照组的总缓解率为 26.9%, 观察组为 30.0%, 虽然观察组的缓解率较高, 但是统计分析差异并不显著。两个疗程结束后, 观察组的总缓解率为 83.3%, 显著高于对照组的 57.7%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组发生 25 例次不良反应, 显著低于对照组 (43 例次), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 地西他滨辅助治疗可以显著改善 HAG 化疗治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效, 降低化疗期间不良反应的发生率, 提高患者的生活质量, 值得临床推广应用。

关键词: 地西他滨; 骨髓增生异常综合征; 疗效; 不良反应

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 08-1149-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.08.024

Curative effect and safety of decitabine combined with HAG for patients with myelodysplastic syndromes

YANG Ying, GUAN Hong-mei, CHEN Wan-li, WANG Shu, LIU Bing

Department of Hematology, Nanyang Second General Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To explore the curative effect and safety of decitabine combined with HAG for patients with myelodysplastic syndromes. **Methods** Fifty-six patients with myelodysplastic syndromes in Nanyang Second General Hospital from August 2014 to August 2016 were divided randomly into control group ($n = 26$, accepted HAG chemotherapy) and study group ($n = 30$, adopted decitabine combined with HAG) to compare the clinical curative and the incidence of adverse reactions between two groups. **Results** After a course of treatment, the total remission of control group was 26.9%, and study group was 30%, and difference was no significance between two groups. After two courses of treatment, the total remission of study group (83.3%) was higher significantly than those of control group (57.7%). The case of adverse reactions of study group (25 cases) was lower than control group significantly ($P < 0.05$). **Conclusions** Decitabine assisted HAG chemotherapy could improve the clinical curative effect remarkably for patients myelodysplastic syndromes, which deserved popularization in clinic duo to the decreasing incidence of adverse reactions and the well quality of life.

Key words: decitabine; myelodysplastic syndromes; curative effect; adverse reaction

骨髓增生异常综合征 (Myelodysplastic syndromes, MDS) 是一种常见的造血功能衰竭症, 高发于老年患者, 是起源于骨髓造血干细胞异常增生, 无效造血、病态造血的克隆性疾病, 临床表现为单系或多系血细胞减少, 患者在患病期间易发生感染或出血, 甚至死亡, 晚期具有发展为急性髓系白血病 (AML) 的高风险性^[1-2]。据统计, 近几年

MDS 的患病率呈现逐年上升的趋势, 在血液恶性肿瘤中居第 2 位^[3]。有研究报道, MDS 患者基因尤其抑癌基因的 DNA 甲基化状态异常活跃, DNA 的高甲基化使得抑癌基因表达沉默, 影响细胞的分化功能^[4], DNA 甲基化抑制剂地西他滨能够有效降低 DNA 的甲基化^[5-6]。HAG 方案是目前临床治疗 MDS 的主要化疗方案, 主要包括阿糖胞苷 (Ara-C)、高

收稿日期: 2017-02-06

作者简介: 杨莹 (1984—), 女, 本科, 住院医师, 研究方向为血液肿瘤。Tel: 18639819399 E-mail: yangying_1984@msdthesisonline.cn

三尖杉酯碱（HHT）以及粒细胞集落刺激因子（G-CSF）^[7]。然而临床研究表明，HAG 化疗方案治疗 MDS 患者的缓解率有限，且严重的不良反应更是增加患者的化疗痛苦^[8]。有临床研究报道，地西他滨联合 HAG 治疗方案，不仅可以降低患者抑癌基因的甲基化程度，同时可以增强患者对 HAG 化疗的敏感性，提高治疗效果^[9]。目前已经有文献报道地西他滨联合 HAG 化疗方案治疗 MDS 的临床疗效显著^[10]，本研究从用药安全性评价联合化疗方案治疗 MDS 的临床疗效。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 8 月—2016 年 8 月南阳市第二人

民医院收治的骨髓增生异常综合征患者 56 例，所有患者经过骨髓细胞、活组织检查以及染色体、流式细胞术等实验手段确诊，骨髓幼稚细胞超过 5% 的患者，按照国际预后积分系统（IPSS）对所有患者的病情进行分类，见表 1。排除标准：严重心肝肾疾病患者，患有心脑血管等相关疾病患者；患有严重精神病患者；对化疗药物严重过敏患者。将所有患者根据随机数字法分为两组，对照组患者 26 例，接受 HAG 化疗，观察组患者 30 例，接受地西他滨联合 HAG 化疗。所有患者对本研究均知情且签署知情同意书，经本院伦理委员会同意。两组患者性别、年龄、病种以及 IPSS 分级等基本情况差别无明显统计学意义，具有可比性。

表 1 两组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别		年龄/岁	病种/例			IPSS 分级/例		
		男/例	女/例		MDS-RCMD	MDS-RAEB I	MDS-RAEB II	中危-1	中危-2	高危
对照	26	14	12	62.5±8.4	3	7	16	3	17	6
观察	30	17	13	65.3±10.1	5	8	17	4	18	8

1.2 治疗方法

观察组患者第 1~5 天 iv 注射用地西他滨（正大天晴药业集团股份有限公司生产，规格 50 mg，批号 20130912）15 mg/m²；第 3~9 天 iv 注射用高三尖杉酯碱（西安迪赛生物药业有限责任公司生产，规格 1 mg，批号 49904-2）1 mg/d；第 1~14 天 iv 注射用盐酸阿糖胞苷（国药一心制药有限公司生产，规格 0.1 g，批号 130911）10 mg/m²（12 h 1 次），注射用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（上海海济医药生物工程有限公司生产，规格 150 μg，批号 20131103）300 μg/d。对照组患者：第 1~14 天 iv 注射用高三尖杉酯碱 1 mg/d，注射用盐酸阿糖胞苷 10 mg/m²（12 h 1 次），注射用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 300 μg/d。化疗期间给予常规碱化、保肝、护胃治疗，实施监测患者外周血白细胞（WBC）或中性粒细胞数量（ANC），若 WBC > 20 × 10⁹/L 或 ANC > 5 × 10⁹/L，降低或停用粒细胞集落刺激因子，待其恢复正常后再使用原剂量粒细胞集落刺激因子。两组患者均治疗 2 个疗程，每个疗程 14 d。化疗期间若患者血红蛋白含量低于 60 g/L 时，输注悬浮红细胞，若血小板计数低于 20 × 10⁹/L 或者有出血症状，给予患者输注血小板

治疗。

1.3 观察指标及临床疗效评价

记录患者化疗期间不良反应的发生情况并进行统计学分析，不良反应按照 WHO 化疗药物不良反应分级标准判断。同时参照《血液诊断及疗效标准》对两组患者的化疗临床疗效进行评价，评价标准：未缓解为治疗后，血常规检测显示阳性，临床症状无缓解，骨髓幼稚细胞 ≥ 20%；部分缓解为治疗后患者血象指标以及临床症状部分缓解，幼稚细胞含量在 5%~20%；完全缓解为患者治疗后血象恢复正常，临床症状消失，骨髓增生程度恢复正常，幼稚细胞含量控制在 5% 以下。

总缓解率 = （完全缓解 + 部分缓解）/ 总例数

1.4 统计学处理方法

采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行统计学分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组内比较采用重复测定数据的方差分析，组间比较采用 *t* 检验；计数资料采用 χ^2 检验分析。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效的比较

比较两组患者治疗 1 个疗程和 2 个疗程后的临床疗效，由表 2 可以观察到经过 1 个疗程的治疗，

虽然观察组的总缓解率高于对照组，但是统计学分析无意义。比较两组患者2个疗程后总缓解率，观察组的缓解率为83.3%，显著高于对照组的57.7%，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

2.2 两组患者化疗期间不良反应发生情况的比较

记录两组患者化疗期间不良反应的发生情况，

由表3可见，观察组发生骨髓抑制（III-IV级）、呼吸道感染、出血、肺部感染、恶心呕吐、肝功能损伤以及胃肠道反应等不良反应的发生例次低于对照组，但是统计分析差异无意义；观察组发生不良反应的总发生次数为25.0例次，显著低于对照组的43例次，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

表2 两组患者化疗期间临床疗效的比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups during chemotherapy

组别	n/例	时间	部分缓解/例	完全缓解/例	未缓解/例	总缓解率/%
对照	26	1个疗程	3	4	19	26.9
		2个疗程	4	11	11	57.7
观察	30	1个疗程	5	4	21	30.0
		2个疗程	4	21	5	83.3*

与对照组治疗同期比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group at same time

表3 两组患者不良反应发生情况的比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	骨髓抑制（III-IV级）/例	呼吸道感染/例	出血/例	肺部感染/例	恶心呕吐/例	肝功能损伤/例	胃肠道反应/例	总计/例次
对照	26	10	7	6	5	6	3	6	43
观察	30	7	5	4	2	2	1	4	25*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

骨髓增生异常综合征属于克隆性造血干细胞疾病，主要表现为骨髓髓系细胞发育异常，造血功能缺陷，外周血中原始细胞增多，血细胞反而减少，具有转化为急性髓系白血病的高风险性^[1]。目前临床治疗尚无有效的特异性治疗方法，且预后及转归较差。近几年来随着全基因组测序的不断发展以及大规模临床试验的证明，越来越多的数据表明MDS患者发病与其自身基因的甲基化密切相关^[4]。有研究表明，MDS患者抑癌基因p15、p16以及p53表现为过度甲基化，而抑癌基因的甲基化沉默表达影响细胞的分化功能，可能是MDS发病的主要重要因素^[11]。临床治疗MDS的方案主要有联合化疗，去甲基化治疗、异基因造血干细胞移植等方法，其中造血干细胞移植手术治疗费用昂贵，患者很难承受其经济压力^[12]。

HAG化疗方案是目前临床上常用的用于治疗MDS的方法，该化疗方案主要包括阿糖胞苷、高三尖杉酯碱以及粒细胞集落刺激因子，临床治疗MDS

的关键在于根除异常造血克隆，恢复髓系细胞的正常造血功能，另外，有研究报道称MDS患者的恶性克隆仍旧保留部分分化潜能^[13]，而小剂量阿糖胞苷具有促使原始细胞分化的作用，同时可以通过下调抗凋亡基因Bcl-2、C-myc等诱导肿瘤细胞凋亡，发挥抗肿瘤作用^[14]。高三尖杉酯碱属于生物碱类的抗癌药物，对髓系肿瘤细胞具有特异抗生长作用。粒细胞集落刺激因子受体广泛表达于急性髓系白血病细胞，粒细胞集落刺激因子可以通过募集髓系白血病细胞，动员其从G0期进入G1期，增强细胞对阿糖胞苷的敏感性，通过凋亡机制提高抗癌效果^[7]。虽然目前HAG化疗治疗MDS有一定的临床疗效，临床症状缓解率还是差强人意，严重的骨髓抑制反应以及其他不良反应更是令患者痛苦不堪^[15]。近几年有研究报道称DNA甲基化抑制剂地西他滨辅助HAG化疗，可以提高临床疗效。

地西他滨属于2-脱氧胞苷类似物，于2006年由美国FDA正式批准用于治疗MDS，适用于IPSS积分为中危-1、中危-2以及高危MDS患者。地西

他滨通过双重机制发挥抗肿瘤活性,低浓度时可透过渗透进入肿瘤细胞 DNA,并通过共价结合不可逆的抑制 DNA 甲基化转移酶活性;高浓度时通过细胞毒性作用抑制肿瘤生长^[16]。然而 MDS 发病机制复杂,单纯通过恢复髓系造血干细胞的分化功能或者去甲基化作用并不能有效缓解 MDS 的临床症状,本研究以本院 MDS 患者为研究对象,探讨地西他滨联合 HAG 化疗治疗 MDS 的临床疗效,并对其安全性进行评价。

由表 2 可以看出,两组患者经过两个疗程的治疗,MDS 的临床症状有一定的缓解,对照组患者第一个疗程结束后的总缓解率为 26.9%,观察组为 30.0%,虽然观察组的缓解率较高,但是统计分析差异并不显著;两个疗程结束后,比较其缓解率发现观察组的总缓解率(83.3%)显著高于对照组患者(57.7%)($P<0.05$),由此可见地西他滨的辅助治疗很大程度提高了 HAG 的临床疗效。记录两组患者在治疗期间不良反应的发生情况,由表 3 可以看出,两种化疗方案均给患者带来了一定的负担,其中对照组总计发生 43 例次不良反应,观察组发生 25 例次不良反应,经统计分析,观察组患者接受地西他滨辅助治疗可以降低 HAG 的化疗剂量,显著降低患者发生不良反应的发生率($P<0.05$)。

综上所述,地西他滨联合 HAG 化疗治疗 MDS 可以显著提高临床疗效,降低化疗期间不良反应的发生率,提高患者的生活质量,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 邱素景,白金萍.骨髓增生异常综合征的实验室检查及病因分析[J].医药前沿,2013(23):90-92.
- [2] Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes[J]. Lancet, 2014, 383(9936): 2239-2252.
- [3] 何广胜.骨髓增生异常综合征研究进展[J].中国实用内科杂志,2014,34(7):684-688.
- [4] 赵佑山,常春康. DNA 甲基化与骨髓增生异常综合征的研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2010,30(12):1557-1564.
- [5] 赖沛龙,杜欣,翁建宇,等.骨髓增生异常综合征患者地西他滨治疗后 DNA 甲基化水平变化[J].临床荟萃,2012,27(2):114-117.
- [6] 许嵘,张文州,陈琳琳,等. DNA 去甲基化药物作用机制的研究进展[J].现代药物与临床,2017,32(1):152-157.
- [7] 郭志强. HAG 方案治疗高危骨髓增生异常综合征疗效观察[J].中国现代药物应用,2013,7(12):82-84.
- [8] 张静,徐敬根.三氧化二砷与 HAG 方案治疗骨髓增生异常综合征的对比研究[J].四川医学,2012,33(10):1793-1795.
- [9] 章志学,肖牛明.地西他滨联合 HAG 方案治疗复发/难治性急性髓系白血病的临床观察[J].成都医学院学报,2015,10(3):310-312.
- [10] 陈伟丰,黎永谦.地西他滨联合小剂量 HAG 方案治疗老年高危 MDS 疗效观察[J].北方药学,2015(3):43-44.
- [11] 乔淑凯,郭晓楠,任金海,等. DNA 甲基转移酶基因在 MDS 患者中的表达及其临床意义[J].中国肿瘤临床,2011,38(17):1011-1014.
- [12] Belickova M, Jonasova A, Vesela J, et al. Patterns of DNA methylation and gene expression in higher-risk myelodysplastic syndromes: predictors of demethylating therapy response[J]. Blood, 2015, 126: 4803.
- [13] 李丽娟.骨髓增生异常综合征骨髓造血细胞分化异常及其相关机制的研究[D].天津:天津医科大学,2011.
- [14] 仇志根,马伴吟,杨毅.阿糖胞苷诱导 HL-60 细胞凋亡中 bcl-2、c-myc 基因表达水平的变化[J].中华血液学杂志,1997(7):372-373.
- [15] 应巧红.骨髓增生异常综合征骨髓抑制期合并消化道出血 1 例护理[J].现代医药卫生,2016(3):479-480.
- [16] 李娜,侯丽虹.去甲基化药物地西他滨治疗血液系统恶性肿瘤的研究进展[J].中国医药科学,2014(6):44-48.