

小剂量地西他滨对骨髓增生异常综合征患者的疗效及对 IL-13、IL-18 和 IL-32 的影响

王继芳, 魏秀丽

新乡市第一人民医院血液内科, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 探讨小剂量地西他滨对骨髓增生异常综合征(MDS)患者的疗效及白细胞介素-13(IL-13)、白细胞介素-18(IL-18)和白细胞介素-32(IL-32)水平的影响。**方法** 以2015年1月—2017年1月在新乡市第一人民医院接受诊治的60例MDS患者为研究对象。根据入院的时间先后顺序分为对照组和观察组各30例。两组患者均给予地西他滨,对照组用药剂量为25 mg/(m²·d),观察组为10 mg/(m²·d)。比较两组治疗3个月后的疗效和不良反应发生情况以及治疗前后的IL-13、IL-18和IL-32水平。**结果** 两组的治疗总有效率分别为80.00%和76.67%,差异无统计学意义;两组的不良反应发生情况差异不具有统计学意义,但观察组的不良反应总发生率低于对照组。治疗前,两组的IL-13、IL-18和IL-32水平差异无统计学意义;两组治疗后的IL-13水平高于且IL-18和IL-32水平低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组的IL-13水平高于对照组,且IL-18和IL-32水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 地西他滨对MDS的疗效明显,剂量为10 mg/(m²·d)时临床效果好,不良反应少,可更有效改善免疫功能,并且更经济。

关键词: 骨髓增生异常综合征;地西他滨;疗效;白细胞介素

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)02-0283-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.02.023

Influence of small-dose decitabine on curative effect, IL-13, IL-18 and IL-32 of MDS patients

WANG Jifang, WEI Xiuli

Hematology Department, The First People's Hospital of Xinxiang, Xinxiang 453000, China

Abstract: objective To discuss the influence of small-dose decitabine on curative effect, interleukin-13 (IL-13), interleukin-18 (IL-18) and interleukin-32 (IL-32) levels of myelodysplastic syndrome (MDS) patients. **Methods** A total of 60 MDS patients treated in our hospital from January 2015 to January 2017 were studied and were divided into control group (30 cases) and observation group (30 cases) according to the time of admission. All patients were treated with decitabine, control group was given by 25 mg/(m²·d) and observation group was given by 10 mg/(m²·d). The curative effect, IL-13, IL-18 and IL-32 levels of two groups before and after 3 months treatment were compared. **Results** The difference in total effective rate of two groups was not statistically significant. The difference in adverse reactions between two groups was not statistically significant, but the total incidence of adverse reactions of observation group was lower than that of control group. Before treatment, IL-13, IL-18 and IL-32 levels of two groups had no statistical difference. IL-18 and IL-32 levels of two groups after treatment were lower and IL-13 was higher than those before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The curative effect of decitabine on MDS is obvious. The curative effect of 10 mg/(m²·d) is good. Its adverse reaction is little and more economical, can improve the immune function more effectively.

Key words: Myelodysplastic syndrome; Decitabine; Curative effect; Interleukin

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组异质性的髓系肿瘤,特点为髓系细胞分化及成熟异常,造血功能更衰竭,难治性血细胞减少,无效造血以及因遗传不稳定而引起的高风险向急性髓系白血病转

化^[1]。目前,尚无完全能治愈此病的药物,治疗多以提高患者的生活质量和延长生存时间为目的^[2]。地西他滨是一种胞嘧啶核苷类似物,具有去甲基化作用,其对MDS患者的病情改善效果已经得到肯

收稿日期: 2017-10-17

第一作者: 王继芳(1973—),女,硕士,副主任医师,研究方向为血液内科。Tel: 15670599730 E-mail: wangjifang_1973@papmedhos.top

定,但最佳用药剂量与疗程的使用方案一直处于不断的研究探索中^[3]。因此,本研究探讨了两种不同剂量地西他滨对 MDS 的疗效和不良反应情况以及对白细胞介素-13 (IL-13)、白细胞介素-18 (IL-18) 和白细胞介素-32 (IL-32) 的影响,以期对 MDS 的治疗方案的优化提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2015 年 1 月—2017 年 1 月在新乡市第一人民医院接受诊治的 60 例 MDS 患者为研究对象。均经骨髓细胞形态学、多重 PCR 检测、免疫分型和染色体核型分析确诊,以文献^[4]为诊断及分型标准。排除妊娠或哺乳期、严重脏器功能不全、精神异常或伴有其他恶性肿瘤者。研究经患者及其家属知情并签署同意书,并获医院医学伦理委员会批准。根据入院的时间先后顺序分为对照组和观察组各 30 例。对照组,男 19 例,女 11 例;年龄 45~72 岁,平均(54.8±7.2);难治性血细胞减少伴多系病态造血 16 例,难治性贫血伴原始细胞增多 6 例,难治性贫血伴原始细胞增多 II 型 4 例,难治性贫血伴环形铁粒幼细胞增多 3 例, MDS 未分类 1 例。观察组,男 21 例,女 9 例;年龄 42~74 岁,平均(58.2±7.4);难治性血细胞减少伴多系病态造血 14 例,难治性贫血伴原始细胞增多 7 例,难治性贫血伴原始细胞增多 II 型 6 例,难治性贫血伴环形铁粒幼细胞增多 2 例, MDS 未分类 1 例。两组的性别、年龄和分型等一般资料差异不具有统计学意义,具可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均给予地西他滨(正大天晴药业公司生产,规格 10 mg,生产批号 140715130)治疗。对照组以 25 mg/(m²·d)的剂量静滴大于 1 h, 5 d/周;观察组以 10 mg/(m²·d)的剂量静滴大于 1 h, 5 d/周,两组均连续治疗 3 个月。治疗期间,密切监测患者的心电图、血常规、生化指标,观察其不良反应情况。同时应用止吐剂,并给予保肝和抗胃肠道反应脏器保护等支持治疗。

1.3 疗效标准和观察指标

比较两组治疗 3 个月后的疗效和不良反应发生情况以及治疗前后的 IL-13、IL-18 和 IL-32 水平。

疗效评定^[5]:显效为临床症状完全消失,骨髓原始细胞<5%,血常规正常,骨髓增生程度恢复正常或接近正常;有效为临床症状明显减轻,骨髓原始细胞 5%~20%,血常规部分恢复正常;无效为临

床症状无减轻甚至加重,骨髓原始细胞>20%,血常规异常。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

不良反应评价:按照 WHO 急性和亚急性药物不良反应分级标准监测每个疗程后的不良反应^[6]。

IL-13、IL-18 和 IL-32 水平的检测:采集患者治疗前后治疗 3 个月后的清晨空腹静脉血 2 mL,静置 15 min 后 3 000 r/min 离心 20 min,取上清液置于-20℃保存待检。采用 ELISA 对 IL-13、IL-18 和 IL-32 水平进行测定。操作完全按照试剂盒进行。

1.4 统计学方法

用 SPSS18.0 分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 *t* 检验,组内比较用配对样本 *t* 检验;计数资料用 χ^2 检验;等级资料用 Wilcoxon W 检验。

2 结果

2.1 两组的疗效比较

两组的治疗总有效率差异无统计学意义,见表 1。

表 1 两组的疗效比较

Table 1 Comparison on efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	11	13	6	80.00
观察	30	9	14	7	76.67

2.2 两组的 IL-13、IL-18 和 IL-32 水平比较

治疗前,两组的 IL-13、IL-18 和 IL-32 水平差异无统计学意义;两组治疗后的 IL-13 水平高于且 IL-18 和 IL-32 水平低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组的 IL-13 水平高于且 IL-18 和 IL-32 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组的不良反应发生情况比较

两组的不良反应发生情况差异不具有统计学意义,但观察组的不良反应总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

MDS 多发病于年龄较大的患者,并且往往有多种合并症。因此,其治疗困难较大且目前尚缺乏有效的治疗手段,对于大多数患者而言主要采用广谱抗生素、红细胞及血细胞输注等支持治疗以改善患者的生活质量,延长生存时间^[7]。研究发现,在 MDS 等血液肿瘤疾病当中,DNA 的过度甲基化可以使一

表2 两组的 IL-13、IL-18 和 IL-32 水平比较

Table 2 Comparison on IL-13, IL-18, and IL-32 levels between two groups

组别	IL-13/(ng·L ⁻¹)		IL-18/(ng·L ⁻¹)		IL-32/(ng·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	23.45±4.17	49.23±6.16*	162.75±25.69	142.19±23.42*	78.24±11.28	66.23±10.17*
观察	24.62±5.02	63.18±8.65*#	159.19±27.34	127.65±24.36*#	80.53±10.97	52.77±8.16*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组的不良反应发生情况比较

Table 3 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	血液学不良反应/例			感染 (I) /例	肝功能异常(I) /例	恶心、呕吐 (I) /例	腹泻(I) /例	总发生率/%
	I	II	III					
对照	1	5	2	2	1	2	2	50.00
观察	2	2	0	0	0	0	1	16.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

些控制细胞生长、分化和凋亡的基因失活, 而甲基化转移酶在其中起着关键的作用^[8]。地西他滨是一种 2'-脱氧胞苷类似物, 作为一种特异性 DNA 甲基化转移酶抑制剂, 可以逆转 DNA 的甲基化过程, 激活沉默失活的基因。地西他滨高浓度具有细胞毒作用, 而低浓度则具有去甲基化的作用^[9]。该药于 1964 年首次合成并于上世界 80 年代被作为经典的临床抗癌药物。2006 年经美国 FDA 批准上市, 适应症为各种类型的 MDS^[10]。研究显示, 对于 MDS 尤其是中高危老年患者, 除了最佳的支持治疗外, 地西他滨是该病临床治疗的又一新选择^[11]。

目前, 地西他滨的最佳给药方案仍处于不断探索阶段, Steensma 等^[12]研究了地西他滨的 5 d 给药方案在总体改善率、CR 率、改善持续时间、无进展生存时间、进展为白血病和死亡时间以及能否脱离输血依赖等方面较 3 d 给药方案具有明显的优势。本研究采用了地西他滨的 5 d 给药方案, 分析比较了用药剂量为 25 mg/(m²·d) 和 10 mg/(m²·d) 的近期疗效、不良反应情况。结果显示, 两种剂量的治疗总有效率差异无统计学意义, 但 10 mg/(m²·d) 的不良反应总发生率低于对照组 25 mg/(m²·d), 提示综合治疗效果和安全性两方面因素, 10 mg/(m²·d) 更具有优势。

IL-13 是由活化 T 细胞分泌产生的一种细胞因子, 它除了可以抑制单核细胞释放炎症因子和化学因子, 诱导 B 细胞的增殖和分化, 促进巨噬细胞的

生长, 促进免疫球蛋白 (IG) 合成和肺的纤维化外, 还可以对原始造血细胞前体细胞的增殖分化起到一定的作用^[13]。而 MDS 的发病机制涉及了增殖、凋亡和免疫监视功能低下等复杂机制, IL-13 可能参与其中^[14]。并且, Kornblua 等^[15]研究发现 MDS 患者 IL-13 低于健康人。本研究结果显示, 地西他滨治疗后患者的血清 IL-13 水平有所升高, 并且治疗后用剂量为 10 mg/(m²·d) 的 IL-13 水平高于 25 mg/(m²·d), 提示地西他滨可以改善患者 IL-13 水平。

IL-18 和 IL-32 在机体的免疫反应的发挥着重要作用, 并介导一系列免疫反应发挥抗肿瘤作用。相关研究显示, MDS 患者血清 IL-18 和 IL-32 水平高于健康人, 并且可作为了解 MDS 患者和白血病患者病程和治疗疗效的指标^[16]。本研究结果显示, 地西他滨治疗后患者的血清 IL-18 和 IL-32 水平有所降低, 并且治疗后用剂量为 10 mg/(m²·d) 的 IL-18 和 IL-32 水平低于 25 mg/(m²·d), 可能是因为较高剂量的地西他滨对患者引起的血液学毒性等不良反应影响了患者的免疫功能^[17]。

综上所述, 地西他滨对 MDS 的疗效明显, 剂量为 10 mg/(m²·d) 时临床效果好, 不良反应少, 可更有效改善免疫功能, 并且更经济。

参考文献

- [1] 王文生, 王月. 复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征的处方优化与临床应用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.

- [2] 陈巧琳. 去甲基化药物治疗中高危骨髓增生异常综合征的疗效和安全性的系统评价 [D]. 甘肃: 兰州大学, 2015.
- [3] 李萨萨. 超小剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征(MDS)及MDS相关性AML(MDS/AML)的近期疗效和不良反应观察 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [4] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014年版) [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(11): 1042-1048.
- [5] 王浩, 谢佳, 刘秋艳, 等. 探索不同剂量地西他滨对骨髓增生异常综合征的临床效果 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2015, 7(7): 88-91.
- [6] 田婉露. CAG方案治疗急性白血病和高危MDS临床疗效观察 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- [7] 程芹芹. CAG方案治疗高危骨髓增生异常综合征的疗效观察 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013.
- [8] 张冬霞, 云雁. 多疗程不同方案地西他滨治疗老年骨髓增生异常综合征转化急性白血病1例并文献复习 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(5): 124-126.
- [9] 宫文玉. 地西他滨治疗骨髓增生异常综合征1例并文献复习 [J]. 医药前沿, 2013, 3(31): 396-396.
- [10] 肖志坚. 地西他滨治疗骨髓增生异常综合征——规范和探讨在我国的临床应用 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(3): 185-186.
- [11] 徐玉秀, 张勇刚, 王萍, 等. 去甲基化治疗中高危骨髓增生异常综合征和老年急性髓系白血病的疗效观察 [J]. 中国实用医刊, 2015, 42(9): 38-39.
- [12] Steensma D P, Baer M R, Slack J L, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: The Alternative Dosing for Outpatient Treatment (ADOPT) Trial [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(23): 3842.
- [13] 谢福源. 白细胞介素-13与骨髓增生异常综合征 [J]. 实验与检验医学, 2012, 30(3): 241-243.
- [14] 谢福源, 石小玉. 白细胞介素-13与骨髓增生异常综合征 [C]. 中国临床微生物学大会暨微生物学与免疫学论坛. 2012.
- [15] Kornblau S M, Mccue D, Singh N, et al. Recurrent expression signatures of cytokines and chemokines are present and are independently prognostic in acute myelogenous leukemia and myelodysplasia [J]. Blood, 2010, 116(20): 4251-4261.
- [16] 杨勇. 炎症细胞因子IL-32和IL-18在急性白血病及MDS中的作用 [D]. 泰安: 泰山医学院, 2013.
- [17] 戴振声, 卢洪洲. 人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征(HIV/AIDS)相关的血液学紊乱 [C]. 中华医学会第四次全国艾滋病、病毒性丙型肝炎暨全国热带病学术会议. 2009.