

低剂量地西他滨与支持治疗对骨髓增生异常综合征低危患者预后的影响

王 璐

西安市中心医院 血液内科, 陕西 西安 712000

摘要: **目的** 分析探讨低剂量地西他滨与支持治疗对骨髓增生异常综合征低危患者预后的影响。**方法** 选取2016年10月—2018年10月于西安市中心医院收治的110例骨髓增生异常综合征患者,根据治疗方案的不同将所有患者分为对照组和观察组,每组各55例。对照组患者均给予支持治疗,而观察组患者则在对照组基础上给予低剂量地西他滨进行治疗。第1~5天为1个疗程,每个疗程至少间隔3周,治疗至少2个疗程。比较两组患者的临床疗效和不良反应发生情况。**结果** 治疗后,观察组患者的总有效率为67.27%,显著优于对照组患者的34.55% ($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者中出现3级以上感染和因不良反应死亡的不良情况发生率分别为32.73%和3.64%,均显著低于对照组的60.00%和29.09% ($P < 0.05$)。**结论** 对骨髓增生异常综合征低危患者采用低剂量地西他滨治疗能够有效改善患者的临床预后,在降低其不良反应发生率的同时大大提升了治疗效果,值得在临床上加以推广运用。

关键词: 地西他滨; 支持治疗; 骨髓增生异常综合征; 不良反应; 预后

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 08-1572-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.015

Effect of low dose decitabine and supportive therapy on prognosis of low risk patients with myelodysplastic syndrome

WANG Lu

Department of Hematology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 712000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of low dose decitabine and supportive therapy on prognosis of low risk patients with myelodysplastic syndrome. **Methods** Patients (110 cases) with myelodysplastic syndrome in Xi'an Central Hospital from October 2016 to October 2018 were divided into control and observation groups according to different treatment, and each group had 55 cases. Patients in the control group were given support treatment, while the observation group were given low dose decitabine on the basis of control group. The first to the fifth day is a course of treatment, each course is at least 3 weeks apart, and patients in two groups were treated for 2 courses. The clinical efficacy and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 67.27%, which was higher than 34.55% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of infection above grade 3 and the death due to adverse reactions in the observation group were 32.73% and 3.64%, respectively, which were significantly lower than those in the 60.00% and 29.09% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment of low risk patients with myelodysplastic syndrome with low dose of decitabine can effectively improve the clinical prognosis, reduce the incidence of adverse reactions and greatly improve the efficacy of the treatment, it is worth to be popularized in clinical use.

Key words: decitabine; supportive treatment; myelodysplastic syndrome; adverse reactions; prognosis

骨髓增生异常综合征是指临床上患者造血干细胞出现分化及发育异常的一种异质性髓系克隆性疾病,其主要临床表现为造血功能衰竭,并且很有可能向急性髓系白血病转化^[1-2]。目前临床上对于骨髓增生异常综合征的治疗主要围绕着骨髓

衰竭和并发症、转化为急性髓系白血病这两大问题展开^[3-4]。为了分析探讨低剂量地西他滨与支持治疗对骨髓增生异常综合征低危患者预后的影响,选取骨髓增生异常综合征患者110例展开相关研究,研究结果现报告如下。

收稿日期: 2019-01-31

第一作者: 王璐(1981—),女,陕西西安人,主治医师,本科,主要从事血液病的研究治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年10月—2018年10月于西安市中心医院收治的110例骨髓增生异常综合征患者为研究对象,其中男性66例,女性44例;年龄28~84岁,平

均年龄(62.38±3.97)岁。根据治疗方案的不同将所有患者分为对照组和观察组,每组各55例。两组年龄、性别、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、嗜中性粒细胞(ANC)、诊断至治疗间隔时间、是否输血依赖等一般资料比较差异不具有统计学意义,见表1。

表1 两组患者的一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups of patients

组别	n/例	性别/例		年龄/例		HGB/例		PLT/例	
		女	男	≥60岁	<60岁	≥100 g/L	<100 g/L	≥100×10 ⁹ /L	<100×10 ⁹ /L
对照	55	19	36	28	27	10	45	25	30
观察	55	25	30	26	29	9	46	27	28
组别	n/例	诊断至治疗间隔时间/例		是否输血依赖/例		ANC/例			
		≥3个月	<3个月	否	是	≥1.8×10 ⁹ /L	<1.8×10 ⁹ /L		
对照	55	7	48	25	30	45	10		
观察	55	9	46	26	29	43	12		

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:所有入选患者均符合临床上与骨髓增生异常综合征相关的诊断标准^[5-6],并且均经西安市中心医院确诊为骨髓增生异常综合征低危患者;经过医院医学伦理委员会批准后,所有患者及其家属均知情同意并且自愿参与本次研究。

排除标准:合并有严重心、肝、肾等功能障碍的患者;合并有其他恶性肿瘤疾病的患者;合并有精神障碍类疾病难以正常沟通的患者;临床资料缺失不全的患者;临床治疗依从性差的患者。

1.3 方法

对照组患者均给予支持治疗,其中包括注射用甲磺酸去铁胺(瑞士诺华制药有限公司生产,规格0.5 g,批号160105)的使用和成分血输注等措施,而试验组患者在对照组基础上给予10 mg/(m²·d)的低剂量注射用地西他滨(江苏豪森药业股份有限公司生产,规格50 mg,批号160317)进行治疗,静脉滴注3 h,第1~5天为1个疗程,每个疗程至少间隔3周,治疗至少2个疗程后评估患者的疗效,记录两组

患者的临床资料,比较两组不良反应发生情况、治疗效果以及临床预后等。

1.4 评价标准

在1个月支持治疗后或每1个疗程后,待患者血常规恢复正常即实施骨髓穿刺以进行疗效评价,按照2006年MDS国际工作组标准化疗效修订标准,将患者分为疾病进展、无效、疾病稳定、血液学改善、部分缓解、骨髓完全缓解、完全缓解及总有效率,其中总有效率为除去疾病进展和无效患者之外的患者总和所占比例。

1.5 统计学方法

临床资料使用SPSS 21.0软件统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,观察组患者的总有效率为67.27%,显著高于对照组的34.55%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	骨髓完全缓解/例	部分缓解/例	血液学改善/例	疾病稳定/例	无效/例	疾病进展/例	总有效率/%
对照	55	2	9	8	3	20	13	3	34.55
观察	55	15	15	4	3	14	2	2	67.27*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组不良反应发生情况比较

治疗后,观察组出现3级以上感染和因不良反应死亡的不良情况发生率分别为32.73%和3.64%,

均显著低于对照组患者的60.00%和29.09% ($P < 0.05$);两组患者3级以上HGB减少、PLT减少和ANC减少的发生率并无明显差异,见表3。

表3 两组患者的不良反应发生情况比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	3级以上感染		3级以上HGB减少		3级以上PLT减少		3级以上ANC减少		因不良反应死亡	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	55	33	60.00	27	49.09	29	52.73	27	49.09	16	29.09
观察	55	18	32.73*	18	32.73	21	38.18	23	41.82	2	3.64*

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是临床上较为常见的一种克隆性造血干细胞疾病,其临床特征为患者体内血细胞减少,目前该病的临床治疗主要包括祛铁治疗,输血、促中性粒细胞、促红系生成等支持治疗,和免疫抑制治疗、免疫调节治疗、表观遗传学修饰治疗、细胞毒性化疗以及造血干细胞移植等^[7-9]。其中异基因造血干细胞移植虽然可能治愈骨髓增生异常综合征,但是由于移植抗宿主病和移植相关死亡等因素的影响,导致该治疗方案在临床难以广泛推广运用^[10-11]。根据有关资料显示,在骨髓异常增生综合征疾病的发生发展过程中,DNA高度甲基化发挥了非常重要的作用,而地西他滨则是临床上较为常见的一种DNA甲基化特异性抑制剂,可以通过对DNA甲基转移酶的抑制来抑制细胞的增殖,进而有效逆转DNA甲基化的进程^[12-13]。但是大剂量的使用地西他滨会对患者造成较为严重的骨髓抑制,从而加大患者出血和感染的风险^[14]。

由于老年人的免疫功能较差,并且其骨髓造血能力储备也相对不足、新陈代谢较为缓慢,一旦出现功能抑制就会发生骨髓异常增生综合征,因此在既往研究资料中,年龄是临床上影响患者出现骨髓异常增生综合征的一项独立危险因素^[15-16]。在本次研究中,两组患者的年龄、性别、HGB、PLT、ANC、诊断至治疗间隔时间、是否输血依赖等一般资料比较差异不具有统计学意义。治疗后,观察组患者的总有效率为67.27%,显著优于对照组患者的34.55%。由此提示了相对于支持治疗而言,对骨髓增生异常综合征低危患者采用低剂量地西他滨治疗能够有效提高患者的临床疗效,减少其治疗无效率。此外,在本次研究中,治疗后,观察组患者中出现3级以上感染和因不良反应死亡的不良情况发生

率分别为32.73%和3.64%,均显著低于对照组患者的60.00%和29.09%;两组患者3级以上HGB减少和PLT减少、ANC减少的发生率并无明显差异。由此提示了对骨髓增生异常综合征低危患者采用低剂量地西他滨治疗所产生的不良反应事件显著低于采用支持治疗的患者,究其原因可能在于随着地西他滨剂量的减少,患者的骨髓抑制情况也得到较大的改善,从而降低了患者出血和感染性发热的风险。由于本次研究中所采用的样本量较少,并且研究过程中采用低剂量地西他滨的疗程较为短暂,因此研究结果可能存在一定的偏倚,导致本次研究存在一定程度的局限性,尚需要广大专家学者加大样本量进一步展开研究。

综上所述,对骨髓增生异常综合征低危患者采用低剂量地西他滨治疗能够有效改善患者的临床预后,在降低其不良反应发生率的同时大大提升了治疗效果,值得在临床上加以推广运用。

参考文献

- [1] DeZern A E. Treatments targeting MDS genetics: a fool's errand? [J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1): 277-285.
- [2] 李向东,董灵. 康莱特注射液联合化疗对晚期非小细胞肺癌生活质量及骨髓抑制的影响 [J]. 河北医学, 2016, 22(4): 543-545.
- [3] 谢玮,庞纓,叶絮,等. PDD与PTD方案对多发性骨髓瘤患者的疗效及IL-6水平的影响比较 [J]. 河北医学, 2017, 23(6): 882-886.
- [4] Kipfer B, Daikeler T, Kuchen S, et al. Increased cardiovascular comorbidities in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia presenting with systemic inflammatory and autoimmune manifestations [J]. Semin Hematol, 2018, 55(4): 242-247.

- [5] Reda G, Riva M, Fattizzo B, et al. Bone marrow fibrosis and early hematological response as predictors of poor outcome in azacitidine treated high risk-patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia [J]. *Semin Hematol*, 2018, 55(4): 202-208.
- [6] Segui J, Gelsi-Boyer V, Ebbo M, et al. Autoimmune diseases in myelodysplastic syndrome favors patients survival: A case control study and literature review [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(1): 36-42.
- [7] 张前鹏, 韩永胜, 皖湘, 等. 地西他滨与传统化疗治疗中、高危骨髓增生异常综合征的临床比较 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(1): 197-201.
- [8] 艾昊, 魏旭东, 尹青松, 等. 低剂量地西他滨皮下注射治疗老年急性髓系白血病及中高危及骨髓增生异常综合征安全性与疗效观察 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(8): 606-609.
- [9] 庞艳彬, 赵松颖, 薛华, 等. 骨髓增生异常综合征患者淋巴细胞绝对值计数与地西他滨治疗反应的关系 [J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43(3): 239-243.
- [10] Boutault R, Peterlin P, Boubaya M, et al. A novel complete blood count-based score to screen for myelodysplastic syndrome in cytopenic patients [J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(5): 736-746.
- [11] 刘静, 贾晋松, 宫立众, 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系白血病伴骨髓增生异常相关改变 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(9): 734-738.
- [12] Chapuy C I, Kaufman R M, Alyea E P, et al. Daratumumab for delayed red-cell engraftment after allogeneic transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(19): 1846-1850.
- [13] 吴迪, 郝锦霞, 李静, 等. 地西他滨联合小剂量IA方案治疗骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多的临床观察 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(5): 1477-1481.
- [14] 顾科峰, 陆静忠, 宋超英. 黄茛注射液联合地西他滨注射液治疗骨髓增生异常综合征的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(21): 2127-2130.
- [15] 刘传才, 李建琦, 陈文习. 低危骨髓增生异常综合征患者采用低剂量地西他滨治疗的生存随访及不良反应分析 [J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(8): 941-944.
- [16] Chen J H, Steidl U. Inhibition of HIF1 α signaling: A grand slam for MDS therapy? [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(11): 1355-1357.