阿扎胞苷与地西他滨治疗骨髓增生异常综合征有效性和安全性比较及疗效影响因素分析

旦增拉吉[1,2]，杨永公[3]，汪思亮[1]，刘梦颖[1*]
1. 南京鼓楼医院 药学部，江苏 南京 210008
2. 西藏自治区人民医院 药学部，西藏 拉萨 850000
3. 南京鼓楼医院 血液科，江苏 南京 210008

摘 要：目的 比较阿扎胞苷和地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的有效性和安全性，并探讨影响2种药物疗效的相关因素。**方法** 回顾性分析南京鼓楼医院2013年7月—2022年12月收治的63例骨髓增生异常综合征患者，根据不同治疗方案分为阿扎胞苷组（n=37）和地西他滨组（n=26）。阿扎胞苷组：sc注射用阿扎胞苷50 mg·m^{-2}·d^{-1}×10 d或75 mg·m^{-2}·d^{-1}×7 d，28 d为1个疗程。地西他滨组：sc注射用地西他滨20 mg·m^{-2}·d^{-1}×5 d或25 mg·m^{-2}·d^{-1}×4 d，每4周为1个疗程。对两组患者进行疗效和安全性评估，并对影响临床疗效的因素进行单因素及多因素Logistic回归分析。**结果** 阿扎胞苷组的总反应率（ORR）及骨髓完全缓解率高于地西他滨组（ORR：73.0% *vs* 42.3%，P=0.014；骨髓完全缓解率：40.5% *vs* 11.5%，P=0.012），但两组的完全缓解率和血液学改善率均无显著差异。单因素分析结果发现，患者年龄、疗程、基线血红蛋白与临床疗效相关（P<0.05）；多因素分析结果显示，疗程≥4个［比值比（OR）=5.439，P=0.007］和基线血红蛋白≥80 g·L^{-1}（OR=4.788，P=0.027）是影响临床疗效的独立保护因素。地西他滨组骨髓抑制及发热的发生率高于阿扎胞苷组（骨髓抑制：65.4% *vs* 32.4%，P=0.012；发热：53.8% *vs* 24.3%，P=0.017）。**结论** 阿扎胞苷治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效优于地西他滨，疗程及基线血红蛋白水平均可影响二者的疗效。阿扎胞苷在血液学方面的安全性高于地西他滨。

关键词： 阿扎胞苷；地西他滨；骨髓增生异常综合征；临床疗效；安全性；影响因素
中图分类号： R979.1 **文献标志码：** A **文章编号：** 1674-6376（2023）09-1963-07
DOI： 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.09.017

Efficacy and safety of azacitidine or decitabine in myelodysplastic syndrome and factors related to drug efficacy

DANZENG Laji[1,2], YANG Yonggong[3], WANG Siliang[1], LIU Mengying[1]
1. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China
2. Department of Pharmacy, Tibet Autonomous Region People's Hospital, Lhasa 850000, China
3. Department of Hematology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China

Abstract: Objective To compare efficacy and safety of azacitidine or decitabine in treatment of myelodysplastic syndrome, and explore the factors affecting the efficacy of hypomethylating agents. **Methods** A total of 63 cases with myelodysplastic syndrome in Nanjing Drum Tower Hospital from July 2013 to December 2022 were selected as research objectives and divided into azacitidine group (n = 37) and decitabine group (n = 26) according to different treatment regimens. Azacitidine group: sc azacitidine for Injection 50 mg·m^{-2}·d^{-1} × 10 d or 75 mg·m^{-2}·d^{-1} × 7 d and 28 days are one course of treatment. Decitabine group: sc Decitabine for Injection 20 mg·m^{-2}·d^{-1} × 5 d or 25 mg·m^{-2}·d^{-1} × 4 d, one course of treatment every four weeks. Efficacy and safety were evaluated in both groups, and univariate and multivariate Logistic regression analysis was performed on the factors that affected the efficacy. **Results** Overall response rate (ORR) and marrow complete remission rate in the azacitidine group were higher than those in the decitabine group (ORR: 73.0% *vs* 42.3%, P = 0.014, marrow complete remission rate: 40.5% *vs* 11.5%, P = 0.012), but there was no significant difference in complete remission rate, hematologic improvement rate, median overall survival, and median progression-

收稿日期： 2023-05-29
基金项目： 江苏省研究型医院学会精益化用药科研基金项目（JY202113）；南京鼓楼医院临床研究专项资金（2022-LCYJ-PY-48）；南京药学会-常州四药医院药学科研基金资助课题（2020YX010）
第一作者： 旦增拉吉，女，硕士在读，药师，主要从事临床药学方面的研究。E-mail：hsyando@126.com
***通信作者：** 刘梦颖，女，硕士，主管药师，主要从事临床药学方面的研究。E-mail：nobodyxyy@126.com

free survival. Univariate analysis showed that patient age, course of treatment, and baseline hemoglobin were associated with short-term outcomes ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that, the number of courses ≥ 4 (OR = 5.439, $P = 0.007$) and baseline hemoglobin ≥ 80 $g \cdot L^{-1}$ (OR = 4.788, $P = 0.027$) were independent protective factors for efficacy. The incidence of myelosuppression and fever in the decitabine group was higher than the azacitidine group (myelosuppression: 65.4% *vs* 32.4%, $P = 0.012$, fever: 53.8% *vs* 24.3%, $P = 0.017$). **Conclusion** The efficacy of azacitidine intreatment of myelodysplastic syndrome is superior to decitabine, and the course of treatment and the baseline hemoglobin level can affect the short-term efficacy. Azacitidine has a higher hematological safety than decitabine.

Key words: azacitidine; decitabine; myelodysplastic syndrome; clinical efficacy; security; influencing factor

骨髓增生异常综合征（MDS）是一组起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病，其特点是髓系细胞发育异常，表现为无效造血、难治性血细胞减少，高风险向急性髓系白血病（AML）转化[1]。根据流行病学数据，MDS年发病率为4.8/10万，老年人中的发病率较高，80岁以上MDS患者的年发病率高达55.5/10万[2]。由于平均寿命延长及人口老龄化，中国MDS的发病率呈逐年上升趋势。

异基因造血干细胞移植是目前唯一可以治愈MDS的疗法，但是由于费用昂贵及并发症多等问题限制了其临床应用[3]。此外大多数MDS患者在确诊时年龄较大（诊断时年龄70～75岁）[4]，对标准化疗方案耐受性较差，死亡率及复发率较高。因此去甲基化药物（HMAs）成为不适合移植及化疗高风险MDS患者的一线用药[5]。中国指南[6]推荐用于治疗MDS的HMAs包括阿扎胞苷和地西他滨。目前，回顾性研究或系统综述中对阿扎胞苷和地西他滨的疗效评价不一致，两者的安全性差异无明确定论。本研究回顾性比较阿扎胞苷和地西他滨治疗MDS的有效性和安全性，并分析影响HMAs药物疗效的相关因素，为临床MDS的治疗及用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2013年7月—2022年12月南京大学医学院附属鼓楼医院血液科收治的63例MDS患者的临床资料。63例患者中男性43例，女性20例；年龄32～84岁，中位年龄为66岁；病程2～40个月，病程中位数为7.6个月。

危险预后分层是根据国际预后积分系统（IPSS）、修订的国际预后积分系统（IPSS-R）、WHO分型预后积分系统（WPSS）等常用的危险度分层系统将MDS患者分为低风险MDS和高风险MDS[7]。MDS分型是按照FAB分型（French－American－British classification system）或WHO分型（world health organization classification system）标准将患者进行分类[8]。FAB分型包括5个亚型，分别为难治性贫血（RA）、难治性贫血伴有环状铁粒幼红细胞（RARS）、难治性贫血伴有原始细胞过多（RAEB-1/2）、转化中的难治性贫血伴有原始细胞过多（RAEB-t）和慢性粒单细胞白血病（CMML）。WHO分型包括MDS伴单系血细胞发育异常（MDS-SLD）、MDS伴多系血细胞发育异常（MDS-MLD）、MDS伴环状铁粒幼红细胞（MDS-RS）、MDS伴环状铁粒幼红细胞及单系血细胞发育异常（MDS-RS-SLD）、MDS伴环状铁粒幼红细胞及多系血细胞发育异常（MDS-RS-MLD）、MDS伴单纯del(5q)（MDS-del5q）、MDS伴原始细胞增多（MDS-EB-1：骨髓原始细胞5%～9%，MDS-EB-2：骨髓原始细胞10%～19%）和不能分类的MDS（MDS-U）。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 （1）年龄≥18岁；（2）经骨髓活检病理、骨髓穿刺涂片、骨髓流式细胞术检查、染色体核型分析、基因突变检测、荧光原位杂交技术等实验室检查确诊为MDS[9]；（3）至少完成2个疗程的HMAs药物治疗，并且具备可以评价相关治疗疗效的临床检查，包括血常规、外周血涂片及骨髓穿刺涂片。

1.2.2 排除标准 （1）对阿扎胞苷和地西他滨等药物过敏者；（2）孕妇或哺乳期妇女；（3）患有精神病或其他疾病，无法完全配合治疗者；（4）收集的病历资料不完整，缺少治疗相关关键数据的患者。

1.3 治疗方案

阿扎胞苷组治疗方案：注射用阿扎胞苷（正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司，国药准字H20193278，规格：每瓶100 mg，生产批号22051538、21031643、20112610），采用50 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 10$ d或75 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 7$ d，sc，28 d为1个疗程。地西他滨组治疗方案：注射用地西他滨（江苏豪森药业集团有限公司，国药准字H20130067，规格：每瓶50 mg，生产批号170901、180501、190401、611200601、611210301、611220501），采用20 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 5$ d或25 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 4$ d，sc，每4周为1个疗程。同时所

有MDS患者均给予一定的支持治疗，包括成分输血、粒细胞集落刺激因子和去铁治疗等。

1.4 评价指标

1.4.1 有效性评价 疗效评价参照MDS国际工作组提出的国际统一疗效标准[10]，主要包括完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、骨髓完全缓解（mCR）和血液学改善（HI）。未达到以上标准定义为未缓解（NR）。具体疗效判定标准见表1。

总反应率（ORR）=（CR+PR+mCR+HI）例数/总例数

表1 MDS疗效标准

Table 1 Therapeutic criteria for MDS

疗效	疗效标准（疗效必须维持≥4周）
CR	骨髓原始细胞≤5%且所有细胞系成熟正常 外周血：血红蛋白≥110 $g\cdot L^{-1}$ 中性粒细胞计数≥$1.0\times10^{9}\cdot L^{-1}$ 血小板计数≥$100\times10^{9}\cdot L^{-1}$ 原始细胞为0
PR	外周血（血红蛋白、中性粒细胞计数、血小板计数）绝对值达到CR标准，且必须持续至少2个月 其他条件均达到CR（凡治疗前有异常者），但骨髓原始细胞仅较治疗前减少≥50%，但仍>5%
mCR	骨髓：原始细胞≤5%且较治疗前减少≥50% 外周血：如果达到HI，应同时注明
HI	（疗效必须维持≥8周）
红系反应 （治疗前血红蛋白<110 $g\cdot L^{-1}$）	血红蛋白升高≥15 $g\cdot L^{-1}$ 红细胞输注减少，与治疗前比较，每8周输注量至少减少4个单位。仅治疗前血红蛋白≤90 $g\cdot L^{-1}$且需红细胞输注者才纳入红细胞输注疗效评估
血小板反应 （治疗前血小板计数<$100\times10^{9}\cdot L^{-1}$）	治疗前血小板计数>$20\times10^{9}\cdot L^{-1}$者，净增值≥$30\times10^{9}\cdot L^{-1}$或从<$20\times10^{9}\cdot L^{-1}$增加至>$20\times10^{9}\cdot L^{-1}$且至少增加100%
中性粒细胞反应 （治疗前中性粒细胞计数<$1.0\times10^{9}\cdot L^{-1}$）	增加100%以上且绝对值增加>$0.5\times10^{9}\cdot L^{-1}$
疾病稳定	未达到PR的最低标准，但至少8周以上无疾病进展证据
疾病进展	原始细胞<5%者：原始细胞增加≥50%达到5% 原始细胞5%～10%者：原始细胞增加≥50%达到10% 原始细胞10%～20%者：原始细胞增加≥50%达到20% 原始细胞20%～30%者：原始细胞增加≥50%达到30% 下列任何1项： 中性粒细胞计数或血小板计数较最佳缓解/疗效时下降≥50% 血红蛋白下降≥20 $g\cdot L^{-1}$ 依赖输血

1.4.2 安全性评价 按世界卫生组织（WHO）急性及亚急性化疗物不良反应分级标准监测每个疗程后的不良反应[11]，如骨髓抑制、发热、感染、疲劳、sc注射部位红肿、肝功能损伤和胃肠道反应等。

1.5 随访

本研究随访截止至2022年12月31日，采用查阅患者住院病历资料的方式了解患者病情及进展情况。

1.6 统计方法

采用SPSS 26.0统计软件对数据进行分析，计量资料以中位数（四分位数间距）[M（P_{25}，P_{75}）]或$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用t检验或秩和检验；计数资料以率或百分比表示，组间比较采用χ^2检验；以ORR为因变量，采用χ^2检验进行单因素分析，再纳入有统计学差异的因素进行多因素Logistic回归分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线特征

本研究63例MDS患者共累计完成了263个疗

程，中位疗程为4（2～5）个。63例MDS患者根据治疗方案分为阿扎胞苷组和地西他滨组。阿扎胞苷组37例，其中男24例，女13例；年龄32～84岁，中位年龄68岁；病程2～40个月，病程中位数为7.6个月。地西他滨组26例，其中男19例，女7例；年龄36～73岁，中位年龄61岁；病程2～26个月，病程中位数为7.3个月。对治疗前两组患者的性别、危险预后分层、基线白细胞、基线血红蛋白、基线血小板和MDS分型等基线资料进行统计学分析，结果显示，各项指标未见统计学差异（P＞0.05），具有可比性。见表2。

2.2 临床疗效评价

阿扎胞苷组37例患者经治疗过程中，22例患者病情稳定，15例患者病情进展，其中4例死亡；地西他滨组26例患者治疗过程中，9例患者病情稳定，17例患者病情进展，其中6例死亡。阿扎胞苷组治疗疗程[M（P_{25}，P_{75}）]为4.0（2.0，5.0），地西他滨组治疗疗程[M（P_{25}，P_{75}）]为3.0（2.0，4.3），两组间治疗疗程比较，差异无统计学意义（P＞0.05）。

两组的CR率和HI率比较，差异无统计学意义（P＞0.05）；但阿扎胞苷组的mCR率显著高于地西他滨组（P＜0.05），见表3。阿扎胞苷组的ORR显著高于地西他滨组（两组差值0.307，差值95%置信区间（95%CI）＝0.069～0.544，P＝0.014）。

2.3 安全性评价

地西他滨组骨髓抑制及发热的发生率高于阿扎胞苷组，差异有统计学意义（P＜0.05），其余不良反应发生率两组之间比较，均无显著性差异（P＞0.05），见表4。

2.4 HMAs药物疗效影响因素分析

单因素分析结果显示，患者年龄、疗程、基线血红蛋白与ORR相关（P＜0.05），见表5。纳入年龄、疗程和基线血红蛋白等构建多因素Logistic回归方程，结果显示疗程≥4个[比值比（OR）＝5.439，95%CI＝1.598～18.513，P＝0.007）和基线血红蛋白≥80 g·L^{-1}（OR＝4.788，95%CI＝1.197～19.144，P＝0.027）是影响ORR的独立保护因素，见表6。

表2 阿扎胞苷组和地西他滨组基线特征比较

Table 2 Comparison of baseline characteristics between azacitidine group and decitabine group

临床特征		阿扎胞苷组（n＝37）	地西他滨组（n＝26）	P值
性别/例（占比/%）	男性	24（64.9）	19（73.1）	0.491
	女性	13（35.1）	7（26.9）	
危险预后分层/例（占比/%）	低风险	9（24.3）	4（15.4）	0.388
	高风险	28（75.7）	22（84.6）	
基线白细胞/（×10^9·L^{-1}）		1.9（1.3～2.7）	2.45（1.5～4.4）	0.160
基线血红蛋白/（g·L^{-1}）		71.0（63.5～93.5）	71.0（64.8～83.3）	0.468
基线血小板/（×10^9·L^{-1}）		49.0（28.0～108.0）	40.0（25.3～57.8）	0.321
MDS分型/例（占比/%）	MDS-EB-1	13（35.1）	4（15.4）	0.154
	MDS-EB-2	4（10.8）	4（15.4）	
	MDS-MLD	6（16.2）	5（19.2）	
	RAEB-1	1（2.7）	5（19.2）	
	RAEB-2	3（8.1）	4（15.4）	
	MDS-RS-MLD	1（2.7）	1（3.8）	
	MDS-U	9（24.3）	3（11.5）	

表3 阿扎胞苷组和地西他滨组临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy between azacitidine group and decitabine group

组别	n/例	CR/例（占比/%）	PR/例（占比/%）	mCR/例（占比/%）	HI/例（占比/%）	NR/例（占比/%）	ORR/%
阿扎胞苷	37	6（16.2）	0	15（40.5）*	6（16.2）	10（27.0）*	73.0*
地西他滨	26	2（7.7）	0	3（11.5）	6（23.1）	15（57.7）	42.3

与地西他滨组比较：*P＜0.05

*P < 0.05 *vs* decitabine group

表 4 阿扎胞苷组和地西他滨组不良反应比较

Table 4 Comparison of adverse reactions between azacitidine group and decitabine group

组别	n/例	骨髓移植/例（占比/%）	发热/例（占比/%）	肺部感染/例（占比/%）	肝功能损害/例（占比/%）
阿扎胞苷	37	12（32.4）*	9（24.3）*	6（16.2）	2（5.4）
地西他滨	26	17（65.4）	14（53.8）	5（19.2）	3（11.5）
组别	n/例	腹泻/例（占比/%）	便秘/例（占比/%）	皮疹/例（占比/%）	注射部位红斑/例（占比/%）
阿扎胞苷	37	2（5.4）	2（5.4）	3（8.1）	2（5.4）
地西他滨	26	2（7.7）	1（3.8）	0	0

与地西他滨组比较：*$P<0.05$

*$P<0.05$ *vs* decitabine group

表 5 HMAs药物近期疗效影响因素单因素分析

Table 5 Univariate analysis of influencing factors on short-term efficacy of hypomethylating agents

临床特征	ORR组（n=38）	NR组（n=25）	χ^2值	P值
性别/例（占比/%）			0.268	0.604
男性	25（65.8）	18（72.0）		
女性	13（34.2）	7（28.0）		
年龄/例（占比/%）			4.974	0.026
<65岁	12（31.6）	15（60.0）		
≥65岁	26（68.4）	10（40.0）		
危险预后分层/例（占比/%）			0.544	0.461
低风险	9（23.7）	4（16.0）		
高风险	29（76.3）	21（84.0）		
疗程/例（占比/%）			10.536	0.001
<4个	13（34.2）	19（76.0）		
≥4个	25（65.8）	6（24.0）		
基线白细胞/例（占比/%）			1.167	0.280
$<2\times10^9\cdot L^{-1}$	16（42.1）	14（56.0）		
$\geq2\times10^9\cdot L^{-1}$	22（57.9）	11（44.0）		
基线血红蛋白/例（占比/%）			6.529	0.011
$<80\ g\cdot L^{-1}$	20（52.6）	21（84.0）		
$\geq80\ g\cdot L^{-1}$	18（47.4）	4（16.0）		
基线血小板/例（占比/%）			3.736	0.053
$<50\times10^9\cdot L^{-1}$	18（47.4）	18（72.0）		
$\geq50\times10^9\cdot L^{-1}$	20（52.6）	7（28.0）		

表 6 HMAs药物临床疗效影响因素多因素Logistic回归分析

Table 6 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors on short-term efficacy of hypomethylating agents

变量	B值	B值标准误	Wald χ^2值	P值	OR值	OR值的95%CI	
						下限	上限
年龄（<65岁 *vs*≥65岁）	1.018	0.610	2.783	0.095	2.769	0.837	9.161
治疗疗程（<4个 *vs* ≥4个）	1.694	0.625	7.342	0.007	5.439	1.598	18.513
基线血红蛋白（$<80\ g\cdot L^{-1}$ *vs* $\geq80\ g\cdot L^{-1}$）	1.566	0.707	4.905	0.027	4.788	1.197	19.144

3 讨论

DNA甲基化是目前研究较为深入的一种表观遗传学修饰方式，主要是指在DNA甲基转移酶的作用下，将甲基转移至胞嘧啶的5位碳原子上，形成5-甲基胞嘧啶的化学修饰过程[12]。已有证据表明表观遗传学改变，尤其是DNA甲基化异常在MDS病理生理学及疾病进展中发挥重要的作用[13]。HMAs药物阿扎胞苷和地西他滨均属于DNA甲基

转移酶抑制剂，可以有效延缓MDS病情进展，延长MDS患者生存期。国内外的多中心临床研究已证明阿扎胞苷和地西他滨治疗MDS患者在ORR、总生存期（OS）以及延缓向白血病转化等方面优于包括支持治疗在内的传统治疗方案[14-17]。

3.1 疗效分析

在临床疗效方面，国内的1项纳入60例高危MDS患者的研究结果表明[18]，地西他滨组患者治疗6个疗程后的ORR高于阿扎胞苷组（$P<0.05$）。然而在本研究中，阿扎胞苷组的ORR及mCR率高于地西他滨组（ORR：73.0% *vs* 42.3%，$P=0.014$；mCR：40.5% *vs* 11.5%，$P=0.012$），但两组的CR率及HI率无显著差异。本研究结果与1项Meta分析报道的结果相一致，该项Meta分析共纳入1 392例MDS患者[19]，分析结果显示阿扎胞苷治疗组的ORR高于地西他滨治疗组（73% *vs* 42%，$P<0.05$），但两者的摆脱输血依赖率、CR率及血液学毒性没有显著差异。

目前关于阿扎胞苷和地西他滨治疗MDS的疗效对比研究较少，已有的回顾性研究及系统荟萃分析中对两药疗效的评价不一致。有研究者认为，阿扎胞苷和地西他滨治疗MDS时的总体疗效相当，其中阿扎胞苷可获得更长的OS而适用于治疗MDS老年患者，地西他滨可获得更高的CR率[20]。目前没有大型头对头比较阿扎胞苷和地西他滨疗效的临床试验，尚需开展二者治疗MDS的头对头前瞻性随机对照试验，明确两种去甲基化药物治疗MDS的疗效差异性。

3.2 HMAs药物疗效影响因素分析

本研究结果发现疗程≥4个是影响ORR的独立保护因素（OR＝5.439，95%CI：1.598～18.513，$P=0.007$）。指南中[6]推荐MDS患者接受地西他滨治疗4～6个疗程后进行评价，而本研究地西他滨组治疗超过4个疗程的患者少于阿扎胞苷组，可能是治疗过程中部分患者由于经济负担、依从性和严重并发症等原因终止治疗[21]，地西他滨尚未发挥疗效就已停药，导致地西他滨组有效率降低。另发现基线血红蛋白≥80 $g\cdot L^{-1}$是影响ORR的独立保护因素（OR＝4.788，95%CI：1.197～19.144，$P=0.027$），表明MDS患者使用HMAs药物治疗前血红蛋白≥80 $g\cdot L^{-1}$时更有利于达到ORR。

3.3 安全性分析

在安全性方面，韩国的1项纳入300例中高危MDS患者的回顾性研究中，接受地西他滨治疗的患者III/IV级血细胞减少的发生率高于阿扎胞苷组（87% *vs* 67%），且III/IV级的中性粒细胞减少在地西他滨组更为常见[22]。国内1项基于同1中心已发表的2项临床试验的回顾性研究，在治疗的整个过程中地西他滨组患者严重血液学不良事件的发生率略高于阿扎胞苷组，在治疗起始的前6个疗程中，地西他滨组白细胞减少、中性粒细胞减少和贫血的百分比有升高的趋势[23]。本研究结果与既往研究结果一致，发生肺部感染、肝功能损害、注射部位红斑、皮疹、便秘和腹泻等不良反应在两组之间均无显著性差异（$P>0.05$）；地西他滨组骨髓抑制及发热的发生率高于阿扎胞苷组（骨髓抑制：65.4% *vs* 36.4%，$P=0.027$；发热：53.8% *vs* 21.2%，$P=0.009$）。总体来说，地西他滨血液学不良反应的发生率要高于阿扎胞苷。

3.4 局限性分析

本研究为回顾性分析，样本量较少，未能进一步细分为高风险及低风险MDS进行研究，且评估疗效时的疗程较短（中位疗程为4个），可能会造成研究结果偏倚，故后期计划扩大样本量，应用前瞻性研究来进一步证实。

4 结论

综上所述，在MDS治疗中，阿扎胞苷可以达到更高的ORR，临床疗效优于地西他滨。影响因素分析发现，疗程≥4个或MDS患者基线时血红蛋白≥80 $g\cdot L^{-1}$时更有利于2种HMAs药物发挥治疗效果。阿扎胞苷在血液学方面的安全性高于地西他滨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Killick S B, Ingram W, Culligan D, et al. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes [J]. Br J Haematol, 2021, 194 (2): 267-281.

[2] Volpe V O, Garcia-Manero G, Komrokji R S. Myelodysplastic syndromes: A new decade [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2022, 22(1): 1-16.

[3] Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2021, 32(2): 142-156.

[4] Hellström-Lindberg E, Tobiasson M, Greenberg P. Myelodysplastic syndromes: Moving towards personalized management [J]. Haematologica, 2020, 105 (7): 1765-1779.

[5] Zeidan A M, Salimi T, Epstein R S. Real-world use and outcomes of hypomethylating agent therapy in higher-

risk myelodysplastic syndromes: Why are we not achieving the promise of clinical trials? [J]. Future Oncol, 2021, 17(36): 5163-5175.

[6] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版) [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(2): 89-97.
Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Ass. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes (2019) [J]. Chin J Hematol, 2019, 40(2): 89-97.

[7] Bewersdorf J P, Carraway H, Prebet T. Emerging treatment options for patients with high-risk myelodysplastic syndrome [J]. Ther Adv Hematol, 2020, doi: 2040620720955006.

[8] Vardiman J. The classification of MDS: From FAB to WHO and beyond [J]. Leuk Res, 2012, 36(12): 1453-1458.

[9] Garcia-Manero G, Chien K S, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management [J]. Am J Hematol, 2020, 95(11): 1399-1420.

[10] Platzbecker U, Fenaux P, Adès L, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials [J]. Blood, 2019, 133(10): 1020-1030.

[11] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr, 2021, 112(1): 90-92.

[12] Khan H, Vale C, Bhagat T, et al. Role of DNA methylation in the pathogenesis and treatment of myelodysplastic syndromes [J]. Semin Hematol, 2013, 50 (1): 16-37.

[13] Abou Zahr A, Saad Aldin E, Barbarotta L, et al. The clinical use of DNA methyltransferase inhibitors in myelodysplastic syndromes [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2015, 15(9): 1019-1036.

[14] Fenaux P, Mufti G J, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: A randomised, open-label, phase III study [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(3): 223-232.

[15] Lübbert M, Suciu S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: Final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): 1987-1996.

[16] Du X, Lai Y Y, Xiao Z J, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous azacitidine in Chinese patients with higher risk myelodysplastic syndromes: Results from a multicenter, single-arm, open-label phase 2 study [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2018, 14(3): 270-278.

[17] Wu D P, Du X, Jin J, et al. Decitabine for treatment of myelodysplastic syndromes in Chinese patients: An open-label, phase-3b study [J]. Adv Ther, 2015, 32(11): 1140-1159.

[18] 卢玉华, 杨新平, 敖志文, 等. 地西他滨与阿扎胞苷治疗高危骨髓增生异常综合征的疗效比较研究 [J]. 中国当代医药, 2021, 28(10): 180-182, 186.
Lu Y H, Yang X P, Ao Z W, et al. Comparative study of the efficacy of Decitabine and Azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome [J]. China Mod Med, 2021, 28(10): 180-182, 186.

[19] Xie M X, Jiang Q, Xie Y H. Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: A Meta-analysis with 1392 participants [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15 (1): 22-28.

[20] 梅琛, 佟红艳. 去甲基化药物治疗骨髓增生异常综合征的临床现状与前景 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2021, 44(4): 284-293.
Mei C, Tong H Y. Clinical application status and prospect of hypomethylating agents in treatment of myelodysplastic syndromes [J]. Int J Blood Transfusi Hematol, 2021, 44(4): 284-293.

[21] 田雅兰, 边桂芝, 张志勇. 地西他滨上市后血液及淋巴系统疾病不良反应信号检测与分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(14): 1401-1404.
Tian Y L, Bian G Z, Zhang Z Y. Signal detection and evaluation of adverse drug reactions of decitabine in blood and lymphatic system in postmarketing experiences [J]. Chin J Hosp Pharm, 2017, 37(14): 1401-1404.

[22] Lee Y G, Kim I, Yoon S S, et al. Comparative analysis between azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndromes [J]. Br J Haematol, 2013, 161 (3): 339-347.

[23] Xu R H, Chen X M, Deng C X, et al. A retrospective study comparing azacitidine with decitabine in Chinese patients with refractory anemia with excess blast based on two clinical trials in a single center [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(7): 4533-4541.

[责任编辑 刘东博]