

· 论著 ·

地西他滨联合化疗治疗骨髓增生异常综合的疗效及安全性

河南省三门峡市中心医院血液科 (河南 三门峡 472000)

齐云晓

【摘要】目的 研究地西他滨联合化疗治疗骨髓增生异常综合症(MDS)的疗效及安全性。方法 随机数表法将本院2015年1月-2018年3月诊治的90例MDS患者分为观察组与对照组,各45例,对照组给予化疗(高三尖杉酯碱、阿糖胞苷)治疗,观察组给予地西他滨联合化疗治疗。治疗3个月后评价疗效并观察用药期间的不良反应率以及治疗前后血细胞指标(白细胞、血红蛋白、血小板)变化。结果 观察组治疗总有效率91.11%,显著高于对照组的66.67%($P < 0.05$);两组治疗后白细胞、血红蛋白、血小板数量比同组治疗前均显著上升,且观察组治疗后上升幅度明显大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组不良反应发生率低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 地西他滨联合化疗治疗MDS患者安全有效。

【关键词】地西他滨;化疗;骨髓增生异常综合征;疗效;安全性

【中图分类号】R551.3; R453.9

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2019.05.026

Efficacy and Safety of Decitabine Combined with Chemotherapy in the Treatment of Myelodysplastic Syndrome

QI Yun-xiao. Department of Hematology, Sanmenxia Central Hospital, Sanmenxia 472000, Henan Province, China

【Abstract】Objective To study the efficacy and safety of decitabine combined with chemotherapy in the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS). Methods 90 patients with MDS diagnosed in the hospital from January 2015 to March 2018 were divided into observation group and control group according to the random number table method, with 45 cases in each group. Control group was given chemotherapy (homoharringtonine, cytarabine), and observation group was given decitabine combined with chemotherapy. After 3 months of treatment, the efficacy was evaluated, and the rate of adverse reactions during medicine and changes of blood cell indexes (white blood cells, hemoglobin, platelets) before and after treatment were observed. Results The total effective rate of treatment in observation group was significantly higher than that in control group (91.11% vs 66.67%) ($P < 0.05$). The quantities of white blood cells, hemoglobin and platelets in the two groups after treatment were significantly increased compared with those in the same group before treatment, and the increases in observation group after treatment were significantly greater than those in control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in observation group was lower than that in control group ($P > 0.05$). Conclusion Decitabine combined with chemotherapy is safe and effective in the treatment of patients with MDS.

【Key words】Decitabine; Chemotherapy; Myelodysplastic Syndrome; Efficacy; Safety

骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic Syndromes, MDS)是常见的造血功能衰竭症,是由于骨髓造血干细胞异常增生而引起的无效造血或者病态造血,是一种克隆性疾病^[1]。临床表现为单系或多系血细胞数目减少及由此导致的症状和体征^[2]。在病程中,患者容易发生感染或者出血现象,严重时甚至导致患者死亡;若错过最佳治疗时间使患者进入该病晚期,容易发展为急性髓系白血病,白血病的缓解率较低且治疗期间的并发症发生率以及死亡率均非常高。因此,寻找有效的治疗MDS的方法是临床研究的重

点。有研究表明, MDS患者抑癌基因的表达因DNA甲基化状态异常活跃而沉默,从而导致细胞分化功能无法正常运行,细胞分化功能受到抑制是导致MDS的重要原因^[3]。因此,降低MDS患者的DNA甲基化是治疗MDS的一种有效手段。地西他滨是一种去甲基化药物,对于MDS患者的治疗有一定作用。本研究致力于探讨地西他滨联合化疗治疗MDS的疗效及安全性,为临床应用提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

作者简介:齐云晓,女,主治医师,硕士研究生,主要研究方向:内科学
通讯作者:齐云晓

1.1 一般资料 选择本院2015年1月-2018年3月诊治的MDS患者90例。纳入标准：(1)符合MDS诊断标准^[4]；(2)年龄30~75岁，病程1~7年。排除标准：(1)肝、肾、心等功能不全者；(2)近期有抗精神药物使用史；(3)过敏体质、药物禁忌；(4)怀孕或哺乳女性。随机数表法将患者分为观察组45例与对照组45例。观察组男25例，女20例；年龄平均(50.12±5.13)岁；病程平均(3.46±1.02)年。对照组男22例，女23例；年龄平均(51.06±5.12)岁；病程平均(3.89±1.23)年。上述一般资料两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)，有可比性。

1.2 治疗方法 对照组采用化疗治疗MDS。第1-7天给予注射用三尖杉酯碱2mg/m²，d1-7(杭州民生药业有限公司，国药准字H33020007)，注射用盐酸阿糖胞苷100mg/m²，d1-7(国药一心制药有限公司，国药准字H20055127)。观察组第1-5天给予注射用地西他滨20mg/m²(正大天晴药业集团股份有限公司，国药准字H20143382)；第3-9天给予注射用三尖杉酯碱1mg/d或者注射用柔红霉素；第1-14天给予注射用盐酸阿糖胞苷10mg/m²(12h/次)。两组患者化疗期间均给予相同常规碱化、保肝、护胃治疗，且实时检测患者外周血白细胞或中性粒细胞数量。14天为一个疗程，两组

患者均治疗2个疗程。

1.3 观察指标 (1)临床疗效：参考MDS 2006年修订的IWG疗效标准，完全缓解(CR)定义为骨髓中原始细胞≤5%且所有细胞系成熟正常；部分缓解(PR)定义为骨髓原始细胞较治疗前减少≥50%，但仍>5%；有效定义为CR+PR。(2)血细胞指标：采用全自动血细胞分析仪检测患者治疗前后的白细胞、血红蛋白以及血小板数目。(3)不良反应：观察并记录两组患者用药期间的不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 SPSS20.0统计软件分析数据。计数资料以n(%)表示，行 χ^2 或连续性校正 χ^2 检验；计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，行t检验； $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组治疗总有效率91.11%，较对照组的66.67%显著高，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 血细胞指标 与治疗前比较，两组治疗后白细胞、血红蛋白、血小板数量均明显上升($P<0.05$)；观察组治疗后白细胞、血红蛋白、血小板数量均明显高于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 不良反应 与对照组相比，观察组用药期间黏膜出血、肺部感染、恶心呕吐等不良反应发生率均低于对照组，但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

3 讨论

有资料显示，MDS患者多为中老年人，且很多患者由于骨髓衰竭并发病导致死亡^[5]。该病的病程以及预后

表1 两组患者临床疗效对比[n(%)]

组别	CR	PR	NR	总有效率
观察组	18 (40.00)	23 (51.11)	4 (8.89)	41 (91.11)
对照组	10 (22.22)	20 (44.44)	15 (33.33)	30 (66.67)
χ^2				8.073
P				0.004

表2 两组患者血细胞指标水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	白细胞($\times 10^9/L$)		血红蛋白(g/L)		血小板($\times 10^9/L$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.93±0.23	4.71±0.14*	64.75±0.31	75.19±0.33*	55.87±1.13	67.19±2.46*
对照组	3.02±0.21	3.22±0.25*	64.84±0.21	70.15±0.26*	55.60±1.51	61.13±1.04*
t	1.938	34.884	1.612	80.476	0.960	15.221
P	0.056	0.000	0.111	0.000	0.340	0.000

注：与同组治疗前比较，* $P<0.05$

表3 两组患者不良反应发生率对比[n(%)]

组别	黏膜出血	肺部感染	恶心呕吐	肝功能受损	胃肠道反应
观察组	2 (4.44)	2 (4.44)	1 (2.22)	1 (2.22)	0 (0.00)
对照组	5 (11.11)	4 (8.89)	6 (13.33)	3 (6.67)	3 (6.67)
连续性校正 χ^2	0.620	0.179	2.479	0.262	1.379
P	0.431	0.673	0.115	0.609	0.240

差异较大,难以治疗,约20%患者最终会转化为急性髓系白血病。MDS患者由于骨髓髓系细胞发育异常,造血功能不足,会造成外周血中原始细胞增多,血细胞减少,因此,血细胞的数量变化也可作为观察MDS化疗效果的一项重要指标。

地西他滨是一种DNA甲基化转移酶抑制剂,它通过使DNA甲基化过程逆转来实现抑癌基因正常表达,激活因DNA过度甲基化而受损的基因,诱导肿瘤细胞凋亡或者分化为正常细胞^[6]。本研究显示地西他滨对于治疗MDS患者有一定的临床疗效,与谢伟成^[7]等人研究结果一致,进一步明确了地西他滨的治疗效果。同时本研究表明地西他滨联合化疗能有效提高MDS的治疗有效率。本研究联合化疗主要使用高三尖杉酯碱和阿糖胞苷。三尖杉酯碱通过抑制真核细胞内蛋白质的合成,解聚多聚核糖体,干扰蛋白质合成从而达到治疗作用,临床上多用于治疗白血病。阿糖胞苷为一种细胞毒性化疗药物,通过抑制细胞DNA的合成干扰细胞增殖^[8],达到治疗目的。地西他滨与化疗药物联合治疗,能够增强化疗药物的治疗效果,更好的发挥协同作用。阿糖胞苷在用药期间会使患者血小板数目减少,与地西他滨联用可减少这一不良反应。本研究显示,地西他滨联用化疗可增加血细胞数量。另外,不良反应方面,地西他滨主要表现出恶心呕吐等胃肠道反应,但症状一般较轻,患者可耐受。三尖酸酯碱和阿糖胞苷用药较为安全,被大量文献、临床实践证实,常见不良反应为恶心、腹泻等。本研究发现地西

他滨联用化疗药物可减少相关并发症发生,提示用药较为安全。

综上所述,地西他滨联用化疗临床疗效佳,可有效增加患者血细胞含量,降低不良反应发生率。

参考文献

- [1] 李国栋,成志勇,王风云,等.慢性铅中毒致继发性骨髓增生异常综合征一例[J].新医学,2015,46(6):414-416.
- [2] 张帅丹,郑智茵,刘永林,等.流式细胞术在骨髓增生异常综合征中的研究进展[J].浙江医学,2016,38(16):1382-1385.
- [3] 万婷,庞星辰,韩晓枫,等.骨髓增生异常综合征DNA甲基化及去甲基化药物研究进展[J].中国实用内科杂志,2016,36(2):159-161.
- [4] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会.中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2014年版)[J].中华血液学杂志,2014,35(5):475-477.
- [5] 张高超,王化泉,邵宗鸿,等.造血微环境和骨髓增生异常综合征[J].中国实验血液学杂志,2016,24(1):290-294.
- [6] 丁倩倩,陈勤奋,王小钦,等.DNA甲基转移酶抑制剂地西他滨对SKM-1细胞P15INK4B基因甲基化状态的影响[J].中国输血杂志,2015,28(5):509-513.
- [7] 谢伟成,程淑琴,林翠芳,等.地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效研究[J].临床和实验医学杂志,2014,13(11):877-880.
- [8] 张益敏,胡晓霞.阿糖胞苷在成年人急性髓细胞白血病巩固化疗中的应用[J].国际输血及血液学杂志,2018,41(1):2-9.