

· 论著 ·

地西他滨联合预激方案治疗中高危骨髓增生异常综合征的疗效

张芳芳*

平顶山市第一人民医院血液内科 (河南 平顶山 467000)

【摘要】目的 探究地西他滨(DAC)联合预激方案对中高危骨髓增生异常综合征(MDS)患者的治疗效果。**方法** 选取2017年1月至2019年2月在本院接受治疗的MDS患者66例,采用随机数表法分为观察组和对照组,分别有患者34例、32例。其中观察组患者采用DAC联合预激方案治疗,对照组患者仅采用预激方案治疗。观察两组的治疗效果、生存情况,血清铁蛋白、维生素B2、叶酸浓度以及不良反应发生情况,治疗总有效率、并发症、死亡率行 χ^2 检验,两组中位生存期、血清铁蛋白、维生素B2、叶酸浓度差异行独立、配对t检验。**结果** 观察组治疗总有效率为62.50%,高于对照组(34.38%, $P<0.05$);观察组患者的死亡人数为9例(26.47%),小于对照组[16例(50.00%), $P<0.05$];观察组患者的中位生存期为(16.38 \pm 3.82)个月,对照组为(11.00 \pm 4.72)个月,前者较长($P<0.05$);治疗后,两组患者的铁蛋白、维生素B2、叶酸浓度均降低($P<0.05$),且观察组治疗后的上述参数评分均低于对照组($P<0.05$)。**结论** DAC联合预激方案治疗能够有效缓解MDS患者症状,提高患者的生存几率、延长患者生存时间,抑制细胞的恶性繁殖,对MDS患者的治疗效果显著,值得在临床治疗中推广。

【关键词】 地西他滨; 中高危骨髓增生异常综合征; 安全性

【中图分类号】 R551.3; R979.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.04.034

Efficacy of Decitabine Combined with Pre-excitation Regimen in the Treatment of Middle and High-Risk Myelodysplastic Syndrome

ZHANG Fang-fang*

Department of Hematology, Pingdingshan First People's Hospital, Pingdingshan 467000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the therapeutic effects and safety of decitabine (DAC) combined with pre-excitation regimen in patients with middle and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). **Methods** A total of 66 patients with MDS treated in the hospital from January 2017 to February 2019 were selected and divided into observation group (34 cases) and control group (32 cases) by random number table method. The observation group were treated with DAC and pre-excitation regimen, while the control group were treated with pre-excitation regimen alone. The therapeutic effects, survival, serum ferritin, vitamin B2, folic acid concentration, and occurrence of adverse reactions in the two groups were observed. The total effective rate of treatment, complications, and mortality were enrolled in chi-square test, while the differences in median survival time, serum ferritin, vitamin B2 and folic acid concentration were enrolled in independent and paired t test. **Results** The total effective rate of treatment in the observation group was 62.50%, higher than 34.38% in the control group ($P<0.05$). The number of deaths in the observation group was 9 (26.47%), smaller than the 16 (50.00%) in the control group ($P<0.05$). The median survival time of the observation group was (16.38 \pm 3.82) months, longer than (11.00 \pm 4.72) of the control group ($P<0.05$). After treatment, the concentrations of ferritin, vitamin B2, and folic acid were reduced in the two groups ($P<0.05$), which were lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** DAC combined with pre-excitation regimen can effectively alleviate the symptoms in patients with MDS, improve their survival rate, prolong their survival time, and inhibit malignant growth of cells. Besides, it has a significant therapeutic effect on MDS. It is worthy of promotion in clinical treatment.

Keywords: Decitabine; Middle and High-Risk Myelodysplastic Syndrome; Safety

中高危骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是由于患者血细胞发育异常,高风险向急性髓系白血病转化的高度异质性恶性血液疾病^[1],地西他滨(decitabine, DAC)联合预激方案是MDS常见的治疗方法。5-氮杂-2'脱氧胞苷(DAC)是一种去甲基化药物,能够激活活着的抑癌基因,从而逆转DNA甲基化过程^[2];CAG是其中一种预激方案,主要通过药物阿糖胞苷(cytosine arabinoside, Ara-C)、阿克拉霉素(aclacinomycin, ACLA)、重组人粒细胞刺激因子注射液(granulocyte colony-stimulating factor injection, G-CSF)共同作用对患者进行化疗以杀伤G0期细胞,控制病情,然而单独使用的预后效果较差^[3]。本研究对34例MDS患者行DAC联合CAG预激方案治疗,观察其疗效,以期为MDS的临床治

疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2019年2月在本院接受治疗的MDS患者66例,采用随机数表法分为观察组和对照组,分别有患者34例、32例。观察组:11例男性患者,23例女性患者;年龄22~80岁,平均年龄(55.64 \pm 6.81)岁;病程0.5~4.2年,平均病程(2.74 \pm 0.90)年。对照组:11例男性患者,21例女性患者;年龄22~80岁,平均年龄(56.80 \pm 6.90)岁;病程0.1~4.0年,平均病程(2.81 \pm 0.86)年。上述两组患者的性别、年龄、差异均无统计学意义($P>0.05$),本研究经伦理委员会允许。

【第一作者】 张芳芳,女,主治医师,主要研究方向:急性白血病,骨髓增生异常综合征,淋巴瘤,多发性骨髓瘤。E-mail: zff273027@163.com

【通讯作者】 张芳芳

纳入标准：经诊断，患者实属MDS；患者在此次研究前并未接受过其他治疗；对本次研究所使用的药物不具有抗药性；患者意识清晰，能进行正常交流；患者自愿参与此次研究，并签署知情同意书。排除标准：患者合并有重型感染症状；患者存在重要器官衰竭症；患者患有严重凝血疾病、神经系统或免疫系统的疾病；中途退出研究，或是不能完全配合治疗者。

1.2 方法 两组患者在治疗的同时，均需进行抗感染治疗，注意患者生命体征的变化，如体温、血常规、肝肾等脏器的功能，必要时需进行成分输血以及肝、心功能支持治疗。

对照组：采用预激方案单独治疗(此处使用的是CAG方案)。对患者进行皮下静脉注射10mq/m²注射用阿糖胞苷(Ara-C)(生产厂家：Pfizer Italia s.r.l.；生产批号：H20160403；规格：0.1g)，每隔12h注射一次，连续14d；12mg/m²注射用不一致(生产厂家：扬州制药有限公司；生产批号：H10920075；规格：20mg)，每天一次，连续6~9d；静脉注射200μg/m²欣粒生(G-CSF)[生产厂家：北京四环生物制药有限公司；生产批号：S20020052；规格：300μg/0.9mL/支(预充式注射器)]，每天一次，若在治疗过程中患者的白细胞浓度超过20×10⁹个/L，需立即停止用药，若患者完全缓解，则继续使用。一个治疗周期为28d，总共进行2个周期。

观察组：患者采用DAC联合CAG预激方案治疗。预激方案的治疗方法同对照组，另对患者进行MDS药物治疗：静脉注射20mg/m²注射用地西他滨(DAC)(生产厂家：江苏奥赛康药业有限公司；生产批号：H20133080；规格：50mg)，每天一次，时间维持在1h左右，连续5d，一个化疗周期为28d，同样进行两个周期。

1.3 观察指标 (1)参照IWG疗效标准^[4]对两组患者的治疗疗效进行评定。记录患者完全缓解、骨髓完全缓解、部分缓解、未缓解的患者例数，记完全缓解、骨髓完全缓解例数之和为总有效率。(2)治疗前后，抽取患者外周静脉血5mL，利用离心机进行离心(转速：3000r/min)10min，取上层清液，再利用全自动生化检测仪检测患者血清中铁蛋白、维生素B2、叶酸浓度。(3)对患者进行跟踪性调查随访(随访时间为从患者确诊直至患者死亡或截止2020年7月)，记录患者的死亡和中位生存期。

1.4 统计学分析 采用SPSS 20.0软件处理数据。计数资料以n(%)表示，行 χ^2 检验；计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，两组间行独立t检验，治疗前后行配对t检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果的比较 观察组治疗总有效率为62.50%，高于对照组(34.38%， $P<0.05$)，见表1。

2.2 两组患者血清铁蛋白、维生素B2、叶酸浓度的比较 治疗前，两组患者的铁蛋白、维生素B2、叶酸浓度均无差异($P>0.05$)；治疗后，两组上述参数均降低($P<0.05$)；且观察组治疗后的上述参数评分均低于对照组($P<0.05$)，见表2。

表1 两组患者治疗效果的比较[n(%)]

组别	完全缓解	骨髓完全缓解	部分缓解	未缓解	总有效率
观察组(n=34)	7(20.59)	13(38.24)	8(23.53)	6(17.65)	20(62.50)
对照组(n=32)	5(15.63)	6(18.75)	10(31.25)	11(34.38)	11(34.38)
χ^2					3.956
P					0.047

表2 两组患者血清铁蛋白、维生素B2、叶酸浓度的比较

组别	时间	铁蛋白(μg/L)	维生素B2(pg/L)	叶酸(mg/L)
观察组(n=160)	治疗前	551.95±101.36	654.32±123.00	7.00±2.31
	治疗后	187.61±50.31 ^{*#}	460.33±80.75 ^{*#}	5.19±1.00 ^{*#}
对照组(n=160)	治疗前	537.35±87.22	640.56±118.69	6.98±2.40
	治疗后	250.30±71.61 [*]	541.22±92.85 [*]	5.80±1.24 [*]

注：^{*}表示与同组治疗前比较，差异具有统计学意义($P<0.05$)；[#]表示与治疗后的对照组比较，差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组患者生存情况的比较 观察组的死亡率低于对照组($P<0.05$)，中位生存期长于对照组($P<0.05$)，见表3。

表3 两组患者生存情况的比较

组别	死亡[n(%)]	中位生存期(月)
观察组(n=34)	9(26.47)	16.38±3.82
对照组(n=32)	16(50.00)	11.00±4.72
χ^2/t	3.879	5.104
P	0.049	0.000

3 讨论

MDS患者的造血干细胞表现为质量和数量异常，导致不能及时为机体提供足够的正常血细胞，如白细胞、红细胞、血小板等，反而生成大量发育不全的细胞，导致机体功能异常。成熟红细胞的减少会导致患者出现贫血状态；血小板数量不足容易造成患者牙龈、眼底出血，甚至出现便血情况；白细胞较少则直接导致患者的免疫功能异常，消化道、呼吸道等易诱发感染，严重影响患者的生命健康，且病情如若未得到及时控制，会逐渐发展成为急性髓系白血病。MDS最为有效的治疗方式是进行骨髓移植，但常常因患者机体功能低下、医疗费用高、无合适的造血干细胞等条件限制无法实行，而表现基因修饰能够在基因水平延迟MDS向急性髓系白血病发展^[5]，结合预激方案治疗的有效率往往可达到60%，效率效果显著、价格实惠，是最常见的治疗方法。

本研究对MDS患者实行DAC联合CAG预激方案治疗，预激方案是2000年提出的MDS治疗方案，其临床治疗总效果高达70%左右。在MDS表面具有G-CSF表达受体，能够促进G0期白细胞增殖进入S期，具有增强细胞周期特异性化疗药物杀伤力的作用，同时G-CSF还能显著促进Ara-C对髓系白细胞的分化作用^[6]；Acl1是葱环类抗癌药物，能够嵌入癌细胞的DNA中，阻断细胞繁殖的G₁晚期和S晚期，能够抑制核酸的形成，但同时也具有一定的心脏毒性；Ara-C是嘧啶类抗代谢药物，就有诱导肿瘤细胞分化的作用，因此可以延缓MDS的发

展进度。研究表明, DAC是针对MDS具有很好治疗效果的药物, 是目前已知的DNA甲基化最强抑制剂。DAC是一种天然的腺苷类似物, 能够有效抑制DNA甲基转移酶、减少DNA的甲基化, 但是同时DAC并不影响基因的正常功能, 能有效控制细胞的分化和繁殖, 临床上常用于MDS的治疗。付海英等^[7]的研究中也指出, DAC可以逆转MDS患者DLC-1基因异常甲基化状态, 恢复其活性, 从而达到治疗MDS的效果, 该组患者治疗总有效率也与此有关。机体血清中的铁蛋白是存储铁微量元素的主要方式, 铁浓度与机体铁蛋白合成能力呈正相关, 治疗后血清中铁蛋白浓度的下降代表着细胞的恶性繁殖受到了抑制; 维生素B₂、叶酸在造血过程中具有重要意义, 是细胞核DNA合成的重要辅助酶, 观察组患者以上参数的显著降低, 则再次说明了联合方案的有效性。

综上所述, DAC联合预激方案治疗能够有效缓解MDS患者症状, 抑制细胞的恶性繁殖, 延长患者的生存时间, 效果较单独采用预激方案治疗效果更加显著, 临床可根据患者的具体情况择优选择。

参考文献

- [1] 罗远美, 张梅, 汤英贤, 等. 探讨SF水平与T淋巴细胞亚群分布对骨髓增生异常综合征预后的意义[J]. 数理医药学杂志, 2018, 31(4): 519-520.
- [2] 陈艳红, 叶永斌, 许晓军. 地西他滨联合常规化疗方案对骨髓增生异常综合征的临床疗效观察[J]. 数理医药学杂志, 2017(7): 1035-1036.
- [3] 张婧玲, 曹颖平, 李景岗. 地西他滨联合CAG治疗中、高危骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病的疗效与安全性的Meta分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(2): 494-503.
- [4] Cheson B D, Greenberg P L, Bennett J M, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia[J]. Blood, 2006, 108(2): 419-425.
- [5] 庞艳彬, 吴萍, 化罗明, 等. 骨髓增生异常综合征中分子遗传学异常的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(4): 314-318.
- [6] 凌奕文, 叶海燕, 赵莹, 等. 地西他滨联合预激方案初治高危骨髓增生异常综合征及老年急性髓系白血病的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(2): 146-149.
- [7] 付海英, 周华蓉, 晏建国, 等. DLC-1基因甲基化在骨髓增生异常综合征中的临床意义及地西他滨对DLC-1基因表达的影响[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(6): 412-417.