

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.23.022

地西他滨联合 HAG 方案治疗骨髓增生异常综合征疗效评价*

刘欣, 刘艳芬[△], 舒郁, 孔令喆, 郑倩, 孙旭, 訾建杰, 成雪

(河北省唐山市人民医院, 河北唐山 063000)

摘要:目的 探讨地西他滨联合 HAG 化学治疗(简称化疗)方案治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的临床疗效。方法 选择医院 2017 年 6 月至 2019 年 12 月收治的 MDS 患者 92 例,随机分为观察组与对照组,各 46 例。对照组患者给予 HAG 化疗方案治疗,观察组患者在对照组基础上联用地西他滨。结果 治疗后,观察组患者的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)分别为 65.22% 和 76.09%,显著高于对照组的 43.48% 和 56.52% ($P < 0.05$);治疗后第 4,8,12 周,观察组的血管内皮生长因子(VEGF)水平低于对照组($P < 0.05$);观察组患者的生活质量(心理功能、生理功能、日常活动、社会功能)评分高于对照组($P < 0.05$);观察组无进展生存期(PFS)、总体生存期(OS)均长于对照组($P < 0.05$);治疗期间,观察组、对照组不良反应发生率相当(28.26% 比 19.57%, $P > 0.05$)。结论 地西他滨联合 HAG 化疗方案治疗 MDS 疗效显著,能改善患者的 VEGF 水平,提高生活质量,延长生存周期,安全性良好。

关键词:骨髓增生异常综合征;地西他滨;高三尖杉酯碱;阿糖胞苷;粒细胞集落刺激因子;血管内皮生长因子;临床疗效;生活质量

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)23-0082-04

Efficacy of Decitabine Combined with HAG Regimen in the Treatment of Myelodysplastic Syndrome

LIU Xin, LIU Yanfen, SHU Yu, KONG Lingzhe, ZHENG Qian, SUN Xu, ZI Jianjie, CHENG Xue

(Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of decitabine combined with HAG chemotherapy regimen in the treatment of myelodysplastic syndrome. **Methods** Totally 92 patients with myelodysplastic syndrome admitted to our hospital from June 2017 to May 2019 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 46 cases in each group. The patients in the control group were treated with HAG chemotherapy regimen, and the patients in the observation group were treated with decitabine on the basis of the control group. **Results** After treatment, the objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the observation group were 65.22% and 76.09%, which were significantly higher than 43.48% and 56.52% in the control group ($P < 0.05$). The levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the observation group were lower than those in the control group at the end of the 4th, 8th and 12th week of treatment ($P < 0.05$). The scores of life quality including psychological function, physiological function, daily activity and social function in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in the observation group were longer than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (28.26% vs. 19.57%, $P > 0.05$). **Conclusion** Decitabine combined with HAG chemotherapy regimen in the treatment of myelodysplastic syndrome has a significant effect, it can improve the level of VEGF and the quality of life, prolong the life cycle of patients, and has good safety.

Key words: myelodysplastic syndrome; decitabine; homoharringtonine; cytarabine; granulocyte colony stimulating factor; vascular endothelial growth factor; clinical efficacy; quality of life

骨髓增生异常综合征(MDS)是机体造血干细胞异常分化增殖的过程,表现为无效造血、难治性血细胞减少、造血功能衰竭等严重造血功能障碍,并最终转化为急性髓系白血病,直接危及生命^[1]。目前,MDS的治疗研究进展仍存在一定争议,药物治疗对生存影响缺乏大型多中心临床试验的证据,尚无标准化的治疗方案^[2]。现阶段根据临床应用经验总结的高三尖杉酯碱+粒细胞集落刺激因子+阿糖胞苷(HAG)方案是MDS的常规化学治疗(简称化疗)手段,疗效较好^[3]。随着应用的增多,发现单用 HAG 方案对于 MDS 患者的远期疗效、生存质

量的改善效果欠佳,故以 HAG 方案为基础对化疗方案进行优化是目前 MDS 治疗研究的主要方向。地西他滨是一种新型的甲基化抑制剂类化疗药物,可抑制 DNA 甲基化转移酶,诱导细胞凋亡,发挥治疗 MDS 的作用^[4]。骨髓增生的形成依赖于血管的异常增生、血管内皮生长因子(VEGF),研究认为,VEGF 与血液系统疾病的发生、发展和预后存在显著关系^[5]。本研究中探讨了地西他滨联合 HAG 方案治疗 MDS 的临床疗效,并分析了地西他滨对 VEGF 水平的影响。现报道如下。

*基金项目:河北省 2018 年度医学科学研究重点课题[20181236]。

第一作者:刘欣,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为骨髓增生异常综合征的诊治,(电子信箱)liuxinella@126.com。

[△]通信作者:刘艳芬,女,大学本科,副主任医师,研究方向为骨髓增生异常综合征的诊治,(电子信箱)liuyanfen1@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会血液学分会制订的《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)》^[6]中相关诊断标准并确诊;年龄18~80岁;骨髓增生活跃期;对本研究治疗药物无过敏反应和禁忌证;认知功能、依从性良好,能配合治疗。患者自愿参与本研究,本研究方案符合《世界卫生组织赫尔辛基医学宣言》中伦理学要求。

排除标准:伴其他血液系统、骨骼疾病;已接受其他治疗方案干预;一般资料不完整。

脱落/剔除标准:未严格按本研究治疗方案服药;中途退出。

病例选择与分组:选取医院2017年6月至2019年12月收治的MDS患者92例,随机分为观察组和对照组,各46例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=46$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	基础疾病(例)		
					高血压	高脂血症	糖尿病
观察组	26/20	67.12 $\pm$ 11.79	22.17 $\pm$ 2.76	3.18 $\pm$ 1.02	8	9	10
对照组	22/24	66.09 $\pm$ 11.23	22.68 $\pm$ 2.93	3.61 $\pm$ 1.19	11	7	8
t/χ^2 值	0.697	0.429	0.859	1.428		0.927	
P 值	0.404	0.669	0.392	0.157		0.629	

1.2 方法

对照组给予HAG化疗方案治疗,即高三尖杉酯碱注射液(北京协和药厂,国药准字H11020978,规格为每支1 mL:1 mL+250 mL 5%葡萄糖注射液静脉缓慢滴注3 h以上,每日1次,连续治疗2周;注射用盐酸阿糖胞苷(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20054694,规格为每支50 mg)100 mg+250 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,每日1次,连续治疗2周;重组人粒细胞刺激因子注射液[(齐鲁制药有限公司,国药准字S19990050,规格为每支0.9 mL:9.0 $\times$ 10⁶ IU(150 μ g)]+250 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,剂量为300 μ g/d,每日1次,连续治疗2周;安慰剂+100 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,给药剂量为15 mg/m²,连续静脉滴注3 h以上,每8小时1次,连续用药3 d。观察组HAG治疗方案同对照组,同时给予注射用地西他滨(齐鲁制药<海南>有限公司,国药准字H20140051,规格为以地西他滨计每支50 mg)+100 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,给药剂量为15 mg/m²,连续静脉输注3 h以上,每8小时1次,连续用药3 d。两组患者治疗期间均给予营养支持、止吐、护胃、保肝、补充水电解质等基础治疗,并密切监测肝肾功能。

1.3 观察指标

评估患者的临床疗效,计算并对比总有效率。治疗前、

治疗后第4、8、12周采集患者空腹静脉血约3 mL,置入含有肝素的抗凝管中,采用Eppendorf 5425型低温高速离心机(瑞士艾本德公司,转速为5 000 r/min,离心半径为5 cm)离心5 min后分离得血清,采用酶联免疫吸附试验法检测患者的VEGF水平,检测仪器为Mutiskan FC型多功能酶标仪(美国赛默飞世尔公司),检测试剂盒购自上海默沙克生物科技有限公司,操作步骤严格按照仪器操作规程、试剂盒说明书要求进行。采用世界卫生组织生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF)对患者生活质量进行问卷评分,包括生理功能、心理功能、日常活动、社交功能4个维度,每项得分范围为0~100分,分值越高表明患者的生活质量越好。对患者进行门诊随访观察,统计患者的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)。统计患者治疗期间不良反应发生率。

1.4 疗效判定标准

参照《血液病诊断及疗效标准(第三版)》^[7]:完全缓解(CR),患者血常规检查显示血液中所有细胞水平平均恢复至正常值,无骨髓原始细胞,维持时间至少8周以上;部分缓解(PR),患者血常规检查显示各项指标恢复至正常值,骨髓原始细胞比例下降50%,持续时间至少8周以上;稳定(SD),患者治疗后血常规检查显示各项指标均改善,但未达到部分缓解的要求;进展(PD),治疗后患者的各项指标均无改善,且有进一步加重趋势。客观缓解率(ORR)=(CR+PR)例数/每组患者数 $\times$ 100%;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)例数/每组患者数 $\times$ 100%。

1.5 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=46$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	14(30.43)	16(34.78)	5(10.87)	11(23.91)	30(65.22)	35(76.09)
对照组	11(23.91)	9(19.57)	6(13.04)	20(43.48)	20(43.48)	26(56.52)
χ^2 值					4.381	3.941
P 值					0.036	0.047

表3 两组患者VEGF水平比较($\bar{X} \pm s$, ng/L, $n=46$)

组别	治疗前	治疗后第4周	治疗后第8周	治疗后第12周
观察组	318.23 $\pm$ 59.72	254.27 $\pm$ 69.12	159.21 $\pm$ 35.22	98.27 $\pm$ 28.24
对照组	329.82 $\pm$ 51.37	288.31 $\pm$ 71.29	198.10 $\pm$ 44.17	121.33 $\pm$ 39.82
χ^2 值	0.998	2.325	4.669	3.204
P 值	0.321	0.022	0.000	0.002

表4 两组患者生活质量评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n=46$)

组别	心理功能		生理功能		日常活动		社会功能	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51.92 ± 8.12	80.29 ± 14.97*	55.21 ± 6.39	81.93 ± 15.91	56.45 ± 8.57	79.62 ± 16.84*	60.23 ± 9.34	84.25 ± 13.25*
对照组	52.97 ± 9.09	71.86 ± 12.59*	56.82 ± 6.13	72.18 ± 13.56*	59.40 ± 9.71	69.12 ± 13.80*	62.39 ± 8.45	72.40 ± 17.03*
t 值	0.584	2.923	1.233	3.163	1.545	3.271	1.163	3.725
P 值	0.560	0.004	0.221	0.002	0.126	0.002	0.248	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表5 两组患者随访指标比较($\bar{X} \pm s$, 月, $n=46$)

组别	PFS	OS
观察组	9.79 ± 3.82	18.97 ± 5.03
对照组	7.03 ± 2.97	14.72 ± 4.87
t 值	3.869	4.117
P 值	0.000	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=46$]

组别	恶心呕吐	腹泻	肝功能异常	全身感染	腹泄	合计
观察组	3(6.52)	3(6.52)	3(6.52)	2(4.35)	2(4.35)	13(28.26)*
对照组	2(4.35)	2(4.35)	2(4.35)	2(4.35)	1(2.17)	9(19.57)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.956$, * $P = 0.328 > 0.05$ 。

3 讨论

MDS 是一组表现具有异质性的骨髓恶性克隆性疾病,多数患者死于骨髓衰竭并发症,部分患者会发展成白血病而危及生命。目前,对于 MDS 的治疗,HAG 方案为应用较多的一线治疗方案。高三尖杉酯碱是从植物三尖杉中提取的生物碱,能诱导细胞的分化和凋亡,可提高机体腺苷酸环化酶的浓度,抑制糖蛋白的合成,进而可抑制机体骨髓的异常增生^[8]。阿糖胞苷为临床常用抗肿瘤药物,主要作用于肿瘤细胞的 S 期,通过抑制细胞 DNA 的合成,干扰细胞增殖,抑制细胞增殖分化。粒细胞集落刺激因子是利用基因重组技术生产的外源性粒细胞刺激因子,是调节骨髓中粒系造血的主要细胞因子之一,进入机体后可选择性作用于粒系造血祖细胞,增强血液中性粒细胞的作用,抑制骨髓的异常增殖、分化过程^[9]。三药联用,从不同的作用机制对 MDS 患者发挥良好的治疗效果。单纯的 HAG 化疗 MDS 患者的远期疗效及生存周期的改善效果仍有可提高空间。

地西他滨是一种新型的 DNA 甲基化抑制剂,不可逆地抑制 DNA 甲基转移酶,诱导白血病分化和假定的肿瘤抗原表达的表观遗传基因沉默。地西他滨进入机体后,经磷酸化反应渗入 DNA 中,与 DNA 甲基化转移酶以共价键相结合,抑制甲基化转移酶的活性,从而达到去甲基化的目的,恢复控制细胞分化增殖基因的正常功能,对 MDS 患者发挥良好的治疗作用^[10-11]。此外,高浓度地西他滨具有较强的细胞毒性作用,可直接杀灭抑制肿瘤细胞的增殖分化^[12]。VEGF 是一种高度特异性的促

血管内皮细胞生长的因子,具有促进血管通透性,增加细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移增殖和血管形成等作用,是肿瘤细胞增殖分化的重要标志,在 MDS 患者体内呈现高表达。本研究中观察组加用地西他滨治疗,患者的疾病控制率和客观缓解率均显著升高,治疗后的 VEGF 水平均低于对照组,从分子学角度证实骨髓增生异常的现象得到有效遏制,这与既往临床报道^[13]的结果基本一致。观察组患者的生活质量各项评分均显著升高,且患者的 PFS 和 OS 显著增加,表明加用地西他滨治疗,患者的心理、生理、日常活动、社会功能等生活质量均得到改善,预后良好,延长了生存周期。观察组患者不良反应发生率未显著增加,提示该联合治疗方案的安全性良好。

综上所述,地西他滨联合 HAG 化疗方案治疗 MDS 疗效显著,能改善患者的 VEGF 水平,提高生活质量,延长生存周期,且不良反应发生率低,治疗安全性良好,该联合治疗方案的应用可为 MDS 患者的治疗提供新的可选方案。

参考文献:

- [1] GANTI AK, MARR A. Myelodysplastic syndrome [J]. Annual Review of Medicine, 2018, 69(5): 1-16.
- [2] 付蓉,陶景莲. 较低危骨髓增生异常综合征的治疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2019, 23(6): 831-836.
- [3] 刘艳芬,冯志刚,警建杰,等. HAG 联合地西他滨治疗骨髓增生异常综合征临床效果及安全性分析[J]. 河北医药, 2017, 39(15): 2254-2257.
- [4] 石林,杨懿春,潘晖,等. 地西他滨方案治疗骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病疗效分析[J]. 中国药业, 2019, 28(7): 53-56.
- [5] 王战芳,张芳芳,杨海,等. 老年 AML 患者在经地西他滨治疗中 COX-2, VEGF 及 p53 蛋白的表达及与预后关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(4): 520-524.
- [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.
- [7] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准(第三版)[M]. 北京:科学出版社, 2007: 217-218.
- [8] 薛德奎. 高三尖杉酯碱对老年骨髓增生异常综合征患者的疗效观察[J]. 中国保健营养, 2018, 28(28): 80.
- [9] WISNIEWSKI K, MADRY K, GROSICKI S, et al. High Activity of