

地西他滨联合 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征的疗效观察

关琦, 于果, 张海军(内蒙古自治区林业总医院血液肿瘤科, 内蒙古牙克石 022150)

【摘要】 目的 观察地西他滨联合 CAG 方案应用于骨髓增生异常综合征治疗的临床效果。**方法** 选取 2007 年 2 月至 2012 年 1 月诊治的骨髓增生异常综合征患者共 73 例, 分为治疗组(37 例)和对照组(36 例), 对照组实施 CAG 方案治疗, 治疗组患者实施 CAG 方案与地西他滨联合治疗。比较两组患者治疗前后血管内皮生长因子变化, 治疗有效率, 生存时间及不良反应。**结果** 治疗后 1、3、7、14 d, 两组患者的血管内皮生长因子水平均明显低于治疗前($P < 0.05$), 且治疗组较对照组降低更明显, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组和对照组的总有效率分别为 75.6% 和 61.1%, 治疗组高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组总体生存时间和无病生存时间对比, 治疗组均明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组的不良反应发生率(67.2%)明显优于对照组(77.8%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 地西他滨与 CAG 方案联合治疗骨髓增生异常综合征, 患者生存时间长, 效果明显, 值得应用。

【关键词】 骨髓增生异常综合征; 地西他滨; CAG 方案

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.22.018 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)22-3339-03

Observation on curative effect of decitabine combined with CAG scheme in treatment of myelodysplastic syndrome

GUAN Qi, YU Guo, ZHANG Hai-jun (Department of Hematology and Oncology, Neimenggu Forestry General Hospital, Yakeshi, Neimenggu 022150, China)

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of decitabine combined with CAG scheme in the treatment of myelodysplastic syndrome. **Methods** 73 cases of myelodysplastic syndrome in our hospital from February 2007 to January 2012 were chosen and randomly divided into the control group(36 cases) and the treatment group(37 cases). The control group was treated with the CAG regimen, while the treatment group was given the CAG scheme combined with decitabine treatment. The changes of vascular endothelial growth factor(VEGF) before treatment and after treatment, total effective rate, survival time and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The VEGF levels on 1, 3, 7, 14 d after treatment in the two group were all significantly lower than those before therapy($P < 0.05$), moreover the decrease in the treatment group was more significant than the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$); the total effective rates of the treatment group and the control group were 75.6% and 61.1% respectively, the treatment group was higher than the control group with statistical difference($P < 0.05$); the overall survival time and disease-free survival time in the treatment group were significantly better than those in the control group, the differences were statistically significant($P < 0.05$); the incidence rate of adverse reactions in the treatment group was 67.2%, which was significantly lower than 77.8% in the control group, the differences were statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** Decitabine combined with CAG scheme in treating myelodysplastic syndrome has long survival time, obvious effect and is worthy of promotion.

【Key words】 decitabine; CAG scheme; myelodysplastic syndrome

骨髓增生异常综合征是血液系统常见的难治性疾病, 临床表现以无效造血、骨髓细胞异常增生活跃、造血功能衰竭等为特点。相关临床研究显示, 若病情控制不当极易进展为急性白血病, 缓解率低, 危及患者生命^[1]。免疫抑制治疗、造血干细胞移植、CAG 方案等是目前临床治疗骨髓增生异常综合征常规方式, 多数效果较好, 但对于高危患者, 临床预后差。地西他滨是脱氧胞苷类药物, 研究指出地西他滨是骨髓增生异常综合征 DNA 甲基化的有效抑制剂^[2]。为观察地西他滨联合 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征的临床效果, 现对本院诊治的 73 例骨髓增生异常综合征患者进行研究, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院于 2007 年 2 月至 2012 年 1 月诊治的骨髓增生异常综合征患者共 73 例, 均为中、高危患者, 其临床症状、免疫学、骨髓涂片等辅助检查结果均与骨髓增生异常综合征诊断标准^[3]相符, 将所有患者分为治疗组(37 例)和对照组(36 例)。治疗组中男 21 例, 女 16 例; 年龄 24~70 岁, 平均(54.3±4.5)岁; 病程 1.6~7.5 年, 平均(4.2±1.1)年; 分型: 难治性贫血伴原始细胞增多 I 型 23 例, 难治性贫血伴原始细胞增多 II 型 14 例; 合并症: 冠心病 10 例, 高血压 9 例, 糖尿病 6 例; 骨髓增生活跃度: 明显活跃 12 例, 活跃 15 例, 非活跃 10

例。对照组中男 19 例,女 17 例;年龄 24~69 岁,平均(53.5±3.9)岁;病程 1.5~7.2 年,平均(4.0±1.5)年;分型:难治性贫血伴原始细胞增多 I 型 21 例,难治性贫血伴原始细胞增多 II 型 15 例;合并症:冠心病 9 例,高血压 11 例,糖尿病 5 例;骨髓增生生活跃度:明显活跃 13 例,活跃 15 例,非活跃 8 例。所有患者均知情同意且无退出。两组患者的性别、年龄、分型、合并症等基线资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 所有患者均应密切监测生命体征、骨髓抑制情况,给予抗感染、止血、保护肝肾功能等支持治疗。对照组实施 CAG 方案治疗:第 1~14 天,皮下注射 10 mg/m² 阿糖胞苷(Ara-c),1 次/日;第 1~8 天,静脉注射 6 mg/m² 阿克拉霉素(ACR),1 次/日;第 1~14 天,皮下注射 200 μg/m² 粒细胞集落刺激因子(G-CSF),1 次/日,第 1 次和最后 1 次均于阿糖胞苷注射前 12 h 注射;若患者白细胞计数(WBC) $>20 \times 10^9/L$,减半或停用粒细胞集落刺激因子。治疗组患者实施 CAG 方案与地西他滨联合治疗:CAG 方案与对照组方案相同;地西他滨:为荷兰 Pharmachemie BV 制药公司生产西安杨森公司提供,20 mg/d×4 d 的方案,用药 2 周后,停药 1 周,4 周为 1 个疗效,治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标 治疗后随访,观察并记录所有患者的以下各项指标。(1)血管内皮生长因子:检测并记录治疗前、治疗后各时段的血管内皮生长因子水平。(2)疗效标准^[4]如下,完全缓解:骨髓增生正常,血常规正常,原始细胞小于 5%,各种临床症状消失;部分缓解:血常规部分正常,原始细胞在 5%~<20%,各种临床症状缓解;无效:血常规未正常,原始细胞不低于 20%,各种临床症状未缓解甚至恶化。完全缓解率+部分缓解率=总有效率。(3)生存时间:包括总体生存时间和无病生存时间两项。(4)肺部感染、骨髓抑制等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 用 SPSS20.0 软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 时为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组各时段血管内皮生长因子水平对比 治疗前,两组患者的血管内皮生长因子水平差异无统计学意义($P<0.05$);治疗后 1、3、7、14 d,两组患者的血管内皮生长因子水平均明显低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),且对两组治疗后各时点进行对比,治疗组均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组各时段血管内皮生长因子水平对比($\bar{x} \pm s, ng/L$)

组别	n	治疗前	治疗后			
			1 d	3 d	7 d	14 d
治疗组	37	216.4±25.5	179.2±24.8*	160.1±21.2*	138.6±19.4*	130.6±17.9*
对照组	36	214.7±26.3	198.3±25.8*	181.6±22.4*	169.7±21.5*	152.4±20.7*
t		0.235	5.114	5.694	5.227	6.002
P		1.337	0.005	0.002	0.001	0.000

注:与组内治疗前对比,* $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗效果对比 治疗组与对照组在治疗后的总有效率分别为 75.6%和 61.1%,两者对比,治疗组高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=9.025, P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗效果对比[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率
治疗组	37	19(51.4)	9(24.3)	9(24.3)	28(75.6)
对照组	36	11(30.6)	11(30.6)	14(38.9)	22(61.1)

2.3 两组生存时间对比 治疗后随访,治疗组的总体生存时间和无病生存时间均明显长于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组生存时间对比($\bar{x} \pm s, 月$)

组别	n	总体生存时间	无病生存时间
治疗组	37	33.4±19.5	27.2±15.2
对照组	36	25.3±18.8	21.5±11.7
t		6.142	3.775
P		0.003	0.009

2.4 两组不良反应对比 治疗组不良反应共出现 23 例,发生率为 67.2%,具体为 1 例皮肤黏膜出血、2 例肺部感染、2 例胃

肠功能异常、18 例骨髓抑制。对照组不良反应共出现 28 例,发生率为 77.8%,具体为 2 例肝肾功能障碍、3 例肺部感染、3 例胃肠功能异常、20 例骨髓抑制。治疗组不良反应发生率少于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=7.617, P<0.05$)。

3 讨 论

骨髓增生异常综合征是克隆性造血干细胞疾病。有关调查显示,约有 55%~70%的患者为 50 岁以上的老年人,部分患者易因出血、感染等因素导致死亡^[5]。邵秀茹等^[6]在报道中指出,高危骨髓增生异常综合征患者转化为白血病的概率较高,病情不易控制,病死率高。目前,临床中除抗感染、止血、保护肝肾功能等支持治疗外,常对骨髓增生异常综合征患者实施 CAG 方案治疗。相关研究指出,CAG 治疗方案中的阿糖胞苷等药物联合作用于细胞增殖期,可诱导细胞 DNA 改变,有效干扰 DNA 复制,同时抑制核酸合成,抑制病变细胞恶性克隆性增生,并促进病变细胞凋亡^[7]。但有研究报道,患者单用 CAG 方案治疗的总有效率较低,不能满足临床需要^[8-9]。在本次研究中,对照组患者实施 CAG 方案治疗后的总有效率仅有 61.1%。

近年来研究发现,骨髓增生异常综合征的发展与患者 DNA 异常甲基化密不可分^[10]。患者 DNA 高甲基化会引起多种重要基因失活,抑癌基因不表达,导致机体内恶性细胞异常增生。地西他滨是一种抗癌药物,对 DNA 甲基转移酶具有特

抑制作用,通过影响 DNA 复制、合成过程,从而逆转其甲基化,促使细胞内失活的抑癌基因表达出来,抑制恶性细胞异常增生,促进恶性细胞凋亡^[11]。王静等^[12]在报道中指出,地西他滨具有较强逆转 DNA 甲基化的作用,可有效提高患者的缓解率,且并发症较少。在本次研究中,治疗组患者实施 CAG 方案与地西他滨联合治疗后,总有效率达到 75.6%,明显优于对照组($P < 0.05$)。同时,两组患者治疗后随访发现,治疗组的生存时间指标(总体生存时间和无病生存时间)均明显长于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),与于奇宁等^[13]的研究结果一致。提示 CAG 方案与地西他滨联合治疗能确切缓解患者病情,改善患者生存质量,延长生存时间,较单用 CAG 方案治疗更具优越性。李丽娟等^[14]的研究指出血管内皮生长因子可促进骨髓原始细胞自我更新,加重高危患者病情。此次研究中,血管内皮生长因子水平检测结果发现,治疗后各时段两组的血管内皮生长因子水平均明显低于治疗前($P < 0.05$),且对两组治疗后各时点进行对比,治疗组均明显低于对照组($P < 0.05$)。表明地西他滨还可减少血管内皮生长因子的合成生成,抑制原始细胞更新,联合用药治疗,抑癌作用更强。此外,治疗组的不良反应发生率为 67.2%,明显低于对照组的 77.8%($\chi^2 = 7.617, P < 0.05$),治疗安全性更高。

综上所述,对于骨髓增生异常综合征患者实施地西他滨与 CAG 方案联合治疗,患者不良反应少,生存周期长,生存质量高,安全可靠,效果显著,值得在目前临床工作中推广使用。

参考文献

[1] 肖志坚. 骨髓增生异常综合征研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2013, 26(4): 440-442.
 [2] 周晨阳, 孙自敏, 刘会兰, 等. 异基因造血干细胞移植治疗高危难治急性髓系白血病的临床研究[J]. 临床内科杂志, 2012, 29(6): 381-383.
 [3] 何广胜, 吴德沛, 孙爱宁, 等. WHO 2008 年骨髓增生异常综合征诊断与分型修订解读[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(5): 416.
 [4] 刘真真, 何广胜. 吉西他滨治疗骨髓增生异常综合征的临

床现状[J]. 国际输血及血液学杂志, 2011, 34(5): 319-322.
 [5] 徐瑜, 沙颖豪, 谢彦晖, 等. 地西他滨联合小剂量化疗治疗老年中高危骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病的临床观察[J]. 老年医学与保健, 2013, 19(1): 31-33.
 [6] 邵秀茹, 梁红, 关晓军, 等. 吉西他滨治疗中、高危骨髓增生异常综合征患者的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(11): 789-791.
 [7] 赵龙, 席亚明, 郭敏, 等. 小剂量地西他滨治疗中高危骨髓增生异常综合征的 Meta 分析[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(5): 473-477.
 [8] 侯先锋, 刘琼, 苏贵珍, 等. CAG 方案治疗中高危骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病疗效观察[J]. 徐州医学院学报, 2014, 34(4): 268-271.
 [9] 孟文俊, 徐昕, 戴秋新, 等. CAG 方案治疗中高危骨髓增生异常综合征疗效观察[J]. 山东医药, 2011, 51(25): 89-90.
 [10] 陈苏宁. 骨髓增生异常综合征的细胞和分子遗传学异常研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(12): 881-884.
 [11] 韩慧娟, 胡亮杉, 邓兰, 等. 吉西他滨对 CD34⁺CD38⁻髓系白血病干细胞的增殖抑制和凋亡诱导作用[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(3): 541-548.
 [12] 王静, 李峻岭, 石远凯, 等. 吉西他滨联合顺铂在非小细胞肺癌辅助化疗中的应用[J]. 中国全科医学, 2012, 15(9): 987-989.
 [13] 于奇宁, 常新东, 刘先桃, 等. 地西他滨联合 CAG 方案治疗高危骨髓增生异常综合征疗效观察[J]. 疑难病杂志, 2013, 12(5): 357-359.
 [14] 李丽娟, 付蓉, 王化泉, 等. 骨髓增生异常综合征患者骨髓 CD34⁺细胞亚群及其表面造血因子受体的表达[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(4): 234-238.

(收稿日期: 2015-04-15 修回日期: 2015-09-09)

(上接第 3338 页)

Joly I, et al. Pneumocystis infection in humans: diagnosis and treatment[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(6): 683-701.
 [6] Persat F, Ranque S, Derouin F, et al. Contribution of the (1,3)- β -D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(3): 1009-1013.
 [7] 陈社安, 李炜焯, 吕婉娴, 等. G 实验和真菌培养联合检测对临床深部真菌感染的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(18): 2213-2216.
 [8] 邓林强, 余理智, 熊章华, 等. 血浆 (1,3)- β -D-葡聚糖检测和真菌培养在诊断深部真菌感染的临床价值[J]. 实验与检验医学, 2008, 26(6): 601-602.
 [9] Olsson M, Elvin K, Lofdahl S, et al. Detection of Pneumocystis carinii DNA in sputum and bronchoalveolar lavage samples by polymerase chain reaction [J]. J Clin

Microbiol, 1996, 34(8): 2052-2054.
 [10] Damiani C, Le Gal S, Da Costa C, et al. Combined quantification of pulmonary pneumocystis jirovecii DNA and serum (1,3)- β -D-glucan for differential diagnosis of pneumocystis pneumonia and pneumocystis colonization [J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(10): 3380-3388.
 [11] Cuétara MS, Alhambra A, Chaves F, et al. Use of a serum (133)-beta-D-glucan assay for diagnosis and follow-up of Pneumocystis jirovecii pneumonia [J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(10): 1364-1366.
 [12] de Boer MG, Gelinck LB, van Zelst BD, et al. β -D-Glucan and s-adenosylmethionine serum levels for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in HIV-negative patients: a prospective study [J]. J Infect, 2011, 62(1): 93-100.

(收稿日期: 2015-05-03 修回日期: 2015-09-08)