

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.22.015

地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的 Meta 分析

谢春红, 韦 敏, 刘 琴, 杨飞燕, 黄锦雄[△]

广西壮族自治区柳州市人民医院血液内科, 广西柳州 5450001

摘要:目的 应用 Meta 分析方法, 综合评价地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的临床疗效及安全性。方法 利用计算机对 Cochrane Library、Pubmed、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库等进行文献检索、筛选, 对纳入文献进行方法学质量评估后提取数据, 通过 Stata13.0 统计软件进行分析。结果 共纳入 12 篇文献(均为随机对照试验), 合计 814 例患者。其中试验组(地西他滨联合 CAG 方案)410 例, 对照组(CAG 方案)404 例。治疗后试验组总有效率和完全缓解率均显著高于对照组($P < 0.05$)。试验组肺部感染、发热发生率高于对照组($P < 0.05$), 血小板减少发生率低于对照组($P < 0.05$)。结论 地西他滨联合 CAG 方案明显改善了老年急性髓系白血病患者的临床疗效, 但可能增加了肺部感染、发热等药物相关不良反应的发生。

关键词:地西他滨; Meta 分析; 急性髓系白血病; 老年

中图分类号:R733.71 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2019)22-3284-05

Decitabine combined with CAG regimen in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: a Meta analysis

XIE Chunhong, WEI Min, LIU Qin, YANG Feiyan, HUANG Jinxiong[△]

Department of Hematology, Liuzhou Municipal People's Hospital, Liuzhou, Guangxi 545001, China

Abstract: Objective To comprehensively evaluate the efficacy and safety of decitabine combined with CAG regimen on elderly patients with acute myeloid leukemia by using the Meta-analysis method. **Methods** The literature retrieval and screening were conducted in the Cochrane Library, Pubmed, CNKI, Wanfang database and Vip database by computer. Then the included literatures conducted the methodological quality evaluation, then the data were extracted and analyzed by using Stata13.0 statistical software. **Results** Twelve articles (randomized controlled trials) were included involving 814 patients, in which the experimental group (decitabine combined with CAG regimen) had 410 cases, and the control group (CAG regimen) had 404 cases. After treatment, ORR and CR of the experimental group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). But the occurrence rates of pulmonary infection and fever in the experimental group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The occurrence rate of thrombocytopenia in the experimental group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Decitabine combined with CAG regimen significantly improve the clinical effect in elderly patients with acute myeloid leukemia, but may increase the occurrence of drug related adverse reactions such as pulmonary infection and fever.

Key words: decitabine; Meta analysis; acute myeloid leukemia; elderly patients

急性髓系白血病(AML)是最常见的白血病类型之一, 约占所有白血病的 60%。AML 具有预后差、侵袭性强、生存率低的特点^[1-2]。随着年龄的增长, AML 的发病率逐渐升高, 发病的中位年龄接近 70 岁^[1,3]。与年轻患者相比, 老年患者由于身体状况不佳, 多伴有其他器官疾病或骨髓增生性疾病, 原发耐药基因增加, 治疗效果不如年轻患者^[4]。虽然近年来, 随着人们对细胞遗传学、分子遗传学和治疗靶点认识的深入, 以及个体化治疗、靶向治疗的实施, AML 的临床疗效得到了提高, 但老年患者治疗方案的选择仍然十

分有限^[5]。以往的研究表明, 应用传统方案治疗老年 AML 患者通常不能取得令人满意的效果, 2 年以上的生存率仅为 10%^[4]。因此, 迫切需要寻找新的治疗方案来解决这一问题。国内外学者对新的治疗方案进行了大量的研究。CAG 方案[阿克拉霉素、阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)]是 AML 广泛使用的化疗方案。然而, 由于治疗耐受性差及骨髓造血功能自然衰减等原因, CAG 方案对老年 AML 患者的临床治疗效果并不好^[6]。地西他滨是一种 DNA 甲基化转移酶抑制剂, 能诱导癌细胞分化与凋亡^[7]。近年

来,关于 CAG 方案联合地西他滨在 AML 中的应用已有越来越多的报道,但研究结果并不一致,目前尚缺乏高质量的循证医学证据支持地西他滨联合 CAG 方案。因此,本研究采用 Meta 分析方法系统评价地西他滨联合 CAG 方案治疗老年 AML 的有效性和安全性,旨在为老年 AML 患者制订较好的治疗方案提供证据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 Cochrane Library、Pubmed、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库等,并辅以人工检索相关会议摘要和符合条件的参考文献,检索期限定义为建库到 2017 年 12 月。英文检索词包括(“decitabine” or “5-aza-2'-deoxycytidine” or “dacogen”)and(“acute myeloid leukemia” or “AML”)and(“older” or “elderly”);中文检索词包括“地西他滨 or 达珂”and“白血病”and“老年”等。

1.2 文献纳入标准 (1)研究类型:所有以中文及英文发表的随机对照试验研究,研究旨在比较单独 CAG 方案与地西他滨联合 CAG 方案治疗老年 AML 的临床疗效。(2)研究对象:依据世界卫生组织(WTO)相关标准或我国《血液病诊断及疗效标准》,经确诊的老年 AML 以及由骨髓增生异常综合征(MDS)转化而来的 AML 患者。所有患者均未患需要进行干预的严重心脏疾病,无其他恶性肿瘤、其他不能控制的疾病和无法控制的感染。(3)干预措施:试验组为地西他滨联合 CAG 方案,对照组为单独 CAG 方案。(4)研究指标:总有效率、完全缓解率和不良反应发生率(血液学毒性、感染事件、燃瘤作用等为地西他滨常见不良反应)。完全缓解为 AML 相关临床表现及体征完全消失,血常规提示中性粒细胞和血小板恢复至正常水平,骨髓象原始粒细胞比例小于 5%;部分缓解为 AML 相关临床表现和体征有显著改善,中性粒细胞及血小板接近正常水平,骨髓象原始粒细胞比例为 5%~20%。总有效率包括完全缓解率+部分缓解率。(5)同一个队列研究中仅纳入最新

的研究文献。

1.3 文献剔除标准 (1)数据不完整又无法通过联系作者获取,或无法从现有文献中得出研究所需信息的文献;(2)同一试验结果重复报告,文献质量差,随机方法不正确,报道信息缺陷的文献。

1.4 资料提取和质量评价 纳入文献的方法学质量评估参考 Cochrane 系统评价手册的文献风险评估标准^[8],对文献分别从随机分配方法、分配隐藏情况、试验过程是否采用盲法、结果数据是否完整等 6 个方面进行方法学质量评价。将文献分为 3 个质量等级:A 级(低偏倚风险),各项评估均满足风险评估要求;B 级(中等偏倚风险),各项评估中有 1 项或 1 项以上情况不清楚,比如随机方案、分配隐藏等未交代明确信息,但无高偏倚风险项目;C 级(高偏倚风险),文献中有 1 项或 1 项以上高偏倚风险。

1.5 统计学处理 采用 Stata13.0 统计软件(Stata Corp,College Station,TX,USA)进行 Meta 分析。分类变量采用比值比(OR)及 95%CI 表示效应量。假设检验采用 χ^2 检验判断各纳入研究结果间的异质性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。对无统计学异质性($P>0.1, I^2<50\%$)的研究,采用固定效应模型分析;对存在异质性($P\leq 0.1, I^2\geq 50\%$)的研究,采用随机效应模型进行合并分析。发表偏倚的识别:绘制漏斗图,以漏斗图的对称性评估 Meta 分析的发表偏倚,如果图形为对称的倒置漏斗,则 Meta 分析中没有发表偏倚,如果图形呈明显不对称,则表明偏倚可能存在。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入文献的基本特征 根据检索策略,共检索 265 篇相关文献,经阅读文题和摘要,排除 238 篇明显不符合要求的文献(包括研究对象为非老年、研究类型非 AML、非随机对照试验等),初步筛选得到 27 篇可能符合的文献。进一步下载并阅读全文,排除同一研究的多篇报道、非随机对照试验及纳入标准不符的文献,最终纳入 12 篇文献^[9-20]。纳入病例 814 例,其中试验组 410 例,对照组 404 例,纳入文献基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	年份	试验设计	总病例数 (n)	纳入病例数(n)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		干预措施		评价指标
				试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
陈光	2017	随机对照	60	30	30	70.2 $\pm$ 13.3	71.1 $\pm$ 12.8	A	B	①②③
陈杰甫	2017	随机对照	74	37	37	72.4 $\pm$ 5.4	73.0 $\pm$ 5.8	A	B	①②③
陈雪瑜	2017	随机对照	83	44	39	67.8 $\pm$ 7.1	67.3 $\pm$ 6.9	A	B	①②③
刘晓	2017	随机对照	80	40	40	70.2 $\pm$ 4.5	70.8 $\pm$ 4.9	A	B	①②③
陆小云	2017	随机对照	60	30	30	69.1 $\pm$ 4.9	68.6 $\pm$ 4.9	A	B	①②③
孙令凤	2017	随机对照	80	40	40	68.4 $\pm$ 2.3	67.9 $\pm$ 2.5	A	B	①②③
叶筱颖	2017	随机对照	60	30	30	75.0 $\pm$ 11.0	74.4 $\pm$ 10.9	A	B	①②③

续表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	年份	试验设计	总病例数 (<i>n</i>)	纳入病例数(<i>n</i>)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		干预措施		评价指标
				试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
孟景晔	2016	随机对照	36	18	18	62.3±4.8	62.4±5.1	A	B	①②③
施兵	2015	随机对照	40	20	20	68.5±4.6	68.7±3.6	A	B	①②③
王萍	2016	随机对照	48	24	24	74.4±2.1	74.9±2.3	A	B	①②③
王秀梅	2017	随机对照	113	57	56	63.5±4.2	63.6±4.1	A	B	①②③
周瑾	2017	随机对照	80	40	40	68.5±8.0	68.7±7.9	A	B	①②③

注:A 为地西他滨+CAG;B 为 CAG;①为总有效率;②为完全缓解率;③为不良反应发生率

2.2 文献质量评估结果 纳入文献 12 篇,其中 7 篇明确指出采用合适的随机方式(如随机数字表法或计算机随机化程序),其余 5 篇文献虽均提及随机分配,但未明确指出具体的随机方案。通过随机对照试验文献方法学评估标准对文献进行风险偏倚评估,结果显示 12 篇文献质量等级多数为 B 级,即存在中等偏倚风险,极少数为 C 级,即存在较高偏倚风险。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 纳入的 12 篇文献均报道了治疗后的总有效率,患者总数为 814,其中试验组 410 例,对照组 404 例;各研究间无统计学异质性($P=0.997$,

$I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行分析,结果显示两组间差异有统计学意义($P<0.05$),试验组总有效率显著高于对照组[$OR=2.92,95\%CI:2.12\sim4.01$, $P<0.05$],见图 1。

2.3.2 完全缓解率 纳入的 12 篇文献均报道了治疗后的完全缓解率,各研究间无统计学异质性($P=0.951, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,试验组完全缓解率显著高于对照组[$OR=2.33,95\%CI:1.75\sim3.10$, $P<0.05$],见图 2。

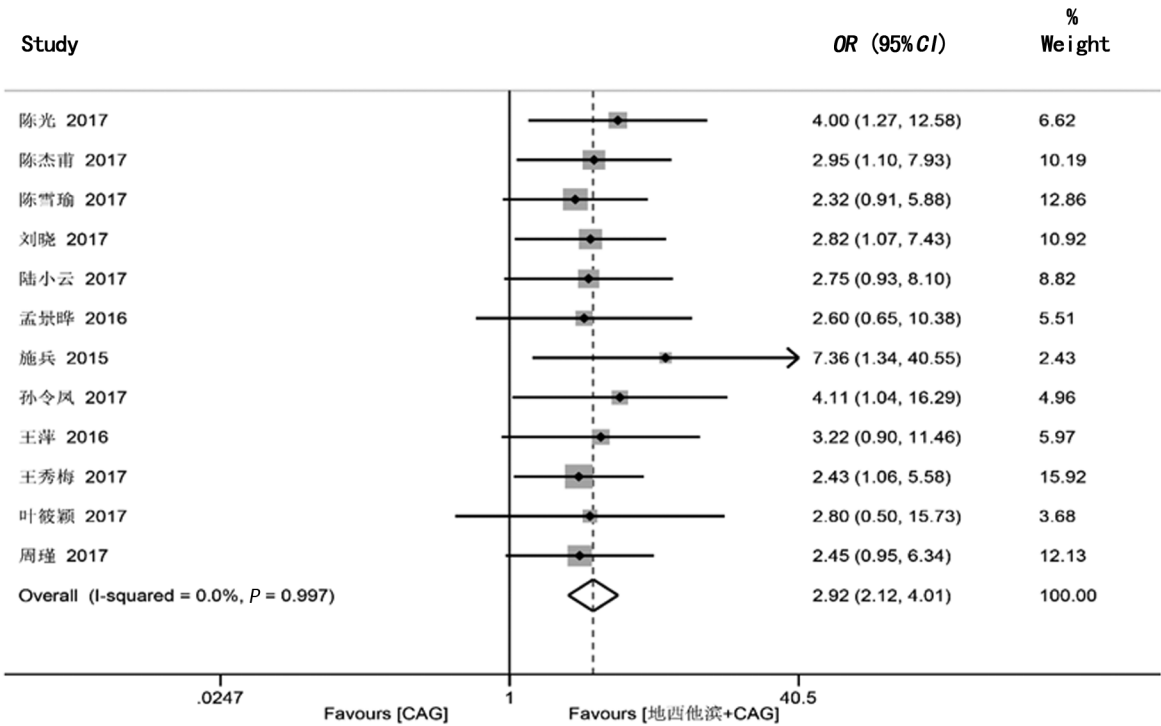


图 1 地西他滨+CAG 与 CAG 治疗老年 AML 总有效率的 Meta 分析森林图

2.3.3 不良反应分析 12 篇文献报道的不良反应主要包括血液学不良反应及感染,而胃肠道反应、肝功能损害和脱发等常见不良反应的发生率也是药物的治疗过程中的重要观察指标。因此,本研究对这些主要不良反应的发生率进行了合并分析。Meta 分析结果显示,试验组肺部感染、发热发生率高于对照组(肺

部感染 $OR=1.99,95\%CI:1.19\sim3.35, P<0.05$;发热 $OR=3.30,95\%CI:2.00\sim5.43, P<0.05$),而试验组血小板减少发生率低于对照组($P<0.05$),两组间肝功能损害、心力衰竭、恶心呕吐、腹泻及脱发发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 纳入研究的发表偏倚评估 采用治疗后总有效

率的相关数据做漏斗图,漏斗图结果显示各散点稀疏,分布较对称,由此提示发表偏倚不大。

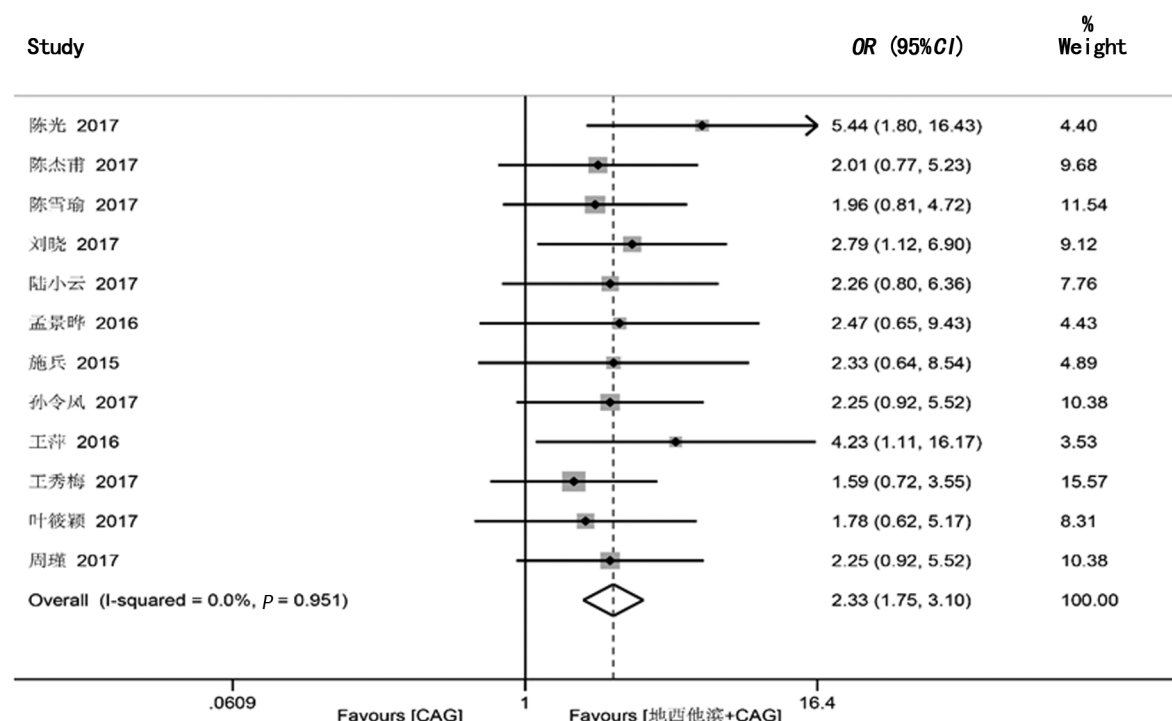


图2 地西他滨+CAG与CAG治疗老年AML完全缓解率的Meta分析森林图

3 讨论

随着老年人生理功能和免疫力的下降,其重要器官的功能也在下降,且老年人还经常伴随着各种慢性病,再加上多重耐药基因的过度表达以及出现预后不良的染色体核型,导致老年人对传统抗肿瘤药物明显耐药。AML已成为影响老年人身心健康的主要疾病之一^[21]。先前的研究已为CAG方案治疗老年AML患者的临床疗效提供了一些证据,但该化疗方案对于G0期肿瘤细胞的杀伤效应较差,造成该方案根治肿瘤的临床疗效较差,且常导致老年人骨髓功能恢复迟缓。目前,越来越多针对血液系统恶性疾病的研究发现,肿瘤的发生与转化均与DNA甲基化密切相关^[22]。地西他滨是2-脱氧核苷类似物的一种,能促进抑癌基因去甲基化,使其恢复正常状态,继而实现抑制肿瘤生长甚至治疗肿瘤的目的。地西他滨在治疗MDS上获得的巨大成功使其被相关学者有意识地应用到AML的治疗中,其最常用的方案便是地西他滨联合CAG方案。目前地西他滨联合CAG方案治疗老年AML的疗效及安全性的系统证据较少,本文采用Meta分析的方法,综合分析地西他滨联合CAG方案治疗老年AML的疗效及安全性,旨在反映地西他滨联合CAG方案的临床治疗效果,为临床治疗提供准确的证据。

本研究结果表明,治疗后试验组总有效率显著高于对照组(OR=2.92,95%CI:2.12~4.01),差异有统计学意义(P<0.05);治疗后试验组完全缓解率也

显著高于对照组(OR=2.33,95%CI:1.75~3.10),差异有统计学意义(P<0.05);试验组肺部感染、发热的发生率高于对照组(P<0.05),但血小板减少发生率低于对照组(P<0.05),两组肝功能损害、心力衰竭、恶心呕吐、腹泻及脱发发生率差异无统计学意义(P>0.05)。本研究结果提示,地西他滨联合CAG方案可提高老年AML的临床疗效,但可能会增加患者感染的发生率。本研究结果与HE等^[23]报道的单用地西他滨治疗老年AML的研究结果相似,地西他滨可以提高老年AML患者的治疗效果。

本研究存在的不足有以下几点:(1)纳入文献均来自国内,研究的样本量相对偏少,尽管大部分纳入文献均提供了明确的随机方法,仍有部分研究未提供具体的随机方案,且纳入文献均未提供或表明是否采用盲法和分配隐藏,因此可能存在一定偏倚,对研究结果造成一定影响。(2)纳入文献中所采用的地西他滨生产厂商及批次不同,可能影响研究结果。(3)本研究检索语种限定为英文和中文,可能造成地区分布偏倚。(4)由于纳入文献缺乏生存期或生存率的数据报道,本研究不能对生存指标进行评价分析。

综上所述,地西他滨联合CAG方案明显改善了老年AML患者的临床疗效,但亦增加了肺部感染、发热等药物相关不良反应发生率,治疗过程中要注意观察并及时给予处理。因此,地西他滨联合CAG方案可应用于治疗老年AML患者,但需警惕不良反应的发生。该方案治疗的远期疗效及患者的生存期仍需

大样本、高质量随机对照试验进一步研究。

参考文献

[1] MEDEIROS B C, SATRAM-HOANG S, HURST D, et al. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(7):1127-1138.

[2] 林凤茹, 张敬宇, 王艳. 急性髓系白血病及骨髓增生异常综合征的研究进展[J]. *临床荟萃*, 2014, 29(4):364-365.

[3] VAN DER HELM L H, SCHEEPERS E R, VEEGER N J, et al. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients[J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(1):29-33.

[4] 杨华, 牛建花, 朱成英, 等. 76 例老年急性髓系 AML(非 APL)诱导化疗疗效及预后分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(4):957-964.

[5] MONTALBAN-BRAVO G, GARCIA-MANERO G. Novel drugs for older patients with acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2015, 29(4):760-769.

[6] O'DONNELL M R, ABOUD C N, ALTMAN J, et al. Acute myeloid leukemia[J]. *J Nat Compr Canc Netw*, 2011, 9(3):280-317.

[7] METZELER K H, WALKER A, GEYER S, et al. DN-MT3A mutations and response to the hypomethylating agent decitabine in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2012, 26(5):1106-1107.

[8] 屈云, 何俐, 刘鸣. Cochrane 系统评价的基本方法[J]. *中国临床康复*, 2003, 7(4):532-533.

[9] 陈光, 陆屹峰, 朱玲玲, 等. 地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病临床疗效观察[J]. *中国医药科学*, 2017, 7(11):62-64.

[10] 陈杰甫, 武永强, 杨淑杰, 等. 地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病临床效果[J]. *淮海医药*, 2017, 35(3):276-277.

[11] 陈雪瑜. 地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的效果及对患者免疫功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(14):3500-3502.

[12] 刘晓, 秦兰, 李巍, 等. CAG 方案联合地西他滨治疗老年急性髓系白血病 40 例应用分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(2):150-153.

[13] 陆小云, 徐瑞琴. 地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的临床效果分析[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 31(5):697-700.

[14] 孙令凤, 陈晓霞, 王娟. 地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病疗效观察[J]. *海南医学*, 2017, 28(18):3037-3039.

[15] 叶筱颖. 地西他滨联合 CAG 治疗老年白血病的临床疗效观察[J]. *江西医药*, 2017, 52(11):1168-1169.

[16] 孟景晔, 龙潺, 骆子义. 地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病临床疗效观察[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2016, 37(29):3658-3659.

[17] 施兵, 黄晓军. 地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的疗效分析[J]. *实用老年医学*, 2015, 30(8):643-645.

[18] 王萍, 徐玉秀, 高红秀, 等. 地西他滨联合预激方案治疗老年急性髓系白血病的临床研究[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(6):209-209.

[19] 王秀梅, 王淋. 地西他滨治疗老年急性髓系白血病的疗效观察及安全性分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(10):62-64.

[20] 周瑾, 郭连宇, 刘照胜. 老年急性髓系白血病患者采用升麻鳖甲汤、地西他滨联合阿糖胞苷+阿克拉霉素+粒细胞集落刺激因子的化疗方案的临床疗效比较研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 12(5):186-190.

[21] 冯锐, 张海霞. CAG 方案初治 22 例老年急性髓细胞白血病疗效分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2014, 20(8):685-687.

[22] 张鸣, 刘卓刚. 基因甲基化与肿瘤耐药的相关性[J]. *医学综述*, 2014, 20(14):2553-2555.

[23] HE P F, ZHOU J D, YAO D M, et al. Efficacy and safety of decitabine in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25):41498-41507.

(收稿日期:2019-03-18 修回日期:2019-05-19)

(上接第 3283 页)

[10] 白国强, 董磊, 李昂, 等. 鲍曼不动杆菌定植与感染鉴定方法的对照研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(21):1705-1708.

[11] 陈森. 鲍曼不动杆菌感染和 IL-17 介导的免疫过程[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(4):514-516.

[12] PATEL G, PEREZ F, HUJERA M, et al. Fulminant endocarditis and disseminated infection caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a renal-pancreas transplant recipient[J]. *Transpl Infect Dis*, 2015, 17(2):289-296.

[13] JEONG S J, YOON S S, HAN S H, et al. Evaluation of humoral immune response to nosocomial pathogen and functional status in elderly patients with sepsis[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2014, 58(1):10-14.

[14] 张瑞凌, 冼盈, 张扣兴, 等. 鲍曼不动杆菌感染与免疫研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(2):224-228.

[15] 陈栋玉, 刘艾然, 杨毅, 等. 鲍曼不动杆菌感染后机体固有免疫应答机制的研究进展[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(7):561-563.

(收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-05-02)