

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.01.018

不同诱导方案对成人急性髓系白血病的 应用效果及安全性研究

郑 正¹, 夏 徐^{2△}

重庆市垫江县中医院:1. 检验科;2. 肿瘤科, 重庆 408300

摘 要:目的 探讨不同诱导方案对成人急性髓系白血病的应用效果及安全性。方法 选取 2014 年 1 月至 2018 年 12 月于该院就诊的 82 例急性髓系白血病患者作为研究对象,将患者按不同诱导方案分为观察组与对照组,观察组($n=42$)采用去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷治疗,对照组($n=40$)采用柔红霉素联合阿糖胞苷治疗,分析两组患者的缓解率、总有效率和不良反应情况。**结果** 观察组总有效率为 83.33%,对照组总有效率为 62.50%,观察组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后血小板计数、血红蛋白 4 级患者均稍少于 2~3 级患者,中性粒细胞 4 级患者均稍低于 2~3 级患者,但观察组与对照组比较,血液学不良反应率差异无统计学意义($P>0.05$);观察组心律失常、肝肾功能损伤、感染及发热、出血发生率稍低于对照组,但两组非血液学不良反应率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷对成人急性髓系白血病患者,与柔红霉素联合阿糖胞苷治疗相比疗效更好,治疗后并无明显血液、非血液不良反应增加,安全性较好。

关键词:诱导方案; 急性髓系白血病; 效果; 安全性

中图法分类号:R551.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)01-0069-04

Study on the efficacy and safety of different induction regimens in adult patients with acute myeloid leukemia

ZHENG Zheng¹, XIA Xu^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Oncology, Dianjiang County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 408300, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect and safety of different induction schemes in the treatment of adult acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 82 patients with AML who were treated in Dianjiang County Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2014 to December 2018 were selected as the research objects. The patients were divided into two groups according to different induction schemes. The patients in observation group ($n=42$) were treated with nardaunorubicin combined with cytarabine, and the patients in control group ($n=40$) were treated with daunorubicin combined with cytarabine, the remission rate, total effective rate and adverse reactions of the two groups were analyzed. **Results** The total effective rate in the observation group and the control group were 83.33% and 62.50%, the total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, patients with platelet and hemoglobin grade 4 were slightly more than patients with grade 2—3 and patients with neutrophil grade 4 were slightly less than patients with grade 2—3 in the two groups, however the differences of adverse hematological reactions between the observation group and the control group were not significant ($P>0.05$). The adverse reaction rates of heart rate arrhythmia, liver and kidney function damage, infection fever and hemorrhage in the observation group were slightly lower than those in the control group, but the differences on the rate of non-hematological adverse reactions were not significant ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with daunorubicin and cytarabine, the combination of nardaunorubicin and cytarabine is more effective in the treatment of adult patients with acute myeloid leukemia. After treatment, hemorrhage and non-hemorrhage adverse reactions don't increase, and the safety is better.

Key words: induction scheme; acute myeloid leukemia; effect; safety

急性髓系白血病是成人常见血液系统恶性肿瘤之一,其主要特征是外周血与骨髓中幼稚、原始髓性细胞异常增生,常见临床表现有发热、贫血、感染、出血、代谢异常等^[1]。大多数急性髓系白血病患者病情

急、重,治疗后预后差,如不及时进行治疗,会危及患者生命,临床一般采用联合化疗治疗急性髓系白血病^[2]。目前,国内外诊疗中推荐的标准诱导化疗方案是蒽环类药物联合阿糖胞苷,其完全缓解率能达到60%~80%,常见的蒽环类药物有去甲氧柔红霉素、柔红霉素等^[3]。柔红霉素联合阿糖胞苷是一种急性髓系白血病标准诱导缓解治疗方案,其完全缓解率为50%~75%^[4]。去甲氧柔红霉素是一种新型的蒽环类抗肿瘤药物,它具有心脏毒性低,可透过血脑屏障,疗效高等优点,它与阿糖胞苷联合化疗,能提高急性髓系白血病完全缓解率,被广泛应用于治疗急性髓系白血病^[5]。本研究选取本院 82 例急性髓系白血病患者为研究对象,对比采用去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷与柔红霉素联合阿糖胞苷两种方法的临床效果及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2018 年 12 月于本院就诊的 82 例急性髓系白血病患者为研究对象,将患者按不同诱导方案分为两组,观察组($n=42$)采用去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷治疗,对照组($n=40$)采用柔红霉素联合阿糖胞苷治疗。纳入标准^[6]: (1)入选患者均经免疫表型、骨髓细胞形态学、骨髓细胞形态学、细胞遗传学检查确诊为急性髓系白血病; (2)分型标准参照 WHO2008 版诊断标准; (3)患者年龄为 22~68 岁; (4)患者对采用的诱导方案知情,并签署同意书; (5)研究经本院医学伦理委员会批准; (6)临床资料齐全。排除标准: (1)急性早幼粒细胞白血病(M3 亚型); (2)合并其他恶性肿瘤; (3)心、肝、肾等重要脏器功能异常; (4)对生物制品过敏; (5)合并

其他血液系统疾病; (6)哺乳期、妊娠期女性; (7)临床资料不全。两组一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 方法 诱导方案:观察组采用去甲氧柔红霉素(海正辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字 H33020925)联合阿糖胞苷(Actavis Italy S. p. A,批准文号:进口药品注册证号 H20100552)治疗,具体用药剂量为:8 mg/($m^2 \cdot d$)去甲氧柔红霉素,静脉滴注 1~3 d,100 mg/($m^2 \cdot d$)阿糖胞苷,静脉滴注 1~7 d。对照组采用柔红霉素(Actavis Italy S. p. A,批准文号:H20160402)联合阿糖胞苷治疗,具体用药剂量为:40 mg/($m^2 \cdot d$)柔红霉素,静脉滴注 1~3 d,100 mg/($m^2 \cdot d$)阿糖胞苷,静脉滴注 1~7 d。

所有患者在进行化疗期间,给予保肝、止吐、护胃、坐浴、营养心肌等辅助对症治疗,诱导化疗 1 个疗程后,根据骨髓抑制情况,是否有感染等,给予患者相应的支持治疗。每日监测患者血常规,观察患者是否有皮肤黏膜出血,每周监测 1 次心电图,每周检查 3 次肝肾功能情况及电解质,每日监测患者体温。如体温 $\geq 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$,采集分泌物、血液等标本送检培养,查明导致感染的病原微生物,进行抗感染治疗;血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/\text{L}$ 或者有出血倾向,则输注单采血小板,以防出血;血红蛋白 $\leq 80\text{ g/L}$,有乏力、胸闷、心慌等明显症状,则予以输注悬浮红细胞,治疗贫血;中性粒细胞 $\leq 0.5 \times 10^9/\text{L}$,则给予粒细胞集落刺激因子,升高白细胞,除此之外还应应对患者病房进行消毒。

记录患者发生的不良反应情况和骨髓抑制持续时间。

表 1 两组一般情况比较

组别	n	男/女 (n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	高危/中危/低危 ($n/n/n$)	急性髓系白血病亚型(n)			白细胞计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)
					M2	M4	M5	
观察组	42	24/18	44.5 $\pm$ 12.3	10/27/5	24	10	8	47.2 $\pm$ 10.1
对照组	40	25/15	43.9 $\pm$ 12.6	9/25/6	22	9	9	45.9 $\pm$ 12.3
$\chi^2/t/U$		0.245	0.218	0.320	0.038	0.020	0.149	0.524
P		0.621	0.828	0.749	0.845	0.888	0.670	0.602

1.3 观察指标 比较两组临床疗效及不良反应情况。主要血液学指标有血小板计数、血红蛋白、中性粒细胞;不良反应情况包括心律失常、肝肾功能损伤、感染及发热等。

采用《血液病诊断及疗效标准(第 3 版)》^[7]进行疗效评定,分为: (1)完全缓解,患者临床症状、体征均消失,外周血检查未见白血病细胞,原始粒细胞 I 型+II 型(原始单核细胞+幼稚单核细胞) $\leq 5\%$,巨核细胞、红细胞均恢复正常; (2)部分缓解,患者临床症状有明显改善,血象也有明显改善,原始粒细胞 I

型+II 型(原始单核细胞+幼稚单核细胞) $>5\%$ 且 $\leq 20\%$; (3)无缓解,患者血象、临床症状、骨髓象无明显改善。总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

血液学毒性分级标准参考 WHO 评价标准^[8],分为 0~4 级,本研究主要分析血小板计数、血红蛋白和中性粒细胞 2~4 级毒性情况: (1)2 级,血小板计数($50\sim 74$) $\times 10^9/\text{L}$ 、血红蛋白($80\sim 94$) $\times 10^9/\text{L}$ 和中性粒细胞($1.0\sim 1.4$) $\times 10^9/\text{L}$; (2)3 级,血小板计数($25\sim 49$) $\times 10^9/\text{L}$ 、血红蛋白($65\sim 79$) $\times 10^9/\text{L}$ 和中

性粒细胞 $(0.5\sim0.9)\times10^9/L$;(3)4 级,血小板计数 $<25\times10^9/L$ 、血红蛋白 $<65\times10^9/L$ 和中性粒细胞 $<0.5\times10^9/L$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用 Ridit 分析或秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 观察组总有效率为 83.33%(35/42),对照组总有效率为 62.50%(25/40),观察组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 3 两组血液学不良反应情况比较[n(%)]

组别	n	血小板计数		血红蛋白		中性粒细胞	
		2~3 级	4 级	2~3 级	4 级	2~3 级	4 级
观察组	42	18(42.86)	24(57.14)	12(28.57)	30(71.43)	26(61.90)	16(38.10)
对照组	40	19(47.50)	21(52.50)	14(35.00)	26(65.00)	27(67.50)	13(32.50)
χ^2		0.178		0.391		0.281	
P		0.673		0.532		0.596	

2.3 两组非血液学不良反应情况比较 观察组心律失常、肝肾功能损伤、感染及发热、出血发生率稍低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组非血液学不良反应情况比较[n(%)]

组别	n	心律失常	肝肾功能损伤	感染及发热	出血
观察组	42	9(21.43)	15(35.71)	35(83.33)	11(26.19)
对照组	40	10(25.00)	17(42.50)	36(90.00)	13(32.50)
χ^2		0.147	0.397	0.784	0.394
P		0.702	0.529	0.376	0.530

3 讨 论

急性髓系白血病的主要治疗方法是化学治疗,对于急性髓系白血病患者而言,获得完全缓解是长期生存的关键。目前,临床治疗最常用的急性髓系白血病的标准诱导方案是柔红霉素联合阿糖胞苷^[9]。去甲氧柔红霉素是柔红霉素的衍生物,具有较好亲脂性,去甲氧柔红霉素代谢产物具有等效的抗白血病作用,与柔红霉素相比其疗效更好^[10-11]。

去甲氧柔红霉素是柔红霉素糖苷基的甲氧基团被氢原子取代形成的,它和柔红霉素一样能抑制核酸合成,干扰拓扑异构酶 II 活性^[12-13]。去甲氧柔红霉素和其他的蒽环类药物相比,具有更易被细胞摄取、半衰期延长、脂溶性增加、抗肿瘤作用强、心脏毒性小、易透过血脑屏障的特点^[14-15]。李亮^[16]和 HALPERN 等^[17]研究认为,去甲氧柔红霉素和其他的蒽环类药物

表 2 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	无缓解	总有效率
观察组	42	32(76.19)	3(7.14)	7(16.67)	35(83.33)
对照组	40	21(52.50)	4(10.00)	15(37.50)	25(62.50)
U/ χ^2		2.284		4.530	
P		0.022		0.033	

2.2 两组血液学不良反应情况比较 两组治疗后血小板计数、血红蛋白 4 级患者均稍多于 2~3 级患者,中性粒细胞 4 级患者均稍少于 2~3 级患者,但观察组与对照组比较,血液学不良反应率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

无交叉耐药性,它与长春新碱、高三尖杉酯碱、依托泊苷等联合应用具有较好的协同作用,因此,采用去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷诱导的化疗方案越来越受到临床重视。张英辉等^[18]认为,急性髓系白血病进行化疗后,会因为骨髓抑制导致患者出现凝血功能紊乱、血小板减少、抵抗能力下降、肝肾功能受损等现象,会引发心功能下降、肝肾功能损伤、心律失常等不良反应。急性髓系白血病化疗后出现的一系列并发症发展较为迅速,虽然临床进行对症治疗,但仍会危害患者生命,严重的会导致患者发生死亡^[19]。

本研究结果显示,采用去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷治疗的患者,其总有效率为 83.33%,采用柔红霉素联合阿糖胞苷治疗的患者,其总有效率为 62.50%,两种诱导方案的完全缓解率分别为 76.19%、52.50%,分析其原因为去甲氧柔红霉素对细胞的杀伤能力更强,具有更好的抗肿瘤作用,其疗效明显更好。采用这两种方案治疗的患者,血小板计数、血红蛋白 4 级患者均稍多于 2~3 级患者,中性粒细胞 4 级患者稍少于 2~3 级患者,但去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷治疗的患者与柔红霉素联合阿糖胞苷治疗的患者相比,血小板计数、血红蛋白和中性粒细胞毒性学不良反应的差异无统计学意义($P>0.05$);采用去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷治疗的患者,心律失常、肝肾功能损伤、感染及发热、出血发生率稍低于采用柔红霉素联合阿糖胞苷治疗的患者,但两种诱导方

案的非血液学不良反应发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。孙乃同等^[20]的研究证明,采用去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷治疗的患者,骨髓抑制会加重,患者发生出血、感染等并发症的概率会增加。本研究中两种诱导方案治疗后的不良反应率差异较小,分析其原因为去甲氧柔红霉素虽然会加重骨髓抑制,但其心脏毒性小,对肝肾功能、神经等不良反应并无增加,证明其安全性较好。

综上所述,去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷治疗成人急性髓系白血病患者,与柔红霉素联合阿糖胞苷治疗相比疗效更好,治疗后并无明显血液、非血液不良反应增加,安全性较好,临床价值较高。

参考文献

- [1] 田冬华,甘思林,邢海洲,等. IA 方案和 DA 方案诱导缓解老年初治急性髓系白血病的临床疗效观察[J]. 中国实验血液学杂志,2014,22(5):1282-1285.
- [2] BOW E J, GALLANT G, WILLIAMS G J, et al. Remission induction therapy of untreated acute myeloid leukemia using a non-cytarabine-containing regimen of idarubicin, etoposide, and carboplatin[J]. *Cancer*, 2015, 85(7):1344-1354.
- [3] AMADORI S, DEL PRINCIPE M I, VENDITTI A. Advances in the treatment of elderly and frail patients with acute myeloid leukemia[J]. *Curr Opin Oncol*, 2014, 26(6):663-669.
- [4] 张圆圆,杨申森,王婧,等. 去甲氧柔红霉素 10 和 8mg/m² 联合阿糖胞苷治疗初发急性髓系白血病的比较性研究[J]. 中华血液学杂志,2015,36(3):225-229.
- [5] HU X, FU W, WANG L, et al. HAG regimen improves survival in adult patients with hypocellular acute myeloid leukemia[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3):3623-3634.
- [6] 毛莉萍,韦菊英,钱文斌,等. 不同剂量去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷诱导治疗年轻初发急性髓系白血病的疗效和安全性分析[J]. 中华血液学杂志,2016,37(8):682-687.
- [7] 刘奎,郭玥璐,姚子龙,等. 伊马替尼联合 VP 低剂量方案诱导治疗 14 例初治成人 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病的临床研究[J]. 中国实验血液学杂志,2015,23(6):1560-1563.
- [8] 王玉名,商冠宁,孙平. 大剂量甲氨蝶呤治疗骨肉瘤的毒性分析[J]. 实用肿瘤杂志,2015,30(1):69-72.
- [9] OTHUS M, KANTARJIAN H, PETERSDORF S, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly-diagnosed AML given "intense" induction regimens: a report from SWOG and MD anderson[J]. *Leukemia*, 2014, 28(2):289-292.
- [10] 尹俊杰,梁波,王继芳,等. 阿柔比星为基础的联合化学治疗方案治疗成人初治急性髓系白血病疗效观察[J]. 新乡医学院学报,2017,34(1):72-75.
- [11] CHOI Y W, JEONG S H, AHN M S, et al. Oral maintenance chemotherapy with 6-mercaptopurine and methotrexate in patients with acute myeloid leukemia ineligible for transplantation[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(10):1416-1422.
- [12] 孙爱宁,田孝鹏,曹祥山,等. 含不同剂量去甲氧柔红霉素的 IA 方案诱导治疗成人初发急性髓系白血病的疗效和安全性研究[J]. 中华血液学杂志,2017,38(12):1017-1023.
- [13] CORTES J E, KANTARJIAN H M, O'BRIEN S, et al. A pilot study of interleukin-2 for adult patients with acute myelogenous leukemia in first complete remission[J]. *Cancer*, 2015, 85(7):1506-1513.
- [14] 曹欣欣,王书杰,段明辉,等. 60 mg · m⁻² · d⁻¹ 柔红霉素联合标准剂量阿糖胞苷诱导治疗 ≤65 岁初治急性髓系白血病患者的疗效和安全性分析[J]. 中华血液学杂志,2016,37(10):892-897.
- [15] DINMOHAMED A G, VISSER O, NORDEN Y V, et al. Treatment, trial participation and survival in adult acute myeloid leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989—2012[J]. *Leukemia*, 2015, 30(1):753-757.
- [16] 李亮. 去甲氧柔红霉素与柔红霉素在初治急性髓系白血病诱导治疗中的疗效与安全性分析[J]. 内科急危重症杂志,2017,23(5):403-404.
- [17] HALPERN A B, LYMAN G H, WALSH T J, et al. Primary antifungal prophylaxis during curative-intent therapy for acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2015, 126(26):2790-2797.
- [18] 张英辉,张诚胜,孙川,等. 去甲氧柔红霉素与高三尖杉酯碱和阿糖胞苷方案双诱导治疗初治急性髓系白血病的疗效分析[J]. 中国肿瘤临床与康复,2015,22(10):1159-1161.
- [19] GRIFFIN P T, KOMROKJI R S, DE CASTRO C M, et al. A multicenter, phase II study of maintenance azacitidine in older patients with acute myeloid leukemia in complete remission after induction chemotherapy[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(9):796-799.
- [20] 孙乃同,邵钰,周莱,等. 去甲氧柔红霉素为主的预激方案诱导治疗老年初发急性髓系白血病患者的临床研究[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(17):150-151.

(收稿日期:2019-04-22 修回日期:2019-08-15)