

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.24.017

地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的疗效及其对血清 LIF、TIM-3、TK-1 水平的影响

朱聪惠,陈任安[△],乔 丹

陕西省肿瘤医院内二科,陕西西安 710039

摘要:目的 探讨地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的疗效及其对血清白血病抑制因子(LIF)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3(TIM-3)、胸苷激酶1(TK-1)水平的影响。方法 将2017年1月至2020年1月于该院治疗的68例骨髓增生异常综合征患者纳入研究,随机分为对照组和研究组,各34例。对照组以高三尖杉酯碱+阿糖胞苷(HA)方案治疗,研究组在对照组治疗方案的基础上加用地西他滨治疗。对两组患者的疗效、药物不良反应进行分析,比较两组治疗前后的血清LIF、TIM-3、TK-1水平与血常规指标。结果 研究组疾病控制率高于对照组($P<0.05$)。对照组与研究组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,对照组与研究组血清LIF、TIM-3、TK-1水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,研究组血清LIF水平高于对照组($P<0.05$),TIM-3、TK-1水平低于对照组($P<0.05$)。治疗前,对照组与研究组血常规指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,研究组血红蛋白、血小板计数高于对照组($P<0.05$),白细胞计数低于对照组($P<0.05$)。结论 以HA方案联合地西他滨治疗骨髓增生异常综合征患者可提升疗效,改善血清LIF、TIM-3、TK-1水平及血常规指标,药物不良反应发生率没有增加,建议临床推广使用。

关键词:地西他滨; 骨髓增生异常综合征; 疗效; 血清白血病抑制因子; T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3; 胸苷激酶1

中图法分类号:R733.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)24-3565-04

Efficacy of decitabine in the treatment of myelodysplastic syndrome and its influence on serum LIF, TIM-3 and TK-1 levels

ZHU Conghui, CHEN Ren'an[△], QIAO Dan

The Second Department of Internal Medicine, Shaanxi Cancer Hospital,
Xi'an, Shaanxi 710039, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of decitabine in the treatment of myelodysplastic syndrome and its effects on serum leukemia inhibitory factor (LIF), T cell immunoglobulin mucin molecule 3 (TIM-3), and thymidine kinase 1 (TK-1) levels. **Methods** A total of 68 patients with myelodysplastic syndrome who were treated in the hospital from January 2017 to January 2020 were enrolled in the study, and randomly divided into the control group and the study group, with 34 cases in each. The control group was treated with HA regimen, and the study group was treated with decitabine on the basis of the treatment regimen of the control group. The curative effect and adverse drug reactions of the two groups were analyzed, and the serum LIF, TIM-3, TK-1 levels and blood routine indicators of the two groups were compared before and after treatment. **Results** The disease control rate of the study group was higher than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the adverse drug reaction rate between the control group and the study group ($P>0.05$). Before treatment, there was no significant difference in serum LIF, TIM-3, and TK-1 levels between the control group and the study group ($P>0.05$); after treatment, the serum LIF level of the study group was higher than that of the control group ($P<0.05$), TIM-3 and TK-1 levels were lower than those of the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistically significant difference in blood routine indicators between the control group and the study group ($P>0.05$); after treatment, the hemoglobin level and platelet count of the study group were higher than those of the control group ($P<0.05$), and the white blood cell count was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The HA regimen combined with decitabine in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome can improve the efficacy, improve serum LIF, TIM-3, TK-1 levels and blood routine indicators, meanwhile the inci-

作者简介:朱聪惠,男,主治医师,主要从事血液肿瘤及肺恶性肿瘤等的研究。 [△] 通信作者, E-mail: chen-renan@163.com。

本文引用格式:朱聪惠,陈任安,乔丹.地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的疗效及其对血清LIF、TIM-3、TK-1水平的影响[J].检验医学与临床,2021,18(24):3565-3567.

dence of adverse drug reactions are not increased. It is recommended for clinical application.

Key words: decitabine; myelodysplastic syndrome; efficacy; leukemia inhibitory factor; T cell immunoglobulin mucin molecule 3; thymidine kinase 1

骨髓增生异常综合征属于血液系统恶性疾病之一,其发病率逐年增高。目前,临床需根据患者病情选择合理的治疗方式,主要目的是改善患者生活质量,尽可能恢复骨髓造血功能,延长生存时间^[1],但总体治疗效果并不理想^[2]。地西他滨属于人工合成的胞嘧啶核苷类似物,具有去甲基化作用,能诱导肿瘤细胞恢复为正常细胞,促进肿瘤细胞凋亡^[3]。本研究将 68 例骨髓增生异常综合征患者纳入研究,以不同治疗方案进行治疗,然后对疗效、不良反应、血清白血病抑制因子(LIF)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3(TIM-3)、胸苷激酶 1(TK-1)水平以及血常规指标进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2017 年 1 月至 2020 年 1 月于本院治疗的 68 例骨髓增生异常综合征患者纳入研究,随机分为对照组和研究组,各 34 例。研究组男 24 例、女 10 例,年龄 30~78 岁、平均(53.68±6.58)岁,骨髓细胞形态学(FAB)分型:RAEB-I 型 15 例、RAEB-II 型 19 例,病程 1~6 年、平均(2.63±1.09)年。对照组男 23 例、女 11 例,年龄 32~79 岁、平均(54.72±7.28)岁,FAB 分型:RAEB-I 型 16 例、RAEB-II 型 18 例,病程 1~7 年、平均(3.28±1.15)年。两组间一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)免疫学、骨髓涂片以及细胞遗传学检查结果符合骨髓增生异常综合征的临床诊断标准^[4];(2)患者有全血细胞减少以及造血功能衰竭症状;(3)随访资料完整。排除标准:(1)伴发恶性肿瘤;(2)有重要脏器功能障碍;(3)有精神障碍;(4)研究前 6 个月服用过对造血功能有影响的药物;(5)对治疗药物过敏者。本研究经本院伦理会批准通过。纳入研究者对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治标方法 两组患者均予以对症支持治疗,包括抗感染、营养支持治疗以及必要的输血等。对照组以高三尖杉酯碱+阿糖胞苷(HA)方案治疗,第 1~5 天用药:高三尖杉酯碱(西安迪赛生物药业,国药准字 H20041428)每天 1 mg,将 1 mg 高三尖杉酯碱与 250 mL 质量体积百分比 5%的葡萄糖注射液混匀,静脉滴注,每天 1 次;同时,阿糖胞苷(海正辉瑞制药有限公司,国药准字 H20054695)静脉滴注,每天 1 次,剂量为 2 mg/kg^[5]。研究组在对照组治疗方案的基础上加入地西他滨(杭州中美华东制药有限公司,国药准字 H20160008)治疗,第 1~5 天用药,每天 1 次,剂量为 20 mg/m²。两组患者需持续治疗 4 个疗

程,1 个疗程为 4 周。

1.2.2 实验室检测 (1)血清 LIF、TIM-3、TK-1 水平:采集患者治疗前、后的 5 mL 空腹静脉血,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 LIF、TIM-3 水平,采用免疫增强化学发光法测定血清 TK-1 水平,记录治疗前后的检测数据^[8]。(2)血常规指标:以全自动血常规分析仪测定患者的血红蛋白、白细胞计数以及血小板计数^[9]。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效 治疗 4 个疗程后评价疗效。完全缓解:患者临床症状基本消失,血常规指标正常,血清 LIF、TIM-3、TK-1 水平改善大于 30%;部分缓解:患者临床症状有所缓解,部分血常规指标改善,血清 LIF、TIM-3、TK-1 水平改善 20%~30%;未缓解:患者临床症状未见缓解,病情加重,血常规指标呈阳性,血清 LIF、TIM-3、TK-1 水平改善低于 20%^[6]。疾病控制率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%。

1.3.2 药物不良反应 主要包括骨髓抑制、感染、肝功能异常、恶心以及发热等^[7],统计总发生例数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合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。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间疗效比较 研究组疾病控制率高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组疗效比较($n=34$)				
组别	完全缓解 (n)	部分缓解 (n)	未缓解 (n)	疾病控制 [$n(\%)$]
对照组	17	10	7	27(79.41)
研究组	20	13	1	33(97.05)
χ^2	—	—	—	5.100
P	—	—	—	0.024

注:—表示该项无数据。

2.2 两组间药物不良反应发生率比较 对照组与研究组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组药物不良反应情况($n=34$)						
组别	骨髓抑制 (n)	感染 (n)	肝功能异常 (n)	恶心 (n)	发热 (n)	不良反应合计 [$n(\%)$]
对照组	1	2	0	2	0	5(14.70)
研究组	1	2	0	0	0	3(8.82)
χ^2	—	—	—	—	—	0.567
P	—	—	—	—	—	0.452

注:—表示该项无数据。

2.3 治疗前后两组间血清 LIF、TIM-3、TK-1 水平比较 治疗前,对照组与研究组 3 项指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,研究组血清 LIF 水平高于对照组($P<0.05$),TIM-3、TK-1 水平低于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组血清 LIF、TIM-3、TK-1 水平比较($\bar{x}\pm s, n=34$)

组别	LIF(ng/L)		TIM-3(ng/mL)		TK-1(pmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	678.88±29.73	702.89±12.44	1.52±0.12	1.21±0.07	2.38±0.32	1.45±0.22
研究组	679.85±29.72	760.44±16.45	1.53±0.11	1.06±0.06	2.39±0.31	0.30±3.32
<i>t</i>	0.136	16.271	0.358	9.487	0.131	2.015
<i>P</i>	0.893	<0.001	0.721	<0.001	0.896	0.048

表 4 两组血常规指标比较($\bar{x}\pm s, n=34$)

组别	血红蛋白(g/L)		白细胞计数($\times 10^9/L$)		血小板计数($\times 10^9/L$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	87.55±0.25	103.14±0.22	12.69±2.25	8.42±2.14	34.23±1.20	62.22±1.24
研究组	87.32±0.64	121.24±0.54	12.70±2.24	6.25±1.24	34.24±1.19	85.63±1.42
<i>t</i>	1.951	181.000	0.018	5.116	0.035	72.407
<i>P</i>	0.055	<0.001	0.985	<0.001	0.973	<0.001

3 讨 论

HA 方案治疗中,阿糖胞苷属于脱氧胞嘧啶相似物,可促进患者体内形成 5-磷酸核苷酸,从而抑制 DNA 合成,其杀灭肿瘤细胞的作用十分明显^[10]。高三尖杉酯碱可抑制肿瘤细胞 DNA 及蛋白质合成,同时也可抑制肿瘤细胞癌基因表达,能诱导白血病细胞进入正常的分化状态。但是因为骨髓增生异常综合征不是单一因素引发的,大部分患者的临床治疗效果一般^[11]。地西他滨可对异常细胞 DNA 甲基化过程进行阻碍,对造血细胞正常 DNA 合成不造成影响。有临床研究显示,地西他滨虽不能在短时间内完全缓解骨髓增生异常综合征患者的临床症状,但可以延缓病情由骨髓增生异常综合征向急性白血病转化,进而减少病情转化为急性白血病的概率^[12-13]。

本研究显示,研究组疾病控制率高于对照组($P<0.05$);治疗后,研究组血红蛋白、血小板计数高于对照组($P<0.05$),白细胞计数低于对照组($P<0.05$),血清 LIF 水平高于对照组($P<0.05$),TIM-3、TK-1 水平低于对照组($P<0.05$)。对照组与研究组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。可能是因为 HA 方案联合地西他滨治疗骨髓增生异常综合征患者具有以下优势:HA 方案中的药物可促进粒细胞集落刺激因子生成,进一步提高其他化疗药物的效果。地西他滨可促进白血病细胞直接进入细胞分裂周期,进而增加白血病细胞的药物敏感性。地西他滨联合 HA 方案治疗可最大限度地减少化疗药物

2.4 治疗前后两组间血常规指标比较 治疗前,对照组与研究组血常规指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,研究组血红蛋白、血小板计数高于对照组($P<0.05$),白细胞计数低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

的剂量,减少药物不良反应^[14-16]。
综上所述,以 HA 方案联合地西他滨治疗骨髓增生异常综合征患者可显著提升疗效,改善血清 LIF、TIM-3、TK-1 水平及血常规指标,药物不良反应无明显增加,建议临床推广使用。

参考文献

[1] 李萨萨,陶千山,蒲莲芳,等.超小剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的近期疗效和不良反应观察[J].安徽医药,2016,20(6):1174-1178.
[2] 郑琳,陈果.地西他滨单药或联合 CAG 方案治疗高危骨髓增生异常综合征的疗效及安全性分析[J].实用医院临床杂志,2018,15(6):87-90.
[3] 杨倩,聂淑敏,黄俊霞,等.地西他滨为主方案治疗中高危骨髓增生异常综合征患者的病态造血变化及预后价值分析[J].临床血液学杂志,2020,247(2):46-49.
[4] 世界中医药学会联合会血液病专业技术标准审定委员会.髓毒劳(骨髓增生异常综合征)中医临床实践指南[J].国际中医药杂志,2019,41(4):323-326.
[5] 杨莹,关红梅,陈宛丽,等.地西他滨联合 HAG 方案治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效及其安全性评价[J].药物评价研究,2017,40(8):1149-1152.
[6] 苏杰.小剂量地西他滨及阿糖胞苷治疗中高危骨髓增生异常综合征临床效果[J].临床误诊误治,2018,31(3):77-80.
[7] 刘艳芬,冯志刚,瞿建杰,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. (下转第 3570 页)

的质控品已经失控,而胶体金法评价质控品时,检测结果仍为 100% 阳性,稳定性符合要求。但是从实际的试纸条反应来看,检测结果与前 4 个月时的结果相比,阳性条带有减弱的趋势。

胶体金法和 CLIA 是临床实验室最常用的检测方法,联合采用这两种方法进行检测可有效降低结果中的假阳性^[12]。通常 HCG 的检测方法中胶体金免疫层析法较为常用,主要原因在于该方法操作简便快速,在使用过程中不需要使用其他特殊设备或仪器,同时检测标本便于储存^[13]。CLIA 具有检测灵敏度高、检测值可定量、可实现自动化检测的特点。在对尿 HCG 质控品进行均匀性和稳定性质量控制时,CLIA 可以更直观地对结果进行判断。在质控品储存时间临近有效期时,CLIA 检测灵敏度高的优势更能体现,可以有效提高尿 HCG 室内质量控制的效果。

参考文献

[1] 伍华颖. 游离 β 人绒毛膜促性腺激素和甲胎蛋白化学发光免疫分析法的建立与性能评价[D]. 广州:南方医科大学,2018.

[2] CAO L, FANG C, ZENG R, et al. Paper-based microfluidic devices for electrochemical immunofiltration analysis of human chorionic gonadotropin[J]. Biosens Bioelectron, 2017, 92: 87-94.

[3] 毛琴琴, 王晓明. 化学免疫发光检测早期妊娠孕妇血清总人绒毛膜促性腺激素的临床价值[J]. 吉林医学, 2020, 41(5): 1206-1207.

[4] OZGUR E, ROBERTS K E, OZGUR E O, et al. Ultra-sensitive detection of human chorionic gonadotropin using frequency locked microtoroid optical resonators[J]. Anal Chem, 2019, 91(18): 11872-11878.

[5] 秦雪君, 安敏芝, 李扬宇, 等. Beckman Coulter Access DXI800 与 Cobas e411 两种化学发光免疫检测系统检测血清总 β-HCG 结果的比对分析[J]. 中外医疗, 2016, 35(23): 33-36.

[6] 张文静. 不同粒径金纳米对双抗体夹心免疫层析试纸条检测性能的影响[D]. 南昌:南昌大学, 2019.

[7] 杨一鸣, 王绍波, 徐小玲. 化学发光免疫分析在 HBVM 定量检测的临床应用[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 12(1): 71-73.

[8] LARA F J, AIRADO-RODRÍGUEZ D, MORENO-GONZÁLEZ D, et al. Applications of capillary electrophoresis with chemiluminescence detection in clinical, environmental and food analysis: a review [J]. Anal Chim Acta, 2016, 913(1): 22-40.

[9] 谢晖, 马秀芝, 张乃键, 等. 胶体金法检测血清人绒毛膜促性腺激素用于宫外孕鉴别诊断的可行性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(11): 1576-1577.

[10] 中国合格评定国家认可委员会. 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南: CNAS-GL003[S/OL]. [2021-04-07]. <https://www.cnas.org.cn/rkgf/sysrk/rkzn/2018/03/889121.shtml>.

[11] 冯仁丰. 临床检验质量管理技术基础[M]. 上海:上海科学技术文献出版社, 2003.

[12] 卢小岚, 汪光蓉, 牟代勇, 等. GICA 和 CLIA 联合检测 SARS-CoV-2 特异性抗体的检测策略研究[J/OL]. 病毒学报 (2021-03-19) [2021-04-07]. <https://doi.org/10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003907>.

[13] 何锋荣, 曾令恒, 操龙斌. 两种胶体金试纸条检测血清人绒毛膜促性腺激素的性能评价[J]. 中国医药指南, 2020, 18(34): 1-3.

(收稿日期: 2021-03-29 修回日期: 2021-09-22)

(上接第 3567 页)

[8] 谭琳, 刘琳, 谢瑜, 等. 地西他滨治疗骨髓增生异常综合症的疗效及对心肺功能的影响[J]. 癌症进展, 2019, 17(20): 95-97.

[9] 常炳庆, 胡蓉华, 惠吴函, 等. 超小剂量地西他滨治疗中高危骨髓增生异常综合征患者的疗效及相关因素分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(11): 46-50.

[10] 李萨萨, 陶千山, 蒲莲芳, 等. 超小剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的近期疗效和不良反应观察[J]. 安徽医药, 2016, 20(6): 1174-1177.

[11] 叶吉明, 辜学忠, 储雨妍, 等. 地西他滨和沙利度胺两种方案治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(3): 72-76.

[12] 黄月琴, 张学亚, 吴诗馨, 等. 地西他滨联合 IAG 方案治疗老年 MDS 转化为急性髓系白血病患者的疗效观察[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(6): 1641-1646.

[13] 舒华娥, 方腾. 地西他滨治疗低中危骨髓增生异常综合症的疗效及患者生存预后因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(1): 214-217.

[14] 刘双娇, 张艳彬, 孟伟, 等. 沙利度胺联合低剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征疗效及对患者 Th17 和 Th22 细胞水平的影响[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(9): 594-598.

[15] 石锐, 郭素青, 陈园园, 等. 低剂量地西他滨单药治疗骨髓增生异常综合征的疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(5): 1568-1573.

[16] 鲍振华, 赵洪国, 于虹娥. 地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的临床观察及预后因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(6): 132-137.

(收稿日期: 2021-03-11 修回日期: 2021-08-09)