

## · 经验交流 ·

## 地西他滨联合 CAG 治疗中危骨髓增生异常综合征患者临床分析

庄红丽, 文海英\*, 杨阳

(武警河南总队医院肿瘤血液科, 郑州 450052)

【关键词】 骨髓增生异常综合征; 地西他滨; 阿克拉霉素, 阿糖胞苷, 重组人粒细胞刺激因子

【中图分类号】 R733.7

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.09.145

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是造血干细胞克隆异常性疾病,表现为不同程度骨髓原始细胞异常增多,病态造血及不同程度的外周血细胞数目减少,并易于转化为急性白血病。原发性MDS的发病年龄以老年人多见,中位发病年龄约70岁,亦有少数为儿童,严重威胁患者生命。目前治疗MDS方法较复杂,如去甲基化治疗、化疗及造血干细胞移植等,没有标准治疗方案。因此,如何提高中危患者的临床疗效、延长生存期,成为临床研究重点。本研究采用地西他滨联合阿糖胞苷+阿克拉霉素+粒细胞集落刺激因子(cytarabine + aclarubicin + granulocyte colony-stimulating factor, CAG)方案治疗MDS,有较好疗效及安全性,现报道如下。

## 1 临床资料

选取2014年1月至2018年2月武警河南总队医院住院初诊MDS患者16例。所有患者治疗前均完善血液学、肝肾功能、骨髓细胞学、骨髓形态学病理学、免疫学及骨髓遗传学检查。MDS诊断和分型标准符合文献<sup>[1]</sup>。其中男性10例,女性6例,年龄62(55~73)岁;难治性贫血伴原始细胞增多(excess blasts, EB)-I 5例, EB-II 6例,急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)5例。

所有患者均接受地西他滨15 mg/m<sup>2</sup>(每天1次,连续5 d),联合CAG(阿克拉霉素20 mg/d,静脉注射,1~3 d;阿糖胞苷10~15 mg/m<sup>2</sup>,每12小时1次,皮下注射,1~14 d;重组人粒细胞刺激因子300 μg/d,皮下注射,1~14 d)方案治疗。应用药物期间所有患者均予以红细胞及血小板输注,患者均有不同程度感染,根据血培养结果给予抗生素应用。合并肺部真菌感染予以抗真菌治疗。并对所有患者进行随访,中位随访时间18个月。采用国际工作组AML疗效标准及MDS疗效标准<sup>[2]</sup>。不良反应按世界卫生组织化疗药物不良反应分级标准判定。

治疗1个周期后外周血红细胞、白细胞及血小板指标改善患者16例;治疗2个及2个以上周期后临床症状及外周血完全缓解患者7例,部分缓解患者4例。生存良好患者10例,失联患者2例,放弃继续治疗复发死亡患者4例。

IV度血液学不良反应患者14例, III度不良反应患者

2例。非血液学不良反应主要有感染发热、败血症、肺炎、心血管疾病、胃肠道反应及黏膜炎等。肺部感染患者16例,合并肺部真菌感染患者6例,轻度肝肾功能损害患者5例,肝功能损害患者1例,轻度胃肠道反应患者16例,因感染应用抗生素出现肠道菌群失调症状患者2例,下肢软组织感染患者1例。所有患者经相关处理及对症支持治疗均缓解。

## 2 讨论

MDS是一组老年高发异质性恶性克隆性疾病,外周血表现为红细胞、白细胞及血小板不同程度减少,骨髓中有核细胞增生,病态造血,高风险向急性白血病转化,尤其中、高危型MDS转为急性白血病风险极高,预后较差,严重威胁患者生命<sup>[3]</sup>。MDS的发病机制可能与DNA不正常甲基化而使正常抑癌基因失去作用有关,DNA去甲基化治疗是目前MDS治疗的新靶点。低剂量的去甲基化药物地西他滨能够有效抑制甲基化转移酶、激活沉默肿瘤抑癌基因,促进细胞分化,阻止恶性细胞增生和增殖细胞凋亡,从而使甲基化DNA基值下调、重新激活沉默的抑癌基因,使中高位MDS患者获得较好疗效<sup>[4]</sup>。CAG方案中的阿糖胞苷、阿克拉霉素和重组人粒细胞刺激因子的作用机制主要为诱导凋亡和细胞分化<sup>[5,6]</sup>。粒细胞刺激因子能够提高化疗药物对恶性细胞的细胞毒杀伤作用,使静止期细胞进入间歇期细胞和DNA复制期,提高细胞毒药物对白血病细胞杀灭和凋亡作用<sup>[7,8]</sup>。由于CAG方案在临床应用毒副反应轻,患者耐受性好,取得较好的临床疗效。因此,该方案被广泛应用于老年、难治及复发性急性白血病及老年MDS患者,且治疗效果较好<sup>[9,10]</sup>。研究表明地西他滨联合CAG方案治疗中高危MDS在临床应用取得较好的疗效<sup>[11-13]</sup>。本文采用低剂量去甲基化药物地西他滨联合CAG方案观察骨髓增生异常综合征的临床治疗效果,与上述文献报道相似。治疗过程主要不良反应为骨髓抑制,其次为感染、发热、恶心及呕吐等胃肠道反应轻,亦有患者出现下肢软组织感染,经应用粒-巨细胞刺激因子、输注红细胞和血小板、应用抗生素等对症支持治疗,均能缓解,可以安全进入下个周期治疗。且第2周期治疗毒副作用明显较第1周期轻,患者骨髓及外周血恢复时间缩短,治疗相关副作用减轻,节约临床费用。

收稿日期: 2021-04-13; 接受日期: 2021-06-17

通信作者: 文海英, E-mail: wenhy2004@sohu.com

综上所述,地西他滨联合 CAG 方案可有效缓解高危骨髓增生异常综合症的临床症状,使患者外周血、骨髓及分子生物学获得一定缓解,改善患者生存质量,延长患者生存时间。

### 【参考文献】

[1] 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. DOI: 10. 3760/ema. j. issn. 0253-2727. 2019. 02. 001. Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes (2019)[J]. Chin J Hematol, 2019, 40(2): 89-97. DOI: 10. 3760/ema. j. issn. 0253-2727. 2019. 02. 001.

[2] Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations[J]. Blood, 2015, 125(9): 1367-1376. DOI: 10. 1182/blood-2014-11-610543.

[3] 张薇, 邵宗鸿. 骨髓增生异常综合征异常造血克隆研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(2): 111-113. DOI: 10. 7504/nk2015010109. Zhang W, Shao ZH. Advance in aberrant hematopoietic clones of myelodysplastic syndromes[J]. Chin J Pract Intern Med, 2015, 35(2): 111-113. DOI: 10. 7504/nk2015010109.

[4] 龚辉, 陈姣, 杜芳, 等. 地西他滨联合半量 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征-伴原始细胞增多和急性髓细胞白血病的疗效分析[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(3): 206-209. DOI: CNKI:SUN:NKJW. 0. 2019-03-012. Gong H, Chen J, Du F, et al. Decitabine combined with a half dose of CAG in the treatment of myelodysplastic syndrome with blastocytosis and acute myeloid leukocytes[J]. J Intern Intensive Med, 2019, 25(3): 206-209. DOI: CNKI:SUN:NKJW. 0. 2019-03-012.

[5] Daskalakis M, Nguyen TT, Nguyen C, et al. Demethylation of a hypomethylated P15/INK4B gene in patients with myelodysplastic syndrome by 5-Aza-2'-deoxycytidine (decitabine) treatment[J]. Blood, 2002, 100(8): 2957-2954. DOI: 10. 1182/blood. V100. 8. 2957.

[6] Wijermans P, Lubber M, Verhoef G, et al. Low-dose 5-Aza-2'-deoxyeytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(5): 935-962. DOI: 10. 1200/JCO. 2000. 18. 5. 956.

[7] 曹海武, 王智, 赵晓红, 等. 地西他滨联合半量 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病[J]. 中国医学创新, 2014, 11(31): 131-133. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4985. 2014. 31. 045. Cao HW, Wang Z, Zhao XH, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with dexitabine combined with half dose CAG regimen[J]. Med Innovation China, 2014,

11(31): 131-133. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4985. 2014. 31. 045.

[8] 庞迎旭. CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征疗效观察[J]. 河南职工医学院学报, 2013, 25(5): 582-583. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-9276. 2013. 05. 018. Pang YX. Effect of CAG regimen on myelodysplastic syndrome[J]. J Henan Med Coll, 2013, 25(5): 582-583. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-9276. 2013. 05. 018.

[9] 隋潇徽, 周慧, 刘新, 等. CAG 方案治疗中高危骨髓增生异常综合征临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(21): 1666-1668. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5269. 2008. 21. 019. Sui XH, Zhou H, Liu X, et al. Treatment outcome of CAG regimen for the intermediate and high risk myelodysplastic syndrome[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2008, 15(21): 1666-1668. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5269. 2008. 21. 019.

[10] 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. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2011. 25. 056. Meng WJ, Xu X, Dai QX, et al. Effect of CAG regimen on high risk myelodysplastic syndrome[J]. Shandong Med, 2011, 51(25): 89-90. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2011. 25. 056.

[11] 刘欣, 刘艳芬, 舒郁, 等. 地西他滨联合 HAG 方案治疗骨髓增生异常综合征疗效评价[J]. 中国药业, 2020, 29(23): 82-84. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-4931. 2020. 23. 022. Liu X, Liu YF, Shu Y, et al. Efficacy of decitabine combined with HAG regimen in the treatment of myelodysplastic syndrome[J]. China Pharm, 2020, 29(23): 82-84. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-4931. 2020. 23. 022.

[12] 杨雪良, 吴亚妹, 曹永彬, 等. 地西他滨联合 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征-RAEB 及难治性急性髓系白血病的临床观察[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(4): 1056-1065. DOI: 10. 7534/j. issn. 1009-2137. 2015. 04. 030. Yang XL, Wu YM, Cao YB, et al. Clinical observation of decitabine combined with CAG regimen in the treatment of myeloid proliferative syndrome-RaEB and refractory acute myeloid leukemia[J]. Chin J Exp Hematol, 2015, 23(4): 1056-1065. DOI: 10. 7534/j. issn. 1009-2137. 2015. 04. 030.

[13] 刘静, 贾晋松, 宫立众, 等. 地西他滨联合半量 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多和急性髓系白血病伴骨髓异常增生异常相关改变[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(9): 734-738. DOI: 10. 7501/j. issn. 1674-6376. 2019. 08. 015. Liu J, Jia JS, Gong LZ, et al. Treatment of acute myeloid leukemia with myelodysplastic syndrome and myelodysplastic dysplasia[J]. Chin J Hematol, 2018, 39(9): 734-738. DOI: 10. 7501/j. issn. 1674-6376. 2019. 08. 015.