

• 论 著 •

# 地西他滨单药或联合半量 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征的临床研究<sup>\*</sup>

杨 梨<sup>1</sup>, 罗红春<sup>2</sup>, 汪 晶<sup>1</sup>, 张红宾<sup>1△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院:1. 血液科;2. 感染科 400016)

**摘 要:**目的 观察低剂量国产地西他滨单药或联合半量 CAG 方案(地西他滨 15 mg/m<sup>2</sup> × 5 d, 阿糖胞苷 10 mg/m<sup>2</sup>, 1 次/12 h 第 1~7 天, 阿克拉霉素 10 mg/d 第 1~4 天, 粒细胞集落刺激因子 150 μg, 1 次/12 h) 首程治疗骨髓增生异常综合征(MDS) 的疗效及安全性; 比较两种治疗方案的临床疗效。方法 采用低剂量国产地西他滨单药或联合半量 CAG 方案治疗 MDS 16 例, 观察其初步的疗效与不良反应。结果 16 例患者临床总有效 14 例(87.5%), 地西他滨单药治疗的 7 例患者有效 5 例(71.4%), 地西他滨联合半量 CAG 方案治疗的 9 例患者, 有效率达 100.0%。两组疗效差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗过程中主要不良反应为骨髓抑制, 无心、肝、肾功能受损及死亡患者。结论 地西他滨单药或联合半量 CAG 方案首程治疗中、高危 MDS 患者初步疗效较满意, 其不良反应是可耐受的。联合治疗是否优于单药治疗尚需进一步探索。

**关键词:**骨髓增生异常综合征; 地西他滨; CAG 方案

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.12.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)12-1601-03

## Clinical study of low dose and single course of decitabine alone or plus half-dose CAG regimen treatment on myelodysplastic syndrome<sup>\*</sup>

YANG Li<sup>1</sup>, LUO Hongchun<sup>2</sup>, WANG Jing<sup>1</sup>, ZHANG Hongbin<sup>1△</sup>

(1. Department of Hematology; 2. Department of Infection, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** Objective To investigate the efficacy and safety of low dose and single course treatment of decitabine alone or plus CAG regimen on myelodysplastic syndrome(MDS). **Methods** Totally 16 patients with myelodysplastic syndrome were treated with low dose and single course decitabine alone or plus CAG regimen. Initiatory efficacy and adverse effects were observed in patients. **Results** The total effective rate were 87.5%(14/16), the efficacy in decitabine group and CAG plus group were 71.4%(5/7) and 100.0%(9/9), there was no statistically significant difference between the two groups( $P>0.05$ ). The main side effects were bone marrow depression, cardiac insufficiency, hepatic injury, renal damage and mortality were not found. **Conclusion** A approving result were found in both decitabine alone group and decitabine plus CAG group, the adverse effects of the regimen were tolerated but further investigation should be carried on the two groups.

**Key words:** myelodysplastic syndrome; decitabine; CAG regimen

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于造血干细胞的高度异质性髓系克隆性疾病,特点是髓系细胞发育异常、病态造血,表现为无效造血、难治性血细胞减少和向急性髓系白血病(AML)转化的高风险性。多发生于中老年人,随年龄增高发病率增加,且年发病率有逐年增加的趋势<sup>[1]</sup>。美国国家综合癌症网络临床指南及国内专家共识均推荐对 MDS 进行分层管理及治疗<sup>[1-2]</sup>。MDS 总体预后欠佳,对于免疫抑制剂、细胞因子和常规化疗效果差<sup>[2]</sup>。DNA 甲基化被认为是细胞恶性转化的早期特征,也是 MDS 患者表观遗传学特征之一<sup>[3-4]</sup>。地西他滨是目前唯一批准用于临床的 DNA 甲基化转移酶抑制剂,可逆转 DNA 甲基化进程,诱导肿瘤细胞向正常细胞分化或诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[5]</sup>。本院血液科近年来采用低剂量国产地西他滨单药或联合半量 CAG 方案(地西他滨 15 mg/m<sup>2</sup> × 5 d, 阿糖胞苷 10 mg/m<sup>2</sup>, 1 次/12 h 第 1~7 天, 阿克拉霉素 10 mg/d 第 1~4 天, 粒细胞集落刺激因子 150 μg, 1 次/12 h) 治疗 MDS 患者, 并对近期疗效和安全性进行总结, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 6 月至 2015 年 12 月在本院初

诊初治的中、高危组 MDS 患者共 16 例,符合 WHO (2008) 分型诊断标准,按照修订的国际预后评分系统(IPSS-R) 评分属中危、高危和极高危组。其中男 9 例,女 7 例,年龄 32~72 岁,中位年龄 63 岁。骨髓原始细胞比例为 4%~18%,平均 11%。IPSS-R 中危 7 例,IPSS-R 高危 6 例,IPSS-R 极高危 3 例。7 例患者存在染色体核型异常。

**1.2 治疗方法** 选择低剂量国产地西他滨(正大天晴药业集团股份有限公司产品, 15 mg/m<sup>2</sup> × 5 d) 单用, 或联合半量 CAG 方案(地西他滨 15 mg/m<sup>2</sup> × 5 d, 阿糖胞苷 10 mg/m<sup>2</sup>, 1 次/12 h 第 1~7 天, 阿克拉霉素 10 mg/d 第 1~4 天, 粒细胞集落刺激因子 150 μg, 1 次/12 h), 当外周血白细胞计数超过 20 × 10<sup>9</sup>/L 时, 停用粒细胞集落刺激因子。支持治疗: 当血小板低于 20 × 10<sup>9</sup>/L 时, 予以药物防治出血, 同时输注血小板。当血红蛋白低于 60 g/L 时, 予以红细胞悬液输注。当出现发热, 寻找病原菌及感染部位, 积极抗感染治疗。

**1.3 不良反应评价** 按照 WHO 抗肿瘤药物的毒性分级标准进行评价, 血液系统毒性分为 0~Ⅳ度。

**1.4 疗效评估** 根据 MDS 国际工作组疗效标准进行疗效评

<sup>\*</sup> 基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(81502117)。

作者简介: 杨梨, 女, 助教, 主要从事血液病医教研工作方面的研究。 △ 通讯作者, E-mail: usamake@163.com。

估。临床有效率(%)=(完全缓解+骨髓完全缓解+骨髓完全缓解并血液学改善+血液学改善)/总例数×100%。

1.5 统计学处理 数据处理及统计学分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料不满足正态分布的,采用中位数表示;计数资料以 n(%)表示,比较采用 Fisher 确切概率法。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 地西他滨单药及联合半量 CAG 两种治疗方案的疗效比较 见表 1。首程治疗后,16 例患者临床有效 14 例(87.50%),6 例(37.50%)获得完全缓解,3 例(18.75%)获得骨髓完全缓解,4 例(25.00%)获得骨髓完全缓解并血液学改善,1 例(6.25%)仅有血液学改善,2 例(12.50%)治疗失败。单用地西他滨治疗的 7 例患者临床有效 5 例(71.43%),2 例(28.57%)获得完全缓解,1 例(14.29%)获得骨髓完全缓解,1 例(14.29%)获得骨髓完全缓解并血液学改善,1 例(14.29%)仅有血液学改善,2 例(28.57%)治疗失败。地西他滨联合半量 CAG 治疗的 9 例患者,全部临床有效(100.00%),4 例(44.44%)获得完全缓解,2 例(22.22%)获得骨髓完全缓解,3 例(33.34%)获得骨髓完全缓解并血液学改善。单用地西他滨与地西他滨联合半量 CAG 两种治疗方案的临床有效率分别为 71.40%、100.00%,两种方案差异无统计学意义( $P>0.05$ )。而两种治疗方案完全缓解率分别为 28.57%、44.42%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 地西他滨单药及联合半量 CAG 两种治疗方案的疗效比较(n)

组别	完全 缓解	骨髓完全 缓解	骨髓完全缓解 并血液学改善	血液学 改善	治疗 失败
地西他滨单药	2	1	1	1	2
地西他滨联合 半量 CAG	4	2	3	0	0
合计	6	3	4	1	2

2.2 不良反应 16 例 MDS 患者均出现Ⅳ度骨髓抑制,予以输注红细胞悬液或血小板支持治疗。7 例患者在粒细胞缺乏时期出现发热,4 例为肺部感染,3 例为败血症,经抗感染治疗后感染均得以控制。2 例患者出现明显出血,但仅表现为皮肤黏膜出血,无深部脏器出血表现。3 例患者出现不同程度的恶心、呕吐,经对症止吐治疗后症状缓解。无心、肝、肾功能受损及死亡患者。

3 讨 论

中、高危 MDS 患者具有向白血病转化的风险,常规治疗效果差,手段有限。地西他滨是除异基因造血干细胞移植外能明确改善疾病预后,延长生存时间的药物,现已广泛应用于临床<sup>[6]</sup>。欧洲的一项资料显示,低剂量地西他滨治疗对于不能耐受强烈化疗的中、高危 MDS 患者,可以提高其总生存率(OS)和无病生存率(PFS)<sup>[7]</sup>。CAG 方案是传统用于 MDS 的复发、难治及老年 AMI 的化疗方案。有研究发现,地西他滨与阿糖胞苷在杀伤髓系原始细胞上有协同作用,故地西他滨联合 CAG 方案可能比单药能取得更好的疗效<sup>[8]</sup>。

本研究初步结果显示,国产地西他滨单药治疗或联合半量 CAG 方案临床总有效率达 87.50%(14/16),37.50%(6/16)的患者获得完全缓解,18.75%(3/16)的患者获得骨髓完全缓解,与国内外的资料一致。单用地西他滨患者的临床有效率及完

全缓解率均低于使用地西他滨联合半量 CAG 方案,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本组病例提示低剂量单疗程地西他滨为主的方案治疗中、高危 MDS 患者临床总有效率较高,单疗程治疗完全无效的患者继续去甲基化治疗后其有效率总体较低。高苏等<sup>[9]</sup>对单用地西他滨及地西他滨联合药物治疗 MDS 疗效的回顾性分析中也发现,随着联合药物及联合药物剂量的增加,有效率逐渐增加,差异也无统计学意义( $P>0.05$ )。这可能与观察的例数较少有关,若扩大标本量,有可能发现其中的差异。

本研究中所有患者均出现Ⅳ度骨髓抑制,部分患者粒细胞缺乏期并发严重感染,甚至发生感染性休克,发生该现象的具体机制尚不清楚,是否与本组患者中位年龄偏大,骨髓微环境易受损等因素有关,还需要进一步研究。由此提示在地西他滨治疗过程中需要严密观察、及时采取有效的抗感染措施。有研究发现,随着地西他滨使用的疗程数增加,血液学毒性将逐渐下降<sup>[10]</sup>。进一步观察发现本组患者在治疗过程的反应也类似。因此,首程治疗的骨髓抑制应该是最重的,渡过首个疗程去甲基化治疗后,患者后续巩固和维持治疗时骨髓抑制程度较轻,时间缩短,出现严重并发症的概率减少。治疗过程中本组所有患者均未出现重要脏器功能障碍,但存在轻度消化道症状,由此提示国产地西他滨的使用是安全的,可耐受的。

因此,本研究认为,地西他滨单药或联合半量 CAG 方案治疗 MDS 切实有效、相对安全。联合治疗是否优于单药治疗,以及最终能否改善中、高危 MDS 患者的 OS 和 PFS,尚需进一步扩大标本量和疗程,加强精准化分组和分层探索,寻找不同类型、不同层次 MDS 治疗的最佳方案。

参考文献

[1] Greenberg LP. Myelodysplastic syndromes: clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013,11(7):838-874.

[2] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版)[J]. 中华血液学杂志,2014, 35(11):1042-1048.

[3] Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes[J]. Hematol Oncol Clin North Am,2010,24(2): 287-294.

[4] Roermann D, Hasemeier B, Metzger K, et al. Global increase in DNA methylation in patients with myelodysplastic syndrome[J]. Leukemia,2008,22(10):1954-1956.

[5] Jing Y, Shen X, Mei Q, et al. Spotlight on decitabine for myelodysplastic syndromes in Chinese patients[J]. Onco Targets Ther,2015,8(3):2783-2790.

[6] Abou Zahr A, Saad Aldin E, Barbarotta L, et al. The clinical use of DNA methyltransferase inhibitors in myelodysplastic syndromes[J]. Expert Rev Anticancer Ther,2015, 15(9):1019-1036.

[7] Luebbert M, Suciu S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate-or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group[J]. (下转第 1605 页)

to 等<sup>[7]</sup>通过对一些恶性肿瘤组织、正常对照组织及相应的肿瘤细胞株中 17 种 E2C 家族成员 mRNA 的检测发现,其中 UbcH10 mRNA 在多个肿瘤组织及细胞株中表达增加。有学者进一步研究发现,UbcH10 基因不仅在多种肿瘤组织中呈高表达,并与这些恶性肿瘤的分化程度有密切关联。而且如果在转基因小鼠上对 UbcH10 基因进行过度表达技术干预,可诱发转基因小鼠发生肿瘤<sup>[8]</sup>。由此认为,UbcH10 具有一定原癌基因的特性。近年来随着生物科学技术的发展,基因调控技术已成为目前肿瘤治疗的新手段之一。许多研究显示,应用转染 UbcH10 siRNA 的方法干扰 UbcH10 在肿瘤细胞中的表达后,可以使肿瘤细胞的增殖活性受到抑制,同时还能阻滞肿瘤细胞的细胞周期,从而达到抑制肿瘤细胞生长的目的。Jiang 等<sup>[9]</sup>在 U251 细胞株中采用 siRNA 技术沉默 UbcH10 基因的表达,发现 U251 细胞的增殖活性明显下降。Zhao 等<sup>[10]</sup>发现 UbcH10 基因不但在非小细胞肺癌患者肿瘤组织中呈过度表达状态,而且还是非小细胞肺癌患者的独立预后不良因素。同时应用小分子 RNA 干扰 UbcH10 的表达同样可以抑制肺癌 SK-MES-1 细胞的增殖活性,并可增加吉西他滨和紫杉醇对 SK-MES-1 细胞化疗的敏感度。Wang 等<sup>[11]</sup>研究显示,对乳腺癌 MCF-7 细胞进行 UbcH10 基因敲除后,可逆转 MCF-7 细胞对阿霉素等细胞毒药物的耐药性。上述研究均提示 UbcH10 可能是一个肿瘤基因治疗的有效靶点。

众所周知,UPP 在 MM 的发病机制中有重要作用,而 E2C 作为 UPP 中的重要组成部分,是如何影响 MM 细胞的生物学特征,目前对此少有研究报道<sup>[12]</sup>。本试验通过设计构建针对 UbcH10 基因的 siRNA,并应用脂质体法转染至 MM 细胞株 U-1996 中,通过检测转染后 U-1996 细胞中 UbcH10 mRNA 及蛋白的相对水平,证实可显著减少 UbcH10 mRNA 和蛋白水平。同时 UbcH10 基因沉默可以显著抑制 U-1996 细胞的增殖活性,并通过流式细胞仪检测也进一步证实 UbcH10 基因沉默还能够增加 U-1996 细胞的凋亡。因此,本文认为通过基因沉默 UbcH10 的表达,可以影响 MM 细胞增殖和凋亡的生物学特性,进而抑制 MM 细胞生长。

近年来,肿瘤基因治疗研究发展迅速,已成为肿瘤生物治疗领域中的一个重要组成部分,而寻找与肿瘤发病密切相关的关键靶点基因,并能够通过各种干预技术达到防治肿瘤的目的,这是目前该领域研究的核心问题。本试验正是通过沉默人体内 UPP 中关键基因 E2C/UbcH10 的表达,发现能够抑制多发性 MM 细胞的增殖活性,并增加凋亡率,这为今后 MM 的基因治疗开拓了新思路。

## 参考文献

[1] Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and

(上接第 1602 页)

J Clin Oncol, 2011, 29(15): 1987-1996.  
[8] Wu DP, Du X, Jin J, et al. Decitabine for treatment of myelodysplastic syndromes in Chinese patients: an Open-Label, phase-3b study[J]. Adv Ther, 2015, 32(11): 1140-1159.  
[9] 高苏, 仇惠英, 金正明, 等. 地西他滨单药及联合半程和全

treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2005, 80(10): 1371-1382.  
[2] Datta K, Suman S, Kumar S, et al. Colorectal carcinogenesis, radiation quality, and the ubiquitin-proteasome pathway[J]. J Cancer, 2016, 7(2): 174-183.  
[3] Xie C, Powell C, Yao M, et al. Ubiquitin-conjugating enzyme E2C: a potential cancer biomarker[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 47(2): 113-117.  
[4] 奚昊, 侯健. 老年多发性骨髓瘤诊治策略[J]. 实用老年医学, 2013, 27(9): 712-716.  
[5] Nath S, Banerjee T, Sen D, et al. Spindle assembly checkpoint protein Cdc20 transcriptionally activates expression of ubiquitin carrier protein UbcH10 [J]. J Biol Chem, 2011, 286(18): 15666-15677.  
[6] 赵黎明, 孙光远, 娄丽蓉, 等. UbCH10 基因沉默对肺癌 NCI-H226 细胞增殖及细胞周期的影响[J]. 第二军医大学学报, 2012, 33(6): 608-612.  
[7] Okamoto Y, Ozaki T, Miyazaki K, et al. UbcH10 is the cancer-related E2 ubiquitin-conjugating enzyme[J]. Cancer Res, 2003, 63(14): 4167-4173.  
[8] van Ree JH, Jegathanan KB, Malureanu L. Overexpression of the E2 ubiquitin-conjugating enzyme UbcH10 causes chromosome missegregation and tumor formation [J]. J Cell Biol, 2010, 188(1): 83-100.  
[9] Jiang L, Bao Y, Luo C, et al. Knockdown of ubiquitin-conjugating enzyme E2C/UbcH10 expression by RNA interference inhibits glioma cell proliferation and enhances cell apoptosis in vitro[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(2): 211-217.  
[10] Zhao LM, Jiang L, Wang LZ, et al. UbcH10 expression provides a useful tool for the prognosis and treatment of non-small cell lung cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(11): 1951-1961.  
[11] Wang C, Pan YH, Shan M, et al. Knockdown of UbcH10 enhances the chemosensitivity of dual drug resistant breast cancer cells to epirubicin and docetaxel[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(3): 4698-4712.  
[12] Lub S, Maes K, Menu E, et al. Novel strategies to target the ubiquitin proteasome system in multiple myeloma[J]. Oncotarget, 2015, 7(6): 6521-6537.

(收稿日期: 2016-01-13 修回日期: 2016-03-20)

程 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病疗效观察[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(11): 961-965.  
[10] 邵秀茹, 梁红, 关晓军, 等. 地西他滨治疗中、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.

(收稿日期: 2016-01-21 修回日期: 2016-03-16)