

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.18.001

地西他滨序贯 HAG 方案治疗急性髓系白血病的疗效与安全性分析*

董红娟,纵春涛,杨莉洁,白庆咸[△]

中国人民解放军空军军医大学第一附属医院血液科,陕西西安 710032

摘要:目的 探讨地西他滨序贯 HAG 方案(高三尖杉酯碱、阿糖胞苷联合粒细胞集落刺激因子)治疗急性髓系白血病(AML)患者的疗效及安全性。**方法** 选取 2014 年 5 月至 2018 年 8 月该院收治的年龄大于 18 岁的 AML 患者共 40 例,其中初诊患者与复发难治患者各 20 例,均采用地西他滨序贯 HAG 方案治疗。**结果** 40 例患者中 22 例为完全缓解(CR),所占比例为 55.0%;10 例为部分缓解(PR),所占比例为 25.0%;总有效率(ORR)为 80.0%。20 例初诊患者中 16 例(80.0%)为 CR,2 例(10.0%)为 PR,ORR 为 90.0%。20 例复发难治患者中 6 例(30.0%)为 CR,8 例(40.0%)为 PR,ORR 为 70.0%。不良反应均主要为血液学毒性。30 例(75.0%)患者出现Ⅲ、Ⅳ级血液学毒性。所有患者均无心、肝、肾的损伤。**结论** 地西他滨序贯 HAG 方案治疗 AML 疗效显著,耐受性好。

关键词:地西他滨; HAG 方案; 急性髓系白血病; 疗效

中图分类号:R552

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)18-2593-04

The efficacy and safety analysis of treatment for acute myeloid leukemia with decitabine prior to HAG regimen*

DONG Hongjuan, ZONG Chuntao, YANG Lijie, BAI Qingxian[△]

Department of Hematology, The first Affiliated Hospital of Chinese People's Liberation Army Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of treatment for acute myeloid leukemia (AML) with decitabine prior to HAG regimen. **Methods** A total of 40 patients with AML aged over 18 were selected in our hospital from May 2014 to August 2018. There were 20 newly diagnosed patients and 20 relapsed/refractory patients. All the patients were treated with decitabine prior to HAG regimen. **Results** Among 40 AML patients, there were 22 patients (55.0%) achieved completed remission (CR), 10 patients (25.0%) achieved partial remission (PR), and the overall response rate (ORR) was 80.0%. Subgroup analysis showed, of 20 newly diagnosed AML patients, 16 patients (80.0%) achieved CR, 2 patients (10.0%) achieved PR, and the ORR was 90.0%. Of 20 relapsed/refractory AML patients, 6 patients (30.0%) achieved CR, 8 patients (40.0%) achieved PR, and the ORR was 70.0%. The adverse reactions were mainly hematological toxicity. Grade III-IV hematological toxicity occurred in 30 patients (75.0%). No heart, liver or kidney damage occurred. **Conclusion** The treatment for AML with decitabine prior to HAG regimen can achieve satisfactory results and patients have better tolerance.

Key words: decitabine; HAG regimen; acute myeloid leukemia; treatment effect

DNA 测序和相关技术的发展促进了人们对表观遗传学在急性髓系白血病(AML)发生、发展中作用的理解。DNA 甲基化是最早被发现的表观遗传学修饰。DNA 甲基化的异常在癌症发生、发展、侵袭、转移中发挥着重要的作用^[1]。多项研究发现,AML 中广泛存在异常的 DNA 甲基化,如肿瘤抑制基因启动子与致癌基因启动子的异常甲基化等^[2-3]。有研究发现,与常规的治疗相比,去甲基化药物可以延长骨髓增生异常综合征(MDS)患者的总生存时间(OS),但

临床实践证实,甲基化药物单药治疗却不能达到同样的疗效^[4-6]。KHAN 等^[7]采用地西他滨单药治疗复发难治 AML 患者的总有效率(ORR)为 30%。FILI 等^[8]进行的多中心研究中采用地西他滨单药治疗老年初诊 AML 者 ORR 为 42%,治疗复发难治老年 AML 的 ORR 仅有 14%。于是研究者开始探索将去甲基化药物与其他治疗方法联合起来治疗 AML。去甲基化药物可增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[9],谢月等^[10]发现,地西他滨治疗 48 h 后序贯阿糖胞苷

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划-面上项目(2016JM8107)。

作者简介:董红娟,女,副主任医师,主要从事急性白血病、多发性骨髓瘤方面的研究。△ 通信作者,E-mail: baiqingxian2019@163.com。

对 HL60 细胞的增殖抑制有协同作用,而阿糖胞苷 48 h 后序贯地西他滨组与阿糖胞苷同时联合地西他滨组均无协同作用,甚至有拮抗作用。鉴于此,本课题组于 2014 年 5 月至 2018 年 8 月采用地西他滨 48 h 后序贯 HAG 方案(高三尖杉酯碱、阿糖胞苷联合粒细胞集落刺激因子)治疗 AML 患者,现对其疗效及安全性报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2014 年 5 月至 2018 年 8 月收治的年龄大于 18 岁的 AML 患者共 40 例,均经骨髓穿刺活检及流式细胞术明确诊断为 AML。其中 20 例为初诊患者,20 例为复发难治患者。初诊患者中男 8 例,女 12 例;年龄 26~71 岁,中位年龄 50.5 岁;预后良好者 4 例,预后中等者 8 例,预后不良者 8 例。4 例 AML/ETO 融合基因阳性。2 例发生 FLT3-ITD 基因突变。6 例为 MDS 相关的 AML,2 例合并乙型肝炎,1 例有房颤病史。复发难治患者中男 8 例,女 12 例;年龄 19~78 岁,中位年龄 47.0 岁。4 例 AML/ETO 融合基因阳性。6 例发生 FLT3-ITD 基因突变,2 例为 MDS 相关的 AML,1 例为骨髓纤维化转化的 AML,2 例合并乙型肝炎,1 例丙型肝炎抗体阳性。

1.2 方法

1.2.1 化疗方法 地西他滨应用 48 h 后序贯 HAG 方案,所有患者均至少给予 2 个疗程此方案。治疗方案具体见表 1。

表 1 化疗方案

药物名称	剂量	时间
粒细胞集落刺激因子	300 μg	第 0 天至中性粒细胞 ≥ 5 × 10 ⁹ /L
地西他滨	20 mg/m ²	第 1~5 天
高三尖杉酯碱	2 mg	第 3~9 天
阿糖胞苷	15 mg/m ² , 每 12 h 一次	第 3~16 天

1.2.2 支持治疗 每日监测所有患者体温变化,治疗期间给予生理盐水、碳酸氢钠溶液交替漱口,温水坐浴,加强口腔及肛周护理。隔日查 1 次血常规、电解质,每周查 1 次肝功能、肾功能、血糖。粒细胞缺乏伴发热时,抽取血培养,完善感染指标检查,积极寻找感染灶。立即给予碳青霉烯类抗菌药物,若 48 h 体温不能控制,加用覆盖耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的抗革兰阳性球菌的药物,继续观察 48 h,若体温仍然不下降,则启动抗真菌治疗。如果患者有明确的皮肤软组织感染或不除外导管相关性感染,则在抗感染的起始阶段即同时给予碳青霉烯类抗菌药物与覆盖 MRSA 的抗革兰阳性球菌的药物,若 48 h 体温不能控制,加用抗真菌药物。血小板计数 < 20 × 10⁹/L 或有出血表现时给予重组人血小板生成素或白介素-11 及输注血小板、止血治疗。

1.3 疗效判定 所有患者于化疗后第 3~4 周行骨髓穿刺及骨髓活检检查,进行疗效评价,完全缓解(CR):原始细胞 < 5%,无伴 Auer 小体的原始细胞,无髓外白血病表现,脱离输血,中性粒细胞绝对数 > 1 × 10⁹/L,血小板计数 > 100 × 10⁹/L。治疗前有细胞遗传学异常的患者缓解后细胞遗传学恢复正常。治疗前有分子学异常的患者缓解后分子学检查为阴性。部分缓解(PR):骨髓原始细胞比例 5%~20%(同时应较治疗前下降 50%以上),若仍可见 Auer 小体,即使原始细胞 < 5%,也定义为 PR。脱离输血,中性粒细胞绝对数 > 1 × 10⁹/L,血小板计数 > 100 × 10⁹/L。未缓解(NR):未达 CR 及 PR 标准者。ORR = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数 × 100%。不良反应按照常见不良反应事件评价标准(CTCAE)4.03 版评价。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ² 检验。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果评价 40 例患者中 CR 为 22 例(55.0%),PR 为 10 例(25.0%),ORR 为 80.0%。20 例初诊 AML 患者中 CR 为 16 例(80.0%),PR 为 2 例(10.0%),ORR 为 90.0%,其中 1 个疗程后达 CR 者占 50.0%。6 例 MDS 相关 AML 患者 4 例为 CR,2 例为 PR。4 例 AML/ETO 融合基因阳性者均为 1 个疗程即达 CR。2 例 FLT3-ITD 基因突变者均达 CR,且均为 1 个疗程即达 CR,1 年 OS 率为 70.0%。20 例复发难治 AML 患者中 CR 为 6 例(30.0%),PR 共 8 例(40.0%),ORR 达 70.0%。2 例 MDS 相关 AML 患者对治疗无反应,ORR 为 0.0%。4 例 AML/ETO 融合基因阳性者均达 PR。6 例 FLT3-ITD 基因突变者中 2 例为 CR,2 例为 PR,2 例为 NR。1 年 OS 率为 30.0%。初诊患者与复发难治患者的 CR、PR 所占比例比较,差异有统计学意义(P < 0.05)。

2.2 不良反应 40 例 AML 患者中 30 例(75.0%)发生了 III、IV 级血液学毒性,粒细胞缺乏持续时间为 3~78 d,中位时间为 16 d;血小板计数 ≤ 20 × 10⁹/L 的持续时间为 1~230 d,中位时间为 9.5 d;28 例(70.0%)发生了粒细胞缺乏伴发热,感染部位主要为软组织、肺、消化道、血液。所有患者均无明显肝、肾功能损伤,均无心脏毒性事件发生。

20 例初诊 AML 患者中 14 例患者(70.0%)出现了 III、IV 级血液学毒性,粒细胞缺乏时间为 3~78 d,中位时间为 16 d;血小板计数 ≤ 20 × 10⁹/L 的持续时间为 7~31 d,中位时间为 7 d;12 例患者(60.0%)发生了粒细胞缺乏伴发热,感染部位主要为软组织和肺。

20 例复发难治 AML 患者中 16 例患者(80.0%)出现了 III、IV 级血液学毒性,粒细胞缺乏时间为 3~

47 d, 中位持续时间为 16.5 d; 血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 的持续时间为 1~230 d, 中位时间为 12 d; 14 例患者(70.0%)发生了粒细胞缺乏伴发热, 感染部位主要为软组织、肺、消化道、血液。

3 讨论

蒽环类药物联合阿糖胞苷的“3+7”方案一直是治疗 AML 诱导缓解阶段首选的标准方案, 但仍然有很多患者不能耐受此方案或者对此方案的治疗反应不理想。随着对表观遗传学的深入研究, 人们发现 AML 发病机制中有 DNA 甲基化的参与。DNA 甲基转移酶抑制剂能够使 DNA 去甲基化, 诱导细胞分化及凋亡, 增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[11-12]。近年来, DNA 甲基转移酶抑制剂被广泛应用于治疗多种血液系统恶性肿瘤, 尤其在老年 AML 及 MDS 的治疗中取得了较好的疗效。LI 等^[13]应用地西他滨联合 CAG 方案(阿克拉霉素+阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子)治疗初诊老年 AML, 发现 1 个疗程总反应率为 82.4%, CR 率为 64.7%。鉴于高三尖杉酯碱与阿糖胞苷联合可能加强阿糖胞苷的凋亡诱导作用, 且高三尖杉酯碱与其他蒽环类药物无交叉耐药, 加之其心脏毒性小, 因此本研究采用地西他滨序贯 HAG 方案治疗初诊 AML, CR 率为 80.0%, PR 率为 10.0%, ORR 高达 90.0%, 1 年 OS 率为 70.0%。其中 1 个疗程达 CR 者占 50.0%。本研究中初诊 AML/ETO 融合基因阳性的 AML 患者的 CR 率及 ORR 率均为 100.0%。6 例初诊的 MDS 相关 AML 患者对治疗均有反应, ORR 为 100.0%, 其中 4 例为 CR, 2 例为 PR。提示含地西他滨的方案对初诊的 AML/ETO 融合基因阳性或 MDS 相关 AML 均有较好的疗效, 去甲基化药物具有逆转耐药的作用^[14]。ORONSKY 等^[15]采用地西他滨联合阿克拉霉素与阿糖胞苷组成的方案治疗复发难治 AML 患者, CR 率为 64.7%, ORR 高达 100.0%。YE 等^[16]采用地西他滨 24 h 后序贯小剂量的伊达比星及阿糖胞苷治疗高危髓系肿瘤的 CR 率为 66.67%。郝杰等^[17]采用果地西他滨联合 DAG 方案(柔红霉素+阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子)治疗复发难治 AML 的 CR 率为 26.3%, PR 率为 21.1%, ORR 为 47.4%。本研究采用地西他滨 48 h 后序贯 HAG 方案治疗了 20 例复发难治 AML 患者, CR 率为 30.0%, PR 率为 40.0%, ORR 为 70.0%, 1 年 OS 率为 30.0%。6 例发生 FLT3-ITD 基因突变的复发难治 AML 患者中, CR 率为 33.3%, PR 率为 33.3%, ORR 为 66.6%。2 例复发难治的 MDS 相关 AML 患者对治疗均无反应, ORR 为 0.0%。

患者对含地西他滨的方案耐受性良好。本研究中的不良反应主要为血液学毒性。40 例患者中 30 例(75.0%)发生例 III、IV 级血液学毒性; 所有患者均无明显肝、肾功能损伤, 均无心脏毒性事件发生。

综上所述, 采用地西他滨 48 h 后序贯 HAG 方案治疗 AML 的治疗策略, 取得了较好的临床疗效, 且安全性高。本研究中心脏毒性及肝、肾脏毒性事件发生, 老年患者耐受性良好。然而鉴于研究入选样本量少, 随访时间短及单一中心研究等因素制约, 本研究所得结论还有待进一步临床试验确证, 以期为患者提供更安全、有效的治疗策略。

参考文献

- [1] JONES P A. Functions of DNA methylation; islands, start sites, gene bodies and beyond[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(7):484-492.
- [2] KIM T K, GORE S D, ZEIDAN A M. Epigenetic Therapy in Acute Myeloid Leukemia; Current and Future Directions[J]. *Semin Hematol*, 2015, 52(3):172-183.
- [3] YUN S, VINCELETTE N D, ABRAHAM I, et al. Targeting epigenetic pathways in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review of hypomethylating agents trials[J]. *Clin Epigenetics*, 2016, 14(8):68.
- [4] BEWERSDORF J P, SHALLIS R, STAHL M, et al. Epigenetic therapy combinations in acute myeloid leukemia; what are the options? [J]. *Ther Adv Hematol*, 2019, 10:1-19.
- [5] STAHL M, DEVEAUX M, MONTESINOS P, et al. Hypomethylating agents in relapsed and refractory AML: outcomes and their predictors in a large international patient cohort[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(8):923-932.
- [6] ZEIDAN A M, STAHL M, DEVEAUX M, et al. Counseling patients with higher-risk MDS regarding survival with azacitidine therapy; are we using realistic estimates? [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(6):55.
- [7] KHAN N, HANTEL A, KNOEBEL R W, et al. Efficacy of single-agent decitabine in relapsed and refractory acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(9):1-7.
- [8] FILI C, CANDONI A, ZANNIER M E, et al. Efficacy and toxicity of decitabine in patients with acute myeloid leukemia (AML): a multicenter real-world experience[J]. *Leuk Res*, 2019, 76:33-38.
- [9] LIU L, CHEN L, WU X, et al. Low-dose DNA-demethylating agent enhances the chemosensitivity of cancer cells by targeting cancer stem cells via the upregulation of microRNA-497[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(7):1431-1439.
- [10] 谢月, 李硕如, 赵慧慧, 等. 地西他滨联合阿糖胞苷对 HL60 细胞的增殖抑制作用研究[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(5):364-367.
- [11] ROWE J M. The increasing genomic complexity of acute myeloid leukemia[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2014, 27(3/4):209-213.
- [12] SHIN D Y, PARK Y S, YANG K, et al. Decitabine, a DNA methyltransferase inhibitor, induces apoptosis in human leukemia cells through intracellular reactive oxygen species generation[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(3):910-918.

同时对检材中的色素有具有很强的吸附性,因此经其提取的洗脱液杂质少,与文献[6-7]报道相符。

解剖吗啡中毒家兔尸体,可见腰大肌出血,分析原因可能为家兔吗啡中毒后,肌肉持续强烈收缩,导致血管撕裂,从而表现为腰大肌出血。

本研究模拟吸毒人员常用的静脉注射方式,将吗啡静脉注射到家兔体内,吗啡在血液中的水平达到最高,此后随着血液循环分布到靶器官、排泄器官等全身各个组织脏器,其在家兔体内的毒代动力学模型呈二室模型一级吸收^[8]。查阅相关文献资料可知,吗啡在体内的半衰期为 3 h^[8],因此在设计取血时间点时,以 3 h 为基准点,每隔 1 h 取血 1 次,次数不宜频繁,间隔不宜太短,原因在于次数过于频繁,间隔过于太短,家兔机体的应激反应不能充分发挥作用,会使家兔存活时间太短,导致取血时间点太少,从而不能检测到吗啡完全排泄的时间。

本研究结果显示,实验组与对照组在 1、2、6、7 h 时间点吗啡水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),因为在中毒后 1~2 h 时,氢氯噻嗪经灌胃后处于吸收期,对家兔体内吗啡的排泄尚不能起到促进作用;在 6、7 h 时,氢氯噻嗪在家兔体内已近完全排泄,对吗啡的排泄已无促进作用。而实验组与对照组在 3、4、5、8 h 时间点吗啡水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),原因为利尿剂氢氯噻嗪在家兔体内起效,对吗啡的排泄具有促进作用;实验组在 8 h 时未测得体内吗啡,而对照组在 8 h 仍可测得体内吗啡,原因为利尿剂氢氯噻嗪缩短了吗啡在家兔的体内代谢时间^[9]。

公安机关在检测疑似吗啡吸食者时,常常只需定性检测,无需定量分析,依据上述吗啡在家兔体内的代谢实验结果可知,8 h 之前,无论是否摄入利尿剂氢氯噻嗪,对吗啡的定性检测无任何影响;8 h 之后,实验组家兔由于利尿剂氢氯噻嗪的作用,体内吗啡检测呈阴性,而对照组家兔体内吗啡检测仍呈阳性。由此可知:(1)毒品检验人员应及时检测疑似吗啡吸食者

体内的吗啡;(2)对于疑似吗啡吸食者,检测结果呈阴性时,毒品检验人员应了解吗啡摄入与检测之间的时间间隔,同时侦查人员需调查该疑似吸食者是否摄入氢氯噻嗪类利尿剂,企图加速吗啡的排泄,掩盖吸毒事实,逃避法律制裁;(3)对疑似吗啡吸食者体内检测阴性结果进行判读时,毒品检测人员应客观、科学地综合分析^[10]。

综上所述,毒品检测人员在检测疑似吸毒者利用氢氯噻嗪加速吗啡、排泄逃避法律制裁的案件时,如需采血进行定性检测吗啡,应在 8 h 内尽快采集。

参考文献

- [1] 黄光照. 法医毒理学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2004:238-239.
- [2] 张新威. 中国刑事科学技术大全毒品和毒物检验分册[M]. 北京:中国人民公安大学出版社, 2001:421-428.
- [3] 吕海茹. 尿中吗啡常见的检测方法[J]. 刑事技术, 2008, 33(2):29-30.
- [4] 张加玲,王玉瑾,刘燕娥,等. 吗啡在急性中毒家兔体内的分布[J]. 中国药物依赖性杂志, 2001, 10(2):104-106.
- [5] 王惠玲,唐承汉. 吗啡的体内代谢及分布[J]. 西安医科大学学报, 2001, 21(1):95-96.
- [6] 吴玉红,魏春生,王丹,等. 肝中巴比妥类药物硅藻土固相提取法[J]. 辽宁大学学报(自然科学版), 2008, 35(2):67-71.
- [7] 吴玉红,谭家镒,王丹,等. 血尿肝中巴比妥类药物硅藻土提取紫外差示导数光谱测定[J]. 中国法医学杂志, 2005, 20(4):161-163.
- [8] 负克明. 法医毒物动力学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:440-441.
- [9] 向平. 法医毒物学新技术专题[J]. 法医学杂志, 2018, 34(6):577-584.
- [10] 负克明. 法医毒物动力学[J]. 中国法医学杂志, 2008, 23(6):361-369.

(收稿日期:2019-01-28 修回日期:2019-05-06)

(上接第 2595 页)

- [13] LI J, CHEN Y, ZHU Y, et al. Efficacy and safety of decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in newly diagnosed elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8):6448-6458.
- [14] LI L, ZHANG X, YU H, et al. Low-dose hypomethylating agent decitabine in combination with aclarubicin and cytarabine achieves a better outcome than standard FLAG chemotherapy in refractory/relapsed acute myeloid leukemia patients with poor-risk cytogenetics and mutations[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:6863-6870.
- [15] ORONSKY B, ORONSKY N, KNOX S, et al. Episeniti-

zation; therapeutic tumor resensitization by epigenetic agents: a review and reassessment[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2014, 14(8):1121-1127.

- [16] YE X N, ZHOU X P, WEI J Y, et al. Epigenetic priming with decitabine followed by low-dose idarubicin/cytarabine has an increased anti-leukemic effect compared to traditional chemotherapy in high-risk myeloid neoplasms[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(6):1311-1318.
- [17] 郝杰,王黎,王艳煜,等. 地西他滨联合 DAG 方案等三种方案治疗复发、难治急性髓系白血病疗效的比较分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(6):481-485.

(收稿日期:2019-01-22 修回日期:2019-04-02)