

【临床研究】

阿糖胞苷联合粒细胞集落刺激因子治疗低增生性白血病疗效观察

中图分类号: R557 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2016)01-0041-04

Curative effect of cytarabine combined with granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of hypo-cellular leukemia

(1. Department of Hematopathy, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 2. Department of Neurosurgery, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 3. Department of Hematopathy, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical effect of cytarabine combined with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in the treatment of hypo-cellular leukemia. **Methods** Fifty-six patients who were diagnosed as hypo-cellular leukemia were randomly divided into control group and observation group, twenty-eight cases in each group. The patients in the control group received DA therapeutic regime which was composed with daunorubicin and cytarabine, while the patients in the observation group received AG improved regime which was made by low dose of cytarabine combined and G-CSF at the same time. The complete remission rate, total effective rate, adverse reaction and the average cost in the hospital were evaluated after two course of treatment respectively. **Results** All patients survived after two course of treatment and there was no death event related to treatment or midway stop or quit. The complete remission rate after one course of treatment and total effective rate after two course of treatment of the observation group were 32.1% and 78.6% respectively, which were significantly higher than those of the control group (21.4% and 41.4%) ($P < 0.05$). The incidence of neutropenia of the control group was 85.7%, and the median duration time of aleucocytosis was 12 days. The rate of aleukia was 64.2% and the median duration time of aleukia was 11 days. During of the period of chemical treatment, the rate of infection of the control group was 82.1%. These above-mentioned parameters of the observation group, however, were 46.4%, 9 days, 39.2%, 7 days and 57.1% respectively. The incidence of neutropenia, the median duration time of aleucocytosis, the rate of aleukia, the median duration time of aleukia, the rate of infection, incidence of gastrointestinal reaction and the average cost in the hospital in the observation group were

DOI:10.7683/xxvxyxb.2016.01.012

收稿日期:2015-03-30

作者简介:秦卫玲(1980-),女,河南卫辉人,硕士,主治医师,研究方向:白血病的免疫治疗及研究。

通信作者:贺立山(1956-),男,河南卫辉人,硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:血液肿瘤治疗;E-mail: dor-helishan@xxmu.edu.cn.

significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** AG improved regime can remit hypo-cellular leukemia effectively, and has the advantage of few adverse effects and good clinical efficiency. But the prostedctive efficacy needs further study.

Key words: hypo-cellular leukemia; cytarabine; granulocyte colony-stimulating factor; adverse effect

低增生性白血病(hypo-cellular leukemia, HLA)是以骨髓有核细胞增生低下为主要特征的一类急性白血病,多见于老年人或继发于骨髓增生抑制的其他血液疾病,该类患者化学治疗耐受性差,预后不良^[1]。自1995年首次报道联合应用阿克拉霉素(aclarubicin, A)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside, Ara-C)和粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF),即CAG预激方案治疗白血病后,越来越多的改良预激方案开始广泛用于不同类型白血病的临床治疗,其中柔红霉素(daunorubicin, DNR)联合Ara-C组成的DA方案在HLA治疗中取得了良好效果^[2]。本研究旨在评价小剂量Ara-C联合G-CSF组成的改良AG预激方案对HLA的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2009年1月至2011年12月新乡医学院第一附属医院和第三附属医院血液内科收治的56例HLA患者为研究对象,所有患者治疗前外周血白细胞计数 $\leq 10 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,无心、肺、肾等基础疾病,无明显局部感染症状,入组前均未接受任何预激方案的系统治疗。56例患者随机分为对照组和观察组,每组28例。对照组:男12例,女16例,年龄32~73岁,中位年龄43岁;法美英白血病协作组(French-American-British leukemia cooperative group, FAB)诊断标准分型:M0型6例,M1型5例,M2型4例,M4型1例,M5型7例,M6型5例;观察组:男14例,女14例,年龄29~76岁,中位年龄45岁;FAB分型:M0型4例,M1型6例,M2型5例,M4型3例,M5型6例,M6型4例。2组患者的性别、年龄及FAB分型比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经过本院医学伦理委员会批准并与患者签订知情同意书。

1.2 治疗方法 (1)对照组患者采用DA方案治疗:注射用DNR(山东新时代药业有限公司,国药准字H20083726)40~60 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉滴注,每日1次,第1~3天;注射用Ara-C(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20054695)100~200 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉滴注,每日1次,第1~7天,体质较差的患者可适当减少药物剂量,7d为1个疗程。(2)观察组患者采用改良AG预激方案进行治疗:G-CSF(北京双

鹭药业股份有限公司,国药准字S20063116)150 μg ,皮下注射,每日2次,第1~15天,在第1次注射Ara-C前12h开始使用,最后1次注射Ara-C之前12h停用;从第2天开始给予Ara-C 25 mg ,皮下注射,每日2次,第2~15天,15d为1个疗程;治疗过程中每3d检测血常规1次,当白细胞计数 $> 10.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 时停止使用G-CSF,但不停止应用Ara-C,白细胞计数 $< 4.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 后重新使用G-CSF。对应方案治疗第1个疗程无效(no remission, NR)或部分缓解(partial remission, PR)患者继续接受第2个疗程治疗,连续2个疗程不能缓解者更换其他治疗措施。(3)对症支持治疗。所有患者住普通病房,每日紫外线常规消毒病房2次,给予患者充分水化、碱化尿液及保肝等辅助治疗,5 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 碳酸氢钠漱口,便后及睡前1:2 000的洗必泰坐浴;治疗期间血红蛋白 $< 50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 或血小板 $< 20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 时输注红细胞或新鲜血小板;发生感染时依据药物敏感性试验结果选择抗生素治疗。

1.3 观察指标及疗效评价

1.3.1 疗效评价 患者严格治疗2个疗程后,依据《血液病诊断及疗效标准》^[3]判定疗效为完全缓解(complete remission, CR)、PR和NR,其中CR+PR为有效。

1.3.2 不良反应 通过对比粒细胞缺乏($< 0.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)和血小板缺乏($< 20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)的发生率及持续时间、感染发生率和出血情况评价不同化学治疗方案的血液系统不良反应。以消化系统反应、肝肾毒性、心脏毒性及其他反应(肌肉酸痛、胸腹水、局部感觉过敏、发热及皮肤药疹)评价非血液系统不良反应。

1.3.3 住院费用 住院期间患者接受的所有治疗措施均严格按照血液疾病相关标准进行,不同方案诱导治疗所产生的全部医疗费用均为原始费用。

1.4 统计学处理 应用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;分类资料采用中位数或百分位数(四分位数)描述,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 2组患者均完成了相

应方案的诱导治疗,无治疗相关死亡事件及中途停止、退出者。观察组患者第1个疗程CR 9例(32.1%),第2个疗程CR 8例(42.1%),PR 5例(26.3%),NR 6例(31.6%),总有效率为78.6%(22/28)。对照组28例患者中,第1个疗程CR 6例(21.4%),第2个疗程CR 3例(13.6%),PR 4例(18.8%),NR 15例(68.2%),总有效率为46.4%(11/28)。观察组患者第1个疗程CR率及总有效率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 2组患者血液系统不良反应比较 2组患者均出现不同程度的血液系统不良反应,以白细胞计数减少、粒细胞缺乏、血小板减少和感染为主。对照组患者中性粒细胞缺乏发生率为85.7%(24/28),白细胞最低值为 $(0.1\sim1.3)\times10^9\text{ L}^{-1}$,中位值为 $0.5\times10^9\text{ L}^{-1}$,白细胞减少持续时间为7~15 d,中位时间为12 d;血小板缺乏发生率为64.2%(18/28),其持续时间为6~13 d,中位时间为11 d;诱导化学治疗期间对照组患者感染发生率为82.1%(23/28),其中肺部感染3例,口腔感染10例,咽腔感染9例,足部感染1例。观察组患者中性粒细胞缺乏发生率为46.4%(13/28),患者白细胞最低值为 $(0.2\sim1.6)\times10^9\text{ L}^{-1}$,中位值为 $0.8\times10^9\text{ L}^{-1}$,白细胞减少持续时间为4~15 d,中位时间为9 d;血小板缺乏发生率为39.2%(11/28),其持续时间为5~11 d,中位时间为7 d;诱导化学治疗期间观察组患者感染发生率为57.1%(16/28),其中肺部感染1例,口腔感染7例,咽腔感染6例,足部感染2例。观察组患者中性粒细胞缺乏发生率、白细胞减少持续时间及最低值、血小板缺乏发生率及持续中位时间和感染发生率均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 2组患者非血液系统不良反应比较 2组患者的非血液系统不良反应临床表现主要以食欲下降、恶心、呕吐等消化系统不良反应为主。对照组患者消化系统不良反应发生率为89.2%(25/28),观察组患者消化系统不良反应发生率为67.8%(19/28),观察组患者消化系统不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2组患者均未见严重的心脏、肝脏和肾脏等重要脏器损害。

2.4 2组患者平均住院费用比较 对照组患者平均治疗费用为 (2.3 ± 0.9) 万元,观察组患者平均治疗费用为 (1.7 ± 0.7) 万元,观察组患者平均治疗费用显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

迄今为止,HLA的治疗依然处于探索阶段,同

型干细胞移植可能是目前治疗该病的最有效方法,但该措施只能在患者CR的前提下实施。导致HLA患者CR率低下的原因除了化学治疗诱发的强烈骨髓抑制外,患者年龄偏大、核型不良以及机体功能差也为重要因素^[4]。因此,选择合理有效的化学治疗方案已经成为HLA治疗研究领域亟待解决的问题之一。

研究证实,以G-CSF为基础的预激方案治疗效果与其生物学作用密切相关,白血病细胞表面均有不同程度表达的G-CSF受体,当其与G-CSF结合后可以有效促使细胞由静止期(G_0 期)进入增殖期(S期),进而提高细胞周期特异性抗肿瘤药物的临床疗效^[5-6]。Ara-C是胞嘧啶的糖苷类化合物,是目前国内外临床抗白血病治疗的一线药物,该药物对DNA聚合酶具有较强的竞争性抑制作用,对处于增殖期(S期)的肿瘤细胞最敏感,而对正常细胞及祖细胞的毒性相对较小。本研究中,对照组患者诱导化学治疗的总有效率与其他学者报道的经典化学治疗方案总有效率40%~65%基本相符^[7-8]。与此同时,本研究中观察组患者第1个疗程CR率和总有效率分别为32.1%和78.6%,明显高于对照组的21.4%和46.4%,符合国内外报道的以G-CSF为基础的现有预激方案的治疗效果^[9]。HASEGAWA等^[10]认为,以G-CSF为基础的预激方案有效减轻患者骨髓抑制等血液系统不良反应的原因可能与其促进骨髓增殖、增强白细胞吞噬功能相关,这些是DA和HA[高三尖杉酯碱(homoharringtonine, HHT)+Ara-C]等传统化学治疗方案所不具备的。本研究中观察组患者的血液系统不良反应类型与目前文献报道的CAG、HAG(HHT+Ara-C+G-CSF)等预激方案的血液系统不良反应结果相一致,但是发生率及严重程度普遍低于接受DA或HA方案的诱导化学治疗患者^[11-12]。

药物选择性低及患者自身体质差异性不同化学治疗方案非血液系统不良反应发生的重要原因^[13]。本研究中,2组患者的非血液系统不良反应主要表现为消化系统反应,但改良应用AG预激方案的观察组患者消化系统不良反应的发生率显著低于对照组。反复多疗程化学治疗是当前诱导白血病患者CR的主要手段,但由此导致的骨髓抑制、消化系统反应等并发症的预防、治疗也大大增加了患者的经济负担。许多患者由于经济原因不得不中断治疗,最终导致病情的反复和恶化。因此,患者诱导治疗期的住院费用可以作为不同方案治疗效果的评价指标之一,间接反映其优劣。本研究评价了患者同时期的住院费用,其中观察组患者的平均住院费用

明显低于对照组。

总之,以小剂量 Ara-C 和 G-CSF 组成的改良 AG 预激方案在治疗 HLA 时具有临床效果肯定、不良反应少和经济费用低等优点,但该方案的临床应用价值还有待于患者远期复发率、无病存活期和总体存活期等方面的进一步佐证。

参考文献:

- [1] MEYERS J, YU Y, KAYE J A, *et al.* Medicare fee-for-service enrollees with primary acute myeloid leukemia: an analysis of treatment patterns, survival, and healthcare resource utilization and costs[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2013, 11(3): 275-286.
- [2] YAMADA K, FURUSAWA S, SAITO K, *et al.* Concurrent use of granulocyte colony-stimulating factor with low-dose cytosine arabinoside and aclarubicin for previously treated acute myelogenous leukemia: a pilot study[J]. *Leukemia*, 1995, 9(1): 10-14.
- [3] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 116-121.
- [4] LIU L, QU Q, JIAO W, *et al.* Increasing aclarubicin dose in low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) is efficacious as salvage chemotherapy for relapsed/refractory mixed-phenotype acute leukemia[J]. *Leuk Res*, 2015, 39(8): 805-811.
- [5] 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.

- [6] SOUZA L R, SILVA E, CALLOWAY E, *et al.* Genistein protects hematopoietic stem cells against G-CSF-induced DNA damage[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2014, 7(5): 534-544.
- [7] 冯锐, 张海霞, 李红梅. IA、MA 和 DA 方案治疗急性髓系白血病临床疗效分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2010, 16(12): 972-975.
- [8] 李宝军. MA 与 DA 方案治疗成人急性髓系白血病的疗效对比[J]. *山东医药*, 2011, 51(49): 110-111.
- [9] SUZUSHIMA H, WADA N, YAMASAKI H, *et al.* Low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor for elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(5): 610-614.
- [10] HASEGAWA Y, BAI A, KOJIMA H, *et al.* Priming effects of macrophage colony-stimulating factor on monocytic leukemia cells in combination with chemotherapy: induction of programmed cell death *in vivo*[J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 36(5/6): 589-593.
- [11] WANG Y, LI W, CHEN S, *et al.* Salvage chemotherapy with low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor priming in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia with translocation (8:21)[J]. *Leuk Res*, 2011, 35(5): 604-607.
- [12] HE G S, ZHANG X, WU D P, *et al.* Outcomes of CAG regimen for refractory biphenotypic acute leukemia patients[J]. *Chin Med Sci J*, 2009, 24(3): 178-181.
- [13] STEIN U, JÜRCHOTT K, WALTHER W, *et al.* Hyperthermia-induced nuclear translocation of transcription factor YB-1 leads to enhanced expression of multidrug resistance-related ABC transporters[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(30): 28562-28569.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:杨 博)

《新乡医学院学报》2016 年征订启事

《新乡医学院学报》(Journal of Xinxiang Medical University)创刊于 1984 年,是新乡医学院主管主办、国内外公开发行的综合性医学学术期刊。国际标准连续出版物号:ISSN 1004-7239,国内统一连续出版物号:CN 41-1186/R。现为月刊,每月 5 日出版,大 16 开本,每期 80 页。本刊设有专家论坛、专题报告、国家自然科学基金专题评述、基础研究、临床研究、技术与方法、护理研究、综述、医学教育研究、名院·名科·名医等栏目。编辑部对来稿审理及时并严格执行“三审制”,对国家级、省部级科研基金项目资助的研究性论文优先发表。

本刊为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、中国精品科技期刊、河南省一级期刊,目前被《中国学术期刊(光盘版)全文检索数据库》、《万方数据-数字化期刊群》等重要数据库和美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、《中国医学文摘》、《中国药学文摘》等国内外权威性文摘期刊收录,标志着在本刊发表的论文将有机会被国内外著名检索系统收录,这对提高作者知名度及论文的影响力不无裨益。欢迎国内外医药工作者踊跃投稿。欢迎广大订户前往当地邮局订阅,邮发代号:36-145,每期定价 10.00 元,全年 120.00 元。编辑部地址:河南省新乡市金穗大道东段新乡医学院学报编辑部,邮政编码:453003。电话:0373-3029086,传真:0373-3831371,网址:www.xxyxyxb.com, E-mail:xxyxyxb@163.com。

本刊编辑部