本文引用:丁洁,程辉,高磊,等. 阿糖胞苷联合柔红霉素与伊达比星治疗成人急性髓系白血病疗效观察[J]. 新乡医学院学报,2021,38(2):146-151. DOI:10.7683/xxyxyxb.2021.02.010.

【临床研究】

阿糖胞苷联合柔红霉素与伊达比星治疗成人急性髓系白血病疗效观察

丁 洁,程 辉,高 磊,倪 雄,陈 洁,杨建民,章卫平,王健民,陈 莉
(中国人民解放军海军军医大学第一附属医院血液科,上海 200433)

摘要: **目的** 探讨阿糖胞苷联合柔红霉素与伊达比星治疗成人急性髓系白血病(AML)的临床效果。**方法** 选择 2007 年 1 月至 2019 年 11 月中国人民解放军海军军医大学第一附属医院收治的 200 例初治 AML 成人患者为研究对象,根据治疗方法将患者分为柔红霉素联合阿糖胞苷(简称 DA 方案)组(DA 组,$n=121$)和伊达比星联合阿糖胞苷(简称 IA 方案)组(IA 组,$n=79$)。DA 组患者给予柔红霉素 45 ~ 60 mg · m^{-2} · d^{-1}静脉滴注,第 1 ~ 3 天;阿糖胞苷 100 ~ 200 mg · m^{-2} · d^{-1}分 2 次静脉滴注 3 ~ 5 h,第 1 ~ 7 天。IA 组患者给予伊达比星 10 ~ 12 mg · m^{-2} · d^{-1}静脉滴注,第 1 ~ 3 天;阿糖胞苷 100 ~ 200 mg · m^{-2} · d^{-1}分 2 次静脉滴注 3 ~ 5 h,第 1 ~ 7 天。1 个诱导治疗疗程后获得部分缓解(PR)或原始细胞下降≥60% 的患者再重复原方案 1 个疗程,如果第 2 个诱导治疗疗程结束后仍未获得完全缓解(CR),换用其他化学治疗方案;获得 CR 的患者继续应用原方案再巩固治疗 1 个疗程。对 2 组患者临床疗效、生存状况及治疗期间的不良反应进行比较。**结果** 第 1 个诱导治疗疗程后,IA 组患者 CR 率显著高于 DA 组($P<0.05$);第 2 个诱导治疗疗程后,IA 组患者总缓 解率(ORR)显著高于 DA 组($P<0.05$);总疗程结束后,2 组患者临床疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$)。根据细胞遗传学危险度分层,2 组低危、中危、高危患者临床疗效比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。根据综合预后分层,IA 组预后良好患者的 CR 率、ORR 显著高于 DA 组($P<0.05$),但 2 组预后中等、预后不良患者的临床疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组≥60 岁患者的 CR 率、PR 率、未缓解(NR)率及 ORR 比较差异均无统计学意义($P>0.05$);IA 组 <60 岁患者的 CR 率显著高于 DA 组,PR 率显著低于 DA 组($P<0.05$);2 组 <60 岁患者的 NR 率、ORR 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。IA 组患者中枢神经浸润发生率低于 DA 组($P<0.05$),2 组患者骨髓抑制、肺部感染、上呼吸道感染、心脏毒性的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。IA 组患者的中位总体生存期(OS)、无疾病进展期(PFS)分别为 29.30、19.16 个月,DA 组患者的中位 OS、PFS 分别为 18.68、11.82 个月,IA 组患者的中位 OS、PFS 均显著长于 DA 组($P<0.05$)。第 1 个诱导治疗疗程获得 CR 的 IA 组患者的中位 OS、PFS 分别为 33.05、21.87 个月,DA 组患者的中位 OS、PFS 分别为 20.12、12.79 个月;IA 组第 1 个诱导治疗疗程获得 CR 的患者的中位 OS、PFS 均显著长于 DA 组($P<0.05$)。第 2 个诱导治疗疗程获得 CR 的 IA 组患者的中位 OS、PFS 分别为 27.97、17.27 个月,DA 组患者中位 OS、PFS 分别为 17.92、10.78 个月;第 2 个诱导治疗疗程后达到 CR 的 IA 组患者的中位 OS、PFS 均显著长于 DA 组($P<0.05$)。2 组第 2 个诱导治疗疗程后达到 CR 的患者的中位 OS、PFS 均短于第 1 个诱导治疗疗程获得 CR 的患者($P<0.05$)。**结论** 与 DA 方案相比,IA 方案治疗 AML 见效快,尤其对较年轻患者疗效更显著,且中枢神经毒性较小,安全性更好,可一定程度延长 AML 患者的生存期。

关键词: 急性髓细胞性白血病;柔红霉素;伊达比星;阿糖胞苷
中图分类号: R733.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2021)02-0146-06

Effect of cytarabine combined with daunorubicin and idarubicin in the treatment of adult acute myeloid leukemia

DING Jie, CHENG Hui, GAO Lei, NI Xiong, CHEN Jie, YANG Jianmin, ZHANG Weiping, WANG Jianmin, CHEN Li

(*Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of PLA Naval Medical University, Shanghai* 200433, *China*)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of cytarabine combined with daunorubicin or idarubicin in the treatment of adult acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 200 adult patients with newly diagnosed AML admitted to the First Affiliated Hospital of PLA Naval Medical University from January 2007 to November 2019 were selected as the research

DOI:10.7683/xxyxyxb.2021.02.010
收稿日期:2020 - 05 - 16
基金项目:上海市科学技术委员会科技攻关项目(编号:18411968100)。
作者简介:丁 洁(1984 -),女,江苏泰兴人,学士,副主任医师,研究方向:血液系统疾病。
通信作者:陈 莉(1971 -),女,上海人,博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:血液系统疾病;E-mail:yuhe0628@163.com。

subjects, and the patients were divided into daunorubicin combined with cytarabine group (DA group, $n=121$) and idarubicin combined with cytarabine group (IA group, $n=79$) according to the treatment methods. Patients in the DA group were given daunorubicin 45 – 60 mg · m^{-2} · d^{-1} intravenously in the 1^{st} – 3^{rd} day, and cytarabine 100 – 200 mg · m^{-2} · d^{-1} intravenously twice within 3 – 5 hours in the 1^{st} – 7^{th} days; Patients in the IA group were given idarubicin 10 – 12 mg · m^{-2} · d^{-1} intravenously in the 1^{st} – 3^{rd} day, cytarabine 100 – 200 mg · m^{-2} · d^{-1} intravenously twice within 3 – 5 hours in the 1^{st} – 7^{th} days. The patients with partial remission (PR) or more than 60% decrease of initial cells after one course of inductive treatment were repeated the original regimen for one course of treatment, if the patients did not achieved complete remission (CR) after the second course of inductive treatment, the other chemotherapy was used. The patients with CR were treated with the original regimen for another course. The clinical efficacy, survival status and adverse reactions during treatment of the patients between the two groups were compared. **Results** After the first course of induction treatment, the CR rate of patients in the IA group was significantly higher than that in the DA group ($P<0.05$). After the second course of induction treatment, the overall remission rate (ORR) of patients in the IA group was significantly higher than that in the DA group ($P<0.05$). After the total course of treatment, there was no significant difference in the clinical effect of patients between the two groups ($P>0.05$). According to the cytogenetic risk stratification, there was no significant difference in the clinical effect of patients with low risk, middle risk and high risk between the two groups ($P>0.05$). According to the comprehensive prognosis stratification, the CR rate and ORR of patients with good prognosis in the IA group were significantly higher than those in the DA group ($P<0.05$), but there was no significant difference in the clinical effect of patients with moderate and poor prognosis between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the CR rate, PR rate, non remission (NR) rate and ORR of patients aged 60 years or above between the two groups ($P>0.05$). The CR rate of patients under 60 years old in the IA group was significantly higher than that in the DA group, and the PR rate was significantly lower than that in the DA group ($P<0.05$). There was no significant difference in NR rate and ORR of patients under 60 years old between the two groups ($P>0.05$). The incidence of central nervous infiltration of patients in the IA group was significantly lower than that in the DA group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of bone marrow suppression, pulmonary infection, upper respiratory tract infection and cardiotoxicity between the two groups ($P>0.05$). The median overall survival (OS) and progression-free surviral (PFS) of patients in the IA group were 29.30 and 19.16 months, respectively. The median OS and PFS of patients in the DA group were 18.68 and 11.82 months, respectively. The median OS and PFS of patients in the IA group were significantly longer than those in the DA group ($P<0.05$). After the first course of induction treatment, the median OS and PFS of patients with CR in the IA group were 33.05 and 21.87 months, respectively; while the median OS and PFS of patients with CR in the DA group were 20.12 and 12.79 months, respectively. The median OS and PFS of patients with CR after the first course of induction treatment in the IA group were significantly longer than those in the DA group ($P<0.05$). After the second course of induction treatment, the median OS and PFS of patients with CR in the IA group were 27.97 and 17.27 months, respectively; while those in the DA group were 17.92 and 10.78 months, respectively. The median OS and PFS of patients with CR after the second course of induction treatment in the IA group were significantly longer than those in the DA group ($P<0.05$). The median OS and PFS of patients who achieved CR after the second course of induction treatment were shorter than those who achieved CR after the first course of induction treatment in the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with DA regimen, IA regimen has quick effect in the treatment of AML, especially for the younger patients. The IA scheme has less central neurotoxicity and better safety, which can prolong the survival of AML patients to a certain extent.

Key words: acute myeloid leukemia; daunorubicin; idarubicin; cytarabine

急性髓细胞性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)是一类髓系造血干细胞、祖细胞恶性克隆的血液系统疾病,临床预后很差[1]。随着对 AML 研究的深入,越来越多的治疗方案已经用于 AML 的治疗,其中,柔红霉素联合阿糖胞苷化学治疗方案(简称 DA 方案)是目前 AML 的标准一线治疗方案[2-3]。尽管 DA 方案具有很好的临床缓解率,但患者生存期短、易耐药等问题仍尚未解决[4]。伊达比星是近年来应用于临床的新型蒽环类药物,有研究显示,伊达比星联合阿糖胞苷化学治疗方案(简称 IA 方案)对 AML 也具有较好的治疗效果,但 DA 方案和 IA 方案的疗效差异尚未达成一致意见[5]。因此,本研究旨在探讨 DA 方案和 IA 方案治疗 AML 的临床效果,以期为临床选择 AML 治疗方法提供参考。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2007 年 1 月至 2019 年 11 月中国人民解放军海军军医大学第一附属医院血液科收治的初诊非 M3 型 AML 患者为研究对象。病例纳入标准:(1)符合 AML 诊断标准[6];(2)年龄≥18

岁;(3)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)体能状况评分[7]为 0 ~ 2 分;(4)肝、肾功能正常,心功能Ⅰ ~ Ⅱ级,可满足 DA 方案或 IA 方案治疗;(5)临床资料完整。病例排除标准:(1)M3 型 AML;(2)复发性 AML 者;(3)既往接受过 AML 治疗;(4)合并其他恶性肿瘤;(5)有其他重要器官严重疾病。本研究共纳入初治非 M3 型 AML 患者 200 例,根据治疗方案将患者分为 DA 组和 IA 组。DA 组 121 例,男 69 例,女 52 例;年龄 18 ~ 70(43.27 ± 14.62)岁;法国-美国-英国(French-American-British,FAB)急性白血病分型[8]:M1 型 9 例,M2 型 35 例,M4 型 49 例,M5 型 20 例,未分型 8 例;细胞遗传学风险评估[9]:低危 42 例,中危 50 例,高危 29 例;综合预后评估[9]:预后良好 70 例,预后中等 29 例,预后不良 22 例。IA 组 79 例,男 44 例,女 35 例;年龄 18 ~ 71(44.97 ± 15.24)岁;FAB 分型:M1 型 7 例,M2 型 18 例,M4 型 28 例,M5 型 19 例,未分型 7 例;细胞遗传学风险:低危 30 例,中危 31 例,高危 18 例;综合预后评估:预后良好 49 例,预后中等 20 例,预后不良 10 例。2 组患者的性别、年龄、FAB 分型、细胞遗传学风险评估、综合预后评估等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过医院医学伦理委员会批准,所有患者及其家属签订知情同意书。

1.2 治疗方法

1.2.1 诱导治疗 DA 组:柔红霉素(杭州海正辉瑞制药有限公司,国药准字 H33021981)45 ~ 60 mg · m^{-2} · d^{-1},静脉滴注,第 1 ~ 3 天;阿糖胞苷(杭州海正辉瑞制药有限公司,国药准字 H20160230)100 ~ 200 mg · m^{-2} · d^{-1},分 2 次持续静脉滴注 3 ~ 5 h,第 1 ~ 7 天。IA 组:伊达比星(Actavis Italy S. P. A,进口药品注册证号:H20181213)10 ~ 12 mg · m^{-2} · d^{-1},静脉滴注,第 1 ~ 3 天;阿糖胞苷 100 ~ 200 mg · m^{-2} · d^{-1},分 2 次持续静脉滴注 3 ~ 5 h,第 1 ~ 7 天。1 个疗程后获得部分缓解(partial remission,PR)或原始细胞下降≥ 60% 的患者再重复原方案 1 个疗程;如果第 2 个疗程结束后仍未获得完全缓解(complete remission,CR),则视为治疗无效,换用其他化学治疗方案。

1.2.2 CR 后治疗 患者获得 CR 后给予大剂量阿糖胞苷 2 ~ 3 g · m^{-2},静脉滴注,每日 2 次,连续治疗 6 d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 分别于第 1、2 个诱导治疗疗程后评估临床疗效,分为 CR、PR 和未缓解(non remission,NR)[6]。CR 率 + PR 率 = 总缓解率(overall remission rate,ORR)。

1.3.2 总体生存期(overall survival,OS)和无疾病进展期(progression-free survival,PFS) 统计 2 组患者的 OS 和 PFS。OS 是指从患者确诊至末次随访(2019 年 12 月 31 日)或任何原因引起死亡的时间;PFS 是指从患者确诊到患者首次出现复发(骨髓中白血病细胞超过 5% 或骨髓以外出现白血病病变)或任何原因引起死亡的时间。

1.3.3 不良反应 观察 2 组患者治疗期间骨髓抑制、肺部感染、上呼吸道感染、心脏毒性、中枢神经系统浸润等不良反应的发生情况[10]。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 26.0 软件进行数据统计与分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;根据患者 OS、PFS 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,OS、PFS 比较采用 Log-rank 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 结果见表 1 和表 2。第 1 个诱导治疗疗程后,IA 组患者 CR 率显著高于 DA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者 PR 率、NR 率及 ORR 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。第 2 个诱导治疗疗程后,IA 组患者 ORR 显著高于 DA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者 CR 率、PR 率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。总疗程结束后,2 组患者临床疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 2 组患者不同诱导治疗疗程的临床效果比较

Tab. 1 Comparison of the clinical effect of different courses of induction treatment between the two groups 例(%)

组别	第 1 个诱导治疗疗程					第 2 个诱导治疗疗程				
	n	CR	PR	NR	ORR	n	CR	PR	NR	ORR
IA 组	79	39(49.37)	13(16.46)	27(34.18)	52(65.82)	40	16(40.00)	7(17.50)	27(67.50)	30(75.00)
DA 组	121	42(34.71)	31(25.62)	48(39.67)	73(60.33)	79	27(34.17)	16(20.25)	36(45.57)	43(54.43)
χ^2		4.261	2.339	0.615	0.615		0.390	0.129	5.126	4.738
P		0.039	0.126	0.433	0.433		0.532	0.719	0.024	0.030

表 2　2 组患者总体治疗效果比较

Tab. 2　Comparison of the total treatment effect between the two groups　　例(%)

组别	n	CR	PR	NR	ORR
IA 组	79	55(69.62)	7(8.86)	17(21.52)	62(78.48)
DA 组	121	69(57.02)	16(13.22)	36(29.75)	85(70.25)
χ^2		3.218	0.894	1.663	1.663
P		0.073	0.344	0.197	0.197

2.2　2 组不同细胞遗传学危险度、综合预后患者疗效比较　结果见表 3 和表 4。根据细胞遗传学危险度分层,2 组低危、中危、高危患者临床疗效比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。根据综合预后分层,IA 组预后良好患者的 CR 率、ORR 显著高于 DA 组,差异有统计学意义($P<0.05$);但 2 组预后中等、预后不良患者的临床疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3　2 组不同细胞遗传学危险度患者疗效比较

Tab. 3　Comparison of the curative effect of patients with different cytogenetic risk between the two groups　　例(%)

组别	低危患者					中危患者					高危患者				
	n	CR	PR	NR	ORR	n	CR	PR	NR	ORR	n	CR	PR	NR	ORR
IA 组	30	24(80.00)	3(10.00)	3(10.00)	27(90.00)	31	22(70.97)	3(9.68)	6(19.35)	25(80.65)	18	9(50.00)	1(5.56)	8(44.44)	10(55.56)
DA 组	42	31(73.81)	7(16.67)	4(9.52)	38(90.48)	50	27(54.00)	8(16.00)	15(30.00)	35(70.00)	29	11(37.93)	1(3.45)	17(58.62)	12(41.38)
χ^2		0.372	0.650	0.005	0.005		2.305	0.652	1.129	1.129		0.662	0.121	0.896	0.896
P		0.542	0.420	0.946	0.946		0.129	0.419	0.288	0.288		0.416	0.728	0.344	0.344

表 4　2 组不同综合预后患者疗效比较

Tab. 4　Comparison of curative effect of patients with different comprehensive prognosis between the two groups　　例(%)

组别	预后良好					预后中等					预后不良				
	n	CR	PR	NR	ORR	n	CR	PR	NR	ORR	n	CR	PR	NR	ORR
IA 组	49	34(69.39)	5(10.20)	10(20.41)	39(79.59)	20	14(70.00)	2(10.00)	4(20.00)	16(80.00)	10	7(70.00)	0(0.00)	3(30.00)	7(70.00)
DA 组	70	32(45.71)	11(15.71)	27(38.57)	43(61.43)	29	21(72.41)	4(13.79)	4(13.79)	25(86.21)	22	16(72.73)	1(4.55)	5(22.73)	17(77.27)
χ^2		6.540	0.752	4.438	4.438		0.034	0.158	0.334	0.334		0.025	0.469	0.194	0.194
P		0.011	0.386	0.035	0.035		0.854	0.691	0.563	0.563		0.874	0.493	0.660	0.660

2.3　2 组不同年龄患者疗效比较　结果见表 5。2 组≥60 岁患者的 CR 率、PR 率、NR 率及 ORR 比较差异均无统计学意义($P>0.05$);IA 组 <60 岁患者的 CR 率显著高于 DA 组,PR 率显著低于 DA 组,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组 <60 岁患者的 NR 率、ORR 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 5　2 组不同年龄患者疗效比较

Tab. 5　Comparison of curative effect of patients with different ages between the two groups　　例(%)

组别	≥60 岁患者					<60 岁患者				
	n	CR	PR	NR	ORR	n	CR	PR	NR	ORR
IA 组	15	7(46.67)	4(26.67)	4(26.67)	11(73.33)	64	48(75.00)	3(4.69)	13(20.31)	51(79.69)
DA 组	12	8(66.67)	0(0.00)	4(33.33)	8(66.67)	109	61(55.96)	16(14.68)	32(29.36)	79(70.64)
χ^2		1.080	3.757	0.142	0.142		6.269	4.117	1.714	1.714
P		0.299	0.053	0.706	0.706		0.012	0.042	0.190	0.190

2.4　2 组患者不良反应比较　结果见表 6。IA 组患者中枢神经浸润发生率低于 DA 组,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组患者骨髓抑制、肺部感染、上呼吸道感染、心脏毒性的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 6　2 组患者不良反应比较

Tab. 6　Comparison of adverse reactions of patients between the two groups　　例(%)

组别	n	骨髓抑制	肺部感染	上呼吸道感染	心脏毒性	中枢神经系统浸润
IA 组	79	71(89.87)	61(77.22)	23(29.11)	30(37.97)	19(24.05)
DA 组	121	101(83.47)	82(67.77)	40(33.06)	57(47.11)	59(48.76)
χ^2		1.627	2.093	0.345	1.622	12.267
P		0.202	0.148	0.557	0.203	0.000

2.5　2 组患者生存情况比较　结果见图 1 和图 2。IA 组患者的中位 OS、PFS 分别为 29.30、19.16 个月,DA 组患者的中位 OS、PFS 分别为 18.68、11.82 个月,IA 组患者的中位 OS、PFS 均显著长于 DA 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。第 1 个诱导治疗疗程获得 CR 的 IA 组患者的中位 OS、PFS 分别为 33.05、21.87 个月,DA 组患者的中位 OS、PFS 分别为 20.12、12.79 个月;IA 组第 1 个诱导治疗疗程获

得 CR 的患者的中位 OS、PFS 均显著长于 DA 组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。第 2 个诱导治疗疗程获得 CR 的 IA 组患者的中位 OS、PFS 分别为 27.97、17.27 个月，DA 组患者中位 OS、PFS 分别为 17.92、10.78 个月；第 2 个诱导治疗疗程后达到 CR 的 IA 组患者的中位 OS、PFS 均显著长于 DA 组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。2 组第 2 个诱导治疗疗程后达到 CR 的患者的中位 OS、PFS 均短于第 1 个诱导治疗疗程获得 CR 的患者，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

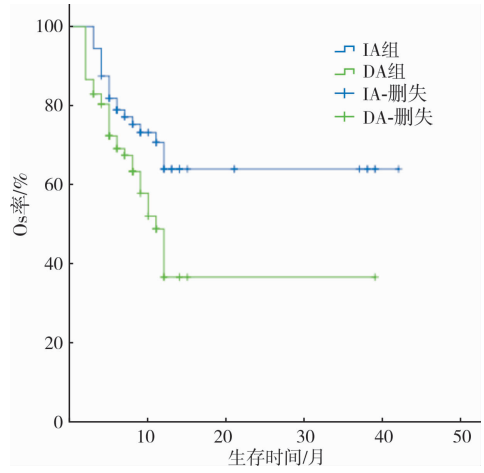


图 1 2 组患者 OS 曲线比较

Fig. 1 Comparison of OS curve of patients between the two groups

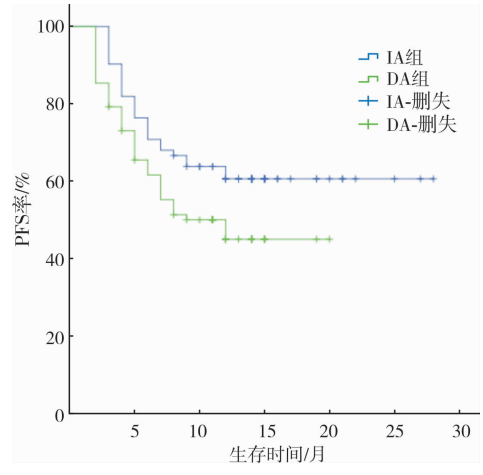


图 2 2 组患者 PFS 曲线比较

Fig. 2 Comparison of PFS curve of patients between the two groups

3 讨论

DA 方案是 20 世纪 70 年代以来治疗 AML 的经典方案，治疗效果明确，但也存在耐药性强、复发率高等问题，因此，探索治疗 AML 的新型药物一直是临床研究的重点。伊达比星作为柔红霉素衍生物，其与蒽环类药物联合应用无交叉耐药。目前，IA 方案已广泛应用于 AML 的临床治疗。但是受研究地区、人群等因素的影响，IA 和 DA 方案治疗 AML 的临床效果差异尚无统一认识。

本研究结果显示，第 1 个诱导治疗疗程后，IA 组患者 CR 率显著高于 DA 组；第 2 个诱导治疗疗程后，IA 组患者 ORR 显著高于 DA 组；总疗程结束后，2 组患者临床疗效比较差异无统计学意义；提示 IA 方案治疗 AML 起效快，第 1 个诱导治疗疗程即可获得较高的 CR 率，从而减少患者诱导治疗的疗程。

本研究按照细胞遗传学危险度、综合预后、年龄将患者分组观察疗效，结果显示，根据细胞遗传学危险度分层，2 组低危、中危、高危患者临床疗效比较差异均无统计学意义；根据综合预后分层，IA 组预后良好患者的 CR 率、ORR 显著高于 DA 组，但 2 组预后中等、预后不良患者的临床疗效比较差异无统计学意义；2 组≥60 岁患者的 CR 率、PR 率、NR 率及 ORR 比较差异均无统计学意义，IA 组 <60 岁患者的 CR 率显著高于 DA 组；提示 IA 方案对于预后评估良好及年龄 <60 岁的 AML 可获得更好的疗效，这与徐敏等[11]研究结果相似。预后评估良好的患者对化学治疗药物耐受力强，可坚持用药，且随这治疗时间延长，IA 方案的不良反应较少，故治疗效果更显著。老年患者免疫力生理性下降程度较重，对化学治疗耐受力较差，AML 病情缓解程度与免疫力恢复和药物不良反应密切相关，故 2 种治疗方案对年龄较大的 AML 患者的疗效无显著差异；较年轻患者对化学治疗药物耐受性强，且 IA 方案中的伊达比星不易产生交叉耐药，故较 DA 方案的治疗效果更好。

本研究结果显示，IA 组患者的中位 OS、PFS 均显著长于 DA 组，这与任羽等[12]研究结果类似。IA 组第 1 个诱导治疗疗程获得 CR 的患者的中位 OS、PFS 均显著长于 DA 组，第 2 个诱导治疗疗程后达到 CR 的 IA 组患者的中位 OS、PFS 均显著长于 DA 组，2 组第 2 个诱导治疗疗程后达到 CR 的患者的中位 OS、PFS 均短于第 1 个诱导治疗疗程获得 CR 的患者；这与 DOMBRET 等[13]和 PAPAEMMANUIL 等[14]研究结果相符。与柔红霉素相比，伊达比星心脏毒性小，脂溶性强，不良反应较小，药物效果更持久，且不易产生交叉耐药，长期应用效果更显著，可有效延长 AML 患者的 OS 和 PFS[15-16]。

本研究结果显示，IA 组患者中枢神经浸润发生率低于 DA 组，2 组患者骨髓抑制、肺部感染、上呼

吸道感染、心脏毒性的发生率比较差异无统计学意义;这与 LEE 等[17]报道相符。白血病细胞可浸润脑膜、脑实质,伊达比星脂溶性较强,对大脑内肿瘤细胞杀伤性强;且伊达比星对中枢神经毒性较小,长期应用可能对大脑中枢神经具有保护作用。

综上所述,与 DA 方案相比,IA 方案治疗 AML 见效较快,效果更好,可一定程度延长 AML 患者的 OS 和 PFS,且中枢神经毒性较小,安全性更好。但本研究为回顾性研究,且所选病例均为同一医院患者,存在一定的信息偏倚和选择偏倚;因此,有待进一步进行前瞻性、多中心、大样本的研究来验证,以获得更准确的研究结果。

参考文献:

[1] DÖHNER H,WEISDORF D J,BLOOMFIELD C D. Acute myeloid leukemia[J]. *New Engl J Med*,2015,373(12): 1136-1152.

[2] LANCET J E,UY G L,CORTES J E,*et al*. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*,2018,36(26): 2684-2692.

[3] KRAUSS A C,GAO X,LI L,*et al*. FDA approval summary: (daunorubicin and cytarabine) liposome for injection for the treatment of adults with high-risk acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*,2019,25(9): 2685-2690.

[4] ZEIDNER J F,FOSTER M C,BLACKFORD A L,*et al*. Randomized multicenter phase II study of flavopiridol (alvocidib), cytarabine,and mitoxantrone (FLAM) versus cytarabine/daunorubicin (7 + 3) in newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*,2015,100(9): 1172-1179.

[5] JABBOUR E,SHORT N J,RAVANDI F,*et al*. A randomized phase 2 study of idarubicin and cytarabine with clofarabine or fludarabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Cancer*,2017,123(22): 4430-4439.

[6] 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,2007:131-132.

[7] BENNETT J M,CATOVSKY D,DANIEL M T,*et al*. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group[J]. *Ann Intern Med*,1985,103(4):620-625.

[8] BROTHMAN A R,PERSONS D L,SHAFFER L G. Nomenclature evolution: changes in the ISCN from the 2005 to the 2009 edition[J]. *Cytogenet Genome Res*,2009,127(1):1-4.

[9] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志,2017,18(3):177-182.

[10] 张晓波,宋艳萍,谢佳,等. 成人急性髓系白血病患者化疗后院内感染的危险因素[J]. 海南医学,2019,30(15):1914-1917.

[11] 徐敏,吴晓. 老年急性髓系白血病诱导治疗疗效与预后分析[J]. 中国临床研究,2019,32(3):367-370.

[12] 任羽,贺爱军,葛繁梅. 不同治疗方案在 AML 患者中的疗效比较[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2017,14(1):95-98.

[13] DOMBRET H,GARDIN C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia[J]. *Blood*,2016,127(1): 53-61.

[14] PAPAEMMANUIL E,GERSTUNG M,BULLINGER L,*et al*. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia[J]. *New Engl J Med*,2016,374(23): 2209-2221.

[15] 孙乃同,邵钰,周茉,等. 去甲氧柔红霉素为主的预激方案诱导治疗老年初发急性髓系白血病患者的临床研究[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(17):150-151.

[16] 张仪,姚徐明,朱双丽,等. 不同剂量去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷诱导治疗年轻初发急性髓系白血病的疗效和安全性分析[J]. 中华血液学杂志,2016,37(7):682-687.

[17] LEE J H,KIM H,JOO Y D,*et al*. Prospective randomized comparison of idarubicin and high-dose daunorubicin in induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*,2017,35(24): 2754-2763.

(本文编辑:徐自超)

(上接第 145 页)

[11] 何倚力,吴爱武. 广州市番禺区基层医院产 ESBLs 大肠埃希菌耐药性以及常见基因型检测[J]. 热带医学杂志,2017,17(9):1192-1194,1209.

[12] ÇALIŞKAN A,ÇOPUR ÇICEK A,AYDOGAN EJDER A,*et al*. The antibiotic sensitivity of stenotrophomonas maltophilia in a 5-year period and investigation of clonal outbreak with PFGE[J]. *J Infect Dev Ctries*,2019,13(7):634-639.

[13] 胡旻昊,黄吉. 泌尿外科患者尿路感染产 ESBLs 大肠埃希菌的危险因素及其耐药性分析[J]. 药学与临床研究,2020,28(3):193-197.

[14] 何建春,董剑,杨雷,等. 血流感染中产 CTX-M 型 ESBLs 大肠埃希菌的分子流行病学和危险因素研究[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(12):58-62.

[15] DA SILVA A E B,MARTINS A F,NODARI C S,*et al*. Carbapenem heteroresistance among isolates of the Enterobacter cloacae complex:is it a real concern? [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2018,37(1):185-186.

[16] 代佳伶,贾晓炯,何建春,等. 肺炎克雷伯菌对头孢吡肟和厄他培南异质性耐药的临床特征与危险因素分析[J]. 第三军医大学学报,2019,41(3):236-242.

[17] WANG X,KANG Y,LUO C,*et al*. Heteroresistance at the single-cell level:adapting to antibiotic stress through a population-based strategy and growth-controlled interphenotypic coordination[J]. *mBio*,2014,5(1):e00942-00913.

(本文编辑:周二强)