

小剂量地西他滨对低中危骨髓增生异常综合征患者的疗效及死亡率影响

马境志 李庆华* 聂丽容 何红华

广东医科大学附属血液内科,广东湛江 524000

摘要 目的:分析地西他滨对低中危骨髓增生异常综合征(MDS)患者的疗效及其生存预后因素。方法:回顾性分析64例MDS患者临床资料,将其按照治疗方式分为观察组(22例)和对照组(42例)。对照组采用支持治疗,即选用成分血输注,免疫抑制剂(环孢素)、去铁剂等治疗;观察组在支持治疗的基础上增用地西他滨,每天15mg/m²,连续5d,以4周为1个疗程。2组连续治疗24周。分析2组临床疗效,通过单因素及多因素Logistic回归法对低中危MDS患者生存预后的影响因素进行分析。结果:观察组总有效率明显高于对照组(63.64% vs 28.57%, $P < 0.05$)。随访6个月后,观察组存活21例,死亡1例,对照组存活35例,死亡7例。观察组总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)明显高于对照组(P 均 < 0.05)。经单因素分析:年龄、国际预后积分系统(IPSS)分级与低中危MDS患者预后密切相关(P 均 < 0.05)。经多因素Logistic回归分析发现:年龄 ≥ 60 岁、IPSS分级为中危、未采用地西他滨治疗是低中危MDS患者死亡的危险因素(OR 均 > 1 , P 均 < 0.05)。结论:地西他滨对低中危MDS患者的疗效显著,可明显降低死亡率。

关键词 骨髓增生异常综合征; 地西他滨; 疗效; 生存预后; 影响因素

中图分类号 R733.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230312

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)基因组高度甲基化是患者预后不良的重要因素^[1]。地西他滨是一种去甲基化药物,具有较强的抗肿瘤活性^[2],其效果已得到证实^[3]。国内外白血病诊治指南以每天20mg/m²连续5d为MDS的主要方案,有学者发现小剂量地西他滨应用于较低危MDS患者的效果更佳,且有效减少毒副反应,具有较高的安全性^[4]。本研究分析地西他滨对低中危MDS患者的疗效及其生存预后因素。

资料与方法

一般资料 选取2017年1月-2020年10月广东医科大学附属血液内科收治的64例MDS患者资料,将其按照治疗方式分为观察组(22例)和对照组(42例)。其中,观察组男13例,女9例;年龄34~85岁,平均(55.6 \pm 3.9)岁;国际预后积分系统(international prognostic points system, IPSS)分级^[5]:低危15例,中危7例。对照组男24例,女18例;年龄26~87岁,平均(55.4 \pm 3.8)岁;IPSS分级:低危28例,中危14例。2组一般资料比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。纳入标准:①符合《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)》^[6]相关诊断标准;②IPSS分级为低危或中危;

③年龄 > 20 岁;④入组前并未实施相关治疗。排除标准:①其他恶性肿瘤或血液疾病;②存在神经系统疾病;③各类原因退出及失访者。本研究经医院伦理委员会批准。

方法 对照组采用支持治疗:包括成分血输注,免疫抑制剂(环孢素)、去铁剂等治疗。其中红细胞输注主要是针对血红蛋白(HGB) < 60 g/L或合并明显贫血症状患者,老年及代偿反应能力受限患者可适当放宽输注指征。血小板输注主要是针对出血倾向明显,血小板计数(PLT) $< 20 \times 10^9$ /L患者。观察组在支持治疗的基础上增用地西他滨治疗^[7]:以每天15mg/m²,连续5d,以4周为1个疗程,2组连续治疗24周。

观察指标 对所有受试者均开展为期6个月的随访观察,包括电话及上门随访等,随访频率为每3个月1次,随访截止时间为死亡。比较2组疗效及预后,分析低中危MDS患者预后的影响因素,分析2组血液学毒副反应发生情况方面的差异。其中血液学毒副反应涵盖中性粒细胞减少、血小板减少及贫血。

疗效评价 主要参考国际MDS疗效评估标准进行^[8]:①完全缓解(complete remission, CR):HGB ≥ 110 g/L,血小板计数 $> 100 \times 10^9$ /L,中性粒细胞

*通信作者:李庆华, E-mail: urdfq44@163.com, 广东省湛江市霞山区人民大道南57号

绝对值 $\geq 1.0 \times 10^9/L$,血细胞发育正常,原始细胞为0%,骨髓原始粒细胞 $< 5%$,且所有细胞系成熟正常;②部分缓解(partial relief, PR):骨髓原始细胞减少 $> 50%$,FAB亚型转向为轻型;③稳定(stable disease, SD):病情超过2个月未发生进展;④进展(progressive disease, PD):病情恶化,进展成为白血病。总有效率=(CR+PR)/总人数 $\times 100%$ 。

统计学分析 采用SPSS 22.0统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,行 χ^2 检验。以Logistic回归分析法确定低中危MDS患者的生存预后的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

2组疗效评价 观察组总有效率(包括CR 6例、PR 8例、SD 5例、PD 3例)明显高于对照组(包括CR 3例、PR 9例、SD 20例、PD 10例)(63.64% vs 28.57%, $P < 0.05$)。

2组预后评价 至随访结束,根据患者存活状态分为死亡组8例(观察组1例,对照组7例),存活组56例(观察组21例,对照组35例)。其中观察组总生存期(overall survival, OS)及无进展生存期(progression-free survival, PFS)明显高于对照组(13.29 ± 3.10 vs 9.16 ± 1.04 ; 9.25 ± 2.11 vs 7.31 ± 1.30 , P 均 < 0.05)。

低中危MDS患者预后的单因素分析 经单因素分析发现,年龄、IPSS分级与低中危MDS患者预后密切相关(P 均 < 0.05),见表1。

低中危MDS患者的预后影响因素 以患者预后作因变量,赋值如下:存活=0,死亡=1。以年龄、IPSS分级及治疗方式为自变量,赋值如下:年龄 < 60 岁=0, ≥ 60 岁=1;IPSS分级低危=0,中危=1;采用地西他滨治疗=0,未采用=1。通过Logistic回归分析显示:年龄 ≥ 60 岁($OR = 1.142, 95\% CI: 1.019 \sim 4.105, P = 0.002$)、IPSS分级为中危($OR = 1.735, 95\% CI: 1.343 \sim 7.592, P = 0.000$)、未采用地西他滨治疗($OR = 2.176, 95\% CI: 1.459 \sim 8.224, P = 0.008$)均是低中危MDS患者死亡的危险因素。

讨论

脱氧核糖核酸(DNA)过度甲基化是MDS发病的重要诱因之一,其中胞嘧啶甲基化异常以及肿瘤抑制基因转录均会导致细胞出现无法控制的增生及致癌反应^[8]。故地西他滨作为已知最强的DNA甲基化特异性抑制剂应用于MDS患者的治疗,是目前MDS患者治疗的新方向^[9]。

本研究发现,观察组总有效率明显高于对照组,与叶丽等^[10]报道一致,显示小剂量地西他滨联合支持治疗MDS的总有效率明显高于单独采用支持治疗患者。考虑原因可能在于地西他滨属于一种低甲

表1 低中危MDS患者预后的单因素分析[例(%)]

影响因素	死亡组($n=8$)	存活组($n=56$)	χ^2 值	P 值
性别			0.082	0.774
男	5(62.50)	32(57.14)		
女	3(37.50)	24(42.86)		
年龄(岁)			5.486	0.019
< 60	2(25.00)	38(67.86)		
≥ 60	6(75.00)	18(32.14)		
血小板计数($\times 10^9/L$)			0.012	0.911
< 100	6(75.00)	43(76.79)		
≥ 100	2(25.00)	13(23.21)		
血红蛋白(g/L)			0.105	0.746
< 90	7(87.50)	51(91.07)		
≥ 90	1(12.50)	5(8.93)		
白细胞计数($\times 10^9/L$)			0.009	0.923
< 4	5(62.50)	34(60.71)		
≥ 4	3(37.50)	22(39.29)		
IPSS分级			5.586	0.018
低危	1(12.50)	32(57.14)		
中危	7(87.50)	24(42.86)		

- 13 Chessa D, Ganau G, Spiga L, et al. Staphylococcus aureus and staphylococcus epidermidis virulence strains as causative agents of persistent infections in breast implants [J]. PLoS one, 2016, 11(1): e0146668.
- 14 Ming D, Wang D, Cao F, et al. Kaempferol inhibits the primary attachment phase of biofilm formation in staphylococcus aureus [J]. Front Microbiol, 2017, 8: 2263.
- 15 Frassinetti S, Falleni A, Del Carratore R. Effect of itraconazole on Staphylococcus aureus biofilm and extracellular vesicles formation [J]. Microb Pathog, 2020, 147: 104267.
- 16 代兆华, 郭萌, 贾玉凤, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 联合利奈唑胺提高耐甲氧西林金黄色葡萄球菌呼吸机相关性肺炎患者治疗效果和免疫功能[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(6): 480-483, 500.
- 17 Schilcher K, Horswill AR. Staphylococcal biofilm development: structure regulation and treatment strategies [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2020, 84(3): e00026-19.
- 18 Mese B, Bozoglan O, Elveren S, et al. Efficacy of linezolid teicoplanin and vancomycin in prevention of an experimental polytetrafluoroethyl-

- ene graft infection model caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 909-914.
- 19 Psallidas I, Corcoran JP, Rahman NM. Management of parapneumonic effusions and empyema [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2014, 35(6): 715-722.
- 20 Ferreira L, Porcel JM, Bielsa S, et al. Management of pleural infections [J]. Expert Rev Respir Med, 2018, 12(6): 521-535.
- 21 Zhang F, Wang B, Liu S, et al. Bacillus subtilis revives conventional antibiotics against staphylococcus aureus osteomyelitis [J]. Microb Cell Fact, 2021, 20(1): 102.
- 22 Bhattacharya M, Wozniak DJ, Stoodley P, et al. Prevention and treatment of Staphylococcus aureus biofilms [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2015, 13(12): 1499-1516.
- 23 McCarthy H, Rudkin JK, Black NS, et al. Methicillin resistance and the biofilm phenotype in Staphylococcus aureus [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2015, 5: 1.

(2022-06-01 收稿 2023-03-15 修回)

(上接第 227 页)

基化试剂,可发挥抑制甲基化转移酶的作用,在磷酸化后掺入 DNA,可实现对 DNA 甲基化转移酶的抑制,继而导致 DNA 低甲基化,实现抗肿瘤作用。此外,观察组预后明显优于对照组。分析原因可能是地西他滨可有效抑制 DNA 甲基化转移酶的活性,从而引起 DNA 甲基化水平的降低,重新调控抑癌基因的表达,继而达到改善预后的目的。另外,经多因素 Logistic 回归分析发现:年龄 ≥ 60 岁、IPSS 分级为中危、未采用地西他滨治疗均是低中危 MDS 患者死亡的危险因素。即随着年龄的不断增长、病情的加重及未采用地西他滨治疗, MDS 患者的死亡风险越高。主要原因可能在于:随着年龄的不断增长,患者自然衰老,普遍存在机体循环功能以及生理储备功能的不同程度衰退,降低了药物敏感性,加之随着年龄的增长合并基础疾病的风险增加,增加临床治疗难度,最终对其预后转移造成负面影响。IPSS 分级为中危患者的病情相较于低危患者更为严重,临床治疗更为棘手,药物可发挥的作用有限,可能导致患者无法获得较佳的预后效果。而未采用地西他滨治疗的患者无法从地西他滨中获取抗肿瘤作用,不利于疾病的有效控制,导致生存周期越短^[11]。由此可见,在临床实际工作中应重点关注年龄较大及 IPSS 分级为中危的 MDS 患者,对其进行密切监测观察,并及时评估预后。针对无地西他滨治疗禁忌证的患者,可首先考虑地西他滨治疗,从而获取较为理想的效果。

参 考 文 献

- 1 赵文舒,戴敏. 骨髓增生异常综合征治疗现状[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(2): 89-94.
- 2 陆敏秋,鲍立,褚彬,等. 地西他滨单药治疗中高危骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病的疗效观察[J]. 中国全科医学, 2020, 23(35): 4443-4447.
- 3 陈园园,石锐,郭素青,等. 地西他滨治疗伴 DNA 甲基转移酶基因突变的骨髓增生异常综合征患者的疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(4): 1292-1297.
- 4 马家乐,王炎,向立丽,等. 地西他滨为基础的化疗方案治疗难治性贫血伴原始细胞增多的最佳疗效及预后因素分析[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(2): 258-262.
- 5 常春康,许峰. 骨髓增生异常综合征预后评分[J]. 天津医药, 2018, 46(8): 804-807.
- 6 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.
- 7 李振波,陈丽梅,陆诚. 小剂量地西他滨治疗高危骨髓增生异常综合征的效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(14): 8-9.
- 8 Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia [J]. Blood, 2006, 108(2): 419-425.
- 9 Greenplate AR, Johnson DB, Roussel M, et al. Myelodysplastic Syndrome Revealed by Systems Immunology in a Melanoma Patient Undergoing Anti-PD-1 Therapy[J]. Cancer Immunol Res, 2016, 4(6): 474-480.
- 10 李章坤,赖宜昌,李坤,等. 超长疗程国产地西他滨治疗中危骨髓增生异常综合征一例并文献复习[J]. 白血病. 淋巴瘤, 2017, 26(12): 758-760.
- 11 叶丽,任艳玲,谢丽丽,等. 小剂量地西他滨治疗较低危骨髓增生异常综合征患者疗效初步观察[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(4): 307-312.
- 12 舒华城,方腾. 地西他滨治疗低中危骨髓增生异常综合征的疗效及患者生存预后因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(1): 214-217.
- 13 李依,刘晓倩,郭佳丽,等. 多种血液肿瘤中 NK 细胞受体表达差异的临床意义[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(3): 220-224.

(2021-11-05 收稿 2023-03-06 修回)