

三氧化二砷联合沙利度胺 治疗中危-1 型骨髓增生异常综合征疗效观察

步云文

(济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 济宁 272011)

摘要 **目的** 评价三氧化二砷联合沙利度胺治疗中危-1 型骨髓增生异常综合征(MDS)的临床疗效及不良反应。**方法** 选取 2006 年 1 月至 2016 年 1 月于我院初治原发中危-1 型 MDS 患者 102 例,随机分成治疗组和对照组,每组 51 例,治疗组予以三氧化二砷联合沙利度胺治疗 2 疗程,对照组采用传统的促进血联合免疫调节治疗,即司坦唑醇联合沙利度胺治疗 2 疗程,两组患者均给予相同的支持治疗,如血小板 $<20 \times 10^9/L$ 予以输注单采血小板,血红蛋白(HB) $<70g/L$ 时予以输注红细胞等。观察两组患者血常规变化、肝肾功能指标及其他不良反应。**结果** 治疗组血液学改善(HI)率为 62.7%,对照组 HI 率为 52%,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。不良反应治疗组 7 例,对照组 6 例,两组患者均未出现严重不良反应,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 三氧化二砷联合沙利度胺的治疗方案明显提高中危-1 型 MDS 患者的血液学改善,是治疗中危-1 型骨髓增生异常综合征的有效方法,且不增加治疗相关不良反应。

关键词 骨髓增生异常综合征;三氧化二砷;血液学改善

中图分类号:R551.3 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2016)08-245-03

The clinical research of arsenic trioxide combined with thalidomide in the treatment of patients with intermediate-1 MDS

Bu Yunwen

(Jining No. 1 people's Hospital & the Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272011, China)

Abstract: Objective To investigate the treatment effect and adverse effect of Arsenic Trioxide (As₂O₃) combined with thalidomide regime for patients with IPSS intermediate-1 myelodysplastic syndromes (MDS). **Methods** 102 patients with definite IPSS intermediate-1 MDS of our hospital were randomly divided into the treatment group and the control group with 51 cases in each group. In the treatment group, As₂O₃ combined with thalidomide was used, while in the control group traditional promoting hematopoietic and immunomodulatory was selected which was stanozolol combined with thalidomide. The same supportive treatment was given in each group, which was transfusing platelet suspension or red blood cells to those with platelet of $<20 \times 10^9$ or HB of $<70g/L$, and other treatments. The patients in both group were treated for two courses. The blood test, liver function test, renal function test and other adverse reaction were monitored. **Results** The total of 62.7% of patients showed hematological improvement (HI) in the treatment group, while the total of 52% of patients in the control group. There was significantly difference in the two groups ($P < 0.05$). 4 patients had adverse reaction in the treatment group and 3 patients in the control group. There was no serious adverse reaction in both groups. No difference in the two groups appeared ($P > 0.05$). **Conclusion** As₂O₃ combined with thalidomide could increase the total rate of hematological improvement in the patients with intermediate-1 myelodysplastic obviously, which was an effective treatment for intermediate-1 MDS without additional adverse reaction.

Keywords: Myelodysplastic syndromes; Arsenic trioxide; hematological improvement

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组以骨髓髓系发育异常和无效造血、外周血细胞减少及高风险向急性髓系白血病转变为特点的克隆性造血细胞疾病,是一组异质性很高的疾病^[1]。异基因造血干细胞移植是目前唯一治愈本病的方法^[2],但该病患者多为老年人,限制了造血干细胞移植的广泛应用,目前尚没有其他治疗方法能扭转疾病发展趋势。针对中危-1型MDS,我们旨在减少输血,提高患者生活质量,改善自然病程。但目前促造血、免疫调节治疗血液学改善率约50%,仍有近50%的患者患有贫血、感染、出血^[3],生活质量较差。近年来研究报道,三氧化二砷可诱导MDS-RAEB细胞株MUTZ-1、SKM-1的凋亡^[4-5],故我们探索三氧化二砷联合沙利度胺治疗中危-1型MDS的临床效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2006年1月至2016年1月我院诊治的初治、原发中危-1型MDS患者102例为观察对象,所有患者治疗前均完成血常规、外周血涂片、骨髓常规、骨髓活检及免疫组化、骨髓染色体核型分析、血清叶酸、维生素B12、铁蛋白及促红细胞生成素(EPO)水平检测,诊断标准参考了中华医学会血液学分会骨髓增生异常综合征诊断与治疗专家共识^[6]、MDS国际预后评分系统(IPSS)。采用随机单纯抽样法分为2组,治疗组51例,其中男31例,女20例,中位年龄为43岁(21~75岁);对照组51例,其中男28例,女23例,中位年龄为45岁(25~67岁)。两组患者在性别、年龄、IPSS积分判定方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者均随访2月(治疗开始至第2疗程结束)。

1.2 治疗方法

治疗组患者诊断明确后每晚口服沙利度胺50mg,每日静脉点滴三氧化二砷10mg,连续治疗14d,1月为1疗程,治疗2疗程;对照组患者采用常用的促造血联合免疫调节治疗,促造血药物选择雄激素司坦唑醇,免疫调节剂选用沙利度胺,具体用法:每日3次口服司坦唑醇2mg,每晚口服沙利度胺50mg,1月为1疗程,共治疗2疗程。血小板 $< 20 \times 10^9/L$ 时予以输注单采血小板,血红蛋白(HB) $< 70g/L$ 时予以输注红细胞。若出现感染、肝功能损害则予以相应的抗感染、改善肝功能治

疗。观察两组患者的红系反应、中性粒细胞反应及血小板反应情况,同时观察患者的不良反应。

1.3 疗效评定

参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》中关于MDS疗效标准^[7],红系反应(HI-E)(治疗前 $HB < 110g/L$;HB升高 $\geq 15g/L$,若 $HB \leq 90g/L$ 且需红细胞输注者纳入红细胞输注疗效评估,即红细胞输注减少,与治疗前比较,每8周输注量至少减少4个单位;血小板反应(HI-P)(治疗前 $< 100 \times 10^9/L$;治疗前血小板计数 $> 20 \times 10^9/L$ 者,净增值 $\geq 30 \times 10^9/L$;或从 $< 20 \times 10^9/L$ 增高至 $> 20 \times 10^9/L$ 且至少增高100%;中性粒细胞反应(HI-N)(治疗前 $< 1.0 \times 10^9/L$ 增高100%以上和绝对值增高 $> 0.5 \times 10^9/L$ 。治疗失败:治疗期间死亡或病情进展,表现为血细胞减少加重、骨髓原始细胞增高或较治疗前发展为更进展的FAB亚型。患者经过治疗出现上述HI-E、HI-N、HI-P上述3种情况之一即为有效。

1.4 统计学方法

采用SPASS 17.0软件进行统计分析。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗组血液学改善(HI)率为62.7%,对照组HI率为52%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.070, P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(n/%)

组别	n	HI-E	HI-N	HI-P	总有效率
治疗组	51	19/48(39)	15/45(33)	15/42(36)	32/51(62.7)
对照组	51	13/42(31)	12/40(30)	10/44(23)	26/51(51)
χ^2					4.070
P					<0.05

2.2 两组不良反应比较

两组药物不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组不良反应比较(n/%)

组别	n	上呼吸道感染	肝功能损害	便秘	腹泻	不良反应率
治疗组	51	2(4)	2(4)	2(4)	1(2)	7(14)
对照组	51	0(0)	3(6)	3(6)	0(0)	6(12)
P						>0.05

3 讨论

MDS 患者自然病程与预后差异性很大,目前研究已明确患者年龄、染色体核型、血细胞减少程度及骨髓原始细胞的多少是影响患者预后的主要因素,据此 MDS 患者根据 IPSS 评分系统进行分层。中危-2 及高危患者预后较差,转化为急性髓性白血病(AML)概率很高,故对于该组患者需予以高强度治疗,包括化疗和造血干细胞移植。对于低危及中危-1 的患者主要目的是刺激残存的正常造血干/祖细胞的造血能力和改善 MDS 异常造血克隆,从而改善患者的生活质量,治疗主要包括成分输血、造血因子治疗,免疫调节治疗,表观遗传学药物治疗,一般不推荐化疗及造血干细胞移植。如何获得血液学改善,如何延长反应持续时间是低危及中危-1 首要解决的问题。

MDS 是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,高风险向急性白血病转化,其发病机制尚未完全明确。目前认为骨髓造血微环境中的炎性因子产生一些调控信号,促使造血干细胞增殖、凋亡,最终导致造血功能衰竭,如骨髓源抑制细胞(MDSC),它能产生抑制造血功能的介质及炎性因子。近年来越来越多的研究表明,表观遗传学在 MDS 中发挥重要作用,如 ASXL1 基因突变、miR-143、miR-145 缺失,它们在造血干细胞增殖失控中起重要作用。表观遗传学的研究发现指导 MDS 治疗方案的选择。三氧化二砷是中药药方癌灵 1 号的主要成分之一,目前用于治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)取得了显著的临床效果^[8]。异常克隆认为是细胞凋亡失常,目前认为 Bcl-2、Bcl-xL 为主要的抗凋亡基因,Bax、Bad、Bid 是主要的促凋亡基因,caspase-3 是细胞凋亡的主要执行者,使细胞凋亡进入不可逆阶段^[9]。研究表明,三氧化二砷使 Bcl-2/Bax 比率明显下调,caspase-3 表达明显上升,促使细胞凋亡^[4]。这为我们治疗 MDS 提供了新思路。

故我们采用三氧化二砷治疗 MDS,促使骨髓异常克隆细胞的凋亡,临床上取得了显著疗效。本文中,我们选取我院收治的初诊、原发中危-1 的 MDS 患者 102 例为研究对象,治疗组采用三氧化二砷联合沙利度胺的治疗方案,获得了明显的临床疗效,即治疗组 HI 率为 62.7%,对照组 HI 率为

52%,差异明显($P < 0.05$)。治疗组出现 7 例不良反应;对照组出现 6 例不良反应,两组患者均未出现严重不良反应。两组不良反应比较无统计学意义。总之,本文证实三氧化二砷联合沙利度胺可提高 MDS 患者血液学改善,且不增加治疗相关不良反应。但该方案是否可阻止骨髓造血干细胞异常克隆,是否可延迟疾病进展还需进一步研究。

参考文献:

- [1] Nimer SD. Myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 2008, 111(10): 4841-4851. DOI: 10.1182/blood-2007-08-078139.
- [2] Warlick ED, Cioc A, Defor T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(1): 30-38. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.10.012.
- [3] 肖志坚,郝玉书.骨髓增生异常综合征的诊断和治疗[J].中华血液学杂志,2004,25(1):64-65. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2004.01.022.
- [4] 华海应,高华强,孙爱宁,等.三氧化二砷诱导骨髓增生异常综合征 SKM-1 细胞凋亡机制的研究[J].重庆医学,2014,43(29):3897-3900. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.29.017.
- [5] 佟红艳,林茂芳,熊红,等.三氧化二砷对人骨髓增生异常综合征细胞株 MUTZ-1 细胞的作用[J].浙江大学学报(医学版),2004,33(1):71-75,82. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2004.01.016.
- [6] 中华医学会血液学分会.骨髓增生异常综合征诊断与治疗专家共识[J].中华血液学杂志,2012,33(4):347-352. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.04.028.
- [7] 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,2007:33-38.
- [8] Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients [J]. Blood, 1997, 89(9): 3354-3360. DOI: dx.doi.org/
- [9] Choudhary GS, Al-Harbi S, Almasan A. Caspase-3 activation is a critical determinant of genotoxic stress-induced apoptosis[J]. Methods Mol Biol, 2015, 1219: 1-9. DOI: 10.1007/978-1-4939-1661-0_1.

(收稿日期 2016-05-09)