

地西他滨联合CAG治疗MDS及难治性白血病效果

车 玥

国药葛洲坝中心医院 湖北 宜昌 443002

摘要：目的：分析地西他滨联合CAG治疗MDS及难治性白血病的应用效果。方法：选取2021年9月-2023年9月本院62例MDS及难治性白血病患者开展研究，用随机数字表法平均分为对照组31例，行CAG治疗，观察组31例，联合地西他滨联合治疗，比较两组临床疗效。结果：两组感染、血小板减少、肝损伤、心力衰竭、转氨酶升高、恶心呕吐和骨髓抑制均基本一致（ $P > 0.05$ ）；观察组的CD4+/CD8+、CD4+和CD3+均明显高于对照组，IL-8、IL-6、sVCAM-1和sICAM-1均明显低于对照组（ $P < 0.05$ ）。结论：在CAG基础上，给予MDS及难治性白血病地西他滨治疗能加强疗效，减轻炎症反应，改善营养状态，具有推广价值。

关键词：地西他滨；CAG；MDS；难治性白血病

MDS是一种肿瘤性病变，开始发生于造血干细胞，主要表现为感染、出血和贫血等，任意性别、年龄均可能发病，尤以中老年最常见^[1]。白血病是一种非实体瘤，症状和MDS类似，根据疾病进展情况，分为两种，分别为慢性白血病和急性白血病，患者一旦确诊，需马上予以治疗。白血病细胞由于凋亡受阻、分化障碍和细胞增殖失控，细胞发育暂停，不仅于骨髓大量增生，同时也累及于其他造血组织内，影响到正常造血，对其他器官组织产生浸润。难治性白血病治疗难度大，风险大，特别是合并MDS者，疾病复杂，生命受到严重威胁^[2]。近些年，该合并治疗取得显著进展，中医疗法、免疫治疗和化疗等，均有明显突破。化疗应用广泛，但使用时间过长，会出现耐药性，不良反应多，联合适宜疗法，加强疗效和安全性是研究重点。本次研究以MDS及难治性白血病患者为对象，分析地西他滨联合CAG的应用效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2021年9月-2023年9月本院62例MDS及难治性白血病患者开展研究，用随机数字表法平均分为对照组31例，男17例，女14例，年龄为18-71岁，平均年龄（47.29±5.13）岁；观察组31例，男16例，女15例，年龄为19-72岁，平均年龄（47.31±5.08）岁。两组一般资料（ $P > 0.05$ ），具有可比性。

纳入标准：符合MDS、难治性白血病诊断标准^[3]；研究开始前未接受治疗；知情同意本次研究。

排除标准：研究用药过敏；循环系统疾病；重要脏器功能障碍，例如肾、肝和心等；感染性疾病；活动性心脏病。

1.2 方法

1.2.1 对照组

该组行CAG治疗：于1-4d，选取盐酸阿柔比星（深圳万乐药业；国药准字H10910093），用量为20mg，予以静滴，每天1次；于1-14d，选取盐酸阿糖胞苷（浙江海正药业；国药准字H20054693），用量为100mg/m²，予以静滴，每天1次；于1-14d，选取G-GSF（深圳未名新鹏生物医药；国药准字S19990073），用量为200μg/m²，实施皮下注射，每天1次。以20d为1疗程，共计3个疗程。

1.2.2 观察组

该组联合地西他滨联合治疗：和化疗同步进行，时间为1-5d，选取地西他滨（齐鲁制药；国药准字H20140051），用量为15mg/m²，250ml氯化钠注射液（0.9%），混合均匀，实施静滴，每天1次。以20d为1疗程，共计3个疗程。

1.3 观察项目和指标

评价细胞免疫指标^[4]：检验治疗前后两组的CD4+/CD8+、CD4+和CD3+。评价血清相关指标：检测两组治疗前后IL-8、IL-6、sVCAM-1和sICAM-1。评价不良反应^[5]：包括感染、血小板减少、肝损伤、心力衰竭、转氨酶升高、恶心呕吐和骨髓抑制。

1.4 统计学方法

SPSS27.0处理数据，（ $\bar{x} \pm s$ ）与（%）表示计量与计数资料，分别行 t 与 χ^2 检验， $P < 0.05$ ，差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组细胞免疫功能比较

治疗后两组CD4+/CD8+、CD4+和CD3+均明显高于治疗前，观察组变化更明显（ $P < 0.05$ ）。详见表1。

表1 两组细胞免疫功能比较[n($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	CD4+/CD8+		CD4+ (%)		CD3+ (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	31	1.10±0.13	1.66±0.18 ^a	27.42±1.89	36.93±3.56 ^a	42.24±2.67	58.37±3.66 ^a
对照组	31	1.11±0.14	1.31±0.15 ^a	27.61±1.73	31.32±3.60 ^a	42.31±2.59	45.10±3.45 ^a
<i>t</i>	/	0.291	8.317	0.413	6.169	0.105	14.690
<i>P</i>	/	0.772	0.000	0.681	0.000	0.917	0.000

注：与本组治疗前比较，^a*P* < 0.05。

2.2 两组血清相关指标比较

低于干预前，观察组变化更明显 (*P* < 0.05)。详见表2。

干预后两组IL-8、IL-6、sVCAM-1和sICAM-1均明显

表2 两组血清相关指标比较[n($\bar{x} \pm s$)]

指标	时间	观察组 (n = 31)	对照组 (n = 31)	<i>t</i>	<i>P</i>
IL-8 (pg/ml)	干预前	19.15±2.67	19.24±2.46	0.138	0.891
	干预后	0.82±0.18 ^a	7.54±1.24 ^a	29.861	0.000
IL-6 (pg/ml)	干预前	17.82±2.43	17.75±2.55	0.111	0.912
	干预后	0.96±0.17 ^a	10.84±1.25 ^a	43.606	0.000
sVCAM-1 (g/L)	干预前	1164.44±71.17	1169.52±70.28	0.283	0.778
	干预后	778.44±54.47 ^a	896.15±55.21 ^a	8.450	0.000
sICAM-1 (g/L)	干预前	451.66±15.25	450.72±16.28	0.235	0.815
	干预后	194.03±15.24 ^a	341.41±15.44 ^a	37.824	0.000

注：与本组干预前比较，^a*P* < 0.05。

2.3 两组不良反应比较

两组感染、血小板减少、肝损伤、心力衰竭、转氨酶升高、恶心呕吐和骨髓抑制均基本一致 (*P* > 0.05)。详见表3。

表3 两组不良反应比较[n(%)]

不良反应	观察组 (n = 31)	对照组 (n = 31)	χ^2	<i>P</i>
感染	1 (3.23)	2 (6.45)	0.350	0.554
血小板减少	4 (12.90)	5 (16.13)	0.130	0.718
肝损伤	2 (6.45)	3 (9.68)	0.218	0.641
心力衰竭	1 (3.23)	2 (6.45)	0.350	0.554
转氨酶升高	1 (3.23)	0 (0.00)	1.016	0.313
恶心呕吐	5 (16.13)	4 (12.90)	0.130	0.718
骨髓抑制	0 (0.00)	1 (3.23)	1.016	0.313

3 讨论

MDS发生后患者的白细胞发育、骨髓造血功能均会出现异常，导致造血功能衰竭，难治性血细胞下降，风险较高者，可能转换为急性白血病，也被叫做白血病前期^[6]。难治性白血病主要指的是：初治白血病，采用常规诱导化疗，结果无效；第一次缓解半年内，病情复发；尽管第一次缓解半年内疾病复发，借助原方案再次诱导，结果失败；复发次数大于等于2次。化疗药物、造血干细胞移植等技术发展，该合并症治疗效果改善，但相关研究显示，即使患者完全缓解，复发率依然较高，达

到60%，部分患者接受造血干细胞移植后，依然有复发可能性，对生命健康产生威胁，经济负担加重^[7]。

采取CAG方案，疗效明显，分析该方案作用机制，主要依靠细胞动力学理论。采用化疗药物，难以将G0期细胞杀害，联用粒细胞集落刺激因子、阿糖胞苷和阿克拉霉素，能作用于G0期细胞，促使其到达增殖期，致使S期细胞数量提升，阿糖胞苷杀伤效果加强，阿糖胞苷杀伤和细胞DNA进一步结合，能和阿糖胞苷、蒽环类药物产生协同反应，促使白血病细胞死亡^[8]。对于阿克拉霉素，其属于新蒽环类抗肿瘤药物，用药时采取低浓度，即能促进白血病细胞分化和诱导，不仅在急性白血病中应用广泛，同时也是恶性淋巴瘤常用药；粒细胞集落刺激因子和阿糖胞苷共同使用，体外白血病细胞受其影响，诱导分化，上述药物联用，能显著减轻病情。地西他滨属于DNA甲基转移酶抑制剂，受甲基化异常影响，肿瘤抑制基因处于静止状态，采取该药物，能将其激活，于体外对白血病细胞凋亡、衰老和分化起到推动作用，能有效抗肿瘤，能有效阻碍甲基化活性，该作用明显高于5-氮胞苷，患者仅为其1/30。本品能作用于免疫系统，将TRAIL通路激活，加快白血病细胞凋亡速度，同时能提高肿瘤CD80基因含量，对T细胞刺激分子形成诱导，加强患者免疫耐受力，对于细胞毒T淋巴细胞，其能有效抗肿瘤。将本品和粒细胞集落刺激因子联用，能加强

二者功效；和阿糖胞苷联用，能提升白血病细胞针对后者产生的敏感性^[9]。以CAG为基础，联用本品，疗效明显，安全性高。本次研究结果显示和对照组比，观察组的CD4+/CD8+、CD4+和CD3+均更高（ $P < 0.05$ ），代表联合免疫治疗能强化细胞免疫能力。患病后，机体出现免疫抑制，外周血T细胞含量明显增加，机体免疫功能下降，另外，采用化疗药物时，免疫细胞可能受损，地西他滨能将肿瘤细胞杀灭，可推动CD4+产生，改善T细胞功能，营造出稳定、良好的T细胞系，对免疫应答形成阻碍，细胞免疫指标水平明显增加^[10]。

观察组的IL-8、IL-6、sVCAM-1和sICAM-1均更低（ $P < 0.05$ ），表示联合治疗能减轻炎性水平，调节免疫机能。基于人体免疫功能，sVCAM-1和sICAM-1作用突出，二者是免疫球蛋白超家族一分子，和细胞黏附、识别关系密切。有关研究提出，两种指标异常升高和恶性血液病关系密切，包括难治性白血病、MDS等。分析其主要机制，发现其受正常细胞抗肿瘤应激影响，炎症因子对肝细胞、内皮细胞和白细胞等产生刺激，导致sVCAM-1和sICAM-1水平提升，对肿瘤播散、转移产生干扰。两组感染、血小板减少、肝损伤、心力衰竭、转氨酶升高、恶心呕吐和骨髓抑制均基本一致（ $P > 0.05$ ），表明联合治疗安全性高，感染、血小板减少等副反应发生未增加。说明进行化疗时，联合地西他滨可以加强MDS及难治性白血病疗效，改善免疫功能，抑制病情进展，安全性高，但本研究有一定局限性，例如样本少、时间短等，后续应持续研究。

综上所述，在CAG基础上，给予MDS及难治性白血病地西他滨治疗能加强疗效，减轻炎性反应，改善营养状态，具有推广价值。

参考文献

[1]田冬华,闫春艳,房金梅.地西他滨联合不同剂量

CAG方案在老年急性髓系白血病中的应用[J].河南医学高等专科学校学报,2023,35(5):481-484.

[2]卜声镝,胡淑芳,李虹颖,李善善,陆翔.维奈克拉联合阿扎胞苷与地西他滨联合预激方案治疗老年急性髓系白血病的效果和安全性比较[J].中国医药科学,2023,13(16):81-84.

[3]翟立富.地西他滨联合CAG方案治疗老年急性髓系白血病的临床效果[J].中国社区医师,2023,39(23):50-52.

[4]孙立,叶少杰,周楠,崔伟广,齐佳旭,刘小军,罗建民,杨琳.VA方案与地西他滨联合CAG方案治疗不适合标准化疗的急性髓系白血病的疗效比较[J].现代肿瘤医学,2023,31(18):3432-3436.

[5]林志洪,胡明明.地西他滨联合维奈克拉治疗老年白血病的近期疗效和安全性[J].临床合理用药,2023,16(19):10-12.

[6]冯安超.地西他滨联合标准诱导方案治疗急性髓系白血病的疗效[J].黑龙江医药科学,2023,46(3):92-93.

[7]曹蓝,江兆清,刘文洁,孙倩,朱雨,李建勇,钱思轩,洪鸣.地西他滨联合半量CAG方案治疗≥70岁的初诊急性髓系白血病患者疗效观察[J].中国实验血液学杂志,2023,31(3):633-642.

[8]李志月,赵慧芳,张奕莉,宋永平.酪氨酸激酶抑制剂联合地西他滨、高三尖杉酯碱、干扰素维持治疗慢性髓性白血病急变患者的疗效分析[J].中国实验血液学杂志,2023,31(3):649-653.

[9]刘月,曹阳,顾伟英,商丽梅,刘琰.地西他滨联合三氧化二砷抑制急性髓系白血病细胞系增殖和促进凋亡[J].基础医学与临床,2023,43(4):608-614.

[10]何薇,李威,李福兴,谢晓恬.地西他滨治疗亲嗜性病毒整合位点1高表达的慢性髓细胞性白血病分子机制研究[J].世界临床药物,2023,44(2):134-141.