个案与短篇 文章编号:0253-3626(2011)07-0895-02

阿扎胞苷治疗高危骨髓增生异常综合征 5 例疗效观察

赵红丽，施婺丹，洪珞珈，董 敏，孔德胜
（哈尔滨医科大学附属第四医院血液科，哈尔滨 150001）

【中图图书分类法分类号】R733.3 【文献标志码】B 【收稿日期】2011-04-25

骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndrome，MDS)是临床上常见的造血干细胞克隆性疾病，以血细胞病态造血，高风险向急性白血病转化为特征，表现为难治性一系或多系血细胞减少。临床上根据 MDS 国际预后积分系统(IPSS)不同，治疗方法不同。中高危患者采用提高存活为主的治疗方案，通常采用小剂量化疗，但许多药物疗效不佳，因而如何提高疗效，延长生存期，改善生存质量一直是研究的问题。我院 2009 年1月至2011年1月采用阿扎胞苷治疗高危MDS 5例，现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

2009 年 1 月-2011 年 1 月我院住院及门诊患者 5 例，主要按患者临床和细胞形态学特征参照 2001 年 WHO 分型结合骨髓活检及细胞遗传学检查进行诊断[1]，并按国际预后积分系统(IPSS)[2] 划分均属高危组。5 例患者中男 4 例，女 1例，中位年龄 57 岁，RCMD 1 例，MDS-RAEB Ⅰ 1 例，MDS-RAEB Ⅱ 3 例。中位血红蛋白 53.5(35~72) g/L，中位中性粒细胞绝对值 1.4(0.5~2.3)×10⁹ 个/L，中位血小板 50(21~79)×10⁹ 个/L，骨髓中位原始细胞比例 11.25(4.5~18)%。

1.2 治疗方法

患者采用阿扎胞苷 75 mg/m²，皮下注射，每日 1 次，第1~7天，若 WBC<2.0×10⁹ 个/L，应用粒细胞集落刺激因子 75 μg/m²，皮下注射，每日 1 次，WBC>10.0×10⁹ 个/L 停用。28 d 为 1 个疗程，同时均根据病情配合输血、抗感染等支持治疗。

1.3 疗效判断

患者化疗前后监测血常规、肝肾功能、心电图、骨髓涂片及活检等变化，观察药物不良反应，疗效判断依据国际工作组(IWG)2006 年 MDS 疗效修订标准[3]，药物不良反应根据 WHO 标准。2 个疗程后观察疗效，无效者退出，有治疗反应者继续第 3 个疗程，评价疗效。

作者介绍：赵红丽(1983-)，女，住院医师，硕士，研究方向：骨髓增生异常综合征的治疗。
通信作者：洪珞珈，女，主任医师，Email：hongluojia@sina.com。
基金项目：黑龙江省教育厅海外学人科研资助项目(编号：1055HQ017)。

放射治疗的时间长短、射线种类、剂量大小、照射强度、治疗部位及治疗环境等因素都影响放射治疗副作用的产生，常见副作用有放射性皮炎如皮肤红斑、干性脱屑、皮肤萎缩、色素沉着等以及临近组织损伤如毛细血管扩张、切口迟缓愈合等[8]。在本治疗研究中未发生明显放射性皮炎及邻近组织损伤等不良反应。

本组患者采用瘢痕疙瘩内切除后即时放射治疗，降低手术缝合张力，即时合理剂量放疗抑制瘢痕组织增生，保证了美观和减少痛苦的需要，副作用小，疗效较好，为外耳瘢痕疙瘩治疗提供了较好的治疗手段参考。

参 考 文 献

[1] 詹文华，封 巍，阎 钢，等.疤痕疙瘩术后放射治疗效果分析[J].陕西肿瘤医学，2002，10(2)：116-117.
[2] 王春梅，张 继，归 来，等.耳部瘢痕疙瘩个性化治疗[J].中国临床康复，2006，10(16)：23.
[3] 王 炜.整形外科学[M].杭州：浙江科学技术出版社，1999.426-431.
[4] Berman B，Bieley H C.Adjunct therapies to surgical management of keloids[J].Dermatol Surg，1996，22(2)：126 -130.
[5] Robles D T，Moore E，Draznin M，et al.Keloids：pathophysiology and management[J].Dermatol Online，2007，13(3)：9.
[6] London L，Majeski E I，Paintlia M K，et al.Respiratory reovims 1/L induction of diffuse alveolar damage：a mode lof acute respiratory distress syndrome[J].Exp Mol Pathol，2002，72(1)：24-36.
[7] Kutzner J，Schneider L，Seeqenschmiedt M H.Radiotherapy of keloids.Patterns of care study-results[J].Strahlenther Onkol，2003，19(1)：54-58.
[8] Klumpar D I，Murray T C，Anscher M.Keloids treated with excision followed by radiation therapy[J].J Am Acad Dermatol，1994，21(2)：225-231.

（责任编辑：关蕴良）

2 结 果

2.1 疗效

治疗 4 个疗程后，4 例有效，2 例完全缓解，获得完全缓解的病例中，MDS-RAEB Ⅰ 1 例，MDS-RAEB Ⅱ 1 例。1 例部分缓解，1 例血液学改善，1 例患者第 2 疗程无效后退出，中位显效时间 8(4~12)周。4 例有效患者随访至 2011 年 1 月，中位随访时间 12.5(9~16)个月，应用阿扎胞苷 6.5(2~11)个疗程，2 例完全缓解患者，1 例持续缓解，复发 1 例，转化为 AML-M2a，应用 CAG 预激方案治疗 2 疗程后继续阿扎胞苷治疗，仍在巩固维持治疗。1 例第 4 疗程血液学改善，后因经济原因放弃，对症治疗，2 月后死于严重感染，1 例仍为部分缓解。

2.2 不良反应

2 例患者出现血小板减少，外周血小板<20×10^9 个/L 中位时间为 9(6~12) d，1 例患者出现Ⅱ度腹泻，4 例患者出现Ⅲ度及以下便秘，其他非血液学不良反应有，注射部位色素沉着 4 例，乏力 3 例，注射部位刺激 2 例。经对症处理后，症状体征消失，无 1 例发生肝肾功能异常，神经毒性及心电图异常，无患者因不良反应终止治疗。

3 讨 论

MDS 的特征性病理生理改变是克隆性造血干细胞和(或)祖细胞发育异常及无效造血，其转变为急性髓性白血病(Acute myelogenous leukemia，AML)的危险性很高[4]。在 MDS 的发病机制中，抑癌基因的缺失或失活起重要作用，基因的失活主要原因是基因启动子区发生异常，即 CpG 岛的甲基化[5]。关键启动子区甲基化水平升高与 MDS 的进展有关系，引起关键肿瘤抑制基因不表达，并且生存率低于无甲基化患者。

阿扎胞苷为胞嘧啶类似物，作为 DNA 甲基转移酶(DNMT)抑制剂，低剂量时，通过使细胞的 DNMTs 缺乏诱导低甲基化，导致肿瘤抑制基因表达的再度活化，达到杀伤肿瘤细胞的作用[6]。Silverman 等[7,8]分析 99 例随机应用阿扎胞苷MDS 患者，47%患者治疗有效，其中 10%患者达完全缓解，36%获血液学改善，中位反应时间为 3 个月。同时有研究表明，阿扎胞苷治疗高危尤其是老年 MDS，可以延缓进展为 AML 或降低死亡率，但长期无病生存率有待进一步研究[9]。

本研究中因阿扎胞苷中位反应时间较长[9]，4 疗程评价疗效，1 例患者第 2 疗程无效后退出，4 例有效，2 例完全缓解，获得完全缓解的病例中，MDS-RAEB Ⅰ 1 例，MDS-RAEB Ⅱ 1 例。1 例部分缓解，1 例血液学改善，中位显效时间 8(4~12)周，与文献报道基本一致[7,8]。随访时间为 12.5(9~16)个月，1 例患者至最后 1 次随访时仍持续缓解，可能与其染色体+7有关，与 Fenaux 等[10]报道相符，伴 7 号染色体异常的患者治疗反应明显。文章有效率和血液学改善高于报道可能与观察例数少，其疗效有待进一步观察和随访。

阿扎胞苷最常见的副作用包括血液学不良反应(血细胞减少)和非血液学相关不良反应(胃肠道反应和注射部位合并症如红肿，色素沉着)。我们发现其 2 例患者出现血小板减少，外周血小板<20×10^9 个/L 的中位时间为 9(6~12) d，血小板减少发生在治疗的前 2 个疗程，与文献报道相符[11]。1 例患者出现Ⅱ度腹泻，4 例出现Ⅲ度及以下便秘，其他非血液学不良反应有，注射部位色素沉着 4 例，乏力 3 例，注射部位刺激 2 例。无 1 例发生肝肾功能异常，神经毒性及心电图异常。大部分副作用是暂时的，对症治疗后消失。因此，阿扎胞苷对高危骨髓增生异常综合症患者疗效明确，患者易耐受，但本研究观察时间较短，病例数少，有关阿扎胞苷疗效，副作用，长期无病生存率有待进一步观察。

（注：阿扎胞苷均为患者院外购买，间断入我院复查及对症支持治疗）。

参 考 文 献

[1] 王荷花，郝玉书，肖志坚.髓系肿瘤世界卫生组织(WHO)分类[J].国外医学.输血及血液学分册，2003，26(2)：99-107.

[2] Fukumoto J S，Greenberg P L.Management of patient s with higher risk myelodrysplastic syndromes[J].Crit Rev Oncol Hemat ol，2005，56(2)：179-192.

[3] Cheson B D，Greenherg P L，Bennett J M，et al.Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG)response criteria in myelodysplasia[J].Blood，2006，108(2)：4192425.

[4] 肖志坚.骨髓增生异常综合征：现况与问题[J].白血病·淋巴瘤，2005，14(4)：193-196.

[5] 王 震，李扬秋.P15INK4b 基因异常与骨髓增生异常综合征[J].中国实验血液学杂志，2002，10(4)：362.

[6] Leone G，Teofili L，Voso M T，et al.DNA methylation and demethylating drugs in myelodysplastic syndromes and secondary leukemia[J].Haematologica，2002，87(12)：1324-1341.

[7] Silverman L R，Demakos E P，Peterson B L，et al.Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome：a study of the cancer and leukemia group B[J].J Clin Oncol，2002，20(10)：2429-2440.

[8] Silverman L R，McKenzie D R，Peterson B L，et al.Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome：studies 8421，8921，and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B[J].J Clin Oncol，2006，24(24)：3895-3903.

[9] Gurion R，Vidal L，Gafter GviliA，et al.5 azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome a systematic review and meta analysis[J].Haematologica，2010，95(2)：303-310.

[10] Fenaux P，Mufti G J，Hellstrom-Lindberg E，et al.Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes：a randomized，open-label，phase Ⅲ study[J].Lancet Oncol，2009，10(3)：223-232.

[11] Santini V，Fenaux P，Mufti G J.Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacytidine[J].Eur J Haematol，2010，85(2)：130-138.

（责任编辑：张学颖）