

吡柔比星联合阿糖胞苷治疗急性髓系 白血病 28 例疗效分析

朱育华, 张正义

(解放军第一八七中心医院 血液科, 海南海口, 571159)

摘要: **目的** 观察以吡柔比星联合阿糖胞苷(TA)的化疗方案对急性髓系白血病的疗效。**方法** 设吡柔比星联合阿糖胞苷的 TA 方案为治疗组, 柔红霉素联合阿糖胞苷的 DA 方案为对照组, 观察并评价 1 个或 2 个疗程后完全缓解(CR)率、总体反应(RR)率及不良反应。**结果** 2 组完全缓解率和总有效率无统计学差异。治疗组支持治疗过程中使用 G-CSF 次数高于对照组。红细胞、血小板平均输注量高于对照组。非造血系统毒副作用: 2 组差异无统计学意义; 造血系统毒副作用: 仅粒缺持续时间治疗组明显高于对照组。**结论** TA 方案治疗急性髓系白血病与标准 DA 方案疗效相当, 但 TA 方案对心脏毒性小于 DA 方案, 可以作为 DA 方案替代方案用于急性髓系白血病一线治疗。

关键词: 白血病, 急性; 化疗; TA 方案

中图分类号: R 733.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2012)17-0112-02

Efficacy analysis of pirarubicin combined with cytarabine in the treatment of 28 patients with acute myeloid leukemia

ZHU Yu-hua, ZHANG Zheng-yi

(The 187th Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Haikou, Hainan, 571159)

ABSTRACT: Objective To observe the efficacy of pirarubicin and cytarabine (TA) combined with chemotherapy for acute myeloid leukemia. **Methods** The treatment group received pirarubicin combined with cytarabine (TA program) and the control group received daunorubicin combined with cytarabine (DA program). The complete remission (CR) rate, overall response rate (RR) and adverse reactions were observed and evaluated after one or two cycles. **Results** CR rate and overall efficiency showed no significant difference. The number of patients using G-CSF in the treatment group was higher than that in the control group. Average transfusions of red blood cells and platelets were higher in the treatment group than in the control group in the course of treatment. No statistically significant difference was observed between the two groups in term of non-hematologic toxic effects. Only neutropenia duration of the treatment group was significantly higher than that in control group with regard to hematopoietic system side effects. **Conclusion** TA program is as effective as standard DA in the treatment of acute myeloid leukemia, but TA program for cardiac toxicity is less effective than the DA program, and it can be used as an alternative to DA program for the first-line treatment of acute myeloid leukemia.

KEY WORDS: leukemia, acute; chemotherapy; TA program

蒽环类抗肿瘤药物是白血病化疗历史上一个重要的基点。柔红霉素与阿糖胞苷(DA 方案)是治疗急性髓系白血病的经典方案, 柔红霉素引起的心脏反应、脱发等不良反应, 在某些程度上阻挠了其临床应用^[1]。吡柔比星为新一代蒽环类药

物, 与阿霉素的区别在于阿霉素氨基糖 4' 位羟基氢被吡喃基团取代后得到。国内外一些实验结果已经表明^[2-3], 吡柔比星和阿糖胞苷的联合化疗方案对治疗急性髓系白血病, 其疗效与标准 DA 方案疗效相当, 但心脏毒性明显减少。本研究用

吡柔比星与阿糖胞苷(TA 方案)治疗急性髓系白血病,并随机对照 DA 方案,比较两方案治疗急性髓系白血病的疗效及不良反应,现报道如下。

1 资料与方法

选择本院 2008 年 1 月~2011 年 10 月选用 TA 方案治疗的急性髓系白血病患者 28 例为治疗组,其中男 18 例,女 10 例,年龄 14~54 岁,中位年龄 52.3 岁。另选择 DA 方案治疗的急性髓系白血病 30 例为对照组,其中男 19 例,女 11 例,年龄 15~60 岁,中位年龄 54.5 岁。按急性白血病的分型诊断标准(FAB 分型标准),治疗组中 M₁ 3 例, M₂ 15 例, M₄ 4 例, M₅ 4 例, M₆ 2 例。对照组中 M₁ 3 例, M₂ 18 例, M₄ 3 例, M₅ 5 例, M₆ 1 例。2 组在性别构成、年龄和临床分型等方面差异无统计学意义,具有可比性。入选患者均为自愿加入,均经细胞形态学、流式细胞仪等方法确诊,并排除心、肝、肾、肺功能受损、其他部位恶性肿瘤以及不适宜给药患者。

诱导化疗:治疗组采用 TA 方案:吡柔比星 40 mg/m² 静注,第 1~3 天,阿糖胞苷 100~200 mg/m² 静滴,12 h/次,第 1~7 天,每疗程间隔 4 周;对照组采用 DA 方案组成为:柔红霉素 45 mg/m² 快速静注,1 次/d,第 1~3 天,阿糖胞苷 100~200 mg/m² 静滴,每次间隔 12 h,第 1~7 天,患者均接受至少 2 个疗程化疗。观察并评价 1 个或 2 个疗程后完全缓解(CR)率、总体反应(RR)率及不良反应。

支持治疗:治疗期间常规给予病房紫外线消毒,地面用消毒液拖擦。每日三餐前后 0.5% 过氧化氢或漱口水漱口,便后高锰酸钾液 1:5 000 坐浴。白细胞计数 < 1.0 × 10⁹/L 时给予皮下注

射粒细胞集落因子(G-CSF)以缩短粒细胞缺乏期或粒细胞减少时间;血小板 < 20 × 10⁹/L,输血小板 12 U/次,维持血小板 > 20 × 10⁹/L;血红蛋白 < 80 g/L 时即给予输注红细胞;出现感染、应用抗生素,并根据病情间断应用静注丙种球蛋白(IVIG),化疗期间常规给予格雷司琼止吐。

2 结果

治疗组 28 例,1 疗程 18 例,2 疗程 10 例,CR 19 例(67.9%),PR 4 例(14.3%),总有效率 23 例(82.1%);对照组 30 例,1 疗程 11 例,2 疗程 19 例,CR 17 例(56.7%),PR 5 例(16.7%),总有效率 22 例(73.3%)。2 组 CR、PR 及有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

治疗组使用 G-CSF 18 例(64.3%),平均每例用 300 μg × 10.8 次,输红细胞 21 例(75.0%),平均输注剂量(1198.5 ± 150.3) mL,输血小板(6.42 ± 0.87) U;对照组使用 G-CSF 15 例(50.0%),平均每例用 300 μg × 7.5 次,输红细胞 28 例(93.3%),平均输注剂量(1496.3 ± 148.7) mL,输血小板(2.31 ± 0.41) U;治疗组使用 G-CSF 次数高于对照组,红细胞、血小板平均输注量高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

治疗组粒细胞缺乏发生时间为(10.9 ± 2.1) d,对照组(8.7 ± 1.6) d,2 组在粒缺发生时间上差异有统计学意义($P < 0.01$)。非造血系统毒副作用:治疗组消化道反应、口腔溃疡、肝功能异常、心电图异常等毒副反应虽低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);造血系统毒副作用:仅粒缺持续时间治疗组明显高于对照组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 2 组毒副反应比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	白细胞数 最低值(×10 ⁹ /L)	粒细胞缺乏 持续时间(d)	胃肠道 反应 <i>n</i> (%)	脱发 <i>n</i> (%)	肝功能 损害(%)	心电图 异常 <i>n</i> (%)	口腔溃疡 <i>n</i> (%)
治疗组	28	0.42 ± 0.28	10.9 ± 2.1**	15(53.6)	5(17.9)	3(10.7)	2(7.1)	5(17.9)
对照组	30	0.51 ± 0.32	8.7 ± 1.6	22(73.3)	10(33.3)	8(26.7)	5(16.7)	10(33.3)

与对照组比较,** $P < 0.01$

3 讨论

吡柔比星为半合成蒽环类抗肿瘤药物,该药物通过进入细胞核干扰 DNA 转录,阻止 mRNA 合成,阻断肿瘤细胞进入 G₁ 期细胞分裂,抑制肿

瘤生长。目前吡柔比星联合化疗方案已经应用于血液肿瘤及多种实体瘤治疗中,并对其抗肿瘤有效性得以证实^[4-5]。经典 DA 方案中,柔红霉素使用后最主要问题为心脏毒性,所以寻找心脏

(下转第 118 面)

病人,医师更觉无奈,而紫杉醇酯质体则仅在用前半小时地塞米松注射液 10 mg 静推则可,降低了大剂量使用激素的风险,病人也便于接受。紫杉醇酯质体其副反应小,尤其是过敏反应发生率低,主要是紫杉醇酯质体是用卵磷脂等将紫杉醇包裹,提高药物的水溶性,摒弃了聚氧乙基代蓖麻油和乙醇溶液溶媒^[10-11],从而减轻了其不良反应,尤其是过敏反应的发生。

参考文献

- [1] 孙燕,赵平. 临床肿瘤学进展[M]. 中国协和医科大学出版社, 2005: 193.
- [2] 郭彩虹,郝玮,李莉,等. 紫杉醇单药治疗老年晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中国医学导报, 2011, 8: 72.
- [3] 白瑶,段京莉. 紫杉醇酯质体治疗非小细胞肺癌患者疗效与安全性的 meta 分析[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(4): 205.
- [4] 谷涉群,黄建鸣,姚文秀,等. 氯喹靶向溶酶体增加非小

细胞肺癌 A549 细胞对紫杉醇的敏感性[J]. 肿瘤预防与治疗, 2011, 24(6): 276.

- [5] 姚丽鸽,李鹏,朱眉,等. 紫杉醇联合奈达铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 山东医药, 2010, 3(1): 3.
- [6] 曾斌,史美祺,周国仁,等. 双环铂联合紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌的二期随机双盲多中心临床研究[J]. 南通大学学报, 2011, 31(5): 327.
- [7] 王冬苗,刘洋. 紫杉醇酯质体联合奈达铂治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 医学综述, 2011, 17(21): 3345.
- [8] 王满才,杨军兰,高天明. 凡德他尼联合多烯紫杉醇对比多烯紫杉醇治疗晚期肺癌的一期临床试验[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(10): 1151.
- [9] 党升强,崔立春,王翠玉,等. MM50 三维适形放疗结合多西紫杉醇同期化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国医药导刊, 2011, 13(9): 1520.
- [10] 陆海林,李燕,李志强,等. 紫杉醇酯质体联合卡铂治疗老年非小细胞肺癌 29 例临床观察[J]. 山东医药, 2010, 50(47): 79.
- [11] 谢净,江莲,侯昕衍,等. 紫杉醇酯质体胸腔灌注非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(10): 1625.

(上接第 113 面)

毒性较小、可替代柔红霉素的蒽环类新药物很有必要。临床研究证实^[6],吡柔比星累积剂量达 900~1 100 mg/m² 时方可于临床显现心脏不良反应,而柔红霉素出现心脏不良反应的累计剂量为 550 mg/m²^[7]。

本研究结果表明,TA 与 DA 治疗方案对于急性髓系白血病患者近期 CR、PR 和总有效率无统计学差异。与既往文献报道^[8]不相符。2 组间最常见的不良反应为骨髓抑制(白细胞数最低值、粒细胞缺乏发生时间、粒细胞缺乏持续时间),其次为化疗引起的消化道反应、心脏毒性反应、口腔溃疡以及肝功能异常等。以吡柔比星为主的联合化疗方案,其骨髓抑制作用强于以柔红霉素为主的联合化疗方案,具体体现于粒细胞缺乏持续时间的延长。因此对急性髓系白血病患者诱导化疗期间必须严格进行综合治疗,包括使用 G-CSF、缩短粒细胞缺乏时间、输注血小板以及积极防治感染等。治疗组在除骨髓抑制以外的不良反应,如消化道反应、口腔溃疡、肝功能异常等毒副反应上低于对照组,但差异不明显,考虑到与入组样本数量过少有关。

急性髓系白血病患者经 TA 方案诱导治疗后 CR 率较高,TA 方案显示出了较好的疗效,但本研究中差异无统计学意义。在有效的支持治疗前提下,应用 TA 方案治疗急性髓系白血病较标准

DA 方案更好,且心脏毒副作用较少,可以作为 DA 方案替代方案用于急性髓系白血病一线治疗。

参考文献

- [1] 娄尔烈,黄勇,庞爱明,等. 以吡喃阿霉素为基础的联合化疗方案治疗急性髓系白血病的疗效及其预后因素分析[J]. 肿瘤, 2008, 28(6): 532.
- [2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 第 3 版[M]. 北京:北京科学出版社, 2007: 106.
- [3] 王艳玲,杜志喇,王英曼,等. VTCP 方案治疗急性淋巴细胞白血病 42 例分析[J]. 中国综合临床, 2007, 23(2): 120.
- [4] Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, et al. Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group[J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 5442.
- [5] 王彦艳,沈晓梅,张荣艳,等. 吡柔比星为主联合化疗方案治疗初治急性髓系白血病疗效观察——一项前瞻、开放、随机、多中心临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(11): 748.
- [6] Fazlina N, Maha A, Jamal R, et al. Expression of multidrug resistance (MDR) proteins and in vitro drug resistance in acute leukemias[J]. Hematology, 2007, 12(1): 33.
- [7] Plesa C, Chelghoum Y, Plesa A, et al. Prognostic value of immunophenotyping in elderly patients with acute myeloid leukemia: a single-institution experience[J]. Cancer, 2008, 112(3): 572.
- [8] 季美华,胡彩华,陶健,等. TA 和 DA 方案治疗急性单核细胞白血病的疗效比较[J]. 白血病淋巴瘤, 2009, 18(2): 108.