

阿扎胞苷急性髓系白血病中维持治疗的临床研究

张小梅 马振 洋杨炼 张天碧 陈莉
黔东南州人民医院 贵州 黔东南 556000

摘要：在急性髓系白血病的治疗，目前按照中国国内指南，对初治诱导缓解后的治疗均建议中大剂量阿糖胞苷巩固治疗 3-4 个疗程后进行异基因造血干细胞移植，但对我们贵州省广大患者，异基因造血干细胞移植有以下几点局限性：1. 干细胞源困难 2. 病人经济困难 3. 病人本身如年龄限制或合并其他内科基础疾病的患者。虽然指南中推荐中高危患者进行异基因造血干细胞移植，但实际临床工作中遇到的大多数病人因上述情况限制，无条件进行异基因造血干细胞移植。针对这类患者的后续治疗，尤其是老年合并内科基础疾病患者，甚至不能耐受传统化疗的患者如何根据实际情况进行下一步的治疗，《中国急性髓系白血病指南 2017 版》^[1]并未给出具体方案，针对这种情况，我们查阅了《美国 2021 版 NCCN 指南》^[2]，发现对于不能耐受或移植的中高危急性髓系白血病患者，可以予以阿扎胞苷治疗。同时，我们还需考虑到外国人体质较我们体表面积及体重等普遍高于国人，贵州省尤其是贫困地区的人均身高及体表面积更低，故结合上述情况，针对中高危组急性髓系白血病，无条件移植的患者，或合并基础疾病不能耐受常规化疗方案的患者以及化疗缓解后续治疗的患者，我们制定了以阿扎胞苷的维持方案。阿扎胞苷属于去甲基化药物，但优点为副作用较低，效果较为持久，目前 NCCN 指南及对初治及难治复发的急性髓系白血病治疗方案推荐中常见阿扎胞苷，尤其是 VENETOCLAX 联合阿扎胞苷方案。

方法：本研究是一个单机构的回顾性研究，历时 2 年，共 25 个病人，对于急性髓系白血病，包括高危组、中危组缓解后巩固治疗无条件进行异基因造血干细胞移植的患者；低危组患者有维持治疗意愿的患者；多次治疗未缓解，有意愿治疗的患者；予以使用阿扎胞苷 75mg/m²，连用 7 天，每月 1 次，一月为一个周期，维持治疗，直至病情进展或其他变化，危险分组我们参照的标准为《美国 2021 版 NCCN 指南》^[2]。

入组患者中男性 15 人，女性 10 人，复发难治 / 高危组患者 21 人，中、低危组 4 人。年龄最大 77 岁，最小 16 岁，中位数年龄为 63 岁，且其中有 14 位患者为复发难治型。共死亡 17 人，其中复发难治 / 高危组死亡 14，但其中 5 人病情加重死亡有合并新冠感染因素。经阿扎胞苷维持治疗的，目

前仍共存活 8 人。在 17 个死亡患者中，阿扎胞苷维持治疗生存时间超过 24 个月的有 3（17.4%）人，其中复发 / 难治组 2 人，中危 / 低危组 1 人，明显高于我中心既往；存活时间介于 12-24 个月的 2（11.8%）人，均为难治复发 / 高危组；存活时间介于 6-12 个月的有 4（23.5%）人，其中 3 人为难治复发 / 高危组，1 人为中危 / 低危组。且单就难治复发 / 高危组，存活时间大于 6 个月且还存活的有 13 人，占比为 61.9%，远高于我中心既往未使用阿扎胞苷维持治疗时的水平。目前共有 8 人仍存活，保持持续缓解状态的 6 人，占比 24%，2 人虽未达到 CR，但达到临床血液学改善，脱离临床输血，目前仍在持续治疗中；另有人中有 2 人为 MRD 持续转阴，且均为复发难治 / 高危组。（详见表 1）

表 1（N=25）

		复发难治 / 高危	中危 / 低危
病人总数	25	21	4
男性	15	11	4
女性	10	9	1
死亡		14	3
（死亡中存活时间 a 大于 24 个月的）		2	1
（死亡中存活时间 a 大于 12 个月小于 24 个月的）		2	0
（死亡患者中存活时间 a 大于 6 个月小于 12 个月）		3	1
存活总数		6	2
存活患者中持续 CR		4	2
存活患者血液学改善		2	0
存活患者中 MRD 转阴		2	0

注：a 为开始使用阿扎胞苷维持治疗后开始计算
其是在老年患者中，本次研究患者中中位年龄为 63 岁，可以看出老年患者不在少数，故药物的副作用和疗效同样需要重视，本次研究中对于副作用进行了记录与分析详见表 2。

本次研究过程可以看出，阿扎胞苷的维持治疗虽然可以有效的提高急性髓系白血病患者的生存时间及生活治疗，尤

表 2 不良反应级别 N=25

	1 级	2 级	3 级	4 级
贫血	0	0	0	3
中性粒细胞减少	0	0	1	6
血小板减少	0	0	2	4
腹泻	0	0	3	5
便秘	0	0	4	2
恶心	0	0	4	9
呕吐	0	0	0	2
注射部位肉芽肿	0	0	0	0
注射部位红肿	0	0	2	1
皮疹	0	0	0	0

注：白细胞级血小板减少均排除原发疾病所致

阿扎胞苷在所有病人的治疗过程中，未出现严重的不良反应，安全性及可靠性均较为优秀。入组患者中大部分为老年患者，发生最多的前三位不良反应分别为恶心（52%），腹泻（32%）中性粒细胞减少（28%），并且均为 3 级 4 级不良反应，不良反应类型及程度在可控范围内，病人也较为能接受。

讨论：急性髓系白血病的治疗随着目前多种靶向药物的问世及去甲基化药物的广泛使用，相比传统的 3+7 方案，现在治疗的方案及手段也越来越多，近年来多种国内外指南无论是诱导缓解阶段还是巩固治疗阶段均有使用联合阿扎胞苷联合化疗或联合靶向药物的方案。本次研究只针对阿扎胞苷单药维持治疗，包括未缓解的患者及无条件进行异基因造血干细胞移植的患者，本次研究可以看出阿扎胞苷维持治疗在疗效、不良反应、提高生存治疗及生存时间中均有优势及提升。那么去甲基类药物、阿扎胞苷在急性髓系白血病患者身体中是如何发挥疗效的呢？急性髓系白血病属于恶性血液系统肿瘤，肿瘤的发生与表观遗传学改变密切相关，基因在表达过程中可能出现基因改变与表观遗传学改变^[3]。基因改变包括基因的缺失、扩增和突变；表观遗传学改变可能会出现 DNA 甲基化以及组蛋白修饰。DNA 过度甲基化可导致基因沉默，而抑癌基因沉默会促进肿瘤的发生和发展^[4]。研究显示 MDS 患者普遍存在过度甲基化，甲基化程度与预后相关，甲基化程度越低，总生存期以及无进展生存期越长^[5]。阿扎胞苷，也称之为 5-氮杂胞苷；是一种胞嘧啶核苷类似物，它用氮（N）替代 5 号位碳（C），可阻止 DNA 过度甲基化^[6]。同时，阿扎胞苷能有效地阻断白血病细胞的代谢活性，无论在 HL-60 细胞（人原髓细胞白血病细胞），还是在 K562 细胞（K562 细胞是第一个人类髓性白血病人工培养的细胞）中，经阿扎胞苷处理后，因为 tRNA 脱甲基作用阻断翻译，细胞不能有效分裂，细胞活性因此被阻断^[7]。此外去甲基药物除了阿扎胞苷，还有另一种常用的药物 - 地西他滨，但两者功能及机

制类似，但又存在差异，相比较地西他滨，阿扎胞苷因为能作用于 RNA，因此能更好发挥疗效。研究发现当阿扎胞苷和地西他滨的浓度都为有效浓度且浓度相对低时，因为两者都能整合到 DNA 发挥作用，因此两者疗效相当，没有显著差异。但是，当加大阿扎胞苷和地西他滨的浓度时，两者因为作用于 DNA 相对饱和，地西他滨作用不在增加，表明地西他滨不可以作用于 RNA，但阿扎胞苷却能另外整合到 RNA 来继续发挥作用^[8]。

目前随着各种靶向药物的联合使用，阿扎胞苷等药物的联合方案增多，对于临床医生及患者来说，治疗的精准化、个性化治疗将不再遥不可及，对于阿扎胞苷等类似药物的使用会越来越多样化，使不同情况的患者有了更多的选择方案，相信在相关研究及进展仍在继续。

参考文献

[1] 中华医学会血液分会. 成人急性髓系白血病（非急性早幼粒细胞白血病）中国诊疗指南（2017 年版）[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38（3）: 177-182

[2] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 3.2021 [DB/OL]. <http://www.nccn.org>.

[3] Esteller M. Nat Rev Genet. 2007;8:286-98;

[4] Esteller M. N Engl J Med. 2008;358:1148-59.

[5] Harada H, et al. Cancer Sci. 2015; 106(4):329-36.

[6] Raj K, Mufti GJ. Ther Clin Risk Manag. 2006;2:366-88

[7] Schaefer M, et al. Cancer Res 2009;69:8127 - 32

[8] Hollenbach PW, et al. PLoS One 2010;5:e9001

基金项目：贵州省卫生健康委科研

项目课题名称：《急性髓系白血病阿扎胞苷维持治疗的临床研究》

立项编号：gzkwj2021-161 **主持人：**张小梅