

# HAG 方案治疗中高危骨髓增生异常综合征及低增生髓系白血病

孙善芳, 袁红建, 潘怀富

(姜堰市人民医院 血液科, 江苏 姜堰 215000)

**[摘要]** 目的: 观察高三尖杉酯碱(HHT)、阿糖胞苷(Ara-C)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)联合方案(HAG 方案)治疗中高危骨髓增生异常综合征(MDS)以及低增生髓系白血病(AML)的临床疗效。方法: 应用 HAG 方案治疗 MDS 6 例和 AML 12 例, 1 个疗程诱导治疗失败后继用 1 个疗程治疗, 观察治疗的效果及不良反应。结果: 6 例 MDS 完全缓解(CR) 4 例, 部分缓解(PR) 1 例, 总有效率 83.3%; 12 例 AML 患者 CR 6 例, PR 2 例, 总有效率 66.6%; 大部分患者出现了可以耐受的不良反应, 主要表现为骨髓抑制。结论: HAG 治疗中、高危 MDS 以及低增生 AML 近期疗效显著, 不良反应轻。

**[关键词]** 骨髓增生异常综合征; 白血病, 髓样; 三尖杉酯碱; 阿糖胞苷; 粒细胞集落刺激因子

**[中图分类号]** R551.3 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1000-2707(2011)06-0640-02

目前治疗中、高危骨髓增生异常综合征(MDS)和低增生髓系白血病(AML)尚无公认的有效方法<sup>[1]</sup>, Jackson 等<sup>[2]</sup>报道使用强化疗治疗的病死率高达 22%, 而 Yamada 等设计的预激化疗治疗低增生 AML 取得了良好效果。2008 年 3 月 ~ 2011 年 8 月采用 HAG 方案治疗中、高危 MDS 和低增生 AML 患者, 报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

MDS 患者 6 例, 男 4 例, 女 2 例, 中位年龄 60 (50 ~ 70) 岁; 按 WHO 分型诊断标准 RAEB-I 型 2 例、RAEB-II 型 4 例; 治疗前外周血细胞计数减少, 血红蛋白 < 60 g/L。AML 患者 12 例, 男 10 例、女 2 例, 中位年龄 50 (35 ~ 75) 岁; 全部病例均由 MICM 分型确诊, 并符合低增生性 AML 诊断标准<sup>[3]</sup>, 急性早幼粒细胞白血病除外。

### 1.2 治疗方法

全部患者均予 Ara-C 15 mg/m<sup>2</sup>, 1 次/12 h, 皮下注射, 第 1 ~ 14 天; 高三尖杉酯碱(HHT) 1 mg/d 静脉滴注, 第 1 ~ 14 天; 粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 250 μg/d, 皮下注射, 第 1 ~ 14 d, 第一次注射 Ara-C 前 3 h 给予, 最后一次注射 Ara-C 前 12 h 停用, 化疗期间如果外周血 WBC > 20 × 10<sup>9</sup>/L 或中性

粒细胞(ANC) > 5 × 10<sup>9</sup>/L, G-CSF 将减量或停用(化疗继续), 待这些指标减少后再使用原剂量。用此方案 1 个疗程未缓解者, 接受第 2 个疗程治疗, 仍未取得缓解, 视为无效。

### 1.3 支持治疗

用呋喃西林以及苏打水漱口保持口腔卫生, 大便后用 1:5 000 高锰酸钾液坐浴。化疗期间常规水化、碱化尿液, 预防呕吐, 注意营养支持及维持水电解质平衡。骨髓抑制期、血红蛋白(Hb) < 60 g/L 或血小板(PLT) < 10 × 10<sup>9</sup>/L 时予以成分输血, 发生感染时采用抗生素治疗。

### 1.4 观察项目

观察临床症状、体征, 化疗前检查肝肾功能、全胸片、心电图、B 超及骨髓细胞形态学; 化疗开始后每 1 ~ 2 d 复查血常规, 肝肾功能有异常者每周复查 2 次; 化疗结束后一周以及血象基本恢复正常时或停化疗 2 周后复查骨髓, 记录治疗过程中出现的各种不良反应。

### 1.5 诊断及疗效评价

依据《血液病诊断及疗效标准》<sup>[3]</sup>判定治疗效果, 不良反应按抗癌药物不良反应的 WHO 分度标准<sup>[4]</sup>。

### 1.6 统计学方法

计量资料的描述用中位数和范围表示, 率的比较采用  $\chi^2$  检验, 检验水准为 0.05。

## 2 结果

**2.1 疗效** MDS 中 RAEB-I 型 2 例曾接受维甲酸、安雄及复方皂凡丸等治疗无效,6 例 MDS 接受 HAG 治疗后完全缓解(CR) 4 例(66.6%),部分缓解(PR) 1 例(16.6%),总有效率 83.3%;4 例 CR 患者中 2 例为 RAEB-I 型,2 例 REAB-II 型。RAEB-I 型较 RAEB-II 型有更高的 CR 率,但差异无统计学意义。12 例 AML 患者 CR 6 例(50%),PR 2 例(16.6%),总有效率 66.6%;6 例 CR 患者,M1 1 例,M2 1 例,M4 2 例。MDS 的 CR 率比 AML 的 CR 率高,但差异无统计学意义。

### 2.2 不良反应

**2.2.1 骨髓抑制** 治疗过程中患者全部出现骨髓抑制,Hb、WBC、ANC、BPC 中位值分别降至 50 g/L、 $0.5 \times 10^9/L$ 、 $0.10 \times 10^9/L$ 、 $6 \times 10^9/L$ 。在骨髓抑制期,ANC  $< 1.0 \times 10^9/L$ 、BPC  $< 10 \times 10^9/L$ ,中位持续时间分别为 14 d、10 d。

**2.2.2 感染、出血并发症** HAG 方案诱导化疗后骨髓抑制期内,12 例患者出现感染(体温  $> 38^\circ\text{C}$ ),包括上呼吸道感染、肺部感染、尿路感染、肠道感染、肛周感染,经积极抗感染治疗后好转;6 例有出血现象,主要表现为皮肤黏膜出血、口腔血泡,经输注血小板或皮下注射重组人白介素-11(IL-11)等支持治疗后症状缓解。1 例发生脑出血,给予血小板输注,但抢救无效死亡。

**2.2.3 非血液学毒性反应** 化疗期间 10 例患者出现 0~II 度的非血液学毒性反应,主要表现为肌肉酸痛、恶心、呕吐、便秘、皮疹,对症处理后症状减轻或消失,未见化疗药物引起的心、肝、肺、肾等毒性。

## 3 讨论

中、高危 MDS 中有 40%<sup>[3]</sup> 归为难治性白血病与低增生性 AML,发病主要集中于老年人。老年人随年龄增长各重要脏器功能逐渐下降,且常伴有其他基础疾病如心脑血管疾病、糖尿病、呼吸道疾病等,故对化疗的耐受力差,化疗强度受到限制,<sup>[5]</sup> 治疗效果和预后均差,目前无公认的良好化疗方案。近年来,CAG(阿糖胞苷、阿克拉霉素、粒细胞集落刺激因子)方案的运用,使 MDS 缓解率有所升高<sup>[6]</sup>,HAG 方案也取得相似的疗效<sup>[7]</sup>。HHT

是从三尖杉植物中提取的生物碱类抗癌药,其作用机制有别于蒽环类抗生素,对髓系肿瘤疗效明确,心脏毒性小,价格相对低。因此本研究选择了 HHT 来替代 ACR,在 HAG 方案治疗中、高危 MDS 以及低增生性 AML,获得比较好的疗效。SaitoK 等<sup>[8]</sup> 认为预激方案治疗原理可能系 G-CSF 将  $G_0$  期白血病细胞赶入细胞周期,从而加强 Ara-C 的细胞毒作用。同时,幼稚细胞高度表达 G-CSF 受体,如果合并使用 G-CSF,可增强化疗药物对 AML 祖细胞的杀伤作用,另外还可缩短粒细胞缺乏过程,从而减少并发症相关死亡<sup>[9,10]</sup>。本研究表明,采用 HAG 方案治疗中高危 MDS 患者临床有效率可达 83.3%,CR 66.6%,PR 16.6%;AML 患者总有效率 66.6%,CR 50%,PR 16.6%。

在研究中,HAG 方案的不良反应主要为骨髓抑制,患者化疗前外周血三系细胞已受到影响,化疗后骨髓抑制更明显;但真菌感染及严重感染少见,经积极抗感染及支持治疗后死亡率较低。在非血液学不良反应中,以胃肠道反应、G-CSF 引起的肌肉酸痛等较常见,化疗相关的心、肝、肾等脏器损害少见,因此 HAG 方案的不良反应及化疗引起的相关死亡率均低于标准方案化疗或大剂量化疗。

## 4 参考文献

- [1] Fu Kumoto J S, Greenberg P L. Management of patients with higher risk myelodysplastic syndromes [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005(56): 179-192.
- [2] DeWitte T, Muus P, DePauw B, et al. Intensive antileukemic treatment of patients younger than 65 years with myelodysplastic syndromes and secondary acute myelogenous leukemia [J]. Cancer, 1990(66): 831-837.
- [3] 叶任高, 陆再英. 内科学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 597-599.
- [4] 宋善俊, 陈燕. 威廉姆斯血液学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1104.
- [5] 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: 122-123.
- [6] Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application an proposal for modification of the international working group response criteria in myelodysplasia [J]. Blood, 2006(108): 419-425.
- [7] 吴小津, 吴德沛, 孙爱宁, 等. 预激方案诱导治疗老年急性髓系白血病的疗效观察 [J]. 中华内科杂志, 2004(12): 936-937.

(下转第 643 页)



A. 断指离断前情况

B. 术后 3 月双侧拇指对比(箭头为再侧)

图 1 刀切伤致右拇指指尖离断

Fig. 1 Multilation of right thumb fingertip caused by knife cutting: A. before operation; B. Three months after operation (arrow pointing operation side)

高再植成活率。

指尖血管尤其掌侧静脉在手术中很难寻找,术者应熟知指端血管解剖位置和寻找方法。掌侧静脉通常有规律的分布在横截面的 3~5 点钟和 7~9 点钟位置,在每侧的甲襞内均有恒定的较大静脉,一般指甲中部以近的掌侧静脉均可吻合。清创时轻微挤压断指端,有出血点者便是血管。如手术中静脉难以寻找,可先吻合动脉,再放开止血带,可找到静脉出血点。指尖静脉壁非常薄,容易损伤,术中吻合时应注意无创操作,高质量的小血管吻合技术是再植成功的关键。

#### 4 参考文献

- [1] 潘风雨. 逆行法吻合掌侧静脉的指尖再植[J]. 实用手外科杂志,2004(04): 204-205,257.
- [2] 张建军, 陈立科, 徐秋香, 等. 手指末节及指尖离断再植的临床分析[J]. 湘南学院学报(医学版), 2008(03): 26-27,30.
- [3] 潘希贵, 管同勋, 李亮, 等. 指端放血治疗指尖再植静脉回流障碍[J]. 实用医药杂志, 2008(01): 42.
- [4] 潘希贵, 田万成, 卢全中, 等. 指尖再植静脉回流障碍的观察与处理[J]. 实用手外科杂志,2007(02): 80-81.

(2011-09-10 收稿,2011-10-16 修回)

(上接第 641 页)

- [8] Saito K, Nakamura Y, Aoyagi M, et al. Low dose cytarabine and aclarubicin combination with granulocyte colony stimulating factor (CAG regimen) for previously treated patients with relapsed or primary resistant acute myelogenous leukemia and previously untreated elderly patients with AML, secondary AML, and refractory anemia with excess blasts in transformation [J]. *Int J Hematol*, 2000(3): 238-244.
- [9] Lowenberg B, Van Putten W, Theobald M, et al. Effect of

priming with granulocyte colony stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia [J]. *NEngl J Med*, 2003(349): 743-752.

- [10] Cheson B D, Bennett J M, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2000(96): 3671-3674.

(2011-09-21 收稿,2011-11-11 修回)