

## 去甲氧柔红霉素与柔红霉素对急性髓系白血病的疗效对比分析

康锦芬<sup>1,2</sup>, 黄文森<sup>1</sup>

(1. 泉州医学高等专科学校内科学教研室, 福建 泉州 362000;  
2. 福建医科大学附属泉州第一医院血液内科, 福建 泉州 362000)

**摘要:**目的 对比去甲氧柔红霉素和柔红霉素对急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)的疗效。方法 随机将62例AML患者按不同治疗方案分为DA组(柔红霉素联合阿糖胞苷组)和IA组(去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷组),观察两组患者的临床疗效及不良反应。结果 DA组完全缓解率40.00%,总有效率63.33%;IA组完全缓解率68.75%,总有效率87.50%。IA组的完全缓解率及总有效率高干DA组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组药物不良反应相仿,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 IA方案比DA方案对AML的治疗效果更佳,且不良反应发生率与DA方案相似。

**关键词:** 去甲氧柔红霉素;柔红霉素;阿糖胞苷;白血病,髓样,急性

中图分类号: R733.71 文献标识码: A 文章编号: 1001-5817(2018)05-0444-03  
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.05.012

### Therapeutic efficacy of idarubicin versus daunorubicin for treating acute myeloid leukemia

Kang Jinfen<sup>1,2</sup>, Huang Wensen<sup>1</sup>

(1. Department of Internal Medicine, Quanzhou Medical College, Quanzhou 362000, Fujian, China;  
2. Department of Hematology, First Hospital of Quanzhou Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian, China)

**Abstract:** **Objective** To compare the therapeutic efficacy of idarubicin with daunorubicin in treatment of acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Sixty-two AML patients were randomly divided into two groups: DA group (daunorubicin plus cytarabine group) and IA group (idarubicin plus cytarabine group) according to different treatment regimens. The clinical efficacy and adverse reactions of patients in the two groups were observed. **Results** The complete remission rate of DA group was 40.00%, and the total effective rate of DA group was 63.33%. The complete remission rate of IA group was 68.75%, and the total effective rate of IA group was 87.50%. The complete remission rate and total effective rate of IA group were higher than those of DA group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The adverse reactions of the two groups were similar, and there was no significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The IA regimen is better than the DA regimen for the treatment of AML, and the adverse reactions of IA regimen is similar to that of the DA regimen.

**Key words:** idarubicin; daunorubicin; cytarabine; leukemia, myeloid, acute

急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)为恶性血液病,病情进展迅速,临床上常表现为出血、贫血、感染及浸润。目前AML常用的诱导缓解化疗方案为蒽环类+阿糖胞苷,并以柔红霉素(DNR)联合阿糖胞苷为标准方案<sup>[1]</sup>。近年来,同为蒽环类的去甲柔红霉素(IDA)也在临床上广泛使用。本文将对去甲氧柔红霉素及柔红霉素对AML的疗效及安全性

进行对比,为临床AML患者化学治疗方案提供更可靠的选择。

#### 1 资料和方法

1.1 一般资料 选择2014年1月—2017年3月于福建医科大学附属泉州第一医院血液内科入院初治的AML患者62例,男31例,女31例;年龄27~66岁。按照随机数字表法随机分为柔红霉素联合阿糖胞苷组

基金项目:泉州医学高等专科学校青年科技项目(XJK1621B)

第一作者简介:康锦芬(1989—),女,硕士,助教、医师,研究方向:血液病的研究,E-mail:847166891@qq.com

通信作者简介:黄文森(1981—),男,硕士,副教授,研究方向:内科疾病的诊断与防治,E-mail:vinson170@163.com

(DA组)和去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷组(IA组)。DA组男18例,女12例;年龄最小27岁,最大62岁,平均(47.97±9.25)岁;白血病分型(M2:11例,M4:5例,M5:14例)。IA组男13例,女19例,年龄最小29岁,最大66岁,平均(46.78±9.11)岁;白血病分型

(M2:6例,M4:5例,M5:21例)。两组患者治疗前年龄、性别、化疗前外周血白细胞计数(WBC)、血红蛋白浓度(HB)、血小板计数(PLT)、化疗前骨髓幼稚细胞,经统计学分析差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 两组患者治疗前的一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	性别 (男/女, <i>n</i> )	WBC( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	HB(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	PLT( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	化疗前骨髓幼稚细胞 ( $\bar{x} \pm s$ )
DA组	30	47.97±9.25	18/12	33.22±17.42	65.27±18.85	38.00±16.39	55.97±19.62
IA组	32	46.78±9.11	13/19	39.19±21.24	76.12±21.05	39.75±14.70	58.19±22.64
$\chi^2/t$		0.508	2.325	1.204	2.142	0.443	0.413
<i>P</i>		0.839	0.127	0.222	0.852	0.493	0.097

1.2 诊断标准 纳入标准:①所有病例均经血常规、骨髓细胞形态、白血病免疫分型、细胞遗传学、分子生物学等确诊,符合《血液病诊断及疗效标准》<sup>[2]</sup>中AML的诊断标准;②各脏器功能均无明显异常;③无严重并发症。排除标准:①M3型急性白血病;②由其他疾病转化的AML;③合并严重心功能、肝功能或肾功能损害患者。

### 1.3 研究方法

1.3.1 治疗方案 主要治疗药物:去甲氧柔红霉素(辉瑞制药有限公司,批号H20040600)、柔红霉素(山东新时代药业有限公司,批号H20083726)和阿糖胞苷(Actavis Italy S. p. A.批号H20100594)。诱导缓解采取以下方案:DA方案:柔红霉素40 mg/( $m^2 \cdot d$ ),第1~3 d;阿糖胞苷100~200 mg/( $m^2 \cdot d$ ),第1~7 d。IA方案:去甲氧柔红霉素8 mg/( $m^2 \cdot d$ ),第1~3 d;阿糖胞苷100~200 mg/( $m^2 \cdot d$ ),第1~7 d。所有患者在治疗期间,均予保护心肌、保肝、止吐等处理,并加强口腔、肛周及皮肤护理。当出现粒细胞缺乏时,予粒细胞集落刺激因子;血红蛋白 $< 60$  g/L时或贫血症状较明显时,予输注红细胞悬液;当血小板 $< 20 \times 10^9/L$ 或有明显出血倾向时,予输去白单采血小板。如患者出现感染或体温升高达38.5℃以上,予行病原菌培养及药敏实验,并积极抗感染治疗。定期消毒房间,加强护理。

1.3.2 观察指标 疗效评价参照《血液病诊断及疗效标准》<sup>[2]</sup>。完全缓解(CR):AML临床症状体征均消失,外周血中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ,血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ ,外周血白细胞分类中未见白血病细胞,骨髓原始粒细胞 $\leq 5\%$ ,红细胞系统及巨核细胞均正常,即白血病免疫学、细胞遗传学和分子生物学指标均恢复正常。部分缓解(PR):骨髓中原始粒细胞5%~20%,或者临床症状、血常规指标未达到CR标准。未缓解

(NR):血象、骨髓象和临床症状均未得到明显改善。总有效率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法 应用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料用率表示,采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组疗效比较 DA组与IA组患者的CR率比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.168, P = 0.023$ );总有效率比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.931, P = 0.026$ ),IA组的CR率和总有效率均高于DA组。见表2。

表2 两组患者疗效比较 (*n*,%)

组别	<i>n</i>	CR	PR	NR	总有效率
DA组	30	12(40.00)	7(23.33)	11(36.67)	19(63.33)
IA组	32	22(68.75)	6(18.75)	4(12.50)	28(87.50)

2.2 两组不良反应比较 两组患者化疗后均出现不同程度的骨髓抑制,DA组与IA组的血液学改变经比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组非血液学不良反应,如感染、肝脏毒性、心脏毒性、肾脏毒性、脱发等,经比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表3。

## 3 讨论

AML为预后不良的恶性血液病,发病率约为1.62/10万,我国每年新增病例约16000例。AML的死亡率逐年升高,因此需要选用合适的方案积极治疗,以达到提高CR率、降低复发率及延长生存期的目的。其治疗包括诱导缓解治疗和缓解后治疗,其中诱导缓解在治疗过程中至关重要。目前AML的诱导缓解化疗标准方案以蒽环类联合阿糖胞苷为主。

表3 两组不良反应比较

组别	n	WBC ( $<1 \times 10^9/L$ )	HB ( $<60 \text{ g/L}$ )	PLT ( $<20 \times 10^9/L$ )	感染	肝脏 毒性	心脏 毒性	肾脏 毒性	脱发
DA组	30	15	14	21	19	5	4	1	12
IA组	32	16	22	19	21	6	6	1	14
$\chi^2$		0.000	3.101	0.764	0.036	0.460	0.336	0.002	0.089
P		1.000	0.078	0.382	0.851	0.830	0.562	0.963	0.765

当蒽环类药物进入细胞后嵌入至DNA中,可破坏细胞的DNA二级结构,并有效抑制拓扑异构酶II,及破坏DNA三级结构,从而能够有效地杀伤白血病细胞<sup>[3]</sup>,达到抗肿瘤细胞的目的,并且蒽环类药物的剂量越高对白血病细胞的抑制作用越强<sup>[4]</sup>。阿糖胞苷能强烈抑制DNA的合成,是作用于S增殖期的特异性药物<sup>[5]</sup>。柔红霉素(DNR)是第一代蒽环类药抗肿瘤药物,是周期非特异性化疗药,常联合阿糖胞苷应用于AML的治疗,但其不能透过血脑屏障。而去甲氧柔红霉素(IDA)是新型的蒽环类药物,与其它蒽环类药物不同的是其C4上的甲氧基被取代,形成新的衍生物<sup>[6]</sup>。也正是由于这种结构的改变,使得IDA比DNR具有更好的脂溶性,很容易被细胞摄取,并能通过血脑屏障<sup>[7]</sup>,从而可以发挥更强的杀伤细胞作用。另外,IDA的半衰期较DNR长,其代谢产物也具有抗肿瘤效应,因此IDA能更持久地杀伤白血病细胞。努尔比亚·阿布都热西提的研究提出<sup>[8]</sup>,在AML的治疗中,IA方案较DA方案能更为有效地抑制增殖及侵袭基因的表达、增加凋亡基因的表达。因此,在临床上,IDA具有更好的疗效,目前在国外已经成为急性白血病的一线化疗药物<sup>[9]</sup>。在本研究中,DA方案的CR率为40.00%,总有效率为63.33%;IA方案CR率为68.75%,总有效率为87.50%。在两组方案的疗效上,IA方案的CR率及总有效率均明显高于DA方案,说明IA方案比DA方案治疗效果更佳,与国内外有关文献报道相似<sup>[10-12]</sup>。

蒽环类抗肿瘤药物的最常见的不良反应有骨髓抑制和心脏毒性等。骨髓抑制表现为白细胞、血红蛋白和血小板减少,临床上可有感染、贫血、出血等症状。其中感染常见的部位为呼吸道、消化道、皮肤等与外界接触的部位;出血可表现为皮肤瘀点瘀斑、内脏出血甚至是颅内出血。活性氧在致心脏毒性中起重要作用,患者可有心悸、胸闷等表现,严重者可致心肌炎、心包炎、心绞痛甚至心肌梗死、心力衰竭等,在治疗过程中心电图、心肌酶谱、肌钙蛋白及超声心动图等的检测有助于蒽环类药物的心脏毒性的诊断。另外,蒽环类药物还有肝脏毒性、肾脏毒性、脱发等多种不良反应。本研究中,两组患者的不良反应以血液学为主,均有不同程度骨髓抑制表现。以上不良反应发生率两组差异均无统计学意义,表明IA方案的不良反应发生率与DA方案相似,这与田冬华等<sup>[13]</sup>的研究一致。

综上所述,IA方案治疗AML的CR率及总有效率高于DA方案,并且不良反应发生率无明显增高。故对于初诊的AML患者,IA方案的应用值得推广,以争取更高的完全缓解率,提高治疗效果。

#### 参考文献:

- [1] Estey EH. Acute myeloid leukemia:2013 update on risk-stratification and management[J]. Am J Hematol,2013,88(4):318-327.
- [2] 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,2007:131-134.
- [3] 任羽,贺爱军,葛敏梅,等. 不同治疗方案在AML患者中的疗效比较[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2017,14(1):95-98.
- [4] 张仪,姚徐明,朱双丽,等. 不同剂量去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷诱导治疗年轻初发急性髓系白血病的疗效和安全性分析[J]. 中华血液学杂志,2016,37(8):682-687.
- [5] 刘娜,吴晓莉,穆艳顺,等. 阿糖胞苷治疗儿童急性白血病的进展[J]. 河北医学,2014,36(10):1543-1547.
- [6] Golunski G, Borowik A, Lipinska A, et al. Pentoxifylline affects idarubicin binding to DNA[J]. Bioorg Chem,2016,65:118-125.
- [7] Lee MH, Kim SY. Phase I study of idarubicin dose escalation for remission induction therapy in acute myeloid leukemia[J]. Leuk Lymphoma,2016,57(10):2268-2274.
- [8] 努尔比亚·阿布都热西提,维尼拉·吐尔洪,努尔阿米娜·依明尼亚孜,等. 阿糖胞苷分别联合去甲氧柔红霉素、柔红霉素治疗急性髓系白血病对恶性分子表达影响的差异[J]. 海南医学院学报,2018,24(5):601-603.
- [9] Wiedower E, Jamy O, Martin MG, et al. Induction of Acute Myeloid Leukemia with Idarubicin, Cytarabine and Cladribine[J]. Anticancer Res,2015,35(11):6287-6290.
- [10] 李静,陈相言. 去甲氧柔红霉素与柔红霉素治疗老年白血病的疗效比较[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(9):148-150.
- [11] Breitenbuecher F, Schnittger S, Grundler R, et al. Identification of a novel type of ITD mutations located in nonjuxtamembrane domains of the FLT3 tyrosine kinase receptor[J]. Blood,2009,113(17):4074-4077.
- [12] Fridle C, Medinger M, Wilk MC, et al. Cladribine, cytarabine and idarubicin (CLA-Ida) salvage chemotherapy in relapsed acute myeloid leukemia (AML)[J]. Leuk Lymphoma,2017,58(5):1068-1075.
- [13] 田冬华,甘思林,邢海洲,等. IA方案和DA方案诱导缓解老年初治急性髓系白血病的临床疗效观察[J]. 中国实验血液学杂志,2014,22(5):1282-1285.

收稿日期:2018-08-24;修回日期:2018-09-30