

本研究中,事件组与非事件组 SYNTAX 评分比较,差异有统计学意义。通过 Logistic 回归分析得出, SYNTAX 评分每增加 1 个等级,近期终点事件发生的比例为 1.188。本研究将 HCY、hsCRP 与 SYNTAX 评分 3 项指标进行联合,结果发现,联合因子的 ROC 曲线下面积为 0.947,提示联合因子对 ACS 患者心血管事件发生的预测能力较单个指标明显提高。

综上所述,HCY 水平、hsCRP 及 SYNTAX 评分与 ACS 密切相关,临床上若能将前三者联合起来,更有利于早期发现高危患者并进行干预。本研究不足之处在于样本量少,未对患者做远期随访,仍需开展多中心、大样本的长期随访予以证实。

参考文献

- 1 陈伟伟,王文,隋辉,等. 中国心血管病报告 2016 要点解读[J]. 中国循环杂志,2017,32(7):605-608
- 2 Akyürek Ö, Akbal E, Güneş F. Increase in the risk of ST elevation myocardial infarction is associated with homocysteine level[J]. Arch Med Res, 2014, 45(6):501-506
- 3 黄赞鸿,刘昱,张惜铃. 急性冠脉综合征患者超敏 C-反应蛋白检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(6):778-781
- 4 赵国忠,王华,何敏,等. 同型半胱氨酸与冠心病的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志,2015,7(6):758-762
- 5 Wang Y, Wang X, Liang X, et al. Inhibition of hydrogen sulfide on the proliferation of vascular smooth muscle cells involved in the modulation of calcium sensing receptor in high homocysteine [J]. Exp Cell Res, 2016, 347(1):184-191
- 6 Han XB, Zhang HP, Cao CJ, et al. Aberrant DNA methylation of the PDGF gene in homocysteine mediated VSMC proliferation and its underlying mechanism[J]. Mol Med Rep, 2014, 10:947-954
- 7 Clarke R, Bennett DA, Parish S, et al. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of, MTHFR, case-control studies, a voiding publication bias[J]. PLoS Med, 2012, 9(2):e1001177
- 8 张志世,王凌燕. 同型半胱氨酸与冠心病[J]. 中国循环杂志,2016,31(4):405-407
- 9 鄢高亮,王栋,乔勇等. 高同型半胱氨酸水平对冠心病严重程度及支架置入治疗预后的影响[J]. 中华心血管病杂志,2015,43(11):943-947
- 10 Raposeiras-Roubin S, Pardal CB, Janeiro BR, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a predictor of in-hospital cardiac events in acute myocardial infarction independently of SYNTAX score[J]. Angiology, 2012, 63(1):30-34
- 11 王黎,任品芳,沈剑耀. ACS 患者超敏-CRP 和 SYNTAX 积分的相关性研究[J]. 新医学,2016,47(8):553-557
- 12 Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial [J]. Eur Heart J, 2014, 35(40):2821-2830
- 13 Akgun T, Oduncu V, Bitigen A, et al. Baseline SYNTAX score and long-term outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. Clin App Thromb/Hemosta, 2015, 21(8):1739-1746
- 14 Bettinger N, Palmerini T, Caixeta A, et al. Risk stratification of patients undergoing medical therapy after coronary angiography[J]. Eur Heart J, 2015, 37(40):3103-3110
- 15 Fuchs FC, Ribeiro JP, Fuchs FD, et al. Syntax score and major adverse cardiac events in patients with suspected coronary artery disease: results from a cohort study in a University-Affiliated Hospital in Southern Brazil[J]. Arquivos Brasileiros De Cardiologia, 2016, 107(3):207-215
- 16 Ikeno F, Brooks MM, Nakagawa K, et al. SYNTAX score and long-term outcomes: the BARI-2D trial[J]. J Am College Cardiol, 2017, 69(4):395

(收稿日期:2018-03-22)

(修回日期:2018-05-19)

老年急性髓系白血病患者减低剂量化疗的疗效及预后影响因素分析

朱 斌 丁志勇 赵文理 潘韶英 王素丽 刘娟娟

摘 要 **目的** 探讨老年急性髓系白血病(AML)患者减低剂量化疗的临床疗效及预后影响因素。**方法** 将 40 例老年 AML 患者按照数字表法随机分为两组,分别采用减低剂量方案(减低剂量组)、标准剂量方案(标准化疗组),各 20 例。比较两组的总有效率(ORR)、中位总生存(OS)期,采用多因素 COX 模型分析预后影响因素。**结果** 减低剂量组和标准化疗组的 ORR 分别为 55.0%、65.0% ($P > 0.05$);减低剂量组中位 OS 期为 8.0 个月(95% CI:6.5~9.5),标准化疗组中位 OS 期为 9.1 个月(95%

基金项目:上海健康医学院基金资助项目(HMSF-16-22-020)

作者单位:201499 上海健康医学院附属第六人民医院南院血液科

通讯作者:丁志勇,副主任医师,电子信箱:zhub_1973@sina.com

CI:8.2~9.9, $P>0.05$);多因素 COX 模型分析,结果显示,年龄、PS 评分、初治时 WBC 计数及 MRD - WT1 表达阳性是影响老年 AML 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。结论 减低剂量化疗方案治疗老年 AML 患者的疗效和 OS 期与标准化疗方案相当,年龄、PS 评分、初治时 WBC 计数及 MRD - WT1 表达阳性是影响其预后的独立危险因素。

关键词 老年 急性髓系白血病 减低剂量 预后 影响因素

中图分类号 R733.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.032

Effect and Influence Factors of Prognosis of Reducing Dose Chemotherapy Regimen in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia. Zhu

Bin, Ding Zhiyong, Zhao Wenli, et al. South Hospital, Sixth People's Hospital, Shanghai Health Medical College, Shanghai 201499, China

Abstract Objective To compare clinical effect and influence factors of prognosis of reducing dose chemotherapy regimen in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Forty cases of elderly AML patients were randomly divided into two groups according to random number table. Low - dose group ($n=20$) was given reducing dose chemotherapy, and standard chemotherapy group ($n=40$) was given standard dose chemotherapy. The overall response rate (ORR), overall survival (OS) were observed. The influence factors for prognosis of elderly patients with AML were analyzed using multivariate COX model. **Results** There was no significant difference in the ORR between low - dose group (55.0%) and standard chemotherapy group (65.0%) ($P>0.05$). The median OS in low - dose group and standard chemotherapy group was 8.0 months (95% CI:6.5 - 9.5) and 9.1 months (95% CI:8.2 - 9.9), it was not statistically different ($P>0.05$). Multivariate COX model analysis showed that age, PS score, WBC count at initial treatment and positive expression of MRD - WT1 were the risk factors for the prognosis of elderly patients with AML ($P<0.05$). **Conclusion** Reducing dose chemotherapy regimen in the treatment of elderly AML has similar effective rate and OS, and age, PS score, WBC count at initial treatment and positive expression of MRD - WT1 are the risk factors for the prognosis of elderly patients with AML.

Key words Elderly; Acute myeloid leukemia; Reducing dose; Prognosis; Influence factors

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是以造血干细胞异常增生为主要病理表现的恶性血液疾病,其发生率与年龄呈显著正相关,其中 60 岁以上人群的发生率超过 4/100000,新发病例中大于 70 岁的约占 35%^[1]。化疗是当下 AML 最有效的方法之一,但老年 AML 患者由于其生物学及临床特点,耐受性差,初治诱导缓解率低,早期病死率高。研究显示,老年 AML 患者约占全部 AML 的 1/3,化疗后完全缓解 (CR) 率仅 40% ~ 60%,且 85% 的患者在 2 ~ 3 年内出现复发^[2]。AML 的发病机制尚不十分明确,但研究已证实,细胞、分子遗传异常是其致病基础,也是预后判断的重要指标^[3-5]。随着小剂量化疗方案的有效性得到证实,越来越多的研究人员倾向于根据患者年龄、预后影响因素制定个性化的治疗方案^[6],但老年 AML 的治疗是否应用减低剂量化疗尚存在争议。本研究对老年 AML 患者分别采用标准剂量、减低量方案进行治疗,探讨二者的临床疗效,并分析预后的影响因素,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:选择 2016 年 1 月 ~ 2017 年 1 月于上海健康医学院附属第六人民医院南院血液科收治的老年 AML 患者,共 40 例。入组标准:均符合中华医学会血液学分会《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(2011 年版)》^[7]的相关诊断标准,均为初治病例;患者年龄 60 ~ 75 岁,至少完成 2 个及以上化疗疗程;排除临床资料不完整,合并其他恶性肿瘤、急性心脑血管疾病及严重心脏、肝脏、肾脏、功能异常等影响预后评估的患者。其中男性 22 例,女性 18 例,患者平均年龄 69.3 ± 4.5 岁;FAB 分型:M₀ 3 例,M₁ 5 例,M₂ 8 例,M₄ 14 例,M₅ 10 例。将 40 例患者按照数字表法随机分为减低剂量组和标准化疗组,各 20 例。两组患者在性别、年龄、WHO 分型等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经笔者医院伦理学委员会审查,患者或家属表示知情同意。

2. 方法:标准化疗组:柔红霉素 (DNR) (海正辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字 H33020925) 40 ~ 60mg/(m² · d) × 3 天,阿糖胞苷 (Ara - c) (辉瑞制药有限公司,批准文号: H20080412) 100mg/(m² · d) × 5 ~ 7 天;IA 方案:去甲氧柔红霉素 (IDA) (辉瑞制药有限公司,批准文号: H20110076) 8 ~ 10mg/(m² · d) × 3 ~ 4 天, Ara - c 100 mg/(m² · d) × 5 ~ 7 天;TA 方案:吡柔比星 (THP) (海正辉瑞制药有限公司,批准文号: 国药准字 H20045983) 20mg/(m² · d) × 3 天, Ara - c 100mg/(m² · d) × 5 ~ 7 天。减低剂量组,所用化疗药物均为标准化疗剂量的

30% ~ 60%。

3. 观察指标:(1)化疗疗效:根据《血液病诊断及疗效标准(第3版)》^[8],将化疗疗效分为CR、部分缓解(PR)、未缓解(NR),其中总有效率(ORR)=(CR+PR)/总病例×100%。(2)预后:采用门诊、电话或入户随访的方式,记录患者的总生存(OS)期,OS期定义为第1次确诊至随访截止日期或死亡(任何原因)为止,随访时间截止至2017年12月31日。(3)预后影响因素:通过查阅病历资料,收集患者的各项临床资料,包括性别、年龄、合并症及Charlson合并症指数(CCI)评分、治疗方案、核型、体能状况(PS)评分;初诊时白细胞(WBC)计数、血红蛋白(Hb)及血小板(PLT)计数、骨髓原始细胞比例、乳酸盐脱氢酶(LDH);治疗过程中骨髓流式细胞术监测CD34⁺表达水平,实时荧光定量RT-PCR检测微小残留病灶(MRD)-WT1表达水平,采用PCR结合DNA测序技术检测NPM1、FLT3-ITD、CEBPA及C-KIT等AML融合基因的表达水平。

4. 统计学方法:采用SPSS 18.0统计学软件对数据进行统计分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,生存时间分析采用Kaplan-Meier法,并绘制生存曲线,差异性检验采用Log-Rank法,多因素预后分析采用COX比例风险模型,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组化疗疗效比较:减低剂量组 ORR 为 55.0%,标准化疗组 ORR 为 65.0%,二者之间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.42, P>0.05$)。详见表 1。

表 1 两组化疗疗效比较[n(%)]					
组别	n	CR	PR	NR	ORR(%)
减低剂量组	20	3(15.0)	8(40.0)	9(45.0)	55.0
标准化疗组	20	4(20.0)	9(45.0)	7(35.0)	65.0

2. 两组预后分析:生存分析结果显示,AML 患者中位 OS 期为 8.6 个月(95% CI:7.4 ~ 9.8),其中减低剂量组、标准化疗组中位 OS 期分别为 8.0 个月(95% CI:6.5 ~ 9.5)、9.1 个月(95% CI:8.2 ~ 9.9);两组中位 OS 期比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.281, P>0.05$)。详见图 1。

3. 影响老年 AML 患者预后的单因素分析:单因素分析结果显示,年龄>70岁、CCI评分≥2、PS评分≥2、高危核型、骨髓原始细胞比例>50%、初治时WBC计数≥10×10⁹/L、初治时PLT<40×10⁹/L、CD34⁺表达阳性、MRD-WT1表达阳性、NPM1突变阴

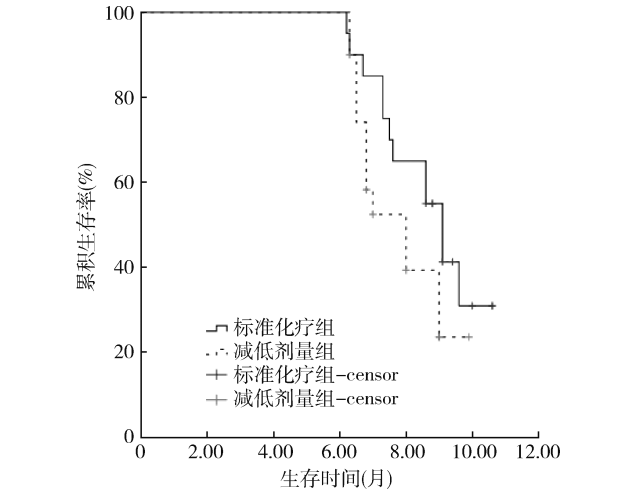


图 1 两组患者 OS 期的生存曲线比较

性、C-KIT 突变阳性的老年 AML 患者中位 OS 期明显缩短,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

表 3 影响老年 AML 患者预后的单因素分析

变量	组别	n	中位 OS 期(月)	Log-Rank	P
性别	男性	22	8.5	0.288	0.329
	女性	18	8.7		
年龄(岁)	≤70	14	11.5	5.239	0.007
	>70	26	7.1		
CCI 评分(分)	≥2	24	7.2	4.221	0.028
	<2	16	9.1		
PS 评分	≥2	14	8.2	3.975	0.033
	<2	26	9.6		
分型	M ₂ /M ₄	22	8.5	0.271	0.289
	M ₀ /M ₁ /M ₃	18	8.7		
核型	高危	18	7.4	3.859	0.035
	中危	22	9.8		
骨髓原始细胞比例(%)	≤50	17	9.3	2.891	0.046
	>50	23	8.1		
初治时 WBC 计数(×10 ⁹ /L)	<10	23	9.4	3.971	0.031
	≥10	17	6.8		
初治时 Hb(g/L)	<60	9	8.1	2.077	0.067
	≥60	31	8.8		
初治时 PLT 计数(×10 ⁹ /L)	<40	25	7.3	4.881	0.016
	≥40	15	10.7		
CD34 ⁺	阳性	18	7.4	3.616	0.038
	阴性	22	9.3		
MRD-WT1	阳性	26	7.2	5.121	0.009
	阴性	14	11.5		
NPM1	阳性	12	10.6	4.180	0.025
	阴性	28	7.7		
FLT3-ITD	阳性	6	8.2	2.185	0.059
	阴性	34	8.7		
CEBPA	阳性	10	8.8	1.483	0.075
	阴性	30	8.4		
C-KIT	阳性	7	7.3	2.980	0.041
	阴性	33	8.6		
LDH(IU/L)	<300	14	8.5	1.673	0.067
	≥300	26	8.9		
治疗方案	减低剂量	20	8.0	2.281	0.059
	标准化疗	20	9.1		

4. 影响老年 AML 患者预后的多因素分析:以中位 OS 期为因变量,将单因素分析有意义的变量纳入多因素 COX 模型分析,结果显示,年龄、PS 评分、初

治时 WBC 计数及 MRD - WT1 表达阳性是影响老年 AML 患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。详见表 4。

表 4 影响老年 AML 患者预后的多因素分析

变量	β	SE	Wald	OR	95% CI	P
年龄	0.686	0.035	56.21	1.99	1.65 ~ 2.38	0.002
PS 评分	1.102	0.012	27.54	3.01	1.99 ~ 4.54	0.001
初治时 WBC 计数	1.327	0.118	48.37	3.77	2.93 ~ 5.48	0.000
MRD - WT1 表达阳性	0.637	0.216	8.26	1.89	1.22 ~ 2.92	0.005

讨 论

联合化疗仍是目前 AML 治疗的主要手段,随着 AML 患者老龄化现象愈发明显,根据患者的健康状况制定更安全有效的化疗方案一直是棘手的问题,且国内外对于老年 AML 患者尚缺乏最佳化疗方案。DNA 甲基化是 AML 常见的分子学改变,临床研究认为无论是否有异常基因表达,DNA 甲基化异常均存在,且异常甲基化类型与预后相关^[9]。近年来,针对 AML 患者 DNA 甲基化的治疗药物获得了长足发展,给 AML 的治疗带来了更多选择。有研究表明,<60 岁患者采用标准化疗方案,其 CR 可达到 50% ~ 75%,5 年无病生存期 (DFS) 约 40%,而对于老年 AML 患者而言,完全缓解率仅 50% 左右,DFS 低于 12 个月,3 年 DFS 率不足 15%,化疗早期相关病死率高达 30%^[10]。即使在新型化疗药物与支持治疗不断更新的情况下,其疗效也无明显突破^[11]。同时,通过增加药物剂量提高化疗强度将对患者的正常细胞和组织造成严重损伤,不适用于大部分的此类患者。

近几年,临床研究人员愈发倾向于采用低剂量或亚标准剂量化疗,但在降低化疗药物毒性不良反应及病死率的前提下,能否保证较好的 CR 率且延长 OS 期尚不确定^[12-14]。李占勇等^[15]研究发现,持续小剂量化疗在降低毒性相关性病死率的同时可相对提高 CR 率,其机制可能在于低剂量化疗药物可通过促进细胞凋亡,并使 AML 细胞缓慢进入细胞周期而发挥作用。本研究结果显示,减低剂量和标准剂量的诱导缓解方案,老年 AML 患者的 CR 率均不高,主要考虑与本组病例的年龄较高有关,而两组 CR 率、ORR 率及 OS 期比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),说明增加剂量并不能进一步提高老年 AML 患者的化疗效果,反而可能导致并发症风险增加。

研究证实,老年 AML 患者预后受多种因素的影响,近年随着分子水平研究的深入,基因组学的改变

也可能影响 AML 患者的预后,并发现了可能对预后有影响的相关基因异常。本研究发现,年龄、PS 评分、初治时 WBC 计数及 MRD - WT1 表达阳性是影响老年 AML 患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。年龄、PS 评分对预后的影响均与自身健康状况、基础疾病及并发症等有关,与国内外研究结果一致^[16,17]。高强度的化疗后骨髓抑制严重,使得药物耐受性和骨髓造血活力进一步衰退,从而影响治疗效果和预后。临床研究也证实,初治时外周血 WBC 异常升高可使化疗过程中出现白细胞停滞综合征,导致血管堵塞、脏器缺血等严重并发症,预后较差,亦是 AML 患者死亡的主要原因之一^[18]。

AML 的基因突变类型主要包括 NPM1、FLT3 - ITD、CEBPA 及 C - KIT,有研究报道称上述基因突变与 AML 患者的预后有关^[19]。胡瑞萍^[20]研究认为,NPM1、FLT3 - ITD、CEBPA 突变主要见于正常核型的 AML 患者,而 C - KIT 突变主要见于核心结合因子相关的 AML 患者;CEBPA、NPM1 突变患者的初次诱导 CR 率较高,且复发率较低,FT3 - ITD、C - KIT 突变患者初次诱导 CR 率较低,提示 NPM1 和 CEBPA 突变阳性可能是 AML 患者预后较好的标志,而 FLT3 - ITD、C - KIT 则可能是预后不良的标志。本研究多因素分析中未发现其对预后的影响,考虑与样本量较少有关。基因检测是 MRD 常用的监测手段,有研究发现,绝大多数 AML 患者存在 WT1 基因异常高表达,且其异常表达程度与复发有关,诱导缓解后,WT1 基因的表达明显下降,故认为 WT1 基因可作为 MRD 监测敏感指标,判断疾病预后^[21]。

综上所述,减低剂量化疗方案诱导缓解治疗老年 AML 患者可获得与标准化疗方案相当的疗效和 OS 期。老年 AML 患者的预后与其复杂的生物学特征相关,且受年龄、PS 评分、初治时 WBC 计数及 MRD - WT1 表达阳性等多种因素影响,临床上应采取合理、