

苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮治疗急性髓系白血病的疗效观察分析^{*}曾明月, 郭鹏翔[△], 王季石

(贵州省人民医院血液科, 贵阳 550002)

摘要:目的 观察苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮治疗急性髓系白血病(AML)的疗效。方法 收集 AML 患者 40 例,将其分为试验组(苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮治疗)6 例、对照组(化疗)28 例、放弃治疗组(未接受任何治疗)6 例,通过前瞻性分析探讨苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮治疗 AML 的疗效及相关性分析。结果 中位生存时间试验组为 15 周,对照组为 24 周,放弃治疗组为 8 周。结论 苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮的治疗或能延长 AML 患者的生存时间,无明显不良反应。

关键词:白血病,髓样,急性;苯扎贝特;醋酸甲羟孕酮

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)06-0666-02

The curative effects and related analysis of bezafibrate combined medroxyprogesterone acetate in the treatment of AML^{*}Zeng Mingyue, Guo Pengxiang[△], Wang Jishi

(Department of Hematology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

Abstract: Objective To observe the curative effects of bezafibrate combined medroxyprogesterone acetate in the treatment of AML. **Methods** 40 cases of AML patients were collected and divided into experimental group (bezafibrate combined medroxyprogesterone acetate, 6 cases), control group (chemotherapy, 28 cases) and non-treatment group (6 cases), then through a prospective analysis we studied the curative effects and related results of bezafibrate combined medroxyprogesterone acetate in the treatment of AML. **Results** The median survival time of the experiment group (accepted bezafibrate combined medroxyprogesterone acetate) was 15 weeks; the median survival time of the control group (accepted chemotherapy) was 24 weeks; the median survival time of the giving up group (accepted any therapy) was 8 weeks. **Conclusion** Bezafibrate combined medroxyprogesterone acetate could prolong the survival time of AML patients and there were no obvious adverse reactions.

Key words: leukemia, myeloid, acute; bezafibrate; medroxyprogesterone acetate

急性髓系白血病(AML)是由于造血干/祖细胞发生恶性变,失去进一步分化、成熟的能力,使细胞阻滞在不同的造血阶段,从而导致的一组异质性造血系统恶性肿瘤,其发病率随年龄增长逐渐上升,以成人多见^[1]。AML 以骨髓中白血病细胞恶性克隆为特征,快速增殖的白血病细胞抑制骨髓造血功能以致正常的红细胞、白细胞、血小板显著减少,如果不及时治疗,许多患者很快死于感染、出血等并发症。目前,治疗 AML(非 M3 型)最好的方法是联合使用蒽环类药物和嘧啶碱类似物^[2-5]。这些药物非选择性地抑制 DNA 及 RNA 合成,从而在他们发挥抗白血病效应的同时也会损伤正常细胞。随着分子生物学技术的提高,部分血液肿瘤分子学机制已被阐明,并开发出了分子靶向治疗药物应用于临床,如针对慢性粒细胞白血病 BCR/ABL 融合基因的伊马替尼。但针对 AML 的分子靶向药物尚未广泛应用于临床,所以化疗仍是治疗 AML 的主要方法。然而由于患者身体条件、经济能力等诸多因素,许多患者不能接受正规化疗。本研究对各种原因导致不能化疗的患者,使用价格低廉的苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮治疗,观察其对不同危险分层组的 AML 患者生存时间的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 6 月至 2013 年 6 月本科收治的 AML(非 M3 型)患者,所有患者均符合 AML 诊断标准^[6]。共

40 例,其中试验组(苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮治疗)6 例、对照组(化疗)28 例、放弃治疗组(未接受任何治疗)6 例。试验组入选标准:(1)经济条件差,不能接受化疗;(2)一般情况差或高龄,不允许联合化疗;(3)不愿接受联合化疗;(4)复发患者,拒绝其他治疗。每个病例结合细胞形态学、免疫学、遗传学、分子生物学及不良预后因素^[7]将患者分为低危组、中危组、高危组。本试验通过医院伦理委员会的审查,所有病例在治疗前均签署知情同意书并留联系方式以便随访。试验组患者至少治疗 4 周;对照组患者按照 2009 版 AML 中国诊疗指南在取得缓解后采取巩固化疗;放弃治疗组患者自愿不接受任何治疗。所有病例都随访至患者死亡或试验终止为止。根据国家癌症研究所常见的毒性标准(NCICCTC)评估不良反应。

1.2 方法

1.2.1 试验组用药方案 试验组均为自动出院患者,该组患者接受苯扎贝特(200 mg 每天 2 次或 400 mg 每天 1 次,德国宝灵曼中国有限公司,每片 200 mg)联合醋酸甲羟孕酮(250 mg 每天 2 次或 500 mg 每天 1 次,法玛西亚普强中国有限公司,每片 500 mg),维生素 A 2 000~4 000 U 每天 1 次、维生素 D 200~400 U 每天 1 次。所有病例均服用治疗药物大于 4 周,每周监测血常规。

1.2.2 对照组用药方案 对照组病例均为住院患者,在白血

^{*} 基金项目:贵州省科学技术基金(黔科合 J 字[2010]2187)。 作者简介:曾明月(1986—),在读硕士,主要从事血液肿瘤的诊治。 [△]

通讯作者, Tel:13809417117; E-mail:gygpx118@sina.com。

胞高时先接受羟基脲降细胞治疗,必要时配合成分输注红细胞、血小板及抗感染治疗。采用 DA(柔红霉素、阿糖胞苷);HAD(高三尖杉酯碱、阿糖胞苷、柔红霉素);TA(吡柔比星、阿糖胞苷);FLAG(氟达拉滨、阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子);HA(高三尖杉酯碱、阿糖胞苷);CAG(阿柔比星、阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子)。

1.2.3 随访 电话随访和门诊随访,共随访 39 个月。
1.3 统计学处理 使用 SPSS16.0 软件进行统计分析。生存时间应用 Kaplan-Meier 计算并用对数秩和检验比较,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 试验组治疗结果 试验组患者的中位年龄为 38 岁,中位生存时间为 15 周。其中,1 例患者接受治疗 7 周,治疗期间白细胞及血红蛋白较治疗前无明显变化,血小板进行性下降,最终因血小板降低致颅内出血死亡。1 例患者接受治疗 10 周,在第 2 周中性粒细胞及血小板轻度上升,血红蛋白上升不明显,在第 10 周因严重肺部感染致病情恶化死亡。1 例患者接受治疗 15 周,治疗期间白细胞、血红蛋白、血小板升高,在第 14 周病情逐渐恶化,最终严重衰竭死亡。1 例患者接受治疗 16 周,在第 3 周中性粒细胞及血红蛋白升高,未见明显血小板升高,在第 15 周病情恶化,死于颅内出血。其余 2 例患者接受治疗 18 周,在治疗第 2 周血红蛋白及血小板升高,白细胞无明显变化,分别于 17、18 周病情加重,死于严重肺部感染。试验组在治疗期间,4 例在治疗后 2~3 周均有不同程度的血象改善,1 例无明显改变,1 例血小板进行性下降,而白细胞、血红蛋白较治疗前无明显变化。所有病例均未出现不良反应。此外,试验组内无低危组病例,高危组与中危组的生存时间无明显差别,见表 1。

2.2 对照组治疗结果 该组患者的中位年龄为 41 岁,中位生存时间为 24 周。其中 7 例患者仍存活,定期返院化疗,见表 2。

2.3 放弃治疗组一般资料及结果 放弃治疗组均为自动出院患者,自愿不接受任何治疗,该组患者的中位年龄为 50 岁,中位生存时间为 8 周,死亡原因为严重感染或出血,见表 3。

患者数		诊断						中位生存 周期(周)	组中位生存 周期(周)
		M0	M1	M2	M4	M5	M6		
男	女								
低危组	0 0	0	0	0	0	0	0	0	15
中危组	2 1	0	0	1	1	1	0	15	—
高危组	2 1	0	0	1	2	0	0	16	—

—:表示此项无数据。

患者数		诊断						中位生存 周期(周)	组中位生存 周期(周)
		M0	M1	M2	M4	M5	M6		
男	女								
低危组	1 1	0	0	1	1	0	0	16.5	24
中危组	6 2	0	0	3	1	3	1	32.0	—
高危组	10 8	0	0	4	4	9	1	18.0	—

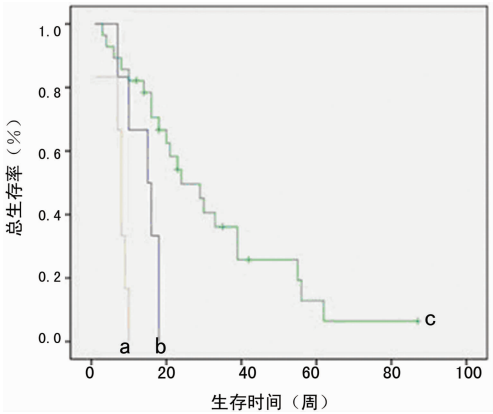
—:表示此项无数据。

2.4 3 组生存曲线分析结果 见图 1。

表 3 放弃治疗组

	患者数		诊断						中位生存 周期(周)	组中位生存 周期(周)
	男	女	M0	M1	M2	M4	M5	M6		
低危组	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
中危组	1	2	0	0	1	1	0	1	8	—
高危组	0	3	0	0	1	1	1	0	8	—

—:表示此项无数据。



a:放弃治疗组;b:试验组;c:对照组。

图 1 3 组生存曲线分析结果

3 讨 论

苯扎贝特是过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR- α)的合成配体。PPAR 具有多种生物效应,可促进脂肪细胞分化和脂肪生成,增强机体对胰岛素的敏感性,调节体内糖平衡,抑制炎症因子生成及炎性反应,影响肿瘤生长,对心血管产生保护效应[8-10]。醋酸甲羟孕酮为黄体酮衍生物,研究证明甲羟孕酮大剂量使用具有抗癌作用,其作用机制与抑制雌激素作用有关。目前,甲羟孕酮片剂广泛应用于激素敏感性恶性肿瘤的辅助治疗及姑息治疗,可使乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌、肾癌和卵巢癌等癌症症状得到有效缓解[11-12]。近年来有关文献报道,苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮能有效延长 AML 患者的生存时间[4]。在体外试验中,观察到苯扎贝特与醋酸甲羟孕酮、维生素 A 与维生素 D 均能诱导 AML 细胞分化,将其联合使用通过药物相互间的互补效应则效果更佳,而对正常的髓系祖细胞几乎没有影响[5]。Murray 等[4]使用苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮,配合人体每天基本需要量的维生素 A 及维生素 D 治疗老年及复发的 AML,使他们的生存时间延长到平均 5 个月,且无明显不良反应。如果这些患者不接受治疗,预计生存时间平均在 2 个月内。所以,在本研究中试验组病例也加用人体每天基本需要量的维生素 A 及维生素 D。本试验将 AML(非 M3 型)患者分为试验组、对照组、放弃治疗组,结果显示对照组患者的中位生存时间最长,其次为试验组,再次为放弃治疗组。这说明苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮的治疗或能延长 AML 患者的生存时间。该研究同时显示了苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮治疗 AML(非 M3 型)无明显不良反应,患者耐受性、依从性较好。临床上有很多患者因各种原因(如经济条件差,不能接受化疗;一般情况差或高龄,不允许联合化疗;不愿接受联合化疗;复发患者,拒绝其他治疗)不能化疗时,可以选择该种治疗方法。

本研究结果与 Murray 等[4]的报道相符。但由于本试验只有一个研究中心且病例数较少,所以还需要(下转第 670 页)

清磷、PTH 及 β_2 -MG 均较透析治疗前明显下降,皮肤瘙痒评分亦显著降低,且以治疗 12 周后为佳。B 组虽然治疗 4、12 周后血清磷、PTH 及 β_2 -MG 均较透析治疗前有明显下降,且治疗 12 周后皮肤瘙痒评分较透析治疗前亦下降;但与 C 组相比较效果较差,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 A 组,治疗 4、12 周后,血清磷、PTH、 β_2 -MG 及瘙痒评分均无变化($P > 0.05$)。治疗 12 周后,3 组皮肤瘙痒缓解率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),显示 HD+HDF+HP 能有效地清除尿毒症患者血清 PTH、 β_2 -MG 等中、大分子毒素,明显缓解皮肤瘙痒症状,其治疗效果好、优于 HD+HDF,而单纯 HD 清除中分子毒素能力差,不能缓解皮肤瘙痒症状。组合型血液净化清除中、大分子毒素的原理涉及对溶质的弥散、对流及物理吸附等,故能有效清除尿毒症毒素^[10]。

综上所述,HD+HDF+HP 组合型血液净化通过清除维持性血液透析患者血清 PTH、 β_2 -MG 等中、大分子毒素,改善皮肤瘙痒症状,是治疗 UP 的有效措施,其效果优于 HD+HDF 及单纯 HD。但参与 UP 发病机制的因素众多,本研究涉及研究指标尚不全面,且研究样本量较小、研究时间不长,故有一定局限性,需进一步的临床及基础研究予以证实。

参考文献:

- [1] Gatmiri SM, Mahdavi-Mazdeh M, Lessan-Pezushki M, et al. Uremic pruritus and serum phosphorus level[J]. *Acta Med Iran*, 2013, 51(7): 477-481.
- [2] 金华东, 石水兵, 沈金华, 等. 组合型人工肾对尿毒症患者

皮肤瘙痒的疗效观察[J]. *临床皮肤科杂志*, 2012, 41(3): 185-187.

- [3] 王海辉, 彭卫华. 尿毒症性皮肤瘙痒的中西医诊治进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(12): 1126-1128.
- [4] 张万超, 蒲月英, 周冰宣, 等. 组合型人工肾联合口服爱西特治疗尿毒症皮肤瘙痒的临床研究[J]. *重庆医学*, 2012, 42(36): 3851-3853.
- [5] Coric-Martinovic V, Basic-Jukic N. Uremic pruritus[J]. *Acta Med Croatica*, 2008, 62 Suppl 1: 32-36.
- [6] 吴扬, 许传文, 李华. 尿毒清灌肠治疗尿毒症性皮肤瘙痒的疗效观察[J]. *天津医学*, 2011, 39(3): 272-274.
- [7] Razeghi E, Eskandari D, Ganji MR, et al. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients[J]. *Ren Fail*, 2009, 31(2): 85-90.
- [8] Diaconescu MR, Glod M, Costea I, et al. Surgical management of renal hyperparathyroidism: a preliminary series report[J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2011, 106(1): 51-57.
- [9] 宋素珍, 闵群燕, 邵敏, 等. 血液透析加灌流器治疗慢性肾衰合并皮肤瘙痒效果观察[J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(19): 1564-1565.
- [10] 赵亮, 李泽红, 张巧萍, 等. 不同血液净化技术对维持性血液透析患者甲状旁腺激素清除的比较[J]. *山西职工医学院学报*, 2012, 22(6): 32-34.

(收稿日期: 2013-10-05 修回日期: 2013-12-09)

(上接第 667 页)

更多研究中心收集病例进行大样本的临床试验,进一步观察苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮治疗 AML(非 M3 型)的临床效果及不良反应。

参考文献:

- [1] Deschler B, de Witte T, Mertelsmann R, et al. Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches[J]. *Haematological*, 2006, 91(11): 1513-1522.
- [2] Craig CM, Schiller GJ. Acute myeloid leukemia in the elderly: conventional and novel treatment approaches [J]. *Blood Rev*, 2008, 22(4): 221-234.
- [3] Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older Patients[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 1908-1915.
- [4] Murray JA, Kanim FL, Hayden RE, et al. Combined bezafibrate and medroxyprogesterone acetate have efficacy without haematological toxicity in elderly and relapsed acute myeloid leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2009, 4(12): e8147.
- [5] Kanim FL, Hayden RE, Birtwistle J, et al. Combined bezafibrate and medroxyprogesterone acetate: potential novel therapy for acute myeloid leukaemia [J]. *PLoS One*, 2009, 4(12): e8147.
- [6] 张之南, 沈悌. 白血病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科

学出版社, 2007: 132-133.

- [7] 中华医学会血液学分会白血病学组. AML 治疗的专家共识(第一部分)[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(6): 429-431.
- [8] Sundararajan S, Gamboa JL, Victor NA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands reduce inflammation and infarction size in transient focal ischemia [J]. *Neuroscience*, 2005, 130(3): 685-696.
- [9] Collino M, Aragno M, Mastrocola R, et al. Modulation of the oxidative stress and inflammatory response by PPAR-gamma agonists in the hippocampus of rats exposed to cerebral ischemia/reperfusion[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 530(1/2): 70-80.
- [10] Chen C, Ostrowski RP, Zhou C, et al. Suppression of hypoxia-inducible factor-1 alpha and its downstream genes reduces acute hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation in a rat cerebral ischemia[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(9): 2046-2055.
- [11] 仲建新, 曹新平, 王迪, 等. 醋酸甲羟孕酮增强顺铂对人卵巢癌耐药细胞抗癌作用的研究[J]. *现代妇产科进展*, 2007, 16(8): 594-598.
- [12] 谢守珍, 宋成文, 陈枝岚, 等. 醋酸甲羟孕酮抑制卵巢癌患者术后盆腔病理血管生成的临床研究[J]. *医药导报*, 2006, 27(6): 643-646.

(收稿日期: 2013-08-13 修回日期: 2013-10-26)