

去甲基化药物联合预激方案在骨髓增生异常综合征中的应用

汪梅¹, 李丽², 任咏惠¹, 朱玲玲²

(1. 牡丹江医学院研究生处, 黑龙江 牡丹江 157011;

2. 牡丹江医学院附属红旗医院血液科, 黑龙江 牡丹江 157011)

摘要:骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于造血干细胞,以血细胞病态造血,高风险向急性髓系白血病(AML)转化为特征的异质性髓系肿瘤性疾病。去甲基化药物经诱导蛋白酶体降解,共价与 DNA 甲基转移酶(DNMT)结合,使 DNA 甲基化状态解除,在治疗 MDS 上已得到普遍认可且已广泛应用于临床。研究表明,去甲基化药物联合预激方案在治疗中、高危 MDS 中能够增强化疗药物的疗效,更好的发挥协同作用,提高患者的生存质量及预后。本文主要多甲基化药物的作用机制及分类、地西他滨联合预激方案、阿扎胞苷联合预激方案在治疗 MDS 中的作用进行综述,以期临床治疗 MDS 提供参考。

关键词:去甲基化药物;预激方案;骨髓增生异常综合征

中图分类号:R551.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.06.010

文章编号:1006-1959(2022)06-0041-04

Application of Demethylated Drugs Combined with Preexcitation Regimen in Myelodysplastic Syndrome

WANG Mei¹, LI Li², REN Yong-hui¹, ZHU Ling-ling²

(1. Graduate Department, Mudanjiang Medical College, Mudanjiang 157011, Heilongjiang, China;

2. Department of Hematology, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical College, Mudanjiang 157011, Heilongjiang, China)

Abstract: Myelodysplastic syndrome (MDS) is a group of heterogeneous myeloid neoplastic diseases, which originated from hematopoietic stem cells and characterized by pathological hematopoiesis of blood cells and high risk of transforming into acute myeloid leukemia (AML). Demethylation drugs are induced to degrade proteasome, and covalently bind to DNA methyltransferase (DNMT) to relieve DNA methylation status, which has been widely recognized in the treatment of MDS and has been widely used in clinical practice. With the further clinical research on middle- and high-risk MDS, it has been shown that demethylated drugs combined with pre-excitation regimen can enhance the efficacy of chemotherapy drugs in the treatment of middle- and high-risk MDS, better play a synergistic effect, improve the quality of life of patients and prolong their survival time. This article reviews the mechanism and classification of demethylating drugs, decitabine combined with preexcitation regimen, and azacitidine combined with preexcitation regimen in the treatment of MDS, in order to further clarify the application effect of demethylating drugs in MDS.

Key words: Demethylation drugs; Preexcitation scheme; Myelodysplastic syndrome

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性血液恶性肿瘤,以骨髓发育不良和造血无效,外周血细胞减少,高风险向急性髓系白血病 (AML) 转化为特征^[1]。同种异体干细胞移植是骨髓增生异常综合征的唯一治愈方法^[2]。但由于 MDS 患者患病年龄高,合并基础疾病较多,预后差,以及干细胞供体的可用性有限,所以对于不适合移植的中高危患者,多采用去甲基化药物阿扎胞苷或地西他滨单药或联合预激方案治疗,其中以地西他滨联合 CAG 或 HAG 方案最为常见。赵艳秋等^[3]研究表明,地西他滨联合预激方案治疗中、高危 MDS 疗效显著,能提高患者的完全缓解率和总体有效率,进而提高患者的生活质量。本文主要综述去甲基化药物联合预激方案在 MDS 中的应用,旨在为临床治疗

MDS 提供参考。

1 去甲基化药物和预激方案的作用机制

1.1 去甲基化药物的作用机制 DNA 甲基化是表观遗传学最重要的修饰方式之一,由 DNA 甲基转移酶 (DNA Methyltransferase, DNMT) 催化。DNA 甲基化是指在 DNMT 的催化介导下,将甲基从基因组 DNA 序列上的供体 S 腺苷甲硫氨酸转移至受体胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸环的 C5 上,形成 5-甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, 5mC), 促进胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤 CpG 甲基化的形成^[4]。DNA 的异常甲基化是在细胞恶性转化早期修饰抑癌基因启动子区 CpG 岛的过度甲基化,导致 DNA 修复基因等转录沉默、抑癌基因失去活性,主要表现为 DNA 甲基化异常,特殊基因的高甲基化伴随总体低甲基化,进而导致肿瘤的发生与发展^[5]。去甲基化药物 (HMA) 主要包括地西他滨 (decitabine, DAC) 和阿扎胞苷 (azacitidine, AZA)。DAC 的活性代谢产物 (5-氮杂-dCTP) 可在细胞周期中直接掺入 DNA 中与 DNMT1 结合;而 AZA 活性代谢产物 (5-氮杂-CTP) 的 80%~90% 可掺入

作者简介:汪梅(1992.8-),女,四川成都人,硕士,住院医师,主要从事血液内科相关工作

通讯作者:李丽(1961.7-),女,黑龙江牡丹江人,硕士,主任医师,主要从事血液内科相关工作

RNA,影响 mRNA 及蛋白代谢,另外 10%~20%通过核糖核苷酸还原酶转化成(5-氮杂-dCTP)与 DNMT1 结合。掺入 DNA 的 5-氮杂-dCTP 与 DNMT1 结合并致其降解,从而导致受抑制的抑癌基因激活,诱导细胞的衰老和凋亡^[6]。

1.2 预激方案的作用机制 MDS 是由造血细胞突变克隆的生长和扩散转化为异常增生细胞,继而转化为白血病细胞,其发病机制目前尚不明确。近年来,治疗中、高危 MDS 的预激方案中应用较为广泛的是 CAG[阿克拉霉素(Acla)+阿糖胞苷(Ara-C)+粒细胞集落刺激因子(G-CSF)]方案和 HAG[高三尖杉酯碱(HHT)+Ara-C+G-CSF]方案,其机制主要包括以下方面:①MDS 的细胞表面均有 G-CSF 受体(G-CSF-R)的表达。G-CSF 是一种糖蛋白,主要作用是刺激嗜中性粒细胞的产生,通过使细胞周期的 G₀ 期细胞增殖至 S 期促进粒细胞的成熟,并动员其进入外周血。G-CSF 通过作用于细胞周期使休眠的白血病细胞对细胞毒性药物更加敏感;还可通过增加 Ara-C 掺入 DNA 中来增强其作用,使化疗所致的骨髓抑制时间缩短,从而提高治疗效果,改善患者预后^[7,8];②Ara-C 是一种嘧啶类似物,其活性形式(ara-CTP)可竞争性掺入 DNA,抑制 DNA 的复制和修复。特别是其可作用于细胞周期的 S 期,可快速裂解细胞,从而发挥细胞毒性作用,诱导细胞死亡^[9];③Acla 是一种蒽环类抗肿瘤药物,易穿过细胞膜,在细胞中保持较高浓度,通过嵌入异常增生细胞的 DNA 中,抑制核酸形成,从而阻断细胞周期^[10];④HHT 是一种具有抗肿瘤活性的生物碱,通过解聚多核糖体和干扰核糖体功能,阻止 DNA、RNA 和蛋白质的合成,抑制细胞增殖。HHT 是一种细胞周期特异性药物,对 G₁/G₂ 期细胞的杀伤作用最强,可促使白血病细胞向 S 期转化,诱导肿瘤细胞的分化和凋亡^[11,12]。

2 去甲基化药物在 MDS 中的应用

2.1 阿扎胞苷单药 5-氮杂胞苷(Azacitidine, AZA)是一种嘧啶核苷类似物,于 2004 年获得美国 FDA 监管部门批准用于治疗 MDS。细胞体外试验表明^[13],不同浓度的 AZA 既可发挥细胞毒性作用,又能诱导细胞分化的活性。目前,已有研究证实 AZA 治疗较高风险 MDS 的疗效。Papageorgiou SG 等^[14]研究发现,接受 AZA 治疗的患者的总有效率为 60%,最佳支持治疗(BSC)的总有效率只有 5%,表明 AZA 治疗与更长的白血病转化时间(LT)有关,并可延长患者的总生存期(OS)。Palacios-Berraquero ML 等^[15]试验也证实了 AZA 的效果,该研究发现,AZA 可提高患者的 OS,增加 LT 的中位时间,并显示出更高的

响应率。为了比较 AZA 替代给药方案的效果,Shapiro RM 等^[16]比较了 5-0-0、5-2-2 和 7-0-0 方案在 MDS 和 AML 中的疗效,发现 AZA 治疗 7 d 比 5 d 具有更高的客观缓解率。但氮杂胞苷治疗的患者中位 OS 仅为 2 年,骨髓反应率仍然很低[完全缓解(CR)、部分缓解(PR)率约为 30%],需要进一步改进。另有研究发现^[17],AZA 强化治疗方案在中高危 MDS 患者中的缓解率高达 62%,其具有较高的早期反应率和患者存活率。研究表明^[18],在 MDS 的治疗中,AZA 表现出更高的无白血病转化生存率,患者可获得更长的 OS,该方案适用于≥75 岁的中或高危患者。因此,AZA 可能是中高危老年 MDS 和病情较差患者的更好选择。

2.2 地西他滨单药 2'-脱氧-5-氮杂胞苷(decitabine, DAC)是一种胞嘧啶核苷类似物,于 2006 年被 FDA 批准用于治疗 MDS。高剂量的 DAC 可通过掺入 DNA 抑制细胞增殖,发挥细胞毒性作用;低剂量的 DAC 则通过抑制 DNMT 诱导 DNA 去甲基化,导致沉默基因的重新激活并影响细胞分化和肿瘤的抑制^[19]。对于不适合强化化疗的中高危 MDS 患者,低剂量地西他滨的有效性明显优于 BSC^[20]。有研究比较了 3 种 DAC 方案治疗高危 MDS 的效果^[21],其结果表明静脉注射 20 mg/(m·d),连续使用 5 d 的方案效果最佳,疾病完全缓解为 39%。Joeckel TE 等^[22]研究将接受 DAC 治疗的患者与强化化疗进行对比,发现 DAC 方案治疗的患者具有明显的生存优势。而 Lee JH 等^[23]研究发现,101 例接受 DAC 治疗的 MDS 和 CMML 患者客观缓解率为 55%,其中 CR 为 13%、骨髓缓解率为 23%、PR 为 1%,血液学改善率为 19%;但该方案的不良反应较大,患者多出现Ⅲ级或Ⅳ级贫血(51.5%)、中性粒细胞减少症(80.2%)和血小板减少症(53.0%)。Ren Y 等^[24]以不同剂量的 DAC 对 MDS 患者进行治疗,结果显示患者的总缓解率和 CR 分别为 51.88%、18.05%。总之,目前采用 DAC 治疗 MDS 的总缓解率在 51%~71%,CR 在 12.9%~33.7%,各研究存在不同程度的差异,其具体应用剂量仍有待探索和调整。

3 去甲基化药物联合预激方案在 MDS 中的应用

3.1 阿扎胞苷联合预激方案 DNA 过度甲基化是 MDS 最常见的发病机制之一,去甲基化药物作为细胞特异性药物,与预激方案联合具有明显的协同作用,可增强肿瘤细胞对细胞毒性药物的敏感性,显著改善预激方案的临床疗效,降低化疗期间不良反应的发生率,提高患者的生活质量^[25]。Wei G 等^[26]研究了 CAG 方案治疗高风险 MDS/t-AML 患者的效果,

结果显示患者的CR为45.7%，心脏毒性发生率为2.3%，早期死亡率为5.2%。Xie M等^[27]研究了HAG方案治疗MDS/t-AML的效果，结果显示患者的CR为45%，总有效率为71%，早期死亡率2%，OS为15个月。通过以上研究可以发现，由于耐药和治疗相关的毒副反应，单药治疗MDS/t-AML的早期死亡率高。因此，去甲基化药物联合预激方案是中高危MDS患者的首要选择。研究显示^[28]，AZA联合CAG方案治疗老年AML的总缓解率显著高于单用CAG方案，且不增加患者的血液学不良反应发生率和总感染率，说明联合预激方案在提高总缓解率的同时并不会增加不良反应发生率和总感染率。王共爱等^[29]研究了阿扎胞苷联合CAG方案治疗复发难治急性髓系白血病的临床效果，结果显示，A-CAG组的总缓解率（86%）显著高于CAG组（71%）（ $P<0.05$ ）；A-CAG组和CAG组的不良反应发生率分别为54.5%、53.5%，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。总之，AZA联合预激方案具有协同作用，可以很大程度的提高预激方案的临床疗效，同时不增加药物的毒副作用，有更高的安全性，值得临床进一步探究^[30]。

3.2 地西他滨联合预激方案 地西他滨是另一种去甲基化药物，作为DNA甲基化转移酶特异性抑制剂，可逆转DNA的甲基化过程，诱导肿瘤细胞向正常细胞分化或凋亡。Liu T等^[31]研究发现，地西他滨联合预激方案的联合组总有效率为72.5%，显著高于非联合组（40%），且联合组无进展生存期（PFS）显著升高，两组均未出现严重的不良反应，可耐受。研究发现^[32]，半程地西他滨联合CAG方案治疗MDS的CR为62.50%，全程的为85.42%；其中半程方案的不良反应发生率为33.33%，全程的为10.42%，表明全程方案的疗效优于半程方案，且不良反应发生率更低，安全性更高。HAG方案是比CAG方案更经济、安全的治疗方案。杨莹^[33]研究了地西他滨联合HAG方案治疗骨髓增生异常综合征的效果，结果显示，第一个疗程结束后，HAG组和D-HAG组的总缓解率（26.9% vs 30%）基本一致；第二个疗程结束后，HAG组的总缓解率显著低于D-HAG组（57.7% vs 83.3%），差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。因此，地西他滨联合预激方案可以显著提高化疗药物的作用，减少化疗药物的剂量，降低不良反应的发生率。目前去甲基化药物联合预激化疗已广泛应用于临床，其不仅延长了MDS转化为AML的时间，也延长了患者的总生存期，提高了患者的生活质量。

4 总结

MDS按照R-IPSS积分可分为极低、低、中、高、

极高危等类型，中、高危患者预后相对较差，可采用去甲基化、预激化疗、标准化疗、骨髓移植等手段治疗。目前异基因造血干细胞移植是MDS的唯一治愈方法，但由于MDS患者年龄高，合并基础疾病较多，以及干细胞供体的可用性有限，且MDS化疗后骨髓抑制持续时间长，高龄患者难以耐受标准剂量的化疗方案。因此，对于不适合移植的中高危MDS患者，多采用去甲基化药物阿扎胞苷或地西他滨联合预激方案治疗，该方案具有协同作用，能更好地促进恶性肿瘤细胞分化与凋亡，改善患者病情，尽快达到完全缓解，且不良反应相对较轻，即便是中老年人，也能耐受。另外，对于年轻的中、高危MDS，该方案可为患者进行异基因造血干细胞移植争取时间。

参考文献：

- [1]Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes [J]. N Engl J Med, 2020, 383(14): 1358–1374.
- [2]Franke GN, Lückemeier P, Platzbecker U. Allogeneic Stem-Cell transplantation in Patients With Myelodysplastic Syndromes and Prevention of Relapse [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021, 21(1): 1–7.
- [3]赵艳秋, 郭芳, 杨卫东. 地西他滨联合CAG方案治疗高危骨髓增生异常综合征的效果[J]. 中国实用医刊, 2021, 48(8): 98–101.
- [4]Lyko F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation [J]. Nat Rev Genet, 2018, 19(2): 81–92.
- [5]Hoang NM, Rui L. DNA methyltransferases in hematological malignancies [J]. J Genet Genomics, 2020, 47(7): 361–372.
- [6]Duchmann M, Itzykson R. Clinical update on hypomethylating agents [J]. Int J Hematol, 2019, 110(2): 161–169.
- [7]Cetean S, Cainap C, Constantin AM, et al. The importance of the granulocyte-colony stimulating factor in oncology [J]. Clujul Med, 2015, 88(4): 468–472.
- [8]Feng X, Lan H, Ruan Y, et al. Impact on acute myeloid leukemia relapse in granulocyte colony-stimulating factor application: a meta-analysis [J]. Hematology, 2018, 23(9): 581–589.
- [9]郑正, 夏徐. 不同诱导方案对成人急性髓系白血病的应用效果及安全性研究 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(1): 69–72.
- [10]Zhao H, Wang C, Yu F, et al. Decitabine combined with CAG regimen in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. Pak J Med Sci, 2020, 36(2): 141–145.
- [11]Tang Y, Luo C, Shen S, et al. The efficacy and safety of a homoharringtonine-based protocol for children with acute myeloid leukemia: A retrospective study in China [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2021, 38(2): 97–107.
- [12]张文荟, 陈香丽, 陈玉清, 等. 高三尖酯碱联合阿扎胞苷与Venetoclax治疗难治/复发急性髓系白血病疗效观察 [J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(6): 580–584.
- [13]Yang Y, Li J, Geng Y, et al. Azacitidine regulates DNA

- methylation of GADD45 γ in myelodysplastic syndromes [J]. Clin Lab Anal, 2021, 35(2): e23597.
- [14] Papageorgiou SG, Vasilatou D, Kontos CK, et al. Treatment with 5-Azacitidine improves clinical outcome in high-risk MDS patients in the 'real life' setting: A single center observational study [J]. Hematology, 2016, 21(1): 34-41.
- [15] Palacios-Berraquero ML, Alfonso-Pirola A. Current Therapy of the Patients with MDS: Walking towards Personalized Therapy [J]. J Clin Med, 2021, 10(10): 2107.
- [16] Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. BMC Hematol, 2018(18): 3.
- [17] Ades L, Guerci-Bresler A, Cony-Makhoul P, et al. A phase II study of the efficacy and safety of an intensified schedule of azacitidine in intermediate-2 and high-risk patients with myelodysplastic syndromes: a study by the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM) [J]. Haematologica, 2019, 104(4): e131-e133.
- [18] Liu W, Zhou Z, Chen L, et al. Comparison of Azacitidine and Decitabine in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: A Network Meta-analysis [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021, 21(6): e530-e544.
- [19] Agrawal K, Das V, Vyas P, et al. Nucleosidic DNA demethylating epigenetic drugs - A comprehensive review from discovery to clinic [J]. Pharmacol Ther, 2018(188): 45-79.
- [20] Reenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(1): 60-87.
- [21] Yang B, Yu R, Cai L, et al. A comparison of therapeutic dosages of decitabine in treating myelodysplastic syndrome: a meta-analysis [J]. Ann Hematol, 2017, 96(11): 1811-1823.
- [22] Joeckel TE, Lubbert M. Clinical results with the DNA hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in patients with myelodysplastic syndromes: an update [J]. Semin Hematol, 2012, 49(4): 330-341.
- [23] Lee JH, Jang JH, Park J, et al. A prospective multicenter observational study of decitabine treatment in Korean patients with myelodysplastic syndrome [J]. Haematologica, 2011, 96(10): 1441-1447.
- [24] Ren Y, Jiang H, Shi F, et al. Decitabine for myelodysplastic syndromes: dose comparison in a real world clinical setting [J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(7): 1731-1739.
- [25] Steensma DP, Baer MR, Slack JL, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(23): 3842-3848.
- [26] Wei G, Ni W, Chiao JW, et al. A meta-analysis of CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) regimen for the treatment of 1029 patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. J Hematol Oncol, 2011(4): 46.
- [27] Xie M, Jiang Q, Li L, et al. HAG (Homoharringtonine, Cytarabine, G-CSF) Regimen for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: A Meta-Analysis with 2,314 Participants [J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0164238.
- [28] 姚伟, 李静, 刘桂玲. 阿扎胞苷对中高危骨髓增生异常综合征的临床疗效观察 [J]. 东南大学学报(医学版), 2020, 39(2): 193-196.
- [29] 王共爱, 薛克伟, 李淑美, 等. 阿扎胞苷联合 CAG 方案治疗复发难治急性髓系白血病临床效果分析 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2020, 29(3): 157-159.
- [30] 罗秋莲, 曲志刚, 吴雅君, 等. 阿扎胞苷联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病疗效及对患者血清 VEGF 和 bFGF 的影响观察 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(3): 170-174.
- [31] Liu T, Wang J, Li C, et al. Clinical effect of decitabine in the treatment of myelodysplastic syndrome and influencing factors [J]. Pak J Med Sci, 2020, 36(5): 1084-1088.
- [32] 高苏, 仇惠英, 金正明, 等. 地西他滨单药及联合半程和全程 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病疗效观察 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(11): 961-965.
- [33] 杨莹. 地西他滨联合 HAG 方案治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效及其安全性评价 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(8): 1149-1152.

收稿日期: 2021-06-03; 修回日期: 2021-07-02

编辑/成森