

地西他滨联合低强度化疗与 IA 方案治疗 新诊断老年急性髓细胞白血病的临床疗效对比

刘海波, 罗敏娜, 贺鹏程

西安交通大学第一附属医院血液科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 回顾性分析地西他滨联合低强度化疗治疗新诊断的老年急性髓细胞白血病(AML)的临床疗效及不良反应,并与 IA(3+7)方案对比。**方法** 收集 2015 年 2 月至 2017 年 4 月在西安交通大学第一附属医院血液科住院的新诊断老年(年龄 ≥ 60 岁)AML[急性早幼粒细胞白血病(APL)除外]患者 24 例,按照患者所采用的化疗方案分为地西他滨联合低强度化疗组(地西他滨组,14 例)以及 IA 方案诱导化疗组(IA 组,10 例)。地西他滨组具体方案为:地西他滨剂量为 $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,连用 5 d,低强度化疗主要为 CAG 方案[阿克拉霉素、阿糖胞苷和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)],或减半剂量的 DA 方案(柔红霉素和阿糖胞苷);IA 组方案为伊达比星 $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,连用 3 d,阿糖胞苷 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,连用 7 d。回顾性分析二者的疗效及不良反应。**结果** 地西他滨组 14 例患者中,7 例获完全缓解(CR),2 例获部分缓解(PR)。IA 组 10 例患者中,4 例获 CR,2 例获 PR,1 例发生治疗相关死亡。地西他滨组 CR 率较 IA 组略高(50.00% vs 40.00%, $P=0.697$),总有效率(ORR)较 IA 组略高,但差异均无统计学意义(64.29% vs 60.00%, $P=1.000$)。在地西他滨组,继发 AML(骨髓增生异常综合征转化的)的 CR 率(60.00% vs 44.44%, $P=1.000$)和 ORR 较原发 AML 有所上升(80.00% vs 55.56%, $P=0.580$),但差异无统计学意义;男性患者的 CR 率明显低于女性患者(14.29% vs 85.71%, $P=0.030$)。两组患者均出现重度血液学毒性不良反应,骨髓抑制期间感染率地西他滨组较 IA 组有所降低,但差异无统计学意义(50.00% vs 90.00%, $P=0.079$)。**结论** 对于年龄 ≥ 60 岁新诊断的老年 AML 患者,地西他滨联合低强度化疗相比 IA(3+7)方案有提高 CR 率、降低重度血液学毒性不良反应的趋势,但能否获得有统计学意义的变化,有待扩大样本量进一步探讨。

关键词: 急性髓细胞白血病;老年;地西他滨;伊达比星加阿糖胞苷方案;化疗

中图分类号: R 733.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)04-0468-05

Decitabine combined with low-intensity chemotherapy versus IA regimen in the treatment of newly diagnosed senile acute myeloid leukemia

LIU Hai-bo, LUO Min-na, HE Peng-cheng

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Corresponding author: HE Peng-cheng, E-mail: hepc@163.com

Abstract: Objective To study the clinical efficacy and adverse reactions of decitabine combined with low intensity chemotherapy retrospectively and compare with IA regimen(3+7) in the treatment of newly diagnosed elderly acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Twenty-four senile patients (≥ 60 years old) with newly diagnosed AML [except acute promyelocytic leukemia (APL)] in the Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from February 2015 to April 2017 were selected and divided into decitabine group($n=14$) and IA group ($n=10$). In decitabine group, single-day dose of decitabine $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ for 5 days and low-intensity chemotherapy, mainly CAG regimen [aclacinomycin, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF)] or half-dose DA regimen (daunorubicin and cytarabine) were given. In IA group, idarubicin $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ for 3 days and cytarabine $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ for 7 days were given. The efficacy and adverse reactions were retrospectively analyzed in two groups. **Results** In decitabine group, 7 patients achieved complete remission(CR), and 2 patients achieved partial remission(PR). In IA group, 4 patients achieved CR, 2 patients achieved PR, and one patient died of treatment-related death. Even though the CR rate (50.00% vs 40.00%, $P=0.697$) and total effective rate(ORR) (64.29% vs 60.00%, $P=1.000$) were slightly

higher in decitabine group than those in IA group, there were no statistical differences between two groups. In decitabine group, CR rate (60.00% vs 44.44%, $P = 1.000$), and ORR (80.00% vs 55.56%, $P = 0.580$) of secondary AML (transformation from myelodysplastic syndrome) were higher than those of primary AML, but there were no significant differences between two groups; CR rate of male patients was significantly lower than that of female patients (14.29% vs 85.71%, $P = 0.030$). Severe hematological toxicity adverse reactions were observed in both groups. The infection rate during bone marrow suppression in decitabine group was lower than that in IA group, but there was no statistical difference between two groups (50.00% vs 90.00%, $P = 0.079$). **Conclusions** Compared with IA (3 + 7) regimen, decitabine combined with low-intensity chemotherapy has a tendency to improve complete remission rate and reduce severe hematological toxicity adverse reactions in newly diagnosed AML patients aged ≥ 60 years. Whether statistical changes can be obtained, it remains to be further explored by enlarging the sample size.

Key words: Acute myeloid leukemia; Senile; Decitabine; Idarubicin plus cytarabine regimen; Chemotherapy

Fund program: Basic Research Project of Natural Science in Shaanxi Province (2017JM8181)

急性髓细胞白血病(AML)是一种侵袭性血液系统恶性肿瘤,其发病率随年龄的增长而上升,平均发病年龄为 67 岁。近 30 年来,AML 的治疗取得了较大的进步,但是老年 AML 患者由于易合并脏器功能不全,对化疗耐受性差,敏感性降低,目前老年 AML 的治疗选择仍然有限,其总体疗效和预后不容乐观^[1]。据报道,与年轻患者相比,年龄超过 60 岁的老年 AML 患者预后更差,其中位生存时间仅有 1 年^[2]。研究发现,大多数老年 AML 患者常存在染色体核型异常及异常基因表达,如与 DNA 甲基化相关的一系列基因^[3],这一类遗传学改变的存在使得患者并不适宜标准剂量的细胞毒药物化疗,去甲基化的药物则可能使患者受益。

近年的大量研究证明,DNA 甲基化异常在 AML 的发生发展中起重要作用^[4],AML 的去甲基化治疗是不同于柔红霉素和阿糖胞苷等传统细胞毒药物化疗的新治疗方法。地西他滨最初发现于 20 世纪 60 年代,作为阿糖胞苷的类似物被应用,在体外细胞系实验中,地西他滨比阿糖胞苷的细胞毒作用更强,人们将其细胞毒性归因于其破坏 DNA 合成并导致 DNA 损伤的能力,类似于其他抗代谢物,因此在早期的临床实践中主要采用大剂量地西他滨单独或与蒽环类药物联用,血液学毒副作用较大^[5]。1980 年, Jones 等^[6]研究发现小剂量地西他滨能够逆转 DNA 甲基化导致的基因沉默,从而诱导细胞分化,为小剂量地西他滨治疗血液系统疾病提供了理论依据。近年来,地西他滨能否提高 AML 尤其是老年 AML 患者的疗效成为目前研究的热点之一。本研究对老年 AML 患者应用地西他滨联合低强度化疗与 IA 方案的疗效及不良反应进行初步对比,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 2 月至 2017 年

4 月在西安交通大学第一附属医院血液科住院并接受地西他滨联合低强度化疗或 IA 方案治疗的老年初发 AML 患者 24 例的临床资料,按照患者所采用的化疗方案分为地西他滨联合低强度化疗组(地西他滨组,14 例)及 IA 方案诱导化疗组(IA 组,10 例)。患者均经骨髓形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学(MICM)检查确诊,诊断标准参照法-美-英(FAB)协作组 and 世界卫生组织(WHO)分型标准(非急性早幼粒细胞白血病,骨髓中原始细胞 $\geq 20\%$)。

1.2 治疗方法 地西他滨组 14 例:地西他滨单日剂量为 15 mg/m^2 ,连用 5 d,3 例患者单用地西他滨;11 例联合低剂量化疗方案,其中 8 例为 CAG[阿糖胞苷 $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, $d_1 \sim d_{14}$, $q12 \text{ h}$ 皮下注射;阿克拉霉素 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, $d_1 \sim d_5$ 静脉滴注;粒细胞集落刺激因子(G-CSF) $300 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, $d_1 \sim d_{14}$ 皮下注射]方案,3 例为减半剂量的 DA(柔红霉素 $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, $d_1 \sim d_3$ 静脉滴注;阿糖胞苷 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, $d_1 \sim d_7$ 静脉滴注)方案。IA 组 10 例采用 IA(3 + 7)化疗方案:伊达比星 $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, $d_1 \sim d_3$ 静脉滴注;阿糖胞苷 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, $d_1 \sim d_7$ 静脉滴注。间隔 21 ~ 28 d 后再进行下一周期,两组共治疗 2 个周期。

1.3 观察指标 治疗 1 周期过程中及治疗后 28 d 的骨髓细胞学缓解率。治疗过程中的毒副作用,包括血液学、非血液学毒性反应及治疗相关死亡率。治疗期间不良事件的发生及处理原则:按照 WHO 急性和亚急性药物不良反应分级标准评定不良反应。治疗期间定期检测肝肾功能、血常规、心电图等,针对化疗引起的骨髓受抑,采取输注成分血、使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和血小板生成素等支持治疗,合并感染者积极查找病原菌同时应用广谱抗生素治疗。

1.4 疗效评价标准 疗效标准参照国际工作组提出的 AML 疗效标准。在每个疗程治疗后造血重建后进

行骨髓穿刺检查评估其疗效。总有效率 (ORR) = [完全缓解 (CR) + 部分缓解 (PR)] / 总例数 × 100%。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计数资料以频数 (%) 表示, 因 $T < 40$, 两组间比较采用确切概率法; 偏态分布资料采用中位数 (第 25 百分位数, 第 75 百分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 地西他滨组患者中位年龄为 69.5 岁, >70 岁人群占到 42.86%; IA 组中位年龄为 64.4 岁, 90.00% 患者年龄 ≤ 70 岁。年龄构成比较显示: 相比 IA 组, 地西他滨组 >70 岁的患者所占比例稍大, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者其他临床特征构成差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。地西他滨组有 5 例患者为骨髓增生异常综合征 (MDS) 转化的 AML, IA 组有 1 例患者既往因子宫内膜癌接受过放化疗, 为继发性 AML。根据 2016 年 NCCN 指南推荐, 基于细胞遗传学和分子学特征对两组患者的危险度分层, 中低危险度患者地西他滨组占 71.43%, IA 组占 70.00%, 两组患者危险度分层无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 1。所有患者体力评分 (ECOG) 评分 ≤ 2 分, 无严重的呼吸、循环系统疾病及肝肾功能不全。

2.2 临床疗效分析 患者在治疗结束后 21 ~ 28 d 复查骨髓, 评估疗效。

2.2.1 两组总体疗效比较 地西他滨组 14 例患者中 7 例获 CR, 2 例获 PR, 5 例未缓解 (NR)。IA 组 4 例患者获 CR, 2 例患者获得 PR, 1 例患者发生治疗相关死亡 (TRM), 3 例患者 NR。地西他滨组 CR 率较 IA 组略高 (50.0% vs 40.0%, $P = 0.697$), ORR 较 IA

组略高 (64.29% vs 60.00%, $P = 1.000$), 但差异均无统计学意义。见表 2。

2.2.2 两组不同危险度分层患者的疗效 以中 + 低危险度和高危险度分为亚组, 进行两组两种危险度分层间的比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.452$)。见表 3。

2.2.3 两组不同年龄亚组患者的疗效 以 60 ~ 74 岁和 ≥ 75 岁年龄进行亚组分组, 地西他滨组 60 ~ 74 岁亚组的患者 11 例中有 6 例获 CR, 2 例获 PR, CR 率为 54.55%, ORR 为 72.73%; 地西他滨组 ≥ 75 岁亚组患者 3 例中, 仅 1 例获 CR, CR 率为 33.33%。地西他滨 60 ~ 74 岁亚组 CR 率较 ≥ 75 岁亚组有升高趋势, 但差异无统计学意义 ($P = 0.633$)。

2.2.4 两组不同性别亚组患者疗效比较 地西他滨组中 7 例男性患者只有 1 例为 CR, 2 例为 PR, 4 例为 NR; 而 7 例女性患者中有 6 例获 CR, 1 例为 NR。在地西他滨治疗组, 男性患者的 CR 率明显低于女性患者 (14.29% vs 85.71%, $P = 0.029$)。

2.2.5 MDS 转化的 AML 患者疗效 地西他滨组有 5 例患者为 MDS 转化的 AML, 其中 3 例获 CR (60.00%), 1 例获 PR, 1 例为 NR, ORR 为 80.00%; 原发 AML 的 CR 为 44.44% (4/9), ORR 为 55.56% (5/9)。继发 AML 的 CR 率 (60.00% vs 44.44%, $P = 1.000$)、ORR 较原发 AML 有所上升 (80.00% vs 55.56%, $P = 0.580$), 但差异无统计学意义。

2.3 不良反应 两组患者在治疗过程中均出现 III ~ IV 度血液学毒性, 主要为中性粒细胞及血小板的降低, 中性粒细胞减少时间 [$M(P_{25}, P_{75})$] 为 13 (5, 21) d, 血小板减少时间为 16 (8, 20) d。地西他滨组骨髓抑制期间 7 例出现不同程度的感染, 感染率为 50.00%, 1 例出现消化道出血, 1 例出现心律失常。IA 组骨髓抑制期 9 例患者出现不同程度的感染, 感

表 1 两组患者临床特征

项目	地西他滨组 (n=14)	IA 组 (n=10)	P 值
年龄 [例 (%)]			
60 ~ 70 岁	8 (57.14)	9 (90.00)	0.178
>70 岁	6 (42.86)	1 (10.00)	
性别 [例 (%)]			
男	7 (50.00)	5 (50.00)	1.000
女	7 (50.00)	5 (50.00)	
血常规 [$\times 10^9/L, M(P_{25}, P_{75})$]			
WBC	12.28 (0.54, 80.96)	17.58 (1.39, 81.10)	0.667
PLT	41.57 (5.00, 149.00)	60.80 (5.00, 231.00)	
骨髓原始细胞 [% , $M(P_{25}, P_{75})$]	48.28 (22.00, 91.00)	57.4 (34.00, 87.00)	0.589
危险分层			
低度危险	3 (21.43)	1 (10.00)	0.452
中度危险	7 (50.00)	6 (60.00)	
高度危险	4 (28.57)	3 (30.00)	

表 2 两组患者疗效比较 例 (%)

组别	例数	CR	PR	NR	TRM	ORR
地西他滨组	14	7 (50.00)	2 (14.29)	5 (35.71)	0	9 (64.29)
IA 组	10	4 (40.00)	2 (20.00)	3 (30.00)	1 (10.00)	6 (60.00)
P 值						1.000

表 3 两组不同危险度分层亚组患者疗效比较 例 (%)

各组分层	例数	CR	PR	NR	TRM
地西他滨组					
低 + 中度危险	10	5 (50.00)	2 (20.00)	3 (30.00)	0
高度危险	4	2 (50.00)	0	2 (66.67)	0
IA 组					
低 + 中度危险	7	2 (28.57)	2 (28.57)	2 (66.67)	1 (7.14)
高度危险	3	2 (66.67)	0	1 (33.33)	0
P 值					> 0.05

染率为 90.00%，其中 3 例为重症感染，1 例患者因重症肺部感染抢救无效死亡。骨髓抑制期间感染率地西他滨组较 IA 组有降低趋势，但差异无统计学意义 (50.00% vs 90.00%， $P=0.079$)。

3 讨论

近 30 年来，成人 AML 的发病机制和预后研究已取得革命性的进展，AML 的治疗已进入了一个崭新的时代，其疗效明显提高，但老年 AML 仍是临床治疗的难点^[7]。虽然针对老年群体的新药研发、新的临床试验在不断进行，但总体疗效及预后并不乐观。

地西他滨是一种 DNA 甲基化转移酶抑制剂，可降低 DNA 甲基化水平，使已沉默的抑癌基因重新表达，诱导肿瘤细胞向正常细胞分化和凋亡^[8-11]。Chowdhury 等^[9]首次将低剂量地西他滨与吉姆单抗联合治疗 12 例复发难治性 AML，缓解率 42%，成功获得造血干细胞移植机会。而后又有研究者将地西他滨与其他化疗方案联合，以期获得更高的疗效。有报道指出地西他滨 20 mg/m² 连用 5 d 优于支持治疗或减低剂量的阿糖胞苷治疗，也有报道地西他滨延长至 10 d 具有更高的反应率^[12]。美国研究者对不适合标准化疗的老年 AML 患者进行了两种不同剂量 DAC 方案作为一线的 2 期临床试验，结果显示，对不能使用细胞毒诱导治疗的老年 AML 患者，用两种地西他滨方案 (地西他滨 20 mg/m², 5 d 或 10 d) 治疗后的 ORR、反应持续时间和总生存时间差异均无统计学意义。本研究地西他滨用量为 15 mg/m²，连用 5 d，低于文献报道的地西他滨用量^[13-14]，本研究结果显示这一剂量的地西他滨联合低强度化疗对老年 AML 患者的 CR 率为 50.00%，ORR 为 64.29%，其中 3 例患者单用地西他滨，这 3 例患者均为伴有核仁磷酸蛋白突变或髓系转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白 A 双突变的低危患者，在首次接受地西他滨单药治疗 1 个疗程后均获得了 PR 以上的疗效；但对高危患者这一剂量地西他滨联合低强度化疗的 CR 率和 ORR 均为 50.00%，提示 15 mg/m² 这一剂量的地西他滨对老年 AML 首次诱导是有效的，尤其是对危险度分层为低危的老年 AML 患者反应率稍高。但是，能否通过增加地西他滨的治疗剂量进一步改善高危老年 AML 的疗效有待进一步研究。年龄分组分析显示，在 60 ~ 74 岁患者地西他滨组的 CR 率为 54.55%，有较 ≥75 岁组的 33.33% 增高的趋势，提示，随着年龄的增长，患者对地西他滨的敏感性是降低的，年龄 ≥75 岁可能是预后不良的因素。根据性

别分组，地西他滨组男性患者的 CR 率明显低于女性患者，是否男性是又一预后不良的因素有待进一步证实。地西他滨组中 MDS 转化来的老年 AML 这一特殊类型 CR 率为 60.00%，ORR 为 80.00%，其较原发老年 AML 有所上升，提示 MDS 转化的老年 AML 可能对地西他滨更敏感。

通过两组疗效及安全性的对比显示，无论是含地西他滨方案，还是 IA 方案，均可使老年 AML 患者获得较好的 ORR。地西他滨组中有 1 例患者之前接受过 IA 方案治疗失败，但在首次应用含地西他滨方案治疗后获得首次 CR。安全性分析显示，两组的血液学毒性相当，非血液学毒性可以耐受；IA 组中位年龄稍小于地西他滨组，但 IA 组患者在骨髓抑制期感染率、重症感染率及感染相关死亡率有高于地西他滨组的趋势，因此，含地西他滨的方案或可能较 IA 方案获得更高的 CR 率及安全性。

综上所述，对于年龄 ≥60 岁新诊断的老年 AML 患者，地西他滨联合低强度化疗相比 IA (3 + 7) 方案有获得更高 CR 率的趋势；在 MDS 转化的 AML，地西他滨联合低强度化疗治疗的 CR 率较原发 AML 有增高趋势。本研究的不足是，上述对比大都未获得有统计学意义的结果，可能与研究的样本量小有关，因此，有待扩大样本量进行进一步探讨。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] Klepin HD. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in the elderly [J]. Clin Geriatr Med, 2016, 32(1): 155-173.
- [3] Ohgami RS, Ma L, Merker JD, et al. Next-generation sequencing of acute myeloid leukemia identifies the significance of TP53, U2AF1, ASXL1, and TET2 mutations [J]. Mod Pathol, 2015, 28(5): 706-714.
- [4] Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP, et al. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML [J]. Blood, 2009, 113(6): 1315-1325.
- [5] Petti MC, Mandelli F, Zagonel V, et al. Pilot study of 5-aza-2'-deoxycytidine (Decitabine) in the treatment of poor prognosis acute myelogenous leukemia patients: preliminary results [J]. Leukemia, 1993, 7 Suppl 1: 36-41.
- [6] Jones PA, Taylor SM. Cellular differentiation, cytidine analogs and DNA methylation [J]. Cell, 1980, 20(1): 85-93.
- [7] Bacher U, Kern W, Schnittger S, et al. Population-based age-specific incidences of cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia [J]. Haematologica, 2005, 90(11): 1502-1510.

(下转第 476 页)

- [4] 孙慧,方岳雨,吉莲花,等. DNA 修复基因多态性影响晚期胃癌卡培他滨联合奥沙利铂化疗的临床预后[J]. 现代肿瘤医学, 2017,25(22):86-90.
- [5] 唐磊. 国际抗癌联盟及美国癌症联合会胃癌 TNM 分期系统(第 8 版)影像相关更新解读[J]. 中华放射学杂志,2017,51(8):636-637.
- [6] Krajewski KM, Nishino M, Ramaiya NH, et al. RECIST 1.1 compared with RECIST 1.0 in patients with advanced renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-targeted therapy[J]. *AJR Am J Roentgenol*,2015,204(3):W282-W288.
- [7] 赵舞阳,王玉梅,崔檬,等. 基于姑息预后指数(PPI)的晚期胃癌患者的生存分析[J]. 中国卫生统计,2017,34(6):900-903.
- [8] 姚春梅,肖克源,马淑盟,等. 进展期胃癌术后辅助放化疗与单纯化疗的比较[J]. 重庆医学,2016,45(17):2348-2351.
- [9] 沈国杰,朱侃恺,邹一军,等. 新辅助化疗联合胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志,2017,16(3):240-244.
- [10] 万一元,惠红霞,王晓炜,等. 卡培他滨或替吉奥联合奥沙利铂方案治疗进展期胃癌的疗效及安全性[J]. 中华肿瘤杂志, 2016,38(1):28-34.
- [11] 许凤杰,刘瑞斯,彪林海,等. 抗癌药物奥沙利铂与 DNA 分子相互作用的研究[J]. 生物化学与生物物理进展,2016,43(7):684-690.
- [12] Ambrosone CB, Hong CC, Goodwin PJ. Host factors and risk of breast cancer recurrence: genetic, epigenetic and biologic factors and breast cancer outcomes [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 862: 143-153.
- [13] 钟兰,符生苗,谢贤和,等. XRCC1 基因多态性对晚期胃癌患者化疗疗效及生存期的影响[J]. 中国药房,2017,28(14):1873-1876.
- [14] Huang MY, Huang JJ, Huang CM, et al. Relationship between expression of proteins ERCC1, ERCC2, and XRCC1 and clinical outcomes in patients with rectal cancer treated with FOLFOX-based preoperative chemoradiotherapy[J]. *World J Surg*,2017,41(11):2884-2897.
- [15] Gentile F, Barakat KH, Tuszynski JA. Computational characterization of small molecules binding to the human XPF active site and virtual screening to identify potential new DNA repair inhibitors targeting the ERCC1-XPF endonuclease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5):E1328.
- [16] 韩高华,卢开进,许万松,等. XRCC1 基因多态性对食管癌患者急性放射性肺损伤的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(S2):123-124.
- [17] 张和平,张栋,徐恩赐,等. ERCC1、XRCC1 单核苷酸多态性与鼻咽癌放化疗敏感性的相关性研究[J]. 肿瘤学杂志,2017,23(1):40-44.
- [18] 易善永,赵玲,郑琪,等. ERCC1、TYMS 和 TUBB3 mRNA 表达对 HER-2 阴性晚期胃癌化疗疗效的影响[J]. 中国临床研究, 2018,31(1):70-72.
- [19] 孙江涛,原翔,宋开放,等. 肺癌组织中切除修复交叉互补基因 1 和核糖核苷酸还原酶亚单位 1 表达水平与非小细胞肺癌患者的疗效和生存期的关系[J]. 新乡医学院学报,2017,34(4):270-274.
- [20] 韩雪琼. 晚期结直肠癌患者中 ERCC1Asn118Asn (C/T) 基因多态性与奥沙利铂化疗疗效相关性的 Meta 分析[D]. 南宁:广西医科大学,2015.
- [21] 王小卫,陈建华,邓红玉,等. XRCC1 单核苷酸多态性与铂类药物化疗对肺癌患者外周血细胞参数影响的相关性分析[J]. 实用预防医学,2016,23(11):1306-1310.
- [22] 陈小军,何侠. 中国人群 XRCC1 Arg399Gln 基因多态性与结直肠癌易感性关系的 Meta 分析[J]. 肿瘤学杂志,2017,23(2):87-91.

收稿日期:2018-07-24 修回日期:2018-09-10 编辑:王国品

(上接第 471 页)

- [8] Al-Salihi M, Yu M, Burnett DM, et al. The depletion of DNA methyltransferase-1 and the epigenetic effects of 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) are differentially regulated by cell cycle progression [J]. *Epigenetics*,2011,6(8):1021-1028.
- [9] Chowdhury S, Seropian S, Marks PW. Decitabine combined with fractionated gemtuzumab ozogamicin therapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2009,84(9):599-600.
- [10] Momparler RL. Pharmacology of 5-Aza-2'-deoxycytidine (decitabine) [J]. *Semin Hematol*,2005,42(3 Suppl 2):S9-S16.
- [11] Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation[J]. *N Engl J Med*,2003,349(21):2042-2054.
- [12] Blum W, Garzon R, Klisovic RB, et al. Clinical response and miR-29b/predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine [J]. *PNAS*, 2010, 107(16):7473-7478.
- [13] Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, et al. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*,2010,28(4):556-561.
- [14] Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21):2670-2677.

收稿日期:2018-08-28 修回日期:2018-09-24 编辑:王国品