

2006

血液病学 新进展

ADVANCES

主编 沈志祥 孙慧平



人民卫生出版社

新进展

2006

血液病学 新进展

ADVANCES

主编 沈志祥 孙慧平

编者 (以姓氏笔画为序)

王爱华	王黎	王焰	刘元昉
孙慧平	吴文	张莉	张苏江
沈杨	陈秋生	陈瑜	郑宇
周励	胡炯	赵慧瑾	赵维莅
高晓东	徐岚	唐暉	游建华
程澍			

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

2006 血液病学新进展/沈志祥等主编.

—北京:人民卫生出版社,2006.12

ISBN 7-117-08157-0

I. 2… II. 沈… III. 血液病-诊疗 IV. R55

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 133551 号

2006 血液病学新进展

主 编:沈志祥 孙慧平

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址:北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编:100078

网 址:<http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-67605754 010-65264830

印 刷:三河市富华印刷包装有限公司

经 销:新华书店

开 本:889×1194 1/32 印张:12.75

字 数:361 千字

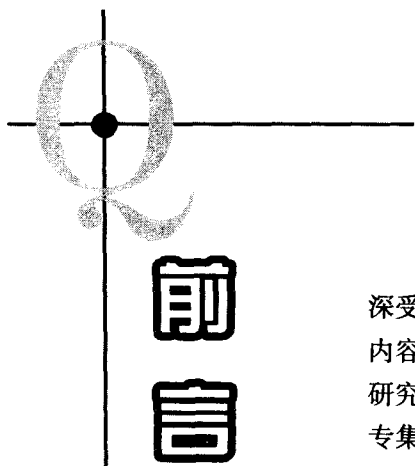
版 次:2006 年 12 月第 1 版 2006 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 7-117-08157-0/R·8158

定 价:28.00 元

版权所有,侵权必究,打击盗版举报电话:010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)



《血液病学新进展》自出版以来，深受广大读者欢迎。本书是在前两版内容的基础上，结合国内外在血液学研究方面的新动态，重新编写的一本专集。本专集从以下几个方面进行了详细综述：①血液恶性疾病，特别是

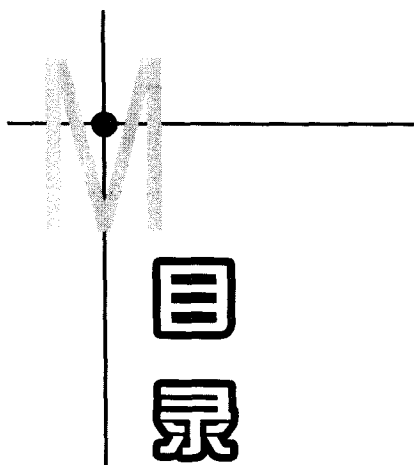
难治性血液恶性疾病的治疗方法和新药物的应用，如砷剂、福达华（Fludarabine）、格列卫（Glivec）和各种单克隆抗体在各类血液疾病中的临床应用及其进展等；②常见血液恶性疾病的鉴别诊断：如惰性淋巴瘤、外周 T 淋巴细胞疾病和恶性组织细胞增多症等的鉴别诊断及其方法；③血液肿瘤患者的感染特点和诊断、治疗要点等。

上海交通大学附属瑞金医院血液科的中青年医师在本专业专家和教授的亲切指导与关心下，广泛参阅国内外专业刊物，了解本专业的最新研究动态，并结合自己的专业特长，完成了本书各章节的撰写。我们希望本专集能够为从事血液病学和肿瘤学临床和研究工作的专业人员提供参考。

由于编者水平所限，综述的内容可能还不够全面和完善，或存在不足之处，欢迎各位专家和广大热心读者能够提出宝贵意见。

沈志祥

2006 年 12 月



第一章	急性非淋巴细胞白血病的治疗进展·····	1
第二章	急性淋巴细胞白血病的诊治进展·····	25
第三章	急性早幼粒细胞白血病治疗策略·····	52
第四章	慢性粒细胞白血病的治疗进展·····	76
第五章	慢性淋巴细胞白血病研究进展·····	100
第六章	惰性淋巴瘤的诊断和鉴别诊断·····	125
第七章	外周 T 细胞淋巴瘤的诊断·····	149
第八章	多发性骨髓瘤的研究进展·····	173
第九章	骨髓增生异常综合征研究进展·····	189
第十章	非清髓性外周血干细胞移植·····	205
第十一章	噬血淋巴组织细胞病的研究进展·····	216
第十二章	再生障碍性贫血的免疫机制和治疗研究进展·····	225
第十三章	成人特发性血小板减少性紫癜的诊治进展·····	239
第十四章	血液肿瘤感染的流行病学及治疗策略·····	251

第十五章	血液肿瘤病人侵袭性真菌感染的诊断和防治进展	280
第十六章	单克隆抗体在血液系统疾病治疗中的应用	301
第十七章	利妥昔治疗血液系统疾病的研究进展	318
第十八章	格列卫的临床应用	351
第十九章	福达华的临床应用	369
第二十章	砷剂在血液肿瘤及其他疾病中的研究进展和应用	381

第一章

急性非淋巴细胞白血病的 治疗进展



近年来，对急性非淋巴细胞白血病（acute myeloid leukemia, AML）的病理生理特点已有充分认识，但成人 AML 的治疗仍然面临着巨大的挑战。约 70% 的患者是大于 60 岁的老年人，他们对化疗毒性耐受差，治疗反应率低。对于年轻患者，使用标准的阿糖胞苷加蒽环类药物诱导治疗，继之强烈的缓解后治疗方案，反应率仅 70%，5 年无复发存活为 25%~40%。

目前认为影响 AML 患者预后的主要因素包括：①年龄；②白细胞数；③是否继发于 MDS 或治疗相关的 AML；④细胞遗传学异常的类型。根据染色体分析可以将 AML 分成 3 个不同预后组：①具有 t (15; 17) 易位和涉及核心结合因子 (CBF) 的染色体异常，如 t (8; 21) 和 inv (16) 的患者预后良好，复发率约 30%。②多数 AML 属于中间型，可有 +8、-Y、+6 或正常核型，这些患者的 5 年生存率为 43%。③涉及 5/7/3 (q⁻)、11q23 (MLL 基因) 异常或多重染色体异常的，预后差，复发率高约 75%。最近发现，FLT3 酪氨酸激酶基因长度突变，存在内在串联重复序列 (ITD)，即在近膜区域重复的 3~30 个氨基酸片段导致结构活化，是不良的预后因素。尽管如此，具有相同细胞遗传特征的白血病对

治疗的反应仍会不同,提示存在更细微的基因异常和细胞信号传导途径的异常。

当前的治疗方向,应当是针对不同患者,采取个体化的治疗。

一、AML 治疗现状

尽管目前的治疗进展令人鼓舞,但大多数 AML 患者仍死于疾病本身。在过去 20 年中,AML 的基本治疗策略并没有大的改观。在将新的治疗手段引进临床之前,有必要对现有治疗进行全面的了解。

(一) 非 APL 的 AML 的治疗

1. 诱导缓解治疗 尽管目前有诸多临床试验都选用不同的蒽环类药物,或加用大剂量阿糖胞苷/足叶乙苷,或完全用大剂量阿糖胞苷来替代进行诱导缓解治疗,但“3+7”方案(3 天蒽环类药物加 7 天阿糖胞苷)仍是 AML 治疗的标准方案。年轻患者接受标准化疗后完全缓解率约为 70%左右,但还需要大规模的临床试验或者采用更为有效的药物来超越传统化疗的疗效。长期以来,在大多数的大规模临床协作试验中使用得最多的蒽环类药物都是柔红霉素,但实验表明,去甲氧柔红霉素在肿瘤细胞内的停留时间更长,在某些研究中显示出更高的完全缓解率,故日益增多的医疗中心或机构的标准 DA 方案正被 IA 方案所取代(即去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷),此外,米托蒽醌也是可选择的蒽环类药物。

2 项大规模临床协作研究揭示了大剂量阿糖胞苷在诱导治疗中的优越性。在澳大利亚白血病研究组中,301 名年龄低于 60 岁的 AML 患者初治时随机接受大剂量阿糖胞苷(HDAC)($3\text{g}/\text{m}^2$ q12h,第 1、3、5、7 天,总量 $24\text{g}/\text{m}^2$)或标准剂量阿糖胞苷 [$100\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 7$ 天,连续静脉滴注]与柔红霉素($50\text{mg}/\text{m}^2$)和 VP-16 [$75\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$]化疗。之后,两组都接受 2 个疗程标准剂量的阿糖胞苷、柔红霉素和 VP-16 的巩固治疗。结果表明,两组的完全缓解率相近(分别为 71%和 74%),大剂量 Ara-C 组的治疗相关患病率和死亡率较高,但中位缓解持续时间长达 45 个月,与标准治疗组有明显差异(12 个月)。

在西南肿瘤研究组 (SWOG) 的研究中, 患者随机接受大剂量阿糖胞苷 ($2\text{g}/\text{m}^2$ q12h $\times$ 6d, 总量 $24\text{g}/\text{m}^2$) 或者标准剂量阿糖胞苷 ($200\text{mg}/\text{m}^2\times 7\text{d}$) 联合柔红霉素 [$45\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})\times 3\text{d}$] 化疗。接受大剂量阿糖胞苷诱导治疗的患者缓解后再使用一次大剂量阿糖胞苷的巩固治疗, 而接受标准剂量治疗的患者则随机接受 2 次标准剂量的阿糖胞苷为主的联合巩固治疗或者 1 次大剂量阿糖胞苷加柔红霉素巩固治疗。结果表明, 两组的完全缓解率基本是一致的: 对 50 岁以下的患者而言, 大剂量阿糖胞苷组为 55%, 而标准剂量组为 58%, 对 50~65 岁的患者而言则分别是 45% 和 53%。大剂量治疗组患者的治疗相关死亡率和神经毒性反应发生率更高 (12% : 5%)。

在上述 SWOG 研究中, 使用大剂量阿糖胞苷进行诱导和强化治疗的年轻患者 4 年总体生存率 (OS) 和无病生存率 (DFS) 分别是 52% 和 34%, 而接受标准剂量诱导和巩固治疗者分别为 34% 和 24%, 前者明显优于后者。接受标准剂量阿糖胞苷诱导及大剂量阿糖胞苷巩固治疗的患者其 4 年 OS 和 DFS 疗效并不理想 (分别为 23% 和 14%)。

在 CALGB 研究中, 接受标准剂量阿糖胞苷-柔红霉素诱导治疗以及 3 个疗程大剂量阿糖胞苷巩固治疗的患者 4 年无病生存率达 44%, 并且神经毒性反应的发生率和治疗相关死亡率也与前述研究结果相似。

对年轻患者而言, 不管使用哪一种诱导方案, 总有 20%~40% 的患者无法获得完全缓解。在最近一项使用 HDAC 加柔红霉素治疗 122 名患者的研究中, 病人的缓解率受到细胞遗传学特点的显著影响, 具有较好、中间和不良预后者的完全缓解率分别为 87%、79% 和 62%。

大多数在诱导治疗期间使用新型化疗药物或者加大化疗剂量的临床试验也显示出疗效改善、无病生存率提高, 疾病负荷降低, 但总体生存率并没有显著提高。

2. 缓解后治疗 自 1994 年以来, 3~4 个疗程的 HDAC 治疗一直是年龄小于 60 岁具有低危或中危细胞遗传学改变患者的标准

强化治疗方案,这一方案是基于 CALGB 的研究。该研究比较了三种阿糖胞苷剂量 ($100\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 和 $3\text{g}/\text{m}^2$) 的治疗疗效。阿糖胞苷剂量为 $3\text{g}/\text{m}^2$ 的患者 4 年无病生存率 (不考虑细胞遗传学危险度) 为 44%, 治疗相关死亡率为 5%, 严重神经毒性反应发生率为 12%, 这与 SWOG 研究中大剂量组的结果相似。如果再按照细胞遗传学危险度分层后进行比较, 接受 HDAC 治疗的患者中, 具有良好细胞遗传学改变患者的无病生存率为 60%, 中危患者为 30%, 不良预后者仅为 12%。

3 项大规模多中心研究评价了异基因骨髓移植 (Allo-BMT)、自体外周血干细胞移植 (APBSCT) 和化疗等几种巩固治疗方法的疗效。在欧洲癌症研究治疗中心的 AML8 试验中, 获得完全缓解的患者在一个疗程巩固治疗后, 如果有 HLA 相合的同胞就进行 Allo-BMT, 如果没有 HLA 相合的同胞就随机进行未净化的自体骨髓移植或第二个疗程的 HDAC 加柔红霉素巩固治疗。结果发现, 异基因移植组的无复发生存率最高, 达 55%, 自体移植组为 48%, 化疗组仅为 30%, 而异基因移植组的治疗相关死亡率较高。由于许多患者在化疗失败复发后接受挽救性干细胞移植, 故总体生存率并无明显差异。

在美国的组间研究中, 患者在获得缓解后通常接受一个疗程的阿糖胞苷加去甲氧柔红霉素 (5+2) 化疗, 之后再进入既定的巩固治疗。自体移植受者的骨髓需用 4-HC 进行净化。基于意向性治疗, 三种巩固治疗的总体生存率并无显著性差异, 但需要提醒注意的是, 随机进行自体移植的患者中只有 54% 的病例接受了意向性治疗, 而 35% 的化疗后复发患者却实际上接受了某种形式的移植作为挽救性治疗。

在上述研究中, 根据细胞遗传学特点分类, 具有良好细胞遗传学改变的 263 例获得完全缓解的患者在 allo-BMT 后的 4 年总体生存率为 66%, 接受自体移植者为 74%, 接受一个疗程 HDAC 巩固治疗者为 35%。而中危患者的 4 年生存率分别为 52%、36% 和 55%。在不良预后组中, 42% 的异基因移植受者存活, 而接受另外两种治疗的患者存活率仅分别为 13% 和 15%。

在英国医学研究协会 10 (MRC10) 研究中, 所有患者都接受了 2 个疗程的标准剂量阿糖胞苷联合柔红霉素诱导治疗, 并同时加用 VP-16 或 6-硫鸟嘌呤。获得完全缓解的患者再接受 2 个疗程的强化治疗, 分别使用标准剂量阿糖胞苷联合安吡啶及 VP-16 (疗程 3) 和中剂量阿糖胞苷 ($1\text{g}/\text{m}^2$ q12h $\times$ 6d) 加米托蒽醌 (疗程 4)。在疗程 3 和疗程 4 期间, 没有同胞供体的患者在疗程 4 结束后随机接受自体移植或者不再继续治疗。在可随机分配的 1100 例患者中, 有 620 例进行随机分组, 480 例在疗程 4 后拒绝继续治疗, 79 例选择自体移植。随机接受自体移植的患者获得较高的 7 年无病生存率 (53% : 40%)。不论细胞遗传学危险度, 所有患者的无复发生存率和总体生存率都得到提高, 但在细胞遗传学低危和中危患者中表现得最为突出。

现已证实, 对某些具有特定细胞遗传学改变的患者采取针对性治疗是有效的。NCCN 尚未就细胞遗传学低危患者缓解后的最佳治疗方案达成共识。大剂量阿糖胞苷已经被认可为 15% 具有良好细胞遗传学改变 [如 t (8; 21) 或 inv (16)] 患者缓解后的最佳巩固治疗手段, 虽然还不能肯定需要几个这样的化疗周期。一般认为, 对于这类病人, 多次大剂量强化治疗或者一个疗程大剂量 Ara-C 巩固后的自体移植, 均可获得较高的生存率。风险更大的异基因移植应留在复发早期或者第二次缓解期间再进行。对细胞遗传学中危患者应采用同胞供体或者自体干细胞移植作为适宜的治疗策略。这类患者还可以选择大剂量阿糖胞苷强化治疗或者纳入临床试验。NCCN 专家还一致赞成将同胞/无关供体的异基因移植或者纳入临床试验作为具有不良细胞遗传学改变或继发性 AML 以及既往有骨髓增生异常病史患者的巩固治疗策略。

(二) APL 的治疗

1. 诱导缓解治疗 使用全反式维甲酸 (ATRA) 诱导急性早幼粒细胞白血病 (APL) 的分化治疗已经替代了传统的阿糖胞苷-柔红霉素 (7+3) 化疗方案。

法国的 APL 研究组比较了 ATRA 诱导治疗同时加用化疗和 ATRA 应用第 5 天开始加用化疗的效果, 结果表明两组的完全缓

解率都为 92% 左右, 但 ATRA 同时加化疗组的 2 年复发率为 6%, 而在 ATRA 后再使用化疗者则为 16%。

阿糖胞苷在 APL 治疗中的作用尚不明确。欧洲有 2 项研究使用去甲氧柔红霉素和 ATRA 进行诱导治疗, 其缓解率都达 95%。在 PETHEMA 试验中, 患者仅接受去甲氧柔红霉素 (2 个疗程) 和米托蒽醌 (1 个疗程) 单一用药作为巩固治疗, 3 年无分子学复发患者达 85%, 同时, 研究证明, 非蒽环类化疗药物对 APL 的作用并不重要。

2. 缓解后治疗 缓解后, 应该给予 ATRA 和蒽环类药物连续维持治疗 1 年左右, 可以提高患者的生存率。同时, 分子学监测对获得缓解的患者是极为有价值的。缓解后 PCR 检测阴性的患者极少复发, 相反, 持续检测出 PML-RAR α 融合蛋白的患者中有 25% 存在复发危险, 追加治疗能否阻止疾病复发尚不清楚。目前采用标准治疗方案后, APL 的治愈率令人满意 (60%~70%), 但出现继发性的骨髓增生异常和晚期中枢神经系统复发越来越值得重视。对少数使用 ATRA 和化疗无法诱导缓解或早期复发的 APL 患者三氧化二砷 (As₂O₃) 具有显著疗效。大多数有关三氧化二砷的临床资料均来源于复发患者, 其作为单药治疗, 可以使这些病人的完全缓解率达到 80%。一旦病人获得分子学缓解, 应考虑进行自体干细胞移植以巩固疗效。如果患者在使用三氧化二砷的挽救治疗后仍无法获得分子学缓解, 则应行同胞或者无关供者的异基因造血干细胞移植或者试用某些临床试验方法。

(三) 老年 AML

在 AML 中, 超过半数 60 岁或以上年龄的患者。这一数字随着社会老龄化的进程还会不断增加。老年 AML 患者与年轻患者相比预后更差, 并且在疾病生物学、治疗相关并发症以及总体转归上具有不同的特点。老年患者不良染色体改变发生率较高 (如复合染色体异常或者第 5、7、8 号染色体异常); 药物耐药性的基因表达频率增加, SWOG 一项针对年龄大于 55 岁 AML 患者的研究表明, 71% 受试对象的白血病细胞中发现了 MDR1 基因 [也称为 P-糖蛋白 (gp170) 化疗药物外流泵], 而年轻患者的发生率一般为

35%。；老年 AML 患者继发于既往 MDS 或者其他肿瘤放化疗后的可能性较大。同时，老年患者的正常造血干细胞增殖活性降低，影响了高强度化疗后造血细胞的恢复。

1. 诱导缓解治疗 对 85%~95% 的老年患者来说，任何治疗实际上最终都是姑息性的。对这些患者而言存在多种治疗选择，其中包括支持治疗（抗生素控制感染、造血生长因子以及输血等）、小剂量化疗（如羟基脲或小剂量阿糖胞苷）、进入临床研究以及大剂量化疗（蒽环类药物的诱导缓解治疗）等。有两项临床试验随机将老年患者分为诊断后立即接受蒽环类化疗或姑息性治疗，其中 1 项研究表明，接受诱导化疗的患者具有生存优势（21 周：11 周， $P=0.015$ ），但其中位生存时间仅比其住院治疗时间长 16 天。由此可见，无论是医生还是患者本人，要轻松决定姑息性治疗或者接受化疗都不是一件容易的事情。

与年轻患者相比，老年患者对诱导和巩固化疗的耐受性较差。但是对治疗相关毒副反应的过分担忧也可能导致疾病治疗力度的减弱。相反，给予足量的柔红霉素可能反而使病人更快获得缓解从而降低早期死亡率。NCCN 认为，对年龄超过 60 岁的患者使用标准剂量的阿糖胞苷联合蒽环类药物是可以耐受的诱导方案。

目前，与年轻患者一样，老年 AML 患者的诱导治疗方案也是以蒽环类药物（柔红霉素或去甲氧柔红霉素）或蒽环类衍生物（米托蒽醌）联合阿糖胞苷（Ara-C）为基础的，该方案一直持续应用了近 20 年。一般来说，柔红霉素的剂量是 $45\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3\text{d}$ ，米托蒽醌或去甲氧柔红霉素为 $12\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3\text{d}$ ，阿糖胞苷为 $100\sim 200\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 7\text{d}$ （通常称为 7+3 方案）。尽管许多研究比较了不同的蒽环类或其衍生物在不同剂量和方案下与其他药物联用的效果，显示可以提高 CR 率，但都对总体生存率（OS）无影响。

2. 缓解后治疗 NCCN 认为，对年龄大于 60 岁的患者，不论细胞遗传学特点如何都主张纳入临床试验寻找新的巩固治疗方法维持缓解状态。如果没有合适的临床试验，也可以使用 2~3 个疗程的标准剂量阿糖胞苷联合柔红霉素化疗。对一般情况较好、肾功能正常且无不良核型的老年患者，一些专家认为可以单独使用剂量稍

大的阿糖胞苷 [$1 \sim 1.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 4 \sim 6 \text{d}$] 而不用加柔红霉素。有研究认为, 缓解后多次巩固治疗 (超过 2 个疗程) 或进行维持治疗并未给老年患者带来更多的益处。在医学研究协会 (MRC) 的 AML11 试验中, 经蒽环类药物诱导完全缓解后的 371 例患者随机接受 1 个疗程的阿糖胞苷、柔红霉素联合硫鸟嘌呤 (DAT 方案) 或者一个 DAT 方案加 3 个疗程的阿糖胞苷巩固治疗 (即共 4 次缓解后巩固治疗), 后者中仅有 61% 的患者能够完成全部 4 次巩固过程。试验结果显示, 两组的 5 年生存率相近。巩固治疗后更为积极的措施是骨髓移植。非清髓性异基因骨髓移植采用降低强度的预处理方案, 利用移植物抗白血病效应发挥作用。鉴于其具有较低的 TRM, 因此成为全身情况较好且无合并症的老年患者的理想治疗选择。一项包含 19 例中位年龄 64 岁 (60~70 岁) 的髓系恶性疾病患者 (其中 17 例为进展期 MDS 或 AML) 的研究显示, 在接受非清髓性移植后中位随访期 825 天内, 68% 的患者依然存活。

高强度化疗对老年 AML 患者的作用非常有限, 因此其他支持性治疗显得更加重要。包括输血改善贫血症状, 纠正血小板减少以及必要时及时给予抗菌药物等。

二、AML 治疗进展

目前治疗中还存在许多问题有待解答, 尤其是在原有“标准治疗”的基础上加用一些新的药物效果如何, 这一点即使是对那些具有所谓“良好预后”的患者也是有意义的。同时, 复发和难治仍是威胁 AML 患者整体预后的因素, 寻找更有效的治疗方案和药物仍是研究的重点。目前, AML 治疗的进展包括耐药调节剂、新的细胞毒药物、酪氨酸激酶抑制剂、促凋亡的反义寡核苷酸、法尼基转移酶 (farnesyl transferase) 抑制剂和去甲基化治疗等。研究性治疗的理想受试者应该是那些对诱导化疗反应较差的病人, 包括老年患者以及从初诊到复发不足 1 年的患者。

(一) 耐药调节剂

化疗耐药是 AML 治疗中的一大障碍。化疗耐药主要由多药耐药基因 1 (MDR1) /P-糖蛋白 (Pgp) 和多药耐药相关蛋白

(MRPs) 及肺耐药相关蛋白 (LRP) 所介导。它们主要调节药物、多肽和离子等的跨膜转运, 能将物质从细胞内泵出胞外。P-糖蛋白在年轻 AML 及老年 AML 患者的表达率分别为 35% 和 71%。MPRs 在 AML 中的表达率约 10%, 且随年龄上升而下降。LRP 的表达率约 43%, 与白细胞数成正相关, M_4 和 M_5 型发生率较高。研究表明是 MDR1 是 AML 的不良预后因素, 而 MPRs 和 LRP 与患者的预后无明显关系。因此阻断 MDR1/Pgp, 能逆转耐药, 改善传统细胞毒药物的疗效。

环孢素 A (CsA) 是 MDR1 的逆转剂, 大量研究表明它与化疗药物联用, 能克服耐药, 改善预后。List 等对 226 例预后不良的高危 AML 患者随机给予 Ara-C+柔红霉素 (DNR) 加或不加 CsA 治疗。结果治疗组耐药的发生明显减少, 在治疗组和对照组分别为 31% 和 47%; 而完全缓解率无明显改善, 两组分别为 39% 和 33%; 2 年无复发生存率明显提高, 两组分别为 34% 和 9%; 总生存率也明显提高, 两组分别为 22% 和 12%。CsA 的作用在中高度表达 Pgp 患者中最明显。在 CsA 治疗组血浆 DNR 浓度明显增高, 提示 CsA 能加强蒽环类化疗药的细胞毒作用。在诱导和巩固治疗中加用 CsA 能减少耐药, 延长缓解期, 改善不良预后 AML 患者的总体生存。Smeets 等对复发或难治 AML 患者, 在标准补救方案去甲氧柔红霉素 (IDA) + Ara-C 的基础上加或不加 CsA 和 G-CSF 治疗。治疗组 IDA $9 \sim 12 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, CsA $6 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$; 对照组 IDA $12 \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 。结果发现治疗组血浆 IDA 浓度明显高于对照组。但是 Daenen 等研究认为 CsA 与化疗联用并不改善预后。80 例复发/难治 AML 患者随机接受 Mit+VP-16 加或不加 CsA 治疗。缓解率分别为 53% 和 43%, 无病生存分别为 8 个月和 9 个月, 总生存期分别为 9 个月和 8 个月。

Valspodar (PSC 833) 是环孢素 D 的类似物, 是 Pgp 的非竞争性抑制剂, 体内和体外实验显示, 它能重新恢复耐药的肿瘤细胞对化疗药的敏感性。该药无肾毒性, 但是同 CsA 一样, 会延迟化疗药物如米托蒽醌、柔红霉素、依托泊苷等从肝脏的清除。I/II 期研究, 将 PSC 833 与阿糖胞苷 (C)、米托蒽醌 (M) 和依托泊苷

(E) 联合用于预后不良的 AML。59 例患者, 年龄 18~70 岁。其中 14 例原发难治, 25 例第一次缓解后 9 个月内复发, 5 例两次复发, 10 例为继发性 AML, 4 例移植后复发。在化疗期间第一天给予 PSC 833 负荷剂量 2mg/kg , 以后 $10\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 持续静脉输注, 共 5~6 天; C $1\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$; M $4.0 \sim 4.5\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$; E $30 \sim 40\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 。结果提示 CR 率在两次复发组为 2/5 (40%); 早期复发组为 8/25 (32%); 继发 AML 组为 3/10 (30%); 难治组为 3/15 (20%) 了; 移植后复发组为 1/4 (25%)。总缓解率为 29%, 与历史对照相比明显高于这类高危患者的预期缓解率。这组资料提示 PSC-MEC 方案对难治/复发 AML 的治疗效果令人鼓舞, 且患者耐受良好。另一项研究, 23 例 AML 患者 (8 例原发难治, 15 例复发) 接受了 PSC 833+MEC 方案的治疗。具体为 Ara-C $1.0\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, VP-16 $30\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, Mit $3.0\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ (第一组) 或 $4.5\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ (第二、三组), 共 6 天 + 持续静脉输注 PSC 833 $10\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ (先给予 2.0mg/kg 的负荷剂量), 共 6~7 天, 每 21 天为一疗程。患者达 CR 者再给予 4 天 MEC+PSC 833 巩固一疗程。剂量限制性毒性为黏膜炎、高胆红素血症。轻到中度的小脑共济失调和感觉异常发生率分别为 26% 和 22%, 与剂量无关。23 例中 6 例 (17%) CR, 所有 6 例仍存活, 其中 4 例已无病生存 12 个月。总体中位生存期 4 个月。在一项多中心的 II 期临床试验中, 37 例高危 AML 患者接受了 PSC-MEC 方案治疗。药代动力学显示, VP-16 的清除下降了 57%, 米托蒽醌的血浆半衰期延长了 1.8 倍。各化疗药的剂量相应地减少到 M $4\text{mg}/\text{m}^2$; E $40\text{mg}/\text{m}^2$; C $1\text{g}/\text{m}^2$, 共用 5 天。化疗后 33 例发生骨髓受抑。12 例 (32%) 获 CR, 4 例 PR。以后, Greenberg 等进行了 MEC 方案加或不加 PSC 833 的三期随机临床实验, 用于治疗复发和难治 AML 及高危 MDS。结果两组的 CR 率分别为 17% 及 25% (P 值无显著差异)。两组达到 CR 的患者的无病生存时间相同, 分别为 10 个月和 9.3 个月。药代动力学分析表明加 PSC 833 组, 米托蒽醌、依托泊苷的清除分别减少了 59% 和 50%, 表明在加 PSC 833 组应减少化疗药物的剂量。

最近一项新的研究发现,丙戊酸(一种组蛋白去乙酰酶抑制剂)能抑制表达 Pgp 和 MRP1 的 AML 细胞的增殖,并诱导其凋亡。

(二) 新型细胞毒药物

1. 脂质体柔红霉素 柔红霉素是 AML 治疗中最重要的细胞毒药物之一。由于剂量累积依赖的药物相关的心脏毒性,使得它的使用受到限制。脂质体柔红霉素(Daunoxome, DNx)是新剂型的化疗药物,脂质体结构使药物更容易在血管扭曲增生的肿瘤部位被释放,从而增加肿瘤局部的药物浓度,降低对人体的毒性。I 期临床研究在大于 60 岁的难治复发 AML 患者中进行,结果提示它比柔红霉素和其他蒽环类化疗药物毒性更低,对先前使用过多种蒽环类化疗药物的患者,每 2 周给药 $40\sim 90\text{mg}/\text{m}^2$,仍具有一定的抗白血病作用。

脂质体柔红霉素单药用于 28 例难治/复发 AML(平均年龄 50.5 岁)的 I/II 期临床研究提示最大耐受剂量为 $150\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,12 例患者接受了 2 个疗程的治疗。剂量限制性毒性包括恶心、呕吐、黏膜炎,2 例因心脏毒性导致死亡。总反应率为 46%,中位缓解期为 180 天,中位生存期为 208 天。该项研究认为 $150\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,连用 3 天,再以 $100\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,连用 3 天巩固的方案,患者耐受良好,缓解率高。

Cortes 等对 62 例难治复发 AML 给予脂质体柔红霉素 75、100、125、 $135\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 共 3 天;Ara-C $1\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,共 4 天。结果 18 例(29%)达 CR,7 例(11%)CRp,总反应率 40%。剂量限制性毒性包括黏膜炎, $150\text{mg}/\text{m}^2$ 组、 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 组、 $135\text{mg}/\text{m}^2$ 组发生率分别为 44%、32.6%和 13.8%;2 级心脏毒性(6%),3 级或以上心脏毒性(6%)。中位缓解期为 63 周,总生存期为 25 周,28%的患者生存期超过 1 年。可见脂质体柔红霉素联合 Ara-C 治疗难治 AML 疗效明显,毒性可耐受。

Clavio 等用 FLAD 方案(氟达拉滨+Ara-C+脂质体柔红霉素)治疗 62 例难治及复发 AML,具体为 Fludarabine $30\text{mg}/\text{m}^2$,d1~d3;Ara-C $2\text{g}/\text{m}^2$,d1~d3;脂质体柔红霉素 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 。该方