

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.006

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.006>

# 全反式维甲酸、 $\alpha$ 干扰素联合小剂量阿糖胞苷治疗低增生性急性髓性白血病的疗效

李艳秋, 丁超

(遂宁市中心医院血液科, 四川 遂宁 629000)

**[摘要]** 目的: 观察全反式维甲酸、 $\alpha$ 干扰素联合小剂量阿糖胞苷治疗低增生性急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)的临床疗效。方法: 回顾性收集2018年2月至2021年2月遂宁市中心医院诊治的低增生性AML患者的临床资料, 共76例。根据患者自愿选择的治疗方法不同分为对照组与治疗组, 对照组34例, 予以小剂量阿糖胞苷治疗; 治疗组42例, 在对照组基础上予以全反式维甲酸、 $\alpha$ 干扰素治疗。比较两组临床疗效、不良反应及随访6个月生存情况, 并观察治疗前后血清碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、转化生长因子(transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达情况。结果: 治疗组患者临床治疗有效率为73.81%, 高于对照组的50.00%( $P < 0.05$ )。与治疗前相比, 两组患者治疗后血清bFGF、VEGF表达均明显降低, TGF- $\beta$ 1表达明显升高, 且治疗组bFGF、VEGF表达均明显低于对照组, TGF- $\beta$ 1表达明显高于对照组(均 $P < 0.05$ )。治疗组中位生存时间为16.3个月, 对照组中位生存时间为7.8个月, 两组患者生存分析差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗组患者30 d病死率明显低于对照组( $P < 0.05$ ), 两组患者6个月生存率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 全反式维甲酸、 $\alpha$ 干扰素联合小剂量阿糖胞苷治疗低增生性AML疗效确切, 能调节患者血清bFGF、TGF- $\beta$ 1及VEGF表达, 改善近期预后, 安全性好。

**[关键词]** 低增生性急性髓性白血病; 全反式维甲酸;  $\alpha$ 干扰素; 阿糖胞苷; 疗效

## Clinical effect of all-trans retinoic acid and interferon- $\alpha$ combined with low-dose cytarabine in the treatment of hypoproliferative acute myeloid leukemia

LI Yanqiu, DING Chao

(Department of Hematology, Suining Central Hospital, Suining Sichuan 629000, China)

**Abstract** **Objective:** To study the clinical effect of all-trans retinoic acid and interferon- $\alpha$  combined with low-dose cytarabine in the treatment of hypoproliferative acute myeloid leukemia (AML). **Methods:** The clinical data of

收稿日期 (Date of reception): 2022-04-26

通信作者 (Corresponding author): 李艳秋, Email: lyq2009love@163.com

基金项目 (Foundation item): 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (17PJ432)。This work was supported by the Scientific Research Project of Sichuan Health and Family Planning Commission, China (17PJ432).

76 patients with hypoproliferative AML diagnosed and treated in the Suining Central Hospital from February 2018 to February 2021 was retrospectively analyzed. The patients were divided into a control group (34 cases) and a treatment group (42 cases) according to the treatment method. Patients in the control group were treated with low-dose cytarabine, while those in the observation group were treated with all-trans retinoic acid and interferon- $\alpha$  combined with low-dose cytarabine. The clinical effect, adverse reactions, and 6-month survival were compared between the 2 groups. The expression of serum basic fibroblast growth factor (bFGF), transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) was observed. **Results:** The clinical treatment effective rate in the treatment group (73.81%) was higher than that in the control group (50.00%) ( $P < 0.05$ ). After the treatment, the expression of serum bFGF and VEGF significantly decreased, and the expression of TGF- $\beta$ 1 significantly increased in the 2 groups. The expression of bFGF and VEGF in the treatment group was significantly lower than that in the control group, and the expression of TGF- $\beta$ 1 was significantly higher than that in the control group (all  $P < 0.05$ ). The median survival time was 16.3 months in the treatment group and 7.8 months in the control group. There was no significant difference between the 2 groups ( $P > 0.05$ ). The 30 d mortality rate in the treatment group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in 6-month survival rate between the 2 groups ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the 2 groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** All-trans retinoic acid and interferon- $\alpha$  combined with low-dose cytarabine is effective in the treatment of hypoproliferative AML, which can regulate the expression of serum bFGF, TGF- $\beta$ 1, and VEGF, and improve short-term prognosis with good safety.

**Keywords** hypoproliferative acute myeloid leukemia; all-trans retinoic acid; interferon- $\alpha$ ; cytarabine; curative effect

急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)是由骨髓造血干细胞增殖异常引起的血液系统疾病<sup>[1]</sup>。患者临床表现以发热、贫血、出血为主,病情进展缓慢,并发症较多,严重影响患者的生活质量及生命健康。低增生性AML患者多为老年人,随着我国人口老龄化的加剧,近年来疾病的发生呈逐渐上升的趋势<sup>[2]</sup>。低增生性AML患者由于年龄较大且骨髓细胞增殖低下,无法耐受常规标准化疗,因而目前临床尚无低增生性AML患者的标准治疗方案。阿糖胞苷属于嘧啶类抗代谢药物,进入人体后经磷酸化可形成干扰细胞增殖的化合物,临床主要用于急性白血病的治疗,但单用效果有限且不良反应较多<sup>[3]</sup>。近年来,全反式维甲酸、 $\alpha$ 干扰素均被证实对多种癌症及白血病患者治疗有一定助益<sup>[4-5]</sup>,但在低增生性AML患者中的治疗经验仍较为欠缺,疗效尚未完全明确。本研究拟通过全反式维甲酸、 $\alpha$ 干扰素联合小剂量阿糖胞苷治疗低增生性AML,为低增生性AML的治疗、预后提供科学依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

回顾性收集2018年2月至2021年2月遂宁市中

心医院诊治的低增生性AML患者的临床资料,共76例。根据患者自愿选择的治疗方法不同分为对照组与治疗组,分别为34例和42例。纳入标准:1)符合低增生性AML诊断标准<sup>[6]</sup>;2)入组前未接受过化疗;3)临床诊治、随访资料详实,自愿参加并签署知情同意书。排除标准:1)对本研究使用药物过敏;2)确诊为急性早幼粒细胞白血病;3)严重的肝肾功能不全、血液系统疾病及自身免疫性疾病;4)身体情况差,无法耐受化疗;5)合并其他血液系统疾病。本研究通过遂宁市中心医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

对照组患者给予阿糖胞苷(赫思澳大利亚有限公司生产,国药准字H20160229)治疗,150 mg/(m<sup>2</sup>·d)  $\times$  7 d,在骨髓抑制期(停化疗后第7~14天)、恢复期(停化疗后第21~28天)复查骨髓。28 d为1个周期,共治疗2个周期。治疗组在对照组基础上于第1~14天口服全反式维甲酸治疗,20 mg/次,2次/d;皮下注射 $\alpha$ 干扰素(深圳科兴生物工程有限公司生产,国药准字S10960059),50 U/kg,3次/周。28 d为1个周期,共治疗2个周期。

### 1.3 疗效判定

参照《血液病诊断及疗效标准》<sup>[6]</sup>制定如下:

1)基本缓解。临床症状(贫血、出血等)消失,外周血白细胞(white blood cell, WBC)计数 $\geq 4.0 \times 10^9/L$ ,血小板(platelet, PLT) $\geq (80 \sim 100) \times 10^9/L$ ,血红蛋白(hemoglobin, Hb) $\geq 100 \text{ g/L}$ ,WBC分类无幼稚细胞,骨髓中原始细胞、早幼细胞联合占比 $< 0.05$ 。2)部分缓解。临床症状(贫血、出血等)消失,外周血WBC、PLT、Hb有所恢复,外周血中原始细胞核早幼细胞联合占比 $< 0.05$ ,骨髓中原始细胞减少幅度 $\geq 50\%$ 。3)改善。临床症状(贫血、出血等)缓解,Hb含量较治疗前1个月增加30 g/L及以上,骨髓中原始细胞、早幼细胞减少。4)无效。临床症状、三系血细胞经充分治疗无法达到上述标准者。临床有效率=(基本缓解+部分缓解+改善)/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.4 观测指标

在化疗开始前、2个周期化疗结束后,分别抽取空腹外周静脉血4 mL,经处理后取血清,采用酶联免疫吸附法测定碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、转化生长因子(transforming growth factor  $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ )、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)含量,试剂盒购自美国BD公司。治疗期间统计患者不良反应发生情况,主要包括肌肉酸痛、头痛、肝肾功能损伤、骨髓抑制等。肌肉酸痛、头痛:患者主观感觉到肌肉酸痛、头痛。肝肾功能损伤:治疗期间采血进行血生化检查和尿蛋白检查,检查肝肾功能指标,转氨酶 $> 40 \text{ U}$ ,肌酐 $> 133 \mu\text{mol/L}$ ,尿蛋白(+)以上、检出镜下血尿,说明存在肝肾功能损伤。骨髓抑制:参考WHO化疗药物毒性反应分级标准。PLT减少:(75~99) $\times 10^9/L$ 为I级,(50~74) $\times 10^9/L$ 为II级,(25~49) $\times 10^9/L$ 为III级, $< 25 \times 10^9/L$ 为IV级。WBC减少:(3.0~3.9) $\times 10^9/L$ 为I级,(2.0~2.9) $\times 10^9/L$ 为II级,(1.0~1.9) $\times 10^9/L$ 为III级, $< 1.0 \times 10^9/L$ 为IV级。Hb减少:100~109 g/L为I度,80~99 g/L为II度,65~79 g/L为III度, $< 65 \text{ g/L}$ 为IV度。观察III~IV级骨髓抑制的发生情况。

治疗结束后采用门诊及电话保持随访,记录两组患者治疗后30、180 d后生存情况。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件进行数据分析。计数资料用例(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资

料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用 $t$ 检验;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,生存分析进行log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

两组患者性别、年龄、欧洲白血病网(European leukemia net, ELN)危险度、NPM1突变、CEBPA突变、C-Kit突变、TP53突变及AML亚型比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ,表1)。

### 2.2 两组患者临床疗效比较

治疗组患者临床治疗有效率为73.81%,高于对照组的50.00%( $P < 0.05$ ,表2)。

### 2.3 两组患者血清指标比较

治疗前,两组患者血清bFGF、TGF- $\beta 1$ 、VEGF表达水平比较无显著差异( $P > 0.05$ );治疗后,bFGF、VEGF表达均明显降低,TGF- $\beta 1$ 表达明显升高,且治疗组bFGF、VEGF表达明显低于对照组,TGF- $\beta 1$ 表达明显高于对照组(均 $P < 0.05$ ;表3,图1)。

### 2.4 生存分析

本研究开展6~24个月的随访,中位随访期为15.3个月。由图2生存曲线可知,治疗组患者存活21例,死亡21例,总生存时间为0.5~24.0个月,中位生存时间为16.3个月。对照组存活14例,死亡20例,总生存时间为0.3~24.0个月,中位生存时间为7.8个月。两组患者生存分析差异无统计学意义(log-rank=2.052,  $P = 0.152$ )。治疗组患者30 d病死率明显低于对照组( $P < 0.05$ ),两组患者6个月生存率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表4)。

### 2.5 影响患者预后的多因素分析

以患者预后为因变量,以性别、年龄、ELN危险度、NPM1突变、CEBPA突变、C-Kit突变、TP53突变、AML亚型、全反式维甲酸和 $\alpha$ 干扰素治疗为自变量,进行多因素Cox回归分析(表5)。在Cox回归分析前,先进行等比例风险假定,各变量生存风险呈等比例变化,而不随时间变化而变化,提示满足等比例风险假定条件,可以采用Cox回归分析模型。Cox回归分析结果显示:ELN高危(HR=2.280, 95%CI: 1.078~4.820)、C-Kit突变(HR=1.872, 95%CI: 1.221~2.870)、TP53突变(HR=3.111, 95%CI:

1.423~6.801)为低增生性AML预后不良的危险因素,全反式维甲酸和 $\alpha$ 干扰素治疗(HR=0.424, 95%CI: 0.219~0.820)为保护性因素( $P>0.05$ ,表6)。

## 2.6 两组安全性比较

两组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表7)。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the 2 groups

项目	治疗组( $n=42$ )	对照组( $n=34$ )	$\chi^2/t$	$P$
性别(男/女)/[例(%)]	23/19	19/15	0.010	0.922
年龄/岁	63.18 $\pm$ 7.75	62.71 $\pm$ 8.10	0.258	0.797
ELN危险度/[例(%)]			0.123	0.940
低危	6 (12.29)	4 (11.76)		
中危	21 (50.00)	17 (50.00)		
高危	15 (35.71)	13 (38.23)		
基因突变/[例(%)]				
NPM1突变	12 (28.57)	8 (23.53)	0.246	0.620
CEBPA突变	9 (21.43)	6 (17.64)	0.170	0.680
C-Kit突变	7 (16.67)	5 (14.71)	0.054	0.816
TP53突变	3 (7.14)	4 (11.76)	0.480	0.488
AML亚型/[例(%)]			0.364	0.834
伴细胞遗传移位	13 (30.95)	12 (35.29)		
伴多系增生异常	18 (42.86)	15 (44.12)		
其他	11 (26.19)	7 (20.59)		
收缩压/mmHg	122.57 $\pm$ 8.36	119.45 $\pm$ 9.03	1.561	0.123
舒张压/mmHg	80.24 $\pm$ 7.05	78.64 $\pm$ 7.12	0.979	0.331
心率/(次 $\cdot$ min $^{-1}$ )	79.53 $\pm$ 10.12	81.45 $\pm$ 9.86	0.832	0.408
核心体温/ $^{\circ}$ C	38.14 $\pm$ 0.20	38.07 $\pm$ 0.18	1.586	0.117
合并慢性病/[例(%)]				
高血压	10 (23.81)	7 (20.59)	0.112	0.738
糖尿病	4 (9.52)	4 (11.76)	0.004	0.953
脑血管疾病	1 (2.38)	2 (5.88)	0.035	0.852

1 mmHg=0.133 kPa.

表2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical effect between the 2 groups

组别	$n$	基本缓解/[例(%)]	部分缓解/[例(%)]	改善/[例(%)]	无效/[例(%)]	有效率/%
治疗组	42	13 (30.95)	12 (28.57)	6 (14.28)	11 (26.19)	73.81
对照组	34	8 (23.53)	7 (20.59)	2 (5.88)	17 (50.00)	50.00
$\chi^2$		—	—	—	—	4.578
$P$		—	—	—	—	0.032

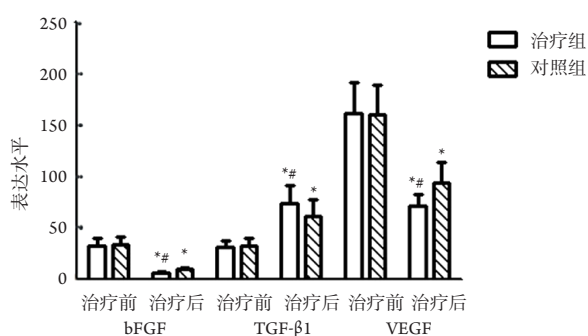
表3 两组患者血清指标比较

Table 3 Comparison of serum indexes between the 2 groups

组别	n	bFGF/(pg·mL <sup>-1</sup> )		TGF- $\beta$ 1/( $\mu$ g·mL <sup>-1</sup> )		VEGF/(pg·mL <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	42	32.35 $\pm$ 7.26	5.79 $\pm$ 1.37*	30.85 $\pm$ 6.29	73.27 $\pm$ 17.36*	161.10 $\pm$ 30.12	71.19 $\pm$ 11.41*
对照组	34	33.06 $\pm$ 7.24	9.17 $\pm$ 2.20*	31.87 $\pm$ 7.20	61.15 $\pm$ 15.32*	159.68 $\pm$ 29.19	93.71 $\pm$ 20.12*
t		0.424	8.192	0.658	3.186	0.207	6.141
P		0.673	<0.001	0.512	0.002	0.836	<0.001

与治疗前比较, \* $P$ <0.05。

Compared with that before the treatment, \* $P$ <0.05.

图1 两组患者血清bFGF、TGF- $\beta$ 1、VEGF表达水平Figure 1 Expression levels of serum bFGF, TGF- $\beta$ 1, and VEGF between the 2 groups

与治疗前比较, \* $P$ <0.05; 与治疗组比较, \* $P$ <0.05。

Compared with that before the treatment, \* $P$ <0.05; compared with the treatment group, \* $P$ <0.05.

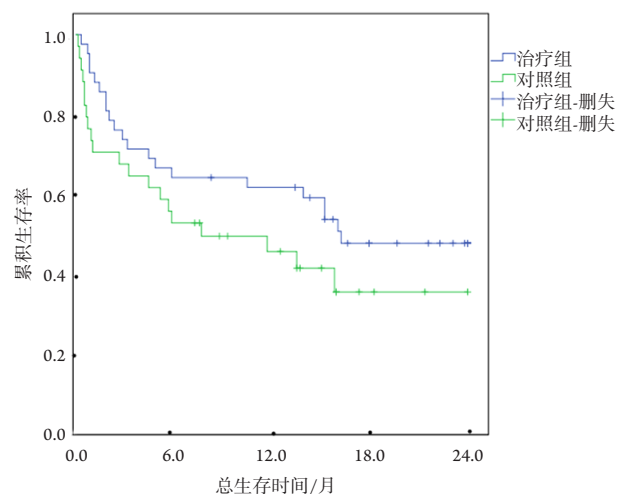


图2 生存曲线图

Figure 2 Survival curve

表4 两组患者生存情况比较

Table 4 Comparison of survival status between the 2 groups

组别	n	30 d病死/[例(%)]	6个月生存/[例(%)]
治疗组	42	2 (4.76)	27 (64.28)
对照组	34	8 (23.52)	18 (52.94)
$\chi^2$		4.266	0.492
P		0.039	0.483

表5 多因素Cox回归分析的各变量赋值

Table 5 Assignment of variables in multivariate Cox regression analysis

变量	赋值
性别	男=1, 女=2
年龄	原始值
ELN危险度	低危(参照) 低危=0, 中危=1, 高危=0 低危=0, 中危=0, 高危=1
NPM1突变	是=1, 否=0
CEBPA突变	是=1, 否=0
C-Kit突变	是=1, 否=0
TP53突变	是=1, 否=0
AML亚型	其他(参照) 其他=0, 伴细胞遗传移位=1, 伴多系增生异常=0 其他=0, 伴细胞遗传移位=0, 伴多系增生异常=1
合并慢性病	是=1, 否=0
全反式维甲酸和 $\alpha$ 干扰素治疗	是=1, 否=0
结局	死亡=1, 存活=0
生存时间	原始值

表6 影响患者预后的多因素Cox回归分析

Table 6 Multivariate Cox regression analysis of the patients' prognosis

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	HR	95%CI	P
性别	0.422	0.296	2.033	1.525	0.854~2.724	0.155
年龄	0.103	0.228	0.204	1.108	0.709~1.733	0.652
ELN中危	0.775	0.537	2.083	2.171	0.758~6.218	0.150
ELN高危	0.824	0.382	4.653	2.280	1.078~4.820	0.032
NPM1突变	0.341	0.275	1.538	1.406	0.820~2.411	0.216
CEBPA突变	0.536	0.343	2.442	1.709	0.873~3.348	0.119
C-Kit突变	0.627	0.218	8.272	1.872	1.221~2.870	0.004
TP53突变	1.135	0.399	8.092	3.111	1.423~6.801	0.005
AML亚型伴细胞遗传移位	0.530	0.313	2.867	1.699	0.920~3.138	0.091
AML伴多系增生异常	0.364	0.228	2.549	1.439	0.920~2.250	0.111
合并慢性病	0.648	0.542	1.429	1.912	0.661~5.531	0.233
全反式维甲酸和 $\alpha$ 干扰素治疗	-0.859	0.337	6.497	0.424	0.219~0.820	0.011

表7 两组不良反应比较

Table 7 Comparison of adverse reaction between the 2 groups

组别	n	肌肉酸痛/ [例(%)]	头痛/ [例(%)]	肝、肾功 能损伤/ [例(%)]	WBC减少/[例(%)]		PLT减少/[例(%)]		Hb减少/[例(%)]	
					I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级
治疗组	42	16 (38.10)	6 (14.29)	5 (11.90)	33 (78.57)	9 (21.43)	31 (73.81)	11 (26.19)	30 (71.43)	12 (28.57)
对照组	34	18 (52.94)	4 (11.76)	4 (11.76)	27 (79.41)	7 (20.59)	27 (79.41)	7 (20.59)	25 (73.53)	9 (26.47)
$\chi^2$		1.675	0.105	0.001	0.008		0.326		0.041	
P		0.196	0.746	0.985	0.929		0.568		0.839	

### 3 讨论

低增生AML起病隐匿, 绝大部分患者血象与典型白血病患者差异较大, 外周血三系细胞下降, 骨髓象有核细胞减少, 肝、脾及淋巴结一般不肿大。临床诊断需结合多部位穿刺后的骨髓涂片和活检确诊。目前鉴于该病患者多为老年人且伴有基础疾病, 国内外对于低增生AML的治疗尚无确定方案。标准化疗对病症有较高的缓解率, 但血液毒性、感染发生率相对较高, 对患者的耐受力及机体抵抗力有一定要求, 因而临床使用受到限制<sup>[7]</sup>。全反式维甲酸是维生素A经体内代谢后生成的中间产物, 具有调节细胞生长、增殖、分化等多种生物学效应<sup>[8]</sup>。2018年中外3位科学家运用全反式维甲酸和三氧化二砷对急性早幼粒细胞

白血病展开治疗, 将该病的5年无病生存率提升至90%以上, 提示全反式维甲酸对白血病的治疗具有重要作用。HL-60细胞是人原髓细胞白血病细胞。体外实验<sup>[9]</sup>证实: 全反式维甲酸可通过下调细胞内Bcl-2表达水平从而达到诱导HL-60细胞分化和凋亡的目的。方姝煜等<sup>[10]</sup>研究显示全反式维甲酸可以调节Th17细胞和调节性T细胞的平衡, 纠正体内免疫紊乱。肖静等<sup>[11]</sup>研究发现全反式维甲酸联合阿糖胞苷治疗AML, 不仅能增加AML细胞对阿糖胞苷的敏感度, 还能显著改善预后。 $\alpha$ 干扰素是一种有免疫功能的低分子糖蛋白, 具有调节免疫、抗肿瘤和抗病毒作用<sup>[12]</sup>。相关研究<sup>[13]</sup>报道:  $\alpha$ 干扰素可促进不同亚型AML细胞来源的树突状细胞的成熟分化, 增强NK细胞、巨噬细胞的生物学活性, 在AML、慢性粒细胞白血病等多种血液系统疾病

的治疗中发挥重要作用。

本研究结果显示治疗组患者临床治疗有效率为73.81%，高于对照组的50.00%。治疗后，治疗组bFGF、VEGF表达均明显低于对照组，TGF- $\beta$ 1表达明显高于对照组。bFGF作为成纤维细胞生长因子家族成员之一，具有促进组织再生、创伤愈合、血管生成的作用，但bFGF高水平会导致肿瘤侵袭和转移，对预后产生不利影响。本研究治疗后两组患者bFGF均降低，且治疗组bFGF下降幅度大于对照组，说明AML病情恢复越好bFGF越呈下降趋势。TGF- $\beta$ 1是一种多肽类生长因子，不仅能够调节细胞增殖分化、胚胎生长发育，还能抑制肿瘤细胞生长。本研究治疗后两组患者TGF- $\beta$ 1均升高，且治疗组TGF- $\beta$ 1上升幅度大于对照组，说明AML病情恢复越好TGF- $\beta$ 1越呈上升趋势。VEGF是一种血管内皮细胞生长因子，可促进血管内皮细胞增殖迁移、诱导肿瘤新生血管形成。本研究治疗后两组患者VEGF均下降，且治疗组VEGF下降幅度大于对照组，说明AML病情恢复越好VEGF越呈下降趋势。既往研究<sup>[14-15]</sup>发现bFGF、VEGF、TGF- $\beta$ 1参与了髓系白血病病情演变，bFGF和VEGF水平越高、TGF- $\beta$ 1水平越低意味着病情恶化，反之亦然，这与本研究结果大致相符。本研究结果表明：全反式维甲酸、 $\alpha$ 干扰素联合小剂量阿糖胞苷治疗疗效优于单一阿糖胞苷组，对调节血清bFGF、TGF- $\beta$ 1及VEGF表达有积极作用，提示调节骨髓血管新生可能为全反式维甲酸、 $\alpha$ 干扰素联合小剂量阿糖胞苷治疗低增生性AML的机制<sup>[16-17]</sup>。此外，本研究发现治疗组患者30 d病死率明显低于对照组，两组患者6个月生存率比较差异无明显差异，提示全反式维甲酸、 $\alpha$ 干扰素联合小剂量阿糖胞苷治疗方案能有效改善患者预后，对中期预后的改善作用不突出，可能与患者入选样本量较小、随访期短有关。两组不良发生率未见明显差异，提示加用全反式维甲酸、 $\alpha$ 干扰素不增加不良反应风险，安全性较好。需要注意的是，两组患者不良反应发生率仍较高，但多为早期肌肉酸痛及头疼，后期治疗中逐渐缓解或消失，如何降低肌肉酸痛及头疼等不良反应风险仍是后期需要关注的重要问题。

综上所述，全反式维甲酸、 $\alpha$ 干扰素联合小剂量阿糖胞苷治疗低增生性AML的临床疗效较好，对调节血清bFGF、TGF- $\beta$ 1及VEGF表达有积极作用，可改善患者近期预后。鉴于临床条件限制，本研究样本量较小、随访时间不长，后期可扩大病例数进一步深入研究或者进行多中心研究，为

临床治疗提供更多依据。

## 参考文献

1. Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia[J]. BMC Hematol, 2018, 18: 3.
2. 汪可可, 张晓雅, 高涵, 等. 基于Logistic回归模型的低增生性骨髓增生异常综合征和再生障碍性贫血的鉴别诊断研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(1): 52-57.  
WANG Keke, ZHANG Xiaoya, GAO Han, et al. Differential diagnosis of hypoplastic myelodysplastic syndrome and aplastic anemia based on a logistic regression model[J]. Chinese General Practice, 2018, 21(1): 52-57.
3. 马翠, 陈雅琳, 白天鸽, 等. 姜黄素联合阿糖胞苷对人急性髓系白血病细胞KG1a增殖、自噬及凋亡的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(7): 946-952.  
MA Cui, CHEN Yalin, BAI Tiange, et al. Effect of curcumin combined with cytarabine on proliferation, autophagy and apoptosis of human acute myeloid leukemia cell line KG1a[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2018, 34(7): 946-952.
4. Nguyen PH, Luu TB, Le Thi TH, et al. Inhibition of all-trans retinoic acid on the expression of the genes envolved in self-renewal and notch signaling pathway in gastric cancer cells[J]. J Sci Med, 2021, 34(4): 30-36.
5. Bruserud Ø, Tsykunova G, Hernandez-Valladares M, et al. Therapeutic use of valproic acid and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia-literature review and discussion of possible use in relapse after allogeneic stem cell transplantation[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(5): 423.
6. 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 232-234.  
ZHANG Zhinan, SHEN Ti. Diagnostic and therapeutic criteria of blood diseases[M]. Beijing: Science Press, 2007: 232-234.
7. 肖亮, 彭志刚, 罗斌, 等. 芒果苷对FLT3-ITD突变阳性急性髓系白血病细胞MV4-11增殖的影响及其机制研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(2): 385-389.  
XIAO Liang, PENG Zhigang, LUO Bin, et al. Effect of mangiferin on proliferation of FLT3-ITD mutation positive acute myeloid leukemia cell MV4-11 and its mechanism[J]. Journal of Experimental Hematology, 2019, 27(2): 385-389.
8. Berardi DE, Ariza Bareño L, Amigo N, et al. All-trans retinoic acid and protein kinase C  $\alpha/\beta$ 1 inhibitor combined treatment targets cancer stem cells and impairs breast tumor progression[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 6044.

9. Imataki O, Yoshida S, Kaji T, et al. Distinct characteristics of Sweet's syndrome of the scrotum caused by all-trans retinoic acid in a patient with acute promyelocytic leukemia[J]. *Case Rep Oncol*, 2021, 14(3): 1466-1474.
10. 方妹煜, 崔洁洁, 龚梦嘉, 等. 全反式维甲酸诱导肝癌细胞 Hepa1-6成熟和分化过程中的自噬[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(5): 527-533.  
FANG Shuyu, CUI Jiejie, GONG Mengjia, et al. Changes in autophagy during maturation and differentiation of Hepa1-6 cells induced by all-trans retinoic acid[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2018, 38(5): 527-533.
11. 肖静, 李趣欢, 杨碧珊, 等. 全反式维甲酸处理下HL-60细胞在E-选择素上的滚动黏附[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(13): 2120-2125.  
XIAO Jing, LI Quhuan, YANG Bishan, et al. Rolling adhesion of HL-60 cells treated with all-trans retinoic acid on E-selectin[J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2018, 22(13): 2120-2125.
12. 申昆玲, 尚云晓, 张国成, 等.  $\alpha$ 干扰素在儿科临床合理应用专家共识[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(17): 1301-1308.  
SHEN Kunling, SHANG Yunxiao, ZHANG Guocheng, et al. Expert consensus on the rational application of interferon alpha in pediatrics[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2018, 33(17): 1301-1308.
13. 米瑞华, 陈琳, 周亚兰, 等. 干扰素 $\alpha$ -1b、白介素-2联合沙利度胺方案治疗急性髓系白血病免疫调节作用的协同机制研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(1): 26-31.  
MI Ruihua, CHEN Lin, ZHOU Yalan, et al. Synergistic mechanism of interferon alpha-1b, interleukin-2 and thalidomide for immune regulation in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2021, 29(1): 26-31.
14. 史晋洁, 王鹰, 苏延倩, 等. 慢性粒细胞白血病患者血清COX-2、bFGF、TGF $\beta$ 1及VEGF表达水平与疾病严重程度的关系[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(12): 860-863.  
SHI Jinjie, WANG Ying, SU Yanqian, et al. Relationship between expression levels of serum COX-2, bFGF, TGF $\beta$ 1 and VEGF and disease severity in patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Journal of Clinical Hematology*, 2021, 34(12): 860-863.
15. 高雅君. 血清COX-2、TGF- $\beta$ 1水平与老年急性髓系白血病患者中西医结合治疗预后的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(24): 5528-5532.  
GAO Yajun. Correlation between serum COX-2, TGF- $\beta$ 1 levels and prognosis in elderly patients with acute myeloid leukemia treated with integrated traditional Chinese and western medicine[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2021, 41(24): 5528-5532.
16. 马荣军, 袁晓莉, 姜丽, 等. 维甲酸、亚砷酸联合蒽环类药物三药诱导方案对成人非高危急性早幼粒细胞白血病的疗效分析[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(30): 2387-2391.  
MA Rongjun, YUAN Xiaoli, JIANG Li, et al. Effect of triple-induction regimen including all-trans retinoic acid, arsenic trioxide plus anthracyclines for adults with non-high-risk acute promyelocytic leukemia[J]. *National Medical Journal of China*, 2021, 101(30): 2387-2391.
17. Nguyen CH, Grandits AM, Purton LE, et al. All-trans retinoic acid in non-promyelocytic acute myeloid leukemia: driver lesion dependent effects on leukemic stem cells[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(20): 2573-2588.

本文引用: 李艳秋, 丁超. 全反式维甲酸、 $\alpha$ 干扰素联合小剂量阿糖胞苷治疗低增生性急性髓系白血病的疗效[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(12): 2897-2904. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.006

**Cite this article as:** LI Yanqiu, DING Chao. Clinical effect of all-trans retinoic acid and interferon- $\alpha$  combined with low-dose cytarabine in the treatment of hypoproliferative acute myeloid leukemia[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(12): 2897-2904. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.006