

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.08.015

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190201.0958.007.html(2019-02-01)

## 地西他滨联合 CAG 方案对 AML 老年患者免疫指标和不良反应的影响\*

沈磊,夏瑞祥<sup>△</sup>

(安徽医科大学第一附属医院血液科,合肥 230032)

**[摘要]** 目的 分析地西他滨联合 CAG 方案对老年急性髓系白血病(AML)患者细胞免疫、体液免疫指标和不良反应的影响。方法 将该院 94 例老年 AML 患者作为研究对象,分为对照组(51 例,单用 CAG 方案)和联合组(43 例,地西他滨联合 CAG 方案),比较两组治疗效果、细胞免疫、体液免疫指标和不良反应的发生情况。结果 联合组总有效率显著高于对照组( $P<0.05$ );两组治疗后细胞免疫和体液免疫指标均显著低于治疗前( $P<0.05$ );联合组治疗后细胞免疫指标较对照组显著降低( $P<0.05$ ),但两组治疗后的体液指标的比较差异并无统计学意义( $P>0.05$ );两组不良反应发生率比较,差异并无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 地西他滨联合 CAG 方案可有效提高老年 AML 患者的临床疗效,其对细胞免疫功能的阻滞作用较单用 CAG 方案者明显增大。

**[关键词]** 地西他滨;CAG 方案;老年人;白血病,髓样,急性;免疫活性

**[中图分类号]** R733.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)08-1319-04

### Effects of combination of decitabine and CAG on cellular immunity, humoral immune indexes and adverse reactions in elderly patients with AML\*

SHEN Lei, XIA Ruixiang<sup>△</sup>

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the effects of decitabine combined with CAG on cellular immunity, humoral immune indexes and adverse reactions in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 94 elderly patients with AML were enrolled in the study. They were randomly divided into the control group (51 cases, undergoing CAG) and the combination group (43 cases, receiving decitabine combined with CAG regimen). The treatment effects, cellular immunity, humoral immune indexes and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total efficiency of the combination group was significantly higher than that of the control group ( $P<0.05$ ); the cellular immunity and humoral immune indexes of the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment ( $P<0.05$ ); the cell immunity indexes in the combination group were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ), but the humoral immune indexes showed no significant difference between the two groups after treatment ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The combination of decitabine and CAG can effectively improve the clinical efficacy of elderly patients with AML, its blocking effects on cellular immune function are obviously higher than that of single CAG therapy.

**[Key words]** decitabine; CAG regimen; aged; leukemia, myeloid, acute; immunocompetence

地西他滨是一种 DNA 甲基化转移酶抑制剂,其在促进肿瘤细胞分化与凋亡中发挥着显著的作用<sup>[1]</sup>。阿糖胞苷+阿克拉霉素+粒细胞集落刺激因子(CAG)化疗方案是治疗急性髓系白血病(acute mye-

loid leukemia, AML)的重要方法之一,但因老年患者骨髓造血功能低下且耐受能力较差等原因,单用 CAG 化疗方案难以有效提高老年 AML 患者的治疗效果,同时其继发感染的发生率较高,对老年患者预

表 1 两组患者临床基本情况的比较

组别	n	男/女(n)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	MICM 分型(n)					入组后首查血常规( $\bar{x} \pm s$ )		
				M1	M2	M4	M5	M6	血红蛋白 (g/L)	中性粒细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )
对照组	51	32/19	67.04 $\pm$ 6.47	8	19	7	12	5	87.69 $\pm$ 24.85	0.87 $\pm$ 0.52	44.79 $\pm$ 32.64
联合组	43	29/14	67.47 $\pm$ 7.36	7	15	6	10	5	88.09 $\pm$ 27.47	0.83 $\pm$ 0.59	45.43 $\pm$ 29.57
$\chi^2/t$		0.86	0.21			0.63			0.28	0.14	0.19
P		0.32	0.81			0.51			0.79	0.89	0.87

后的影响较大<sup>[2-4]</sup>。近年来,地西他滨联合 CAG 化疗方案在临床治疗 AML 患者中发挥着重要的作用<sup>[5-6]</sup>,但其应用于老年患者的研究报道相对较少。为此,本研究将本院 94 例老年 AML 患者作为研究对象,分析地西他滨联合 CAG 方案对其细胞免疫、体液免疫指标及不良反应的影响,旨在为临床上有效提高老年 AML 患者的临床疗效提供一定的指导意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将本院 2015 年 6 月至 2017 年 6 月 94 例老年 AML 患者作为研究对象,均采用骨髓穿刺后证实为 AML,均符合《血液病诊断与疗效标准》中有关 AML 的诊断和分型标准<sup>[7]</sup>。将 94 例患者分为对照组(51 例)及联合组(43 例)。本次研究内容已通过本院医学伦理委员会批准,且 94 例患者及家属均自愿签署知情同意书。纳入标准:(1)初诊患者,既往未行任何化疗治疗;(2)年龄大于或等于 60 岁;(3)AML 的 MICM 分型为 M1、M2、M4、M5 及 M6 的患者;(4)具备完整的临床资料。排除标准:(1)既往行地西他滨、CAG 方案治疗的患者;(2)年龄小于 60 岁;(3)过敏体质、营养不良等导致耐受性较差的患者;(4)伴有心脑血管疾病;(5)伴有内分泌系统疾病;(6)伴有肝肾功能不全、肺部感染的患者;(7)伴有精神性疾病;(8)中途放弃治疗或临床资料不完整的患者。两组患者在性别比、年龄、MICM 分型及血常规检查等一般资料的比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具备可比性,见表 1。

## 1.2 方法

**1.2.1 对照组** 单用 CAG 化疗方案,(1)给予阿糖胞苷进行皮下注射,10 mg $\cdot$ m<sup>-2</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,每隔 12 小时注射 1 次,第 1~14 天;(2)给予阿克拉霉素进行静脉注射,20 mg $\cdot$ 次<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,1 次/d,第 1~7 天;(3)给予粒细胞集落刺激因子进行皮下注射,100 g/m<sup>2</sup>,1 次/天,第 1~14 天;若患者白细胞计数超过 20 $\times$ 10<sup>9</sup>/L 时,则停止用药。

**1.2.2 联合组** 行地西他滨+CAG 化疗方案,地西他滨 15 mg $\cdot$ m<sup>-2</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,第 1~3 天,CAG 化疗方法与对照组患者相同;化疗期间给予保肝、止吐和营养支持等对症治疗;若患者血红蛋白低于 60 g/L 时,使

用红细胞悬液;血小板低于 20 $\times$ 10<sup>9</sup>/L 时,则给予促血小板生成素、单采血小板进行注射。

**1.3 观察指标** (1)细胞免疫:通过全自动流式细胞分析仪及其配套试剂(购自德国 Partec 公司,型号为 CyFlow)对两组患者治疗前、后细胞免疫指标 CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞的变化情况进行检测;(2)体液免疫:采用免疫速率比浊法检测两组患者治疗前、后体液免疫指标 IgA、IgG、IgM 的变化情况;(3)记录两组患者不良反应的发生情况,包括骨髓抑制、胃肠道反应、继发感染及肝功能损伤等;(4)统计两组患者 1、3、5 年的生存率、无事件生存期(EFS)、无病生存期(DFS)。

**1.4 疗效的评价标准** 根据《血液病诊断与疗效标准》<sup>[7]</sup>中有关 AML 临床疗效的评价标准,分为:(1)完全缓解(CR),患者症状表现、体征彻底消失,骨髓象原始粒细胞比例低于 5%,血常规血小板及中性粒细胞恢复至正常范围;(2)部分缓解(PR),患者症状表现、体征显著缓解,骨髓象原始粒细胞比例为 5%~20%,血常规血小板及中性粒细胞与正常水平接近;(3)未缓解(NR),患者症状表现、体征未见改善甚至加重,骨髓象及血常规检查未达 CR、PR 的标准。其中,总有效率=(CR+PR)/总例数 $\times$ 100%。

**1.5 统计学处理** 将两组患者的临床相关数据录入 SPSS23.0 软件进行数据处理,其中计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示比较,比较采用  $t$  检验,而计数资料用百分率(%)表示,比较则用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗效果的比较** 统计结果显示,联合组总有效率(76.74%)显著高于对照组(54.90%)( $\chi^2 = 10.95, P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗效果的比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	NR	总有效
对照组	51	17(33.33)	11(21.57)	23(45.10)	28(54.90)
联合组	43	22(51.16)	11(25.58)	10(23.25)	33(76.74)

**2.2 两组患者治疗前、后细胞免疫指标的比较** 两组治疗前细胞免疫指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),但两组治疗后细胞免疫指标均显著低于治疗前( $P < 0.05$ ),且联合组治疗后各指标较对照组

表 3 两组患者治疗前、后细胞免疫指标的比较( $\bar{x}\pm s, \%$ )

组别	n	CD3 <sup>+</sup> T 细胞		CD4 <sup>+</sup> T 细胞		CD8 <sup>+</sup> T 细胞		CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T 细胞	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	53.72±6.94	45.09±7.15 <sup>a</sup>	35.96±5.03	32.09±4.36 <sup>a</sup>	28.64±4.96	25.15±3.75 <sup>a</sup>	1.46±0.27	1.27±0.21 <sup>a</sup>
联合组	43	54.09±7.25	39.95±6.03 <sup>a</sup>	36.01±4.79	27.96±4.27 <sup>a</sup>	28.79±5.73	21.95±4.38 <sup>a</sup>	1.42±0.22	1.09±0.26 <sup>a</sup>
t		0.46	3.43	0.16	3.65	0.10	3.39	0.32	2.89
P		0.69	<0.01	0.88	<0.01	0.90	<0.01	0.76	0.01

<sup>a</sup>: P<0.05, 与同组治疗前比较

表 4 两组患者治疗前、后体液免疫指标的比较( $\bar{x}\pm s, g/L$ )

组别	n	IgA		IgG		IgM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	2.27±1.03	1.71±0.89 <sup>a</sup>	11.69±1.84	9.35±1.73 <sup>a</sup>	1.03±0.29	0.85±0.28 <sup>a</sup>
联合组	43	2.31±1.01	1.62±0.79 <sup>a</sup>	11.59±1.95	9.21±1.69 <sup>a</sup>	1.05±0.30	0.79±0.21 <sup>a</sup>
t		0.33	0.89	0.24	0.27	0.11	0.48
P		0.79	0.12	0.80	0.79	0.90	0.69

<sup>a</sup>: P<0.05, 与同组治疗前比较

表 5 两组患者生存率、生存期的比较

组别	n	1 年生存率[n(%)]	3 年生存率[n(%)]	5 年生存率[n(%)]	EFS( $\bar{x}\pm s, 年$ )	DFS( $\bar{x}\pm s, 年$ )
对照组	51	40(78.4)	31(60.8)	25(49.0)	15.23±1.76	13.02±1.45
联合组	43	36(83.7)	32(74.4)	25(58.1)	28.35±2.40	27.55±1.63
$\chi^2/t$		5.114	7.073	2.267	-8.159	-11.036
P		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

均显著降低(P<0.05), 见表 3。

**2.3 两组患者治疗前、后体液免疫指标的比较** 两组治疗前体液免疫指标比较, 差异均无统计学意义(P>0.05); 两组治疗后体液免疫指标均显著低于治疗前(P<0.05), 但两组治疗后体液免疫指标比较差异无统计学意义(P>0.05), 见表 4。

**2.4 两组不良反应发生情况的比较** 两组患者化疗期间均未发生死亡事件。对照组患者发生骨髓抑制 43 例、胃肠道反应 17 例、继发感染 32 例、肝功能损伤 12 例, 联合组分别为 39、16、29、10 例, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.75, 0.69, 0.35, 0.72$ , 均 P>0.05)。

**2.5 两组患者生存率、生存期的比较** 联合组 1 年生存率、3 年生存率显著高于对照组(P<0.05), 而 5 年生存率组间差异无统计学意义(P>0.05); 联合组经治疗后的 EFS、DFS 较对照组明显延长(P<0.05), 见表 5。

**3 讨 论**

老年 AML 患者因其特殊的生物学特性及疾病本身的复杂性使得老年患者临床疗效较差, 且缓解持续时间较短。目前, CAG 化疗方案在 AML 患者中的应用较广, 但其临床疗效仍有待进一步提高。此外, 伴

随着年龄的增长, 老年患者身体各方面功能明显减弱, 其耐受能力低下, 对化疗药物的灵敏度较低, 同时因其骨髓抑制程度较高, 特别是其免疫功能低下, 给予化疗药物治疗时容易引起免疫抑制, 使得继发感染的风险较高, 部分病例因难以有效控制感染而导致在化疗过程中死亡<sup>[8]</sup>。

CAG 与地西他滨联合治疗是近年来治疗老年 AML 患者的新型手段。此创新方案的提出与 AML 患者多种抑癌基因存在异常甲基化如 HIC-1、ER 及 P15 等存在密切联系<sup>[9]</sup>。此外, 肿瘤细胞的进一步发展及分化与抑癌基因的异常甲基化使得抗癌作用低下存在密切联系, 而化疗药物治疗 AML 患者总有效率亦可能与之相关<sup>[10]</sup>。本次研究统计结果显示, 联合组总有效率(76.74%)显著高于对照组(54.90%), 与既往研究报道一致<sup>[11]</sup>。考虑地西他滨增强 CAG 方案疗效的机制可能为: 地西他滨属于去甲基化药物, 其主要活性成分是脱氧胞苷类似物, 可发挥双向作用, 高浓度可抑制细胞毒性作用, 低浓度可促进细胞分化, 具有较高的抗肿瘤活性<sup>[12]</sup>; 另外, 地西他滨作为脱氧胞苷类似物之一, 其能够不可逆地结合 DNA 甲基转移酶 1, 因此发挥阻滞基因甲基化的效果, 还能阻断肿瘤 DNA 甲基转移酶活性, 重启细胞的衰老调

亡系统,进一步激活抑癌基因,增强化疗药物的抗肿瘤功效<sup>[13]</sup>。既往研究报道指出,地西他滨在高浓度时具有细胞毒作用,能够利用掺入机制对肿瘤细胞 DNA 的合成产生阻滞作用,进而引起肿瘤细胞的死亡;但地西他滨在低浓度时的去甲基化作用可将异常甲基化的抑癌基因恢复正常,故在促进肿瘤细胞分化、凋亡中起到显著的作用。此外,地西他滨联合 CAG 化疗方案能够提高阿糖腺苷的细胞毒作用<sup>[14-15]</sup>。多项研究报道指出<sup>[16-18]</sup>,AML 患者治疗后细胞免疫指标明显降低,而外周血调节性 T 细胞的水平显著上升,表明 AML 患者处在免疫抑制状态;AML 患者采取化疗药物治疗虽能够有效杀伤白血病细胞,但亦会引起免疫细胞的损伤,使得患者的免疫功能减弱<sup>[11]</sup>。本研究发现,两组治疗后细胞免疫指标均显著低于治疗前,且联合组治疗后各指标较对照组均显著降低,与既往研究报道一致<sup>[19-20]</sup>。结果提示,相比单用 CAG 化疗方案,地西他滨联合 CAG 化疗方案会引起老年 AML 患者免疫功能的衰弱。此外,本研究发现,两组治疗后体液免疫指标均显著低于同组治疗前,治疗后两组间体液免疫指标比较无明显差异。结果表明,单用 CAG 或地西他滨联合 CAG 化疗方案均对老年 AML 患者体液免疫存在一定的阻滞作用,但联合用药方案并不会引起抑制体液免疫作用的增加。考虑原因可能为:地西他滨可引起 Foxp3 mRNA 表达水平的显著升高,进而建立稳定的调节性 T 细胞系,同时能够诱导 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞分化为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞,进而间接地发挥阻滞免疫应答的效果<sup>[21-22]</sup>。同时,本研究发现,两组患者不良反应发生率的比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结果提示,地西他滨联合 CAG 化疗方案并不会增加老年 AML 患者不良反应的发生率。但本研究需增加病例数以进一步探讨地西他滨联合 CAG 化疗方案的安全性。

综上所述,地西他滨联合 CAG 化疗方案可有效提高老年 AML 患者的临床疗效,但其对细胞免疫功能的阻滞作用较单用 CAG 方案者明显增大。

## 参考文献

[1] DÖHNER H, WEISDORF D J, BLOOMFIELD C D. Acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(12): 1136-1152.

[2] 高然,张蕊,于锦香,等.地西他滨联合半量 CAG 方案治疗老年性及复发难治性急性髓细胞白血病的疗效分析[J]. *中国医科大学学报*, 2013, 42(6): 515-517.

[3] 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.

[4] 林文远,莫东华,陈蓓莉,等.不同治疗方案对老年急性髓

系白血病预后的影响[J]. *重庆医学*, 2010, 39(5): 577-579.

[5] ESTEY E H. Epigenetics in clinical practice: the examples of azacitidine and decitabine in myelodysplasia and acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2013, 27(9): 1803-1812.

[6] 郝杰,王黎,王艳煜,等.地西他滨联合 DAG 方案等 3 种方案治疗复发、难治急性髓系白血病疗效的比较分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(6): 481-485.

[7] 张之南,沈梯. *血液病诊断与疗效标准*[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007.

[8] MOMPARDLER R L, CÔTÉ S, MOMPARDLER L F, et al. Epigenetic therapy of acute myeloid leukemia using 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in combination with inhibitors of histone methylation and deacetylation[J]. *Clin Epigenetics*, 2014, 6(1): 19.

[9] 曾明月,郭鹏翔,王季石. 苯扎贝特联合醋酸甲羟孕酮治疗急性髓系白血病疗效观察分析[J]. *重庆医学*, 2014(6): 666-667, 670.

[10] RITCHIE E K, FELDMAN E J, CHRISTOS P J, et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(9): 2003-2007.

[11] 刘强,费小明. 地西他滨联合 CAG 方案治疗 AML1-ETO+AML 的临床效果[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(5): 1334-1338.

[12] 周宏伟,周敏航,王志红,等.地西他滨单药或联合以阿糖胞苷为基础的低剂量化疗方案治疗老年急性髓系白血病的临床分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(1): 91-96.

[13] 任小晶. 地西他滨与 CAG 方案联合应用于老年急性髓系白血病中的疗效分析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2018, 39(2): 158-159.

[14] KADIA T M, FADERL S, RAVANDI F, et al. Final results of a phase 2 trial of clofarabine and low-dose cytarabine alternating with decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2015, 121(14): 2375-2382.

[15] 黄文琴,丁乐,周伟,等.地西他滨联合小剂量 CAG 化疗治疗老年 AML 的可行性研究[J]. *西南国防医药*, 2017, 27(7): 743-745.

[16] Cancer Genome Atlas Research Network, LEY T J, MILLER C, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(22): 2059-2074.

[17] 于锦香,蔡冬梅,王晓雪,等.地西他滨联合 CAG 治疗老年急性髓系白血病的疗效观察[J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(3): 211-213.

[18] LI J Y, CHEN Y Y, ZHU Y, et al. Efficacy and safety of decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in newly diagnosed elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8): 6448-6458.

究发现,绝大多数患者在输注 CIK 过程中无不良反应,提示 CIK 是一种安全可行的治疗方式<sup>[17]</sup>。

本研究结果也存在一定的局限性:(1)CIK 研究已经在全国范围内停止,限制了该项治疗的进一步推动,本研究后续开展受到制约;(2)该研究为回顾性研究,样本量小,样本内部具有一定异质性。因此,对于 CIK 与化疗在卵巢癌治疗上的关系还需要大样本、前瞻性试验进一步验证。

综上所述,CIK 作为一种安全有效的治疗手段,与 TP 方案化疗联合治疗综合疗效优于单纯化疗组,在晚期卵巢癌的综合治疗中有一定的应用价值。其作用机制可能与 CIK 本身杀瘤活性或部分逆转顺铂耐药有关,但仍需要更加深入的研究探讨。

## 参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 赫艳玲, 徐鑫, 韩丽英. 复发性卵巢癌的治疗研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(1): 229-234.
- [3] 林菜梅, 罗泽民, 李勇. 吉西他滨联合顺铂方案治疗复发性卵巢癌的疗效观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(14): 3180-3181.
- [4] 张玉霞, 王晶. 复发性卵巢癌的治疗进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(11): 1837-1840.
- [5] 张孟伟, 秦亚光, 王亚秋, 等. 铂类耐药复发转移性卵巢癌贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(5): 331-334, 340.
- [6] GUO Y L, HAN W D. Cytokine-induced killer (CIK) cells; from basic research to clinical translation[J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(3): 99-107.
- [7] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*,

2009, 45(2): 228-247.

- [8] TROTTI A, COLEVAS A D, SETSER A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3): 176-181.
- [9] 高景阳, 黄淑华. 卵巢癌铂类耐药治疗的研究进展[J]. *新医学*, 2016, 47(5): 299-302.
- [10] 李若玢, 欧阳媛, 平文萍, 等. 血管生成抑制剂联合化疗治疗复发性卵巢癌疗效与安全性 Meta 分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(3): 288-292.
- [11] GASOWSKA-BODNAR A, BODNAR L, DABEK A, et al. Survivin expression as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(4): 687-696.
- [12] 刘佳. 紫杉醇联合顺铂腹腔和静脉双途径治疗晚期卵巢癌效果分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(S1): 192-193.
- [13] 徐梅, 李丹, 蒋敬庭, 等. CIK 细胞联合紫杉醇对卵巢癌 SKOV-3 细胞的体外杀伤效应[J]. *肿瘤*, 2014, 34(07): 591-595.
- [14] JÄKEL C E, SCHMIDT-WOLF I G. An update on new adoptive immunotherapy strategies for solid tumors with cytokine-induced killer cells[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(7): 905-916.
- [15] 王如岭, 吴永娜, 王黎明, 等. 肿瘤过继性细胞免疫治疗的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(7): 1055-1058.
- [16] KIM J S, KIM Y G, PYO M, et al. Adoptive cell therapy of melanoma with cytokine-induced killer cells[J]. *Immune Netw*, 2015, 15(2): 58-65.
- [17] 倪志强, 方艳秋, 魏海峰, 等. CIK 细胞联合化疗治疗晚期卵巢癌临床观察[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(35): 5898-5901.

(收稿日期: 2018-12-04 修回日期: 2019-02-19)

(上接第 1322 页)

- [19] MESSINGEROVA L, IMRICOVA D, KAVCOVA H A, et al. Acute myeloid leukemia cells MOLM-13 and SKM-1 established for resistance by azacytidine are cross resistant to P-glycoprotein substrates[J]. *Toxicology in Vitro*, 2015, 29(7): 1405-1415.
- [20] ZHU Y, ZHAO H H, ZHANG X Y, et al. Decitabine before low-dose cytarabine-based chemotherapy combined with human leukocyte antigen-mismatched stem cell microtransplantation improved outcomes in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(5): 830-835.
- [21] JIN J, CHEN J, SUO S S, et al. Low-dose cytarabine,

aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor priming regimen versus idarubicin plus cytarabine regimen as induction therapy for older patients with acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(6): 1691-1697.

- [22] JING Y, JIN X S, WANG L X, et al. Decitabine-based chemotherapy followed by haploidentical lymphocyte infusion improves the effectiveness in elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 53654-53663.

(收稿日期: 2018-12-08 修回日期: 2019-01-23)