

经典型霍奇金淋巴瘤首次PD-1抑制剂治疗失败后应用低剂量地西他滨联合PD-1抑制剂挽救疗法的综合临床获益分析:一项真实世界研究

薛晨¹, 王春萌², 刘洋², 韩为东²

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心生物治疗科, 北京 100853

摘要: **背景** 目前, 针对PD-1抑制剂耐药的经典型霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma, cHL)挽救治疗仍以化疗、化疗联合免疫治疗或靶向治疗为主。这类治疗模式常伴随不良事件发生率高、患者经济负担重等局限, 且缺乏充分的真实世界证据。低剂量地西他滨联合PD-1抑制剂(DP方案)被推测可通过协同作用增强抗肿瘤效果且毒性较低, 然而, 针对首次PD-1抑制剂治疗失败的cHL患者, 相关的真实世界数据仍然匮乏。**目的** 评估真实世界中cHL患者首次PD-1抑制剂治疗失败后, 采用DP方案对比其他挽救治疗的临床获益, 探讨其作为“去化疗”首选方案的有效性、安全性、患者生活质量及经济性。**方法** 回顾性收集解放军总医院2016年6月至2023年7月收治的PD-1抑制剂首次治疗失败后接受后续挽救治疗的cHL患者临床资料, 根据治疗方案分为A组(DP方案组)和B组(其他传统挽救方案组, 包括单纯化疗、化疗联合PD-1抑制剂、靶向治疗等), 比较两组的完全缓解率(complete response rate, CRR)、客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、缓解持续时间(duration of response, DOR)、不良事件(adverse event, AE)、生活质量(QLQ-HL27评分)及治疗费用。**结果** 本研究共纳入82例首次PD-1抑制剂治疗失败的cHL患者, 其中后续接受DP方案治疗52例, 接受其他传统挽救方案治疗30例。两组患者在性别、年龄、临床分期、病理类型及B症状等方面差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。在疗效指标上, 两组ORR(65.4% vs 63.3%, $P=0.672$)、DCR(90.4% vs 73.3%, $P=0.093$)、中位PFS(18.2个月 vs 14.1个月, $P=1.000$)、中位DOR(19.9个月 vs 20.0个月, $P=0.651$)差异均无统计学意义。在安全性方面, DP方案组不良事件发生率为48.1%, 显著低于传统挽救方案组的96.7%($RR=0.50$, 95% $CI: 0.35 \sim 0.71$, $P<0.001$)。经济性分析显示, DP方案组单疗程中位治疗费用显著更低(88.5%患者费用低于6000元, 而其他传统挽救方案组仅23.3%低于6000元, 且该组存在治疗费用高于20000元的个体)。DP方案组在生活质量评分上更优($P<0.05$)。**结论** 本研究结果表明, 对于首次PD-1抑制剂治疗失败的经典型霍奇金淋巴瘤患者, 低剂量地西他滨联合PD-1抑制剂作为挽救治疗方案, 在保持与常规挽救方案相似近期疗效的同时, 可显著降低不良事件发生率, 改善患者生活质量, 并减轻经济负担。该方案体现出“高效低毒、去化疗化”的临床优势, 可为此类患者提供一种具有综合获益的挽救治疗选择。

关键词: 经典型霍奇金淋巴瘤; PD-1抑制剂; 耐药; 去化疗; 地西他滨

中图分类号: R733.4

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)12-1171-09

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.25091103

引用本文: 薛晨, 王春萌, 刘洋, 等. 经典型霍奇金淋巴瘤首次PD-1抑制剂治疗失败后应用低剂量地西他滨联合PD-1抑制剂挽救疗法的综合临床获益分析: 一项真实世界研究 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (12): 1171-1179.

Comprehensive clinical benefit analysis of low-dose decitabine combined with PD-1 inhibitor salvage therapy following initial failure of PD-1 inhibitor treatment in classic Hodgkin lymphoma: A real-world study

XUE Chen¹, WANG Chunmeng², LIU Yang², HAN Weidong²

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Biotherapy, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: HAN Weidong. Email: hanwdrsw@sina.com

Abstract: Background Currently, salvage therapy for classical Hodgkin lymphoma (cHL) resistant to PD-1 inhibitors remains predominantly based on chemotherapy, chemotherapy combined with immunotherapy, or targeted regimens. This treatment paradigm is often associated with high rates of adverse events and imposes a significant financial burden on patients, while also lacking sufficient real-world evidence. The low-dose decitabine plus PD-1 inhibitor (DP regimen) is hypothesized to enhance antitumor efficacy through synergistic effects with a more favorable toxicity profile. However, real-world data remain scarce for cHL

收稿日期: 2025-09-11

第一作者: 薛晨, 在读硕士. Email: xuechen991117@163.com

通信作者: 韩为东, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师. Email: hanwdrsw@sina.com

patients who have failed first-line PD-1 inhibitor therapy. **Objective** To evaluate the clinical benefits of the DP regimen compared to other salvage therapies in cHL patients who experience treatment failure after their first PD-1 inhibitor therapy in the real-world setting, and explore its effectiveness, safety, quality of life, and cost-effectiveness as a potential first-choice "chemotherapy-free" option. **Methods** Clinical data about cHL patients admitted to Chinese PLA General Hospital from June 2016 to July 2023 who received subsequent salvage treatment after the first failed PD-1 inhibitor treatment were retrospectively collected. According to the treatment plan, they were divided into group A (DP regimen group) and group B (other conventional salvage regimens). Group A regimen consisted of low-dose decitabine combined with PD-1 inhibitor; group B regimen included monotherapy chemotherapy, chemotherapy combined with PD-1 inhibitor, targeted therapy, and others. The complete response rate (CRR), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression free survival (PFS), duration of response (DOR), adverse event (AE) incidence, quality of life (QLQ-HL27 score), and treatment costs were compared between the two groups. **Results** This study included 82 cHL patients who had failed initial PD-1 inhibitor therapy. Among them, 52 patients subsequently received the DP regimen, while 30 patients received other conventional salvage regimens. Baseline characteristics between the two groups showed no statistically significant differences in terms of gender, age, clinical stage, histologic subtype, or B symptoms (all $P>0.05$), indicating comparability. Regarding efficacy metrics, the two groups showed no statistically significant differences in ORR (65.4% vs 63.3%, $P=0.672$), DCR (90.4% vs 73.3%, $P=0.093$), median PFS (18.2 months vs 14.1 months, $P=1.000$) and median DOR (19.9 months vs 20.0 months, $P=0.651$). Regarding safety, the incidence of adverse events in the DP regimen group was significantly lower than that in the conventional salvage therapy group (48.1% vs 96.7%, $RR=0.50$, 95% $CI: 0.35 - 0.71$, $P<0.001$). Economic analysis revealed significantly lower median treatment costs per cycle in the DP regimen group (88.5% of patients incurred costs below 6 000 yuan, compared to only 23.3% in the other conventional salvage regimen group, which included individuals with costs exceeding 20 000 yuan). Quality of life scores were superior in the DP regimen group. **Conclusion** The results of this study show that for patients with classical Hodgkin's lymphoma who have failed the first PD-1 inhibitor treatment, low-dose decitabine combined with PD-1 inhibitor as a salvage treatment regimen can significantly reduce the incidence of adverse events, improve the quality of life of patients, and reduce the economic burden while maintaining the similar short-term efficacy with conventional salvage regimens.

Keywords: classical Hodgkin lymphoma; PD-1 inhibitor; drug resistance; de chemotherapy; decitabine

Cited as: Xue CH, Wang CHM, Liu Y, et al. Comprehensive clinical benefit analysis of low-dose decitabine combined with PD-1 inhibitor salvage therapy following initial failure of PD-1 inhibitor treatment in classic Hodgkin lymphoma: A real-world study[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(12): 1171-1179.

经典型霍奇金淋巴瘤 (classical Hodgkin lymphoma, cHL) 是青年人最常见的恶性淋巴瘤之一^[1]。过去 60 年间, cHL 的治疗经历了 3 次重大演进。一是放疗主导时代: 扩大野放疗 (extended-field radiotherapy, EFRT) 的应用显著提高了早期患者的生存率, 5 年生存率可达 70%, 但继发实体瘤的风险显著增加。二是化疗革新时代: ABVD 方案 (多柔比星+博来霉素+长春碱+达卡巴嗪) 的确立使晚期患者的治愈率提升至 80% 以上, 但肺纤维化和不育等长期毒性成为主要的临床问题。三是靶向与免疫治疗时代: 以 PD-1 抑制剂和抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugates, ADC) 为代表的精准治疗策略正推动 cHL 治疗模式向“风险适应治疗”转型, 核心目标从单纯追求生存率转向“疗效-毒性-生活质量”的三维平衡^[2-3]。一线 ABVD 方案 (阿霉素+博来霉素+长春碱+达卡巴嗪) 治愈率可达 80% 以上, 但约 20% 患者发展为复发/难治性 (relapsed/refractory, R/RcHL), 预后不佳^[4]。针对此类患者, 程序性死亡受体-1 (PD-1 抑制剂), 如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗等, 通过阻断 PD-1/PD-L1 免疫检查点通路, 激活 T 细胞抗肿瘤效应, 已成为 R/R cHL 的重要治疗手段, 其客观缓解率 (objective response rate, ORR) 达 60% ~ 90%^[5]。然

而, PD-1 抑制剂单药治疗的长期疾病控制率 (disease control rate, DCR) 有限, 30% ~ 40% 患者原发耐药或继发耐药, 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 仅约 12 个月^[6]。PD-1 抑制剂治疗失败后, 传统挽救性化疗 (如 BeGEV、ICE 方案) 虽能部分缓解病情, 但部分患者因化疗毒性或既往耐药而难以耐受^[7]。异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-SCT) 虽具治愈潜力, 但需患者达到深度缓解 (如完全缓解), 而耐药后常难以满足条件^[8]。

尽管本团队此前开展的临床研究已初步证实了 DP 方案的潜力, 在未接受过 PD-1 抑制剂的 R/R cHL 患者中, DP 方案完全缓解率达 71%, 显著优于 PD-1 抑制剂单药组 (32%); 即使在 PD-1 抑制剂治疗失败的患者中, 该方案仍可取得 52% 的客观缓解率与 28% 的完全缓解率^[9-10]。但上述结果均来自于临床试验环境, 在患者选择、治疗方案执行等方面存在一定限制, 尚不能完全反映真实临床实践中的复杂情况。目前尚无 DP 方案用于 PD-1 抑制剂失败后 cHL 患者的真实世界研究, 本研究旨在通过真实世界数据, 系统评估低剂量地西他滨联合 PD-1 抑制剂作为“去化疗”挽救策略, 在

PD-1 抑制剂首次治疗失败 cHL 患者中的临床应用价值, 重点关注其在临床疗效、安全性、患者生活质量、经济学方面的全面表现。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为一项回顾性队列研究, 基于真实世界临床数据开展, 纳入 2016 年 6 月至 2023 年 7 月在解放军总医院收治且经 PD-1 抑制剂首次(单药或联合)治疗失败的经典型霍奇金淋巴瘤患者。

纳入标准: (1)病理学明确诊断的经典型霍奇金淋巴瘤患者, 诊断依据参照《中国霍奇金淋巴瘤的诊断与治疗指南(2022 年版)》^[4]; (2)至少接受过两个周期的 PD-1 抑制剂治疗(卡瑞利珠单抗、信迪利单抗等), 治疗失败(不论单药还是联合治疗)后 PET-CT 证实疾病进展或复发(根据淋巴瘤疗效评价 Lugano 标准^[11]); (3)接受末次免疫治疗结束至本研究入组需超过 4 周, 以排除前期药物的滞留效应; (4)PD-1 抑制剂首次治疗失败后接受单纯化疗、PD-1 抑制剂联合化疗、PD-1 抑制剂联合表观遗传学药物、以靶向药物为主的治疗方案的患者。

排除标准: (1)首次使用 PD-1 抑制剂治疗方案即为低剂量地西他滨联合免疫检查点抑制剂; (2)后续未接受单纯化疗、PD-1 单抗联合化疗、PD-1 单抗联合表观遗传学药物、含靶向药物治疗的患者; (3)临床资料严重缺失、后续挽救治疗后未评效者。

该研究方案经解放军总医院医学伦理委员会批准(编号: S2024-260-03), 并豁免患者知情同意。本研究遵循《赫尔辛基宣言》及其后续修正案的伦理准则。

1.2 治疗方案

根据患者首次 PD-1 抑制剂治疗失败后实际接受的挽救方案, 将其分为两组: (1)A 组治疗方案(DP 方案): 地西他滨 10 mg 静脉滴注, d 1~5, 卡瑞利珠单抗(江苏恒瑞医药股份有限公司)/信迪利单抗(信达生物制药有限公司)200 mg 静脉滴注, d 6。(2)B 组治疗方案: 传统方案, 具体药物组成、剂量及给药时间见表 1。

1.3 评价指标

1.3.1 终点指标 主要终点为无进展生存期(progression-free survival, PFS), 定义为从后续挽救治疗开始至疾病进展或任何原因死亡的时间。末次随访时间为 2025 年 5 月 25 日。

次要终点 包括完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)或疾病进展(progressive disease, PD), 依据淋巴瘤疗效评价标准(Lugano 标准), 于基线和治疗后行 PET-CT 检查, 依据 Deauville 评分系统进行评价。以 CR+PR 所占比例为 ORR, 以 CR+PR+SD 所占比例为 DCR。SD 需自首次评估起至少维持 4 周。还包括缓解持续时间(duration of response, DOR), 指从首次确认肿瘤缓解(PR 或 CR)到疾病进展(PD)或患者因任何原因死

表 1 B 组治疗方案汇总

Tab. 1 Summary of treatment regimens in group B

治疗类别	具体方案	病例数	药物与用法
单纯化疗	MOAP 方案	17 例	脂质体阿霉素 20 mg, d1,8; 长春地辛 4 mg, d1,8; 氮芥 10 mg, d1,8; 泼尼松 55 mg, d1~10 (每 3 周重复)
	GeMQX 方案		吉西他滨 1 000 mg/m ² , d1,8; 奥沙利铂 100 mg/m ² , d1(每 3 周重复)
	ICE 方案		环磷酰胺 5 g/m ² , d1~3; 卡铂(按 AUC 5, Calvert 公式计算)d2; 依托泊苷 100 mg/m ² , d1~3(每 3 周重复)
	GVD 方案		吉西他滨 1 000 mg/m ² , d1; 长春瑞滨 30 mg, d1; 盐酸多柔比星脂质体 20 mg/m ² , d1(每 3 周重复)
PD-1 抑制剂联合化疗	GVD 联合 PD-1 抑制剂	5 例	GVD 方案(同上)+信迪利单抗/卡瑞利珠单抗 200 mg, d2(每 3 周重复)
	ICE 联合 PD-1 抑制剂		ICE 方案(同上)+信迪利单抗/卡瑞利珠单抗 200 mg, d2(每 3 周重复)
	GeMOX 联合 PD-1 抑制剂		GeMQX 方案(同上)+信迪利单抗/卡瑞利珠单抗 200 mg, d2(每 3 周重复)
以靶向治疗为主	BV 单药方案	8 例	维布妥昔单抗 1.8 mg/kg, d1(每 3 周重复)
	BV 联合 PD-1 抑制剂		维布妥昔单抗 1.8 mg/kg d1+信迪利单抗/卡瑞利珠单抗 200 mg, d2(每 3 周重复)
	BV 联合 CEP		维布妥昔单抗 1.8 mg/kg d1+环磷酰胺 750 mg/m ² , d1+依托泊苷 100 mg/m ² , d1~3+泼尼松 60 mg/m ² (或 100 mg)口服, d1~5(每 3 周重复)
	BV 联合苯达莫司汀		维布妥昔单抗 1.8 mg/kg d1+苯达莫司汀 70 mg/m ² , d1~2(每 3 周重复)

PD-1 抑制剂指信迪利单抗或卡瑞利珠单抗; BV 为维布妥昔单抗。

亡的时间。

1.3.2 暴露因素 本研究的暴露因素为挽救治疗方案,即A组(低剂量地西他滨联合PD-1抑制剂),B组(其他传统挽救方案)。

1.3.3 协变量 收集并分析可能影响预后的基线、临床及病理指标,包括性别、年龄、临床分期、病理类型、B症状、基线乳酸脱氢酶水平、既往PD-1抑制剂治疗时间与方案、后续治疗前疾病状态等。

1.3.4 其他评价指标 (1)安全性评估:治疗期间出现的不良事件依据常见不良反应事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, TCAE 4.0)进行评价,按I~IV级进行记录和分级。(2)生活质量评价:采用QLQ-HL27量表进行评估,并比较两组得分差异。(3)经济性分析:以单疗程治疗费用作为指标,比较两组在经济负担方面的差异。

1.4 统计学分析

采用R 4.4.1软件(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)进行统计分析及绘图。计数资料采用数量(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验(含校正卡方检验)或Fisher精确检验。计量资料先进行正态性检验,符合正态分布者以平均数 \pm 标准差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验(若方差齐)或校正 t 检验(若方差不齐),不符合正态分布者以中位数(范围或IQR)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间比较采用Log-rank检验。采用单因素及多因素Cox比例风险回归模型,分析暴露因素及各协变量与无进展生存期的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 研究结果

2.1 入组患者临床资料比较

初筛159例首次PD-1抑制剂(单药或联合治疗)后疾病进展或复发的经典型霍奇金淋巴瘤患者。排除其中77例:包括首次应用PD-1抑制剂时其治疗方案为低剂量地西他滨联合PD-1抑制剂者61例,PD-1抑制剂治疗失败后未行低剂量地西他滨联合化疗、靶向或化疗联合靶向治疗者12例,临床资料缺失或无法评估疗效者4例,最终纳入82例。

入组患者男52例(63.4%),女30例(36.6%);中位诊断年龄27岁(范围:9~64岁)。病理类型以

结节硬化型为主(55例,67.1%),其次为混合细胞型(16例,19.5%)。临床分期以IV期居多(56例,68.3%)。有B症状者56例(68.3%),既往PD-1抑制剂治疗时间超过6个月者6例(7.3%)。见表2。

2.2 分组及挽救治疗方案概述

所有患者按实际接受的挽救治疗方案分为两组:A组(DP方案,52例)接受低剂量地西他滨联合PD-1抑制剂治疗;B组(传统挽救方案,30例)接受包括单纯化疗(17例)、PD-1抑制剂联合化疗(5例)以及以靶向药物为主的治疗方案(8例)。两组患者在性别、年龄、分期、病理类型及有无B症状分布方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 疗效评价

82例患者24例(29.3%)达到CR;28例(34.1%)PR,ORR为69.5%,DCR为85.4%。A组与B组的ORR(65.4% vs 63.3%, $P=0.672$)与DCR(90.4% vs 73.3%, $P=0.093$)差异无统计学意义;中位PFS(18.2月 vs 14.1月, $HR: 1.033$,95%CI:0.620~1.724, $P=0.900$)和中位DOR(19.9月 vs 20.0月, $HR: 1.135$,95%CI:0.652~1.976, $P=0.650$)差异亦无统计学意义。见表3及图1。

2.4 PFS的关联因素分析

采用Cox比例风险回归模型分析有关因素与患者PFS的关联,发现病理类型为淋巴细胞丰富型与患者疾病进展或死亡风险增加相关($HR=4.42$, $P=0.045$),B症状阳性组疾病进展风险增加($HR=1.89$, $P=0.025$)。其他变量均未与疾病进展风险显著相关($P > 0.05$)。为进一步排除混杂因素的影响,纳入B症状及组织学亚型等变量进行多因素Cox比例风险回归分析(表4)。结果显示,B症状为PFS的独立不良预后因素($HR=1.86$, $P=0.035$),组织亚型差异均无统计学意义($P > 0.1$)。

2.5 安全性评估

A组有25/52例(48.1%)患者出现不良事件,B组有27/30例(96.7%)。A组常见不良事件为粒细胞缺乏(17.3%)、发热(7.7%)和皮疹(5.8%),均为1~2级;B组常见不良事件为骨髓抑制(33.3%)、呕吐(26.7%)及发热(23.3%)。低毒性使DP方案适用于多线治疗后的患者,为持续治疗提供可能。两组均未出现治疗相关死亡病例(图2)。

2.6 生活质量评价

QLQ-HL27总评分小提琴图结果显示(图3),B组患者的得分中位数略高于A组,且分布更集中于55~70分,提示B组存在更明显的生活质量负

表2 一般及临床资料比较

指标	A组(n=52)	B组(n=30)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
诊断年龄/(岁, M[范围])	27(9~62)	26(17~64)	-0.587	0.560
后续治疗年龄/(岁, M[范围])	30.5 (11~64)	30.5 (23~67)	-0.863	0.391
性别/(例, %)			1.440	0.230
男性	36 (69.2)	16 (53.3)		
女性	16 (30.8)	14 (46.7)		
有无发热/咳嗽/胸闷/盗汗/(例, %)			0.009	0.922
是	21 (40.4)	11 (36.7)		
否	31 (59.6)	19 (63.3)		
有无淋巴结肿大/(例, %)			0.034	0.853
是	27 (51.9)	17 (56.7)		
否	25 (48.1)	13 (43.3)		
有无疼痛/(例, %)			<0.001	1.000
是	4 (7.7)	2 (6.7)		
否	48 (92.3)	28 (93.3)		
组织学类型/(例, %)			0.634	0.959
结节硬化型	35 (67.3)	20 (66.7)		
混合细胞型	10 (19.2)	6 (20.0)		
淋巴细胞丰富型	3 (5.8)	2 (6.7)		
淋巴细胞丰富向结节硬化过渡	1 (1.9)	0 (0)		
未分型	3 (5.8)	2 (6.7)		
分期/(例, %)			0.828	0.661
II	7 (13.5)	4 (13.3)		
III	8 (15.4)	7 (23.3)		
IV	37 (71.1)	19 (63.3)		
B症状/(例, %)			0.237	0.626
有	37 (71.2)	19 (63.3)		
无	15 (28.8)	11 (36.7)		
PD-1抑制剂使用情况/(例, %)			0.102	0.749
单药治疗	46 (88.5)	25 (83.3)		
联合治疗	6 (11.5)	5 (16.7)		
既往接受PD-1抑制剂治疗时间/(例, %)			0.375	0.541
>6个月	5 (9.6)	1 (3.3)		
<6个月	47 (90.4)	29 (96.7)		
后续治疗前疾病状态/(例, %)			0.659	0.417
SD	8 (15.4)	2 (6.7)		
PD	44 (84.6)	28 (93.3)		
基线乳酸脱氢酶>250/(例, %)			1.420	0.233
是	7 (13.5)	8 (26.7)		
否	45 (86.5)	22 (73.3)		

SD: 稳定疾病(stable disease); PD: 疾病进展(progressive disease)。

担。A组患者得分分布更广, 最低可达20分以下, 表明该组中存在更多生活质量良好的个体。

2.7 经济性分析

采用单疗程治疗费用进行经济负担比较, DP方案组的单疗程治疗费用中位数为5 500元(四分位

表3 两组临床疗效比较

疗效	全部(n=82)	A组(n=52)	B组(n=30)	P值
CR/例	25	13	12	0.162
PR/例	28	21	7	0.123
SD/例	16	13	3	0.092
PD/例	13	5	8	0.040
ORR/%	64.6	65.4	63.3	0.672
DCR/%	84.1	90.4	73.3	0.093

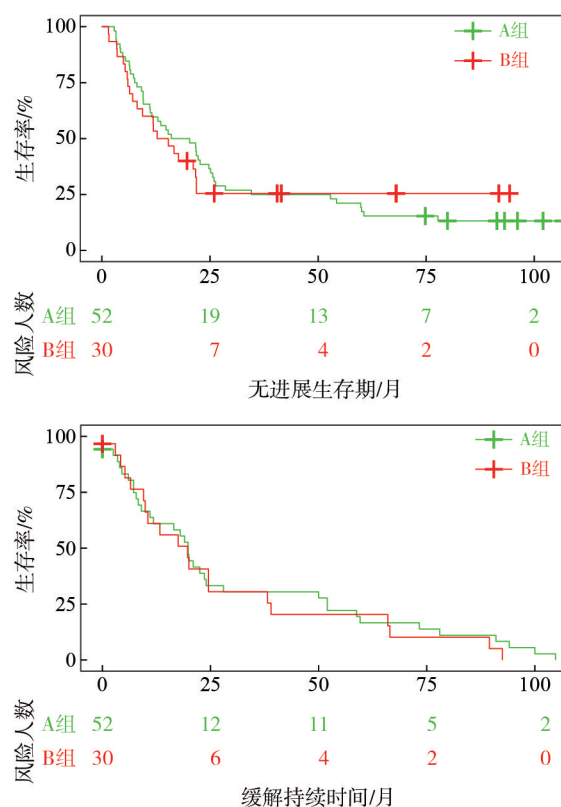


图1 两组PFS与DOR的Kaplan-Meier曲线

Fig. 1 Kaplan-Meier curves of PFS and DOR in the two groups

距, IQR: 4 800~5 950元), 显著低于传统挽救方案组的15 000元(IQR: 11 200~21 800元), 差异有统计学意义($P<0.001$, Mann-Whitney U 检验)。为进一步评估治疗的经济负担, 以6 000元作为费用阈值进行分析。该阈值接近DP方案组费用分布的第75百分位数, 且在临床实践中可覆盖一个周期PD-1抑制剂及常规支持治疗的成本。分析显示, DP方案组中88.5%(46/52)的患者费用低于此阈值, 而传统挽救方案组中仅23.3%(7/30)低于此值, 两组比例差异有统计学意义($P<0.001$)。此外, 箱线图显示传统挽救方案组中存在多个费用高于20 000元的离群值, 提示其费用分布更分散且存在更高的经济风险。相较之下, B组费用分布更广, 部分

表 4 中位无进展生存期(mPFS)的单因素Cox回归分析

Tab. 4 Univariate Cox regression analysis of different clinical variables on PFS

指标	mPFS/月	HR (95% CI)	P 值	指标	mPFS/月	HR (95% CI)	P 值
分组				既往治疗线数			
A组	18.183	1		<3	53.821	1	
B组	14.083	1.017(0.628 ~ 1.828)	0.900	≥3	16.071	1.051(0.723 ~ 1.533)	0.813
性别				既往接受移植			
女	16.017	1		否	16.067	1	
男	15.450	0.982(0.639 ~ 1.623)	0.935	是	25.631	1.191(0.683 ~ 2.104)	0.544
诊断年龄				既往接受放疗			
<45岁	16.017	1		否	26.067	1	
≥45岁	15.450	1.236(1.000 ~ 2.582)	0.055	是	21.767	0.723(0.431 ~ 1.211)	0.220
后续治疗年龄				既往接受PD-1抑制剂治疗情况			
<45岁	15.717	1		单药	16.067	1	
≥45岁	33.052	1.116(0.828 ~ 2.262)	0.325	联合	15.333	1.092(0.583 ~ 2.056)	0.675
组织学类型				既往PD-1治疗时间			
结节硬化型	15.333	1		<6个月	16.767	1	
混合细胞型	21.667	1.450(0.723 ~ 2.521)	0.152	≥6个月	11.767	0.791(0.292 ~ 2.145)	0.675
淋巴细胞丰富型	11.767	3.352(1.023 ~ 4.523)	0.045	后续治疗前疾病状态			
未分型	54.267	1.450(0.721 ~ 2.923)	0.346	SD	19.267	1	
分期				PD	15.350	0.872(0.312 ~ 1.527)	0.460
II	11.108	1		基线乳酸脱氢酶			
III	19.702	1.311(0.792 ~ 2.182)	0.362	<250U/L	16.667	1	
IV	16.071	1.362(0.743 ~ 2.251)	0.287	≥250U/L	15.333	1.23(0.740 ~ 2.251)	0.317
B症状				既往治疗线数			
无	12.350	1		<3	53.821	1	
有	22.283	2.018(1.038~3.215)	0.025	≥3	16.071	1.051(0.723 ~ 1.533)	0.813

表 5 中位无进展生存期的多因素Cox回归分析

Tab. 5 Multivariable analysis of factors associated with mPFS

指标	HR(95% CI)	P 值
B症状	1.860(1.040 ~ 3.310)	0.035
组织学类型		
结节硬化型	1	
淋巴细胞丰富型	1.609(0.657 ~ 3.941)	0.298
混合细胞型	0.531(0.279 ~ 1.009)	0.454
未分型	0.347(0.107 ~ 1.313)	0.125

患者治疗费用超过2万元。此外，图中散点展示了个体费用差异，A组波动较小，B组则存在更多高费用个体和离群值，提示A组治疗在经济性方面具有优势(图4)。

3 讨论

本研究回顾性分析了82例PD-1抑制剂首次治疗失败的经典型霍奇金淋巴瘤患者，接受低剂量地西他滨联合PD-1抑制剂(DP方案)挽救治疗与传

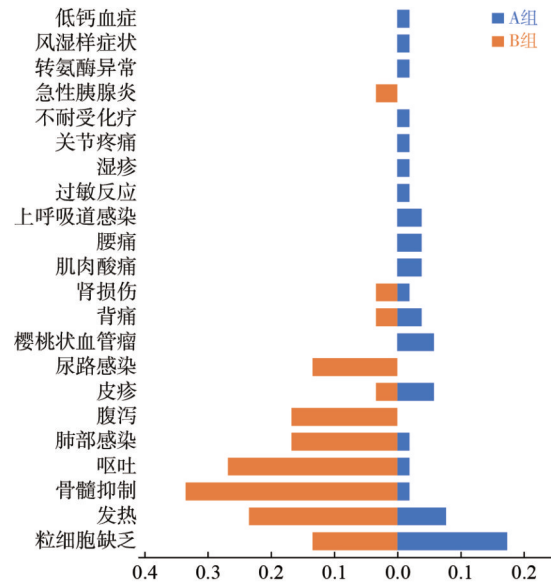


图 2 A组与B组治疗期间各类不良事件的发生率

Fig. 2 Incidences of various adverse events during treatment in group A and group B

统挽救治疗方案相比，在客观缓解率与疾病控制率方面相当，且无进展生存期呈现延长趋势。尤为重要的是，DP方案展现出显著的综合临床优势：

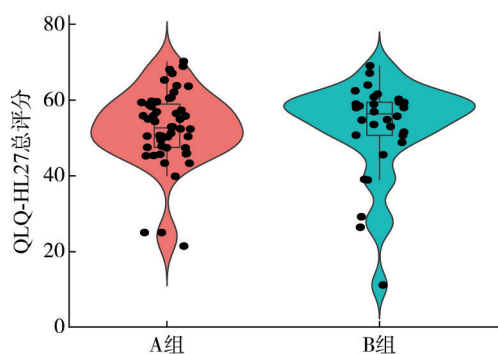


图3 A组与B组生活质量评分比较

Fig. 3 Comparison of quality of life scores between group A and group B

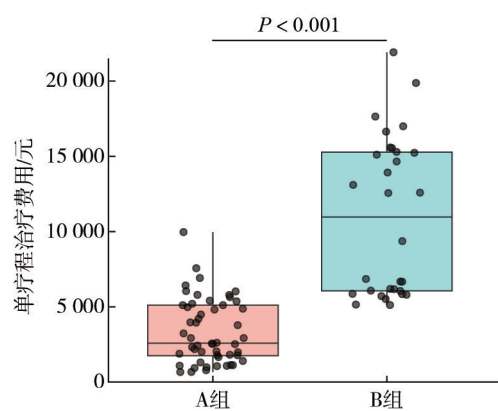


图4 A组与B组单疗程中位治疗费用比较

Fig. 4 Comparison of median treatment costs between group A and group B for a single course of treatment

其不良事件发生率显著更低，患者生活质量更优，且单疗程治疗费用中位数显著降低，经济负担更小。这些发现提示，DP方案为PD-1抑制剂治疗失败后的患者提供了一种高效、低毒且更具成本效益的“去化疗”挽救治疗选择。

本研究中，DP方案组与传统方案组的ORR分别为65.4%、63.3%，DCR分别为90.4%、73.3%，mPFS分别为18.2个月和14.1个月，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。这一发现与部分临床试验^[9-10,12-13]联合方案显著提升疗效的结果有所不同，但考虑到本研究纳入的患者均为PD-1抑制剂经治失败人群，这类患者肿瘤微环境往往处于高度免疫抑制状态，预后较差，DP方案能取得与包含强化化疗或新型靶向药在内的传统方案相当的疾病控制率，其临床价值不容忽视。此前，Wang等^[10]的研究表明，在PD-1抑制剂耐药的cHL患者中，DP方案仍可带来约52%的ORR，与本研究中65.4%的ORR趋势相符，提示即使在耐药背景下，表观遗传调节剂与免疫检查点抑制剂的协同作用仍可能重新激活抗肿瘤免疫反应。

此外，既往研究提示cHL中PD-L1表达水平是预测PD-1抑制剂疗效的关键生物标志物；PD-L1高表达(H-score ≥ 120)患者ORR显著高于低表达者^[14]。然而，本研究中两组疗效无显著差异，结果可能受多种因素影响：首先，样本量较小(共82例，B组仅30例)，统计效能有限，难以检测出微小但临床有意义的差异；其次，传统方案组内包含了异质性方案(如单纯化疗、化疗联合PD-1抑制剂、靶向治疗等)，导致组间比较基准不统一；第三，随访时间较短(中位68~72个月)，部分PFS事件尚未充分记录，可能掩盖了长期生存差异。尽管PFS差异未达到统计学意义，但DP方案组观察到的延长趋势(18.2个月 vs 14.1个月)可能与表观遗传调控重塑肿瘤微环境的协同作用相关，提示未来需要大样本研究。

DP方案最突出的优势在于其卓越的安全性。本研究显示，DP方案组不良事件发生率为48.1%，且绝大多数为1~2级事件，无治疗相关死亡；而传统方案组不良事件发生率高达96.7%，常见3~4级事件包括骨髓抑制、呕吐等^[9,15]。这一“去化疗”的安全特质与Nie等^[9]提出的“低毒协同”理念一致，其机制源于低剂量地西他滨主要通过表观遗传修饰发挥作用(如DNA去甲基化)，而非直接细胞毒作用，从而从机制上避免了传统化疗的常见毒性^[16-17]。传统化疗药物(如脂质体阿霉素、异环磷酰胺等)易引发多器官毒性，严重影响患者耐受性，而DP方案的免疫调控特性使其毒性更可控，类似方案在急性髓系白血病中的研究也证实了这一点^[15]。

通过QLQ-HL27量表评估，DP方案组在疲乏、疼痛等躯体症状及社会功能领域评分更优^[18-19]。一项关于霍奇金淋巴瘤生存质量的系统性综述指出，cHL幸存者普遍面临长期健康相关生活质量损害，尤其在生理功能(如疲劳、疼痛)和社会角色维度(如工作能力受限)^[18]。DP方案的“去化疗”策略与“保证疗效同时减少治疗相关痛苦”的核心目标高度契合^[19]，对于多线治疗后体能状态较差或老年患者，维持生活质量与治疗耐受性至关重要，这使得DP方案成为一种特别适合这类人群的选择^[20]。

卫生经济学分析进一步强化了DP方案的临床应用价值。本研究发现，DP方案组单疗程治疗费用中位数显著更低(约5 500元)，且88.5%的患者费用低于6 000元，远低于传统方案组(部分患者费

用超20 000元)。这一优势主要源于两方面：其一，地西他滨作为一种已过专利期的仿制药，其本身成本较低；其二，显著降低的不良反应发生率直接减少了支持治疗费用(如升白针、止吐药、抗生素)以及潜在的住院成本(如床位费、护理费)^[10]。在疗效相当的前提下，实现成本的显著降低，使得DP方案符合“最小成本分析”的卫生经济学原则，对于减轻患者及医疗保障体系的经济负担具有重要意义，尤其在资源有限地区，DP方案提供了经济可行的治疗选择。

经济性分析不仅关注直接医疗成本，还间接影响治疗依从性和长期生存结局^[21]。传统方案的高毒性常导致治疗中断或剂量调整，增加间接治疗成本，而DP方案的低毒性有助于维持治疗连续性，可能改善长期生存。未来研究可采用更全面的卫生经济学模型(如成本-效用分析)，进一步量化DP方案的整体效益。

上述临床获益可能源于地西他滨与PD-1抑制剂之间的协同免疫调控机制。cHL的PD-1抑制剂耐药常与肿瘤微环境的免疫抑制有关，包括抗原呈递缺失、免疫抑制细胞(如髓源性抑制细胞)浸润以及T细胞耗竭^[22]。低剂量地西他滨作为DNA甲基转移酶抑制剂，可通过去甲基化作用上调肿瘤细胞MHC-I/II类分子的表达，增强肿瘤抗原呈递^[22-23]；同时，它能减少髓源性抑制细胞，逆转T细胞耗竭，并促进CD8⁺祖细胞耗竭T细胞的扩增和功能恢复(如维持AP-1转录因子JunD表达，避免终末耗竭状态的形成)^[24-26]。此外，地西他滨对肿瘤相关巨噬细胞的调节作用也可能促进抗肿瘤免疫反应^[26]。这种表观遗传重塑与PD-1抑制剂的免疫检查点阻断作用产生协同，重新唤醒抗肿瘤免疫应答，可能是DP方案在耐药人群中仍能维持疗效并延长PFS趋势的生物学基础。

机制上，地西他滨的低剂量设计(10 mg/m²×5 d)旨在最大化免疫调节效应而非细胞毒性，这与高剂量地西他滨的细胞毒作用不同^[16]。研究表明，低剂量地西他滨可激活氧化磷酸化途径，增强T细胞线粒体功能，减少免疫抑制性代谢产物(如IL-10、TGF-β)，从而促进CD8⁺T细胞持续浸润与杀伤活性^[24]。

本研究存在若干局限性。首先，作为一项回顾性的观察研究，尽管通过多因素分析校正了已知混杂因素(如年龄、病理类型)，但治疗方案的选

择并非随机，可能存在无法测量的混杂因素和选择偏倚(如患者意愿或医师偏好影响分组)，影响因果推断的强度^[27]。其次，样本量较小(总n=82，B组仅30例)，尤其是传统方案组内包含异质性方案，降低了统计效能，限制了对特定亚组(如淋巴细胞丰富型亚型)的深入分析。第三，随访时间较短(中位68~72个月)，不足以评估总生存期等长期终点，可能未充分体现DP方案的生存获益^[28]。第四，缺乏生物标志物分析(如PD-L1表达、循环肿瘤DNA、甲基化状态)，难以阐明机制和实现精准治疗^[29]。

针对这些局限性，未来研究应从以下方向完善：开展前瞻性、多中心、大样本的随机对照试验(RCT)，以验证DP方案的疗效与生存获益；细分传统方案组，减少方案异质性对结果的干扰；延长随访时间，获取更完整的长期生存数据；整合多组学分析(如甲基化组学、免疫组化)，探索预测性生物标志物，构建疗效预测模型，实现DP方案的精准应用。

综上所述，本真实世界研究表明，对于PD-1抑制剂首次治疗失败的cHL患者，低剂量地西他滨联合PD-1抑制剂的挽救治疗方案，在维持与传统方案相当的疾病控制率的同时，显著降低了治疗毒性，改善了患者生活质量，并减轻了经济负担。DP方案为临床提供了一种高效、低毒、经济且利于生活质量的“去化疗”治疗新选择，尤其适用于无法耐受或不愿接受传统强化化疗的患者(如老年或体能状态较差者)。尽管存在回顾性研究的固有局限，但本研究结果为未来前瞻性试验和临床实践提供了有力依据，建议将DP方案作为PD-1治疗失败患者的优先选择，特别是在B症状阳性、经济条件有限或毒性顾虑较大的人群中。最终，通过持续优化治疗策略和整合生物标志物，有望进一步提升cHL患者的长期预后和生活质量。

作者贡献 薛晨：文献查阅，数据收集及分析，图片绘制，问卷收集，论文撰写；王春萌：明确具体研究内容，指导分析，论文修改；刘洋：选题与总体构思，对论文的知识性内容作批判性审阅；韩为东：经费支持。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取，Email: xuechen991117@163.com。

参考文献

- Lo AC, Dieckmann K, Pelz T, et al. Pediatric classical Hodgkin lymphoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68 (S2): e28562.
- Zhang Q, Wang MZ, Li YM, et al. Efficacy, safety and exploratory analysis of neoadjuvant tislelizumab (a PD-1 inhibitor) plus nab-paclitaxel followed by epirubicin/cyclophosphamide for triple-negative breast cancer: a phase 2 TREND trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10 (1): 169.
- Zhang X, Wu T, Cai XY, et al. Neoadjuvant immunotherapy for MSI-H/dMMR locally advanced colorectal cancer: new strategies and unveiled opportunities [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 795972.
- 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会, 中国霍奇金淋巴瘤工作组. 中国霍奇金淋巴瘤的诊断与治疗指南 (2022年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43 (9): 705-715.
- Armand P, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2023, 142 (10): 878-886.
- Carbone A, Ghoghini A, Carlo-Stella C. Are EBV-related and EBV-unrelated Hodgkin lymphomas different with regard to susceptibility to checkpoint blockade? [J]. *Blood*, 2018, 132 (1): 17-22.
- Calabretta E, Guidetti A, Ricci F, et al. Chemotherapy after PD-1 inhibitors in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: Outcomes and clonal evolution dynamics [J]. *Br J Haematol*, 2022, 198 (1): 82-92.
- Armand P, Chen YB, Redd RA, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2019, 134 (1): 22-29.
- Nie J, Wang CM, Liu Y, et al. Addition of low-dose decitabine to anti - PD-1 antibody camrelizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (17): 1479-1489.
- Wang C, Liu Y, Dong L, et al. Efficacy of Decitabine plus Anti-PD-1 Camrelizumab in Patients with Hodgkin Lymphoma Who Progressed or Relapsed after PD-1 Blockade Monotherapy. *Clin Cancer Res*, 2021, 27 (10): 2782-2791.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (27): 3059-3067.
- Liu Y, Wang C, Li X, et al. Improved clinical outcome in a randomized phase II study of anti-PD-1 camrelizumab plus decitabine in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (4): e002347.
- 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 淋巴瘤诊疗指南-2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- Roemer MGM, Redd RA, Cader FZ, et al. Major histocompatibility complex class II and programmed death ligand 1 expression predict outcome after programmed death 1 blockade in classic Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (10): 942-950.
- 张芊芊, 韩倩楠, 程海, 等. PD-1抑制剂联合地西他滨联合 CAG 方案治疗复发/难治性急性髓性白血病的临床疗效分析 [J]. *徐州医科大学学报*, 2022, 42 (9): 630-635.
- Sun F, Tang Q, Cheng W, et al. Characteristics and treatment responses of immune thrombocytopenia in patients with primary Sjögren syndrome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110716.
- Wang TY, Lan QS, Deng HN, et al. Interactions between gut microbiota and cardiovascular drugs: effects on drug therapeutic effect and side effect [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 12: 1570008.
- Linendoll N, Saunders T, Burns R, et al. Health-related quality of life in Hodgkin lymphoma: a systematic review [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2016, 14: 114.
- Raut M, Singh G, Hiscock I, et al. A systematic literature review of the epidemiology, quality of life, and economic burden, including disease pathways and treatment patterns of relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *Expert Rev Hematol*, 2022, 15 (7): 607-617.
- Ni XF, Wang LJ, Wang HY, et al. Low-dose decitabine modulates myeloid-derived suppressor cell fitness *via* LKB1 in immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2022, 140 (26): 2818-2834.
- Shepard DS, Slade EP, Nighbor TD, et al. Economic analysis of financial incentives for smoking cessation during pregnancy and postpartum [J]. *Prev Med*, 2022, 165 (Pt B): 107079.
- Nie J, Wang CM, Zheng LT, et al. Epigenetic agents plus anti-PD-1 reprogram the tumor microenvironment and restore antitumor efficacy in Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2024, 144 (18): 1936-1950.
- Ding XS, Mi L, Song YQ, et al. Relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma effectively treated with low-dose decitabine plus tislelizumab: A case report [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9 (21): 6041-6048.
- Zhang CL, Wang LM, Xu CG, et al. Resistance mechanisms of immune checkpoint inhibition in lymphoma: Focusing on the tumor microenvironment [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1079924.
- Li X, Li YR, Dong L, et al. Decitabine priming increases anti - PD-1 antitumor efficacy by promoting CD8⁺ progenitor exhausted T cell expansion in tumor models [J]. *J Clin Investig*, 2023, 133 (7): e165673.
- Gonda TA, Fang J, Salas M, et al. A DNA hypomethylating drug alters the tumor microenvironment and improves the effectiveness of immune checkpoint inhibitors in a mouse model of pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2020, 80 (21): 4754-4767.
- Eichenauer DA, Müller H, Elger L, et al. Non-Hodgkin lymphoma after treatment for classical Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group [J]. *Br J Haematol*, 2021, 193 (3): 515-519.
- Dogan A. The real risk of secondary non-Hodgkin lymphoma following classical Hodgkin lymphoma [J]. *Haematologica*, 2023, 108 (5): 1220-1221.
- Kosydar S, Ansell SM. The biology of classical Hodgkin lymphoma [J]. *Semin Hematol*, 2024, 61 (4): 212-220.

(责任编辑:施晓亚,潘越)