

环孢素联合血小板生成素治疗非重型再生障碍性贫血的效果

吴国才¹, 梁亮², 聂丽容²

1. 湛江中心人民医院血液风湿科, 广东 湛江 524045; 2. 广东医科大学附属第一医院血液内科, 广东 湛江 524001

摘要: **目的** 探讨环孢素联合血小板生成素(TPO)治疗非重型再生障碍性贫血(NSAA)的疗效及安全性。**方法** 以2016年6月至2017年12月60例NSAA患者为研究对象,随机分为对照组(30例)和观察组(30例)。对照组给予环孢素口服,剂量为 $3\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;观察组给予环孢素联合TPO治疗,环孢素使用方法与对照组一致,TPO剂量为15 000 U,皮下注射,每日1次,共注射28 d停药。对比两组血液指标、治疗效果及不良反应发生情况。**结果** 治疗后,两组白细胞、血红蛋白、血小板、网织红细胞、中性粒细胞水平均上升,且观察组以上指标高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组 CD4^+ 均升高, CD8^+ 均降低,且观察组 CD4^+ 高于对照组, CD8^+ 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义($86.7\% \text{ vs } 56.7\%$, $P<0.01$)。治疗6个月时,两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($40.0\% \text{ vs } 30.0\%$, $P>0.05$)。**结论** 环孢素联合TPO能够更好的改善NSAA患者血液指标,提高其治疗效果,且无明显不良反应发生。

关键词: 环孢素; 血小板生成素; 再生障碍性贫血, 非重型; 血常规; 免疫功能; 安全性

中图分类号: R 556.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)08-1074-03

Efficacy of cyclosporine combined with thrombopoietin in the treatment of non-severe aplastic anemia

WU Guo-cai*, LIANG Liang, NIE Li-rong

* Department of Hematology and Rheumatology, Zhanjiang Central People's Hospital, Zhanjiang, Guangdong 524045, China

Abstract: **Objective** To explore the efficacy and safety of cyclosporine combined with thrombopoietin (TPO) in the treatment of non-severe aplastic anemia(NSAA). **Methods** Sixty patients with NSAA from June 2016 to December 2017 were randomly divided into control group and observation group ($n=30$, each). The cyclosporine was given orally in control group($3\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), and TPO (15 000 U, subcutaneously injected once a day for 28 days) was given in observation group based on the regimen of control group. The blood indexes, therapeutic effects and adverse reactions were compared between two groups. **Results** After treatment, the levels of white blood cell, hemoglobin, platelet, reticulocyte and absolute neutrophil count increased in both groups and were statistically higher in observation group than those in control group ($P<0.05$); CD4^+ level increased, and CD8^+ level decreased in both groups compared with before treatment, and CD4^+ level increased, and CD8^+ level decreased in observation group compared with control group ($P<0.05$). The effective rate in observation group was significantly higher than that in control group ($86.7\% \text{ vs } 56.7\%$, $P<0.01$). After 6 months of treatment, there was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between two groups ($40.0\% \text{ vs } 30.0\%$, $P>0.05$). **Conclusion** Cyclosporin combined with TPO can better improve the blood indexes and the therapeutic effect without obvious adverse reactions for patients with NSAA.

Key words: Cyclosporine; Thrombopoietin; Aplastic anemia, non-severe; Routine blood test; Immune function; Safety

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是由多种原因及机制造成的骨髓造血功能衰竭症,患者主要表现为全血细胞减少,骨髓有核细胞增生低下,进而发生贫血、出血及感染等^[1-3]。重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)是AA中严重程度最重

的一类,临床医师比较重视,文献报道,治疗方案也基本形成共识^[4-5]。非重型再生障碍性贫血(non-severe aplastic anemia, NSAA),简称非重型再障,是AA中严重程度最轻的一类,但患者发病年龄多较大,另外由于经济条件等问题,临床医师多给予NSAA环孢

素治疗,目前对 NSAA 的治疗存在较多争议^[6-7]。因此,本研究选用前瞻性方法,对我院 60 例 NSAA 患者进行不同方案治疗,结果显示,环孢素联合血小板生成素(TPO)治疗 NSAA 效果更佳,且患者无明显不良反应发生。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以我院 2016 年 6 月至 2017 年 12 月 60 例 NSAA 患者为研究对象,随机分为对照组(30 例)和观察组(30 例)。所有患者均通过血液学、骨髓细胞学或骨髓活检,确诊为 NSAA。其中,对照组男 19 例,女 11 例,年龄 26 ~ 63(38.4 ± 4.5)岁;观察组男 17 例,女 13 例,年龄 25 ~ 65(39.2 ± 5.1)岁。纳入标准:满足 NSAA 血液疾病诊断标准;具有一定沟通能力;愿意配合完成研究。排除标准:伴有其他严重脏器疾病者;精神障碍者;肿瘤患者;其他影响本研究中血液指标的合并疾病者。两组年龄、性别及血液指标无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。本研究已获得我院医学伦理委员会的批准,患者均了解研究过程且签署知情同意书。

1.2 方法 对照组给予环孢素治疗(浙江瑞邦药业有限公司,国药准字 H20067664),口服,剂量为 3 ~ 5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,治疗时间为 6 个月。观察组给予环孢素联合 TPO(沈阳三生制药有限责任公司,国药准字 S20050048)治疗,环孢素使用方法与对照组一致,TPO 剂量为 15 000 U,皮下注射,每日 1 次,共注射 28 d 停药。

1.3 观察指标 以两组白细胞、血红蛋白、血小板、网织红细胞(RET)、中性粒细胞(ANC),CD4⁺、CD8⁺ T 细胞含量,治疗效果及不良反应为观察指标。分别

在患者治疗前和治疗 6 个月时对各指标进行对比分析。治疗效果评估方法:患者 ANC > 1.5 × 10⁹/L,血小板计数 > 100 × 10⁹ 为完全缓解(CR);患者至少有 1 个系数正常或当基础血红蛋白 < 60 g/L,血红蛋白上升 30 g/L,当基础 ANC 细胞 < 0.5 × 10⁹/L 时,ANC 上升 ≥ 0.5 × 10⁹/L,或当基础血小板计数 < 20 × 10⁹/L 时,血小板上升 ≥ 20 × 10⁹/L,满足其中一个条件即为部分缓解(PR);患者不能满足以上条件或病情加重为未缓解(NR)。CR 与 PR 均为治疗有效。不良反应包括肝功能异常、多毛症、牙龈增生等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验和配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血常规指标比较 治疗前,两组血常规各指标比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,两组各细胞水平均上升,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组免疫细胞含量比较 治疗前,两组 CD4⁺、CD8⁺ 比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,两组 CD4⁺ 均升高,CD8⁺ 均降低,且观察组 CD4⁺ 高于对照组,CD8⁺ 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗效果比较 观察组治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 两组不良反应情况比较 治疗 6 个月时,两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 两组血常规指标比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	白细胞($\times 10^9$)	血红蛋白(g/L)	血小板($\times 10^9$)	RET($\times 10^9$)	ANC($\times 10^9$)
观察组	治疗前	0.72 ± 0.67	56.41 ± 9.28	23.48 ± 2.37	38.64 ± 3.42	1.87 ± 0.18
	治疗后	4.31 ± 0.62 ^{ab}	120.60 ± 18.64 ^{ab}	128.30 ± 10.57 ^{ab}	72.58 ± 5.63 ^{ab}	3.02 ± 0.26 ^{ab}
对照组	治疗前	0.73 ± 0.65	56.52 ± 9.31	23.52 ± 2.41	38.71 ± 3.51	1.85 ± 0.17
	治疗后	3.15 ± 0.63 ^a	90.22 ± 15.54 ^a	81.83 ± 9.06 ^a	56.32 ± 5.02 ^a	2.63 ± 0.14 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 两组免疫细胞比较 ($\%, n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺		CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	37.64 ± 3.82	41.28 ± 3.35 ^a	27.28 ± 0.28	22.15 ± 2.24 ^a
对照组	37.72 ± 3.78	39.43 ± 3.21 ^a	27.23 ± 2.19	24.32 ± 2.26 ^a
t 值	0.081	2.184	0.124	3.735
P 值	0.935	0.033	0.901	0.004

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗效果比较 例(%)

组别	例数	CR	PR	NR	治疗有效
观察组	30	20(66.7)	6(20.0)	4(13.3)	26(86.7)
对照组	30	11(36.7)	6(20.0)	13(43.3)	17(56.7)
χ^2 值					6.648
P 值					0.009

表 4 两组不良反应情况比较 例(%)

组别	例数	肝功能异常	毒副作用	合计
观察组	30	8(26.7)	4(13.3)	12(40.0)
对照组	30	4(13.3)	5(16.7)	9(30.0)
χ^2 值				0.659
P 值				0.417

3 讨论

AA 发病机制较复杂,主要与患者体内的异常免疫反应造成的造血干细胞损伤有关^[8-9]。环孢素能够通过调节 AA 患者体内的 T 细胞亚群,进而增加辅助性 T 细胞的含量,减少抑制性 T 细胞的含量,近年来,多用于治疗 NSAA^[10-11]。但是,单用环孢素的治疗效果并不理想^[12-13]。且各研究报道对 NSAA 的治疗存在较多争议,并没有形成较完整的治疗指南^[14]。TPO 主要由肝脏合成,受造血干细胞(HSC)、巨核细胞及血小板表面存在的 TPO 受体调节,在 HSC 自我更新和分化、巨核细胞增殖及血小板生成中起调节作用^[2,15]。文献报道,TPO 在肺癌、肉瘤等实体瘤化疗导致的骨髓造血抑制血小板降低中具有较好疗效,与其他造血因子联合使用可显著增加骨髓巨核细胞的生长^[11-12]。目前,将 TPO 应用于 NSAA 治疗的报道较少。

AA 的治疗效果除与自身免疫异常是否能有效被抑制有关外,还与残存造血干细胞的质量和数量有关。本研究对我院 60 例 NSAA 患者分别进行环孢素与环孢素联合 TPO 治疗,结果显示,观察组血常规各指标与对照组相比明显升高,提示环孢素联合 TPO 治疗能够更好的促进患者血常规各指标的改善,分析原因可能与 TPO 具有促进 HSC、巨核细胞增殖的功能有关。两组 CD4⁺ 含量均明显升高,CD8⁺ 含量均明显降低,且观察组变化更明显,提示环孢素可促进 CD4⁺ 细胞的升高,降低 CD8⁺ 细胞的含量,同时与 TPO 联合使用促进了这种效果,提示 TPO 可能存在免疫调节作用。观察组治疗明显好于对照组,充分证明环孢素联合 TPO 细胞治疗的优势,进一步分析发现,两组不良反应发生情况并无统计学差异,提示环孢素联合 TPO 治疗安全性较好。

综上所述,环孢素联合 TPO 能够更好的改善 NSAA 患者血液指标,提高其治疗效果,且无明显不良反应发生。但本研究由于样本量较少,人力及时间等限制,在数据方面可能会出现略微差异,同时研究深度有待进一步加深,研究小组成员将会结合本科实

际情况与最新文献报道,持续对相关方法进行深入探讨。

参考文献

- [1] 刘光美. 小剂量环孢素联合左旋咪唑治疗非重型再生障碍性贫血疗效观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(S2): 293-294.
- [2] 宋琳, 彭广新, 武志洁, 等. ATG/ALG 联合环孢素 A 与环孢素 A 联合雄激素一线治疗输血依赖非重型再生障碍性贫血的疗效比较: 单中心回顾性研究[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(11): 946-951.
- [3] 王兰华, 李树勇, 吴康. 环孢素联合雄性激素治疗非重型再生障碍性贫血的临床疗效观察[J]. 中国全科医学, 2016, 19(S1): 152-154.
- [4] 王素丽, 龙启强, 何广胜. 促血小板生成素受体激动剂治疗再生障碍性贫血及骨髓增生异常综合征研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(3): 249-251.
- [5] 郭明英, 杜秀英, 张后森, 等. 环孢素 A 联合司坦唑醇治疗非重型再生障碍性贫血的疗效[J]. 安徽医学, 2017, 38(3): 330-332.
- [6] 沈文婷, 许诣. 他克莫司替代治疗环孢素 A 不耐受的非重型再生障碍性贫血的临床观察[J]. 安徽医药, 2016, 20(8): 1576-1578.
- [7] 杨岩. 非重型再生障碍性贫血——一个值得高度关注的疾病[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(5): 352-354.
- [8] Chen M, Liu C, Zhuang JL, et al. Long-term follow-up study of porcine anti-human thymocyte immunoglobulin therapy combined with cyclosporine for severe aplastic anemia[J]. Eur J Haematol, 2016, 96(3): 291-296.
- [9] 霍佳莉, 郑以州. 再生障碍性贫血患者妊娠期应用环孢素 A 的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(4): 365-368.
- [10] 周淑秋. 联合采用司坦唑醇和环孢素 A 治疗慢性再生障碍性贫血的临床应用价值[J]. 中国伤残医学, 2016, 24(5): 25-26.
- [11] Elmahdi S, Muramatsu H, Narita A, et al. Markedly high plasma thrombopoietin(TPO) level is a predictor of poor response to immunosuppressive therapy in children with acquired severe aplastic anemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(4): 659-664.
- [12] 张莉, 杨文睿, 叶蕾, 等. 重组人血小板生成素对重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗近期疗效的影响[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(3): 181-185.
- [13] Kook H, Chung NG, Kang HJ, et al. Acquired aplastic anemia in Korean children: treatment guidelines from the bone marrow failure committee of the Korean society of pediatric hematology oncology[J]. Int J Hematol, 2016, 103(4): 380-386.
- [14] 王宁玲. 儿童非重型再生障碍性贫血诊治进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(15): 1132-1135.
- [15] 赵卫华, 符美华, 姚爱斌, 等. 免疫抑制治疗成人非重型再生障碍性贫血的疗效及预后分析[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(5): 727-729.