

· 短篇论著 ·

环孢素与左旋咪唑交替治疗非重型再生障碍性贫血疗效观察

栗杰 解小光

【摘要】 目的 探讨环孢素(CsA)与左旋咪唑交替治疗初治非重型再生障碍性贫血(NSAA)疗效和安全性。方法 2007年1月至2013年1月收治的52例初治NSAA,随机分为两组,每组26例。观察组为CsA 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹隔日口服(与左旋咪唑交替)12个月,左旋咪唑2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹隔日口服(与环孢素交替)12个月,对照组为CsA 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹口服12个月。观察比较两组血常规、网织红细胞恢复、治疗效果及不良反应(肾功能损害、高血压、牙龈增生等)发生率。结果 观察组血红蛋白、网织红细胞、中性粒细胞恢复和对照组比较均无统计学差异($P>0.05$);血小板恢复稍差于对照组,有统计学差异($P<0.05$)。观察组缓解(CR)率为19.05%,明显进步(PR)率为47.62%,有效(TR)率为66.67%,和对照组相比无统计学差异($P>0.05$)。观察组无肾功能损害及高血压发生,胃肠道反应发生少,牙龈增生发生率(7.69%),均低于对照组($P<0.05$)。结论 CsA与左旋咪唑交替治疗NSAA有效,不良反应少,节省费用,可作为NSAA患者切实可行的治疗方案。

【关键词】 贫血,再生障碍性;左旋咪唑;环孢素

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是由于骨髓血细胞生成显著减少引起的一种临床综合征,多表现为全血细胞减少和贫血、出血、感染症候群。目前其确切发病机制尚未完全明了,现有的证据表明,AA的发病机制呈明显异质性。多数研究认为T细胞介导的骨髓免疫损伤为主要致病因素^[1-2]。环孢素(cyclosporine, CsA)作为治疗AA的主要药物,可调节T细胞亚群比例,抑制T辅助细胞中的Th1亚群、减少白细胞介素-2生成,从而阻断T抑制细胞的激活^[3],改善AA尤其非重型AA(NSAA)患者生存及生活质量。然而,长期服用CsA产生较多不良反应,如肾功能损害、高血压、牙龈增生等^[4-5]。且CsA价格昂贵,大多患者经济上难以承受,这在一定程度上限制了CsA在NSAA患者中的长期应用。研究认为,AA患者骨髓及外周血T细胞亚群失衡,CD4⁺/CD8⁺T细胞比值降低。作为广谱驱肠虫药之一的左旋咪唑具有免疫调节作用^[6-7],可使CD4⁺/CD8⁺T淋巴细胞比值升高^[8],因此,左旋咪唑对NSAA患者可能具有一定的疗效。本实验设计CsA与左旋咪唑交替治疗NSAA,通过观察其疗效、不良反应以期能达到较满意效果,为更好地治疗NSAA患者提供有价值的临床资料。

一、资料和方法

1. 一般资料:2007年1月至2013年1月阜新矿业集团总医院住院治疗52例初治NSAA,其中男27例,女25例,中位年龄41(14~78)岁,所有患者均按张之南等《血液病诊断及疗效标准》第3版^[9]进行确诊。被随机分为两组:观察组和对照组,每组26例。所有入组患者无明显肝肾功能不全,经医院临床伦理委员会同意并签署知情同意书。

2. 治疗方法:观察组:CsA 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹隔日口服(与左旋咪唑交替)12个月,左旋咪唑2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹隔日口服(与环孢素交替)12个月,对照组:CsA 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹口服12个月(依据CsA血药浓度调整用量)。白细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ 使用粒细胞刺激因子,血红蛋白 $<60 g/L$ 输注红细胞悬液,血小板 $<20 \times 10^9/L$ 输注机采血小板。

3. 指标检测和疗效评价:每周查血常规和网织红细胞,每两周查肝肾功能,每月测CsA浓度,每两个月行骨髓细胞学评价。参照张之南等《血液病诊断及疗效标准》第3版^[9],缓解(CR)定义为贫血和出血症状消失,血红蛋白男性达120 g/L,女性达100 g/L,白细胞达 $3.5 \times 10^9/L$ 左右,血小板也有一定程度增加,随访3个月病情稳定或继续进步。明显进步(PR)定义为贫血和出血症状明显好转,不输血,血红蛋白较治疗前1个月内常见值增长30 g/L以上,并能维持3个月。有效(TR)为CR与PR之和。

表1 两组 NSAA 患者血红蛋白、网织红细胞、粒细胞及血小板恢复比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血红蛋白(g/L)	网织红细胞($\times 10^9/L$)	中性粒细胞($\times 10^9/L$)	血小板($\times 10^9/L$)	
观察组	治疗前	21	48.23 \pm 7.31	23.52 \pm 4.21	1.29 \pm 0.07	12.17 \pm 2.91
	治疗后		79.67 \pm 7.25	40.76 \pm 5.67	2.24 \pm 0.34	30.75 \pm 2.64 ^a
对照组	治疗前	20	50.31 \pm 7.52	24.96 \pm 4.89	1.31 \pm 0.12	11.96 \pm 2.73
	治疗后		80.31 \pm 7.71	41.92 \pm 6.03	2.29 \pm 0.40	38.13 \pm 2.19

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

无效(NR)定义为经充分治疗后, 症状、血象未达明显进步。

4. 统计学分析: 应用SPSS 17.0统计分析软件, 计量资料数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计量资料的比较采用 t 检验, 计数资料的比较采用 χ^2 检验, 用Logistic回归分析控制混杂因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 血常规及网织红细胞比较: 治疗过程中意外死亡及自动出院退出研究, 最终进入研究的观察组21例, 对照组20例。治疗12个月后, 观察组仅血小板稍差于对照组($P < 0.05$), 血红蛋白、网织红细胞、中性粒细胞和对照组比较均无统计学差异($P > 0.05$)(表1)。

2. 缓解情况比较: 观察组CR率为19.05%, PR率为47.62%, TR率为66.67%, 对照组CR率、PR率、TR率分别为25.00%、55.00%、80.00%, 行 χ^2 检验后发现, 两组患者的CR率、PR率及TR率均无统计学差异($P > 0.05$)(表2)。

表2 两组 NSAA 患者治疗后缓解情况比较[例, (%)]

组别	例数	CR	PR	TR	NR
观察组	21	4(19.05)	10(47.62)	14(66.67)	7(33.33)
对照组	20	5(25.00)	11(55.00)	16(80.00)	4(20.00)
χ^2 值		0.249	0.312	1.083	1.003
P 值		0.598	0.564	0.296	0.281

3. 不良反应(肾功能损害, 高血压, 牙龈增生): CsA相关的不良反应肾功能损害、高血压、牙龈增生在观察组中发生率分别为0%、0%、9.52%, 均低于对照组(分别为15.00%、20.00%、30.00%)($P < 0.05$)(表3)。

表3 两组 NSAA 患者不良反应发生率比较[例, (%)]

组别	例数	肾功能损害	高血压	牙龈增生
减低剂量CsA组	21	0(0)	0(0)	2(9.52)
对照组	20	3(15.00)	4(20.00)	6(30.00)
P 值		0.030	0.030	0.028

三、讨论

AA是一种由化学、物理、生物因素或不明原因引起的获得性骨髓造血衰竭症, 发病机制复杂, 大多研究认为异常免疫反应损伤造血干细胞为其主要致病机制^[1-2], 也正因为此, 人们探索应用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)联合CsA治疗重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA), 并成功挽救了大量SAA患者的生命^[10]。然而对于NSAA, 治疗上则存在较多争议。国内多采用雄激素和(或)CsA治疗, 但雄激素因男性化作用及肝毒性导致其在治疗上(尤其女性)受到较大限制。CsA通过调节T细胞亚群比例、抑制Th1亚群、减少白细胞介素-2生成等在NSAA患者中取得了相对较好的疗效, 但长期服用CsA致使大部分患者出现相关不良反应(如肾功能损害、高血压、牙龈增生等)^[4-5]; 而且, CsA价格昂贵, 很多患者难以承受高昂医药费而中断治疗。因此, 迫切需要寻找一种疗效确切且经济实用的治疗方案。

研究表明, AA患者存在T细胞亚群的失衡, CD4⁺/CD8⁺T细胞比例减低, 左旋咪唑为一种广谱驱肠虫药, 早期发现其可刺激肿瘤细胞表面MHC I类分子表达, 抑制胞内磷酸酶活性^[11]而被成功用于恶性肿瘤的辅助化疗及自身免疫性疾病的治疗, 并且取得满意的疗效。而左旋咪唑作为免疫调节药物, 近年来研究发现其可通过提高CD4⁺/CD8⁺T淋巴细胞比值^[8]而改善NSAA患者免疫紊乱状态, 进而与CsA发挥协同效应。本实验中, CsA与左旋咪唑交替组除血小板恢复稍滞后对照组外, 网织红细胞、血红蛋白及中性粒细胞恢复和对照组相比均无统计学差异($P > 0.05$), 缓解率也不低于对照组($P > 0.05$)。而且, 观察组减少了CsA的用量, 一方面明显降低了CsA相关不良反应(如肾功能损害、高血压、牙龈增生等)发生率, 另一方面又大大节省患者的治疗成本, 提高了就诊及治疗依从性。遗憾的是, 本实验暂未对CsA及左旋咪唑协同作用机制进行研究, 我们将在后续的研究中继续给

予关注。

总之，本研究采用 CsA 与左旋咪唑交替治疗，不仅在 NSAA 患者中达到了较好的疗效，而且降低了 CsA 相关不良反应，节省了治疗费用，不失为一种切实可行、值得在临床推广的方案。

参 考 文 献

[1] Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(1 Suppl): S119-S125.

[2] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia[J]. Blood, 2006, 108(8): 2509-2519.

[3] Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine[J]. Immunopharmacology, 2000, 47(2/3): 119-125.

[4] de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 35(2): 333-346.

[5] Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies[J]. Curr Opin Crit Care, 2001, 7(6): 384-389.

[6] Ruiz-Argüelles GJ, Katzmann JA, Greipp PR, et al. Lymphocyte subsets in patients with aplastic anemia[J]. Am J Hematol, 1984, 16(3): 267-275.

[7] Stevenson HC, Green I, Hamilton JM, et al. Levamisole: known effects on the immune system, clinical results, and future applications to the treatment of cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 1991, 9(11): 2052-2066.

[8] 乔彦良, 杨汉春, 郭玉璞, 等. 左旋咪唑对鸡细胞免疫和体液免疫功能的作用[J]. 畜牧与兽医, 2000, 32(2): 1-4.

[9] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 133.

[10] Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) [J]. Br J Haematol, 1999, 107(2): 330-334.

[11] Saltz LB, Kemeny NE. Adjuvant chemotherapy of colorectal cancer[J]. The Oncologist, 1996, 1(1/2): 22-29.

(收稿日期: 2014-03-17)

(本文编辑: 梁雷)

栗杰, 解小光. 环孢素与左旋咪唑交替治疗非重型再生障碍性贫血疗效观察 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(10): 1954-1956.

