

不同剂量阿糖胞苷治疗白血病患者临床效果分析

杜云云

(云南省第一人民医院血液科, 云南 昆明 650032)

摘要: **目的** 探讨不同剂量阿糖胞苷治疗对白血病患者血清可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)、血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 水平的影响, 为临床诊治提供参考。**方法** 选取2019年5月至2020年5月云南省第一人民医院收治的90例经过诱导治疗得到缓解的白血病患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为低、中、高剂量组, 各30例。先给予患者注射用盐酸伊达比星联合注射用阿糖胞苷诱导治疗方案治疗, 待病情得到初始缓解后, 低、中、高剂量组患者分别以1、2、3 g/m²阿糖胞苷治疗, 6 d为1个疗程, 每2个疗程间需相隔2周, 3组患者均治疗4个疗程, 并于治疗后随访1年。比较治疗后1年3组患者临床疗效, 治疗前后血清sICAM-1、VEGF、TGF- β_1 水平、生存质量, 治疗期间不良反应发生情况, 以及1年后生存率与无复发生存率。**结果** 治疗后3组患者血清sICAM-1、VEGF水平均显著低于治疗前, 且高剂量组显著低于中、低剂量组, 中剂量组显著低于低剂量组, 而治疗后3组患者生理功能、躯体疼痛、社会功能、情感功能评分及血清TGF- β_1 水平均显著高于治疗前, 且高剂量组显著高于中、低剂量组, 中剂量组显著高于低剂量组 (均 $P < 0.05$)。但治疗后3组患者临床总缓解率、不良反应总发生率及1年后总生存率与无复发生存率经比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 与中、低剂量阿糖胞苷比较, 高剂量阿糖胞苷药物治疗效果好, 可抑制肿瘤细胞增殖、转移、扩散, 提高患者生存质量, 但安全性不佳, 需要对其做好预防工作。

关键词: 白血病; 阿糖胞苷; 可溶性细胞间黏附分子-1; 血管内皮生长因子; 转化生长因子- β_1

中图分类号: R733.71

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.05.0090.04

白血病是一类造血干细胞来源的恶性克隆性血液系统疾病, 临床以感染、出血、贫血和髓外组织器官浸润为主要表现, 因白血病患者造血细胞增殖失控、分化障碍、凋亡受阻等导致正常的造血功能被抑制, 并浸润其他非造血组织和器官。临床以诱导治疗为主, 经伊达比星联合阿糖胞苷治疗得到初始缓解后, 再进行巩固治疗, 以达到完全缓解, 临床多以阿糖胞苷诱导与维持巩固治疗, 该药属于抗嘌呤代谢药物, 主要干扰S期细胞的脱氧核糖核酸复制, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 促使肿瘤细胞凋亡^[1-2]。相关研究显示, 因肝脏脱氨酶可灭活阿糖胞苷, 所以提高用药剂量使肝脏脱氨酶的活性达到饱和状态, 而体内药物浓度增加, 也可增强抑制细胞DNA合成的作用。因此大剂量阿糖胞苷巩固治疗白血病的疗效较好, 可提高无复发生存率, 延长患者生存时间^[3]。因此本研究将继续探讨不同剂量阿糖胞苷治疗白血病患者对血清可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)、血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年5月至2020年5月云南省第一人民医院收治的90例经过诱导治疗得到缓解的白血病患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为3组, 各30例。阿糖胞苷低剂量组患者中男性14例, 女性16例; 年龄26~62岁, 平均(40.21±11.48)岁; 病程3~6

个月, 平均(4.56±1.41)个月; 体质量50~80 kg, 平均(64.54±5.48) kg。中剂量组患者中男性15例, 女性15例; 年龄26~61岁, 平均(40.27±11.69)岁; 病程3~6个月, 平均(4.51±1.25)个月; 体质量48~80 kg, 平均(64.45±5.39) kg。高剂量组患者中男性16例, 女性14例; 年龄27~62岁, 平均(40.21±11.54)岁; 病程3~6个月, 平均(4.42±1.24)个月; 体质量50~81 kg, 平均(64.56±5.37) kg。3组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。诊断标准: 参照《白血病诊断学》^[4]中的相关诊断标准。纳入标准: 符合上述诊断标准者; 经骨髓穿刺细胞遗传学、分子生物学检查确诊者; 年龄≥18岁者等。排除标准: 患者存在精神障碍者; 存在其他严重器官疾病者; 再生障碍性贫血者等。本研究已通过云南省第一人民医院医学伦理委员会批准, 所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 先给予患者诱导治疗方案, 第1~3天采用注射用盐酸伊达比星 (瀚晖制药有限公司, 国药准字H20050144, 规格: 10 mg/支) 12 mg/(m²·d) 静脉滴注, 第1~7天采用注射用阿糖胞苷 (Actavis Italy S.p.A., 注册证号HJ20160402, 规格: 0.5 g/瓶) 0.1 g/(m²·d) 持续静脉滴注, 待病情得到初始缓解后, 进行巩固治疗: 给予低剂量组患者注射用盐酸阿糖胞苷1 g/m²治疗, 中剂量组剂量为2 g/m², 高剂量组剂量为3 g/m², 持续静脉泵注,

作者简介: 杜云云, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 血液疾病的诊治。

4 h/次, 1次/12 h, 第1、3、5天治疗, 6 d为1个疗程, 每2个疗程需间隔2周, 3组患者均治疗4个疗程, 并于治疗后随访1年。

1.3 观察指标 ①临床疗效。3组患者治疗4个疗程后参照《白血病诊疗常规》^[5]将临床疗效分为完全缓解: 患者头晕、四肢乏力、面色苍白、发热等临床症状消失, 无异常增生的白细胞, 骨髓检查正常; 部分缓解: 患者头晕、四肢乏力、面色苍白、发热等临床症状部分消失, 无异常增生的白细胞, 骨髓检查正常; 未缓解: 患者头晕、四肢乏力、面色苍白、发热等临床症状未改善, 存在异常增生的白细胞, 骨髓检查未恢复正常。总缓解率 = 完全缓解率 + 部分缓解率。②血清 sICAM-1、VEGF、TGF- β_1 水平。于治疗前后抽取3组患者空腹静脉血2 mL, 离心(3 000 r/min 转速, 时间15 min)后取血清, 采用酶联免疫吸附实验法检测血清 sICAM-1、VEGF、TGF- β_1 水平。③生存质量。治疗前后应用生存质量量表(SF-36)^[6]对3组患者生理功能、躯体疼痛、社会功能、情感功能项目进行评分, 每项分值为100分, 分值越高, 提示生活质量越理想。④不良反应。比较3组患者治疗期间骨髓抑制、恶心呕吐、肝脓肿、肺气肿、发热、静脉炎、骨痛的发生情况。⑤生存率与无复发生存率。1年后随访调查3组患者生存率与无复发生存率。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件分析数据, 其中计数资料、计量资料分别采用[例(%)]、 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间比较分别采用 χ^2 、 t 检验; 多组间比较分别采用单因素方差分析、 χ^2 趋势检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 临床疗效 高剂量组患者临床总缓解率均高于中、低剂量组, 中剂量组高于低剂量组, 但经比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表1。

表1 3组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	未缓解	总缓解
低剂量组	30	5(16.67)	9(30.00)	16(53.33)	14(46.67)
中剂量组	30	6(20.00)	10(33.33)	14(46.67)	16(53.33)
高剂量组	30	7(23.33)	12(40.00)	11(36.67)	19(63.33)
χ^2 值					1.702
P 值					>0.05

2.2 血清 sICAM-1、VEGF、TGF- β_1 水平 治疗后3组患者 sICAM-1、VEGF 水平均显著低于治疗前, 且高剂量组显著低于中、低剂量组, 中剂量组显著低于低剂量组; 而 TGF- β_1 水平均显著高于治疗前, 且高剂量组显著高于中、低剂量组, 中剂量组显著高于低剂量组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表2。

2.3 生存质量 治疗后3组患者生理功能、躯体疼痛、社会功能、情感功能评分均显著高于治疗前, 且高剂量组显著高于中、低剂量组, 中剂量组显著高于低剂量组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表3。

2.4 不良反应 治疗期间高剂量组患者不良反应总发生率高于中、低剂量组, 且中剂量组高于低剂量组, 但3组间两两比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表4。

2.5 生存率与无复发生存率 1年后3组患者生存率与无

表2 3组患者血清 sICAM-1、VEGF、TGF- β_1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sICAM-1(ng/mL)		VEGF(ng/L)		TGF- β_1 (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量组	30	434.25 ± 15.24	375.57 ± 12.48*	164.24 ± 13.27	109.54 ± 10.32*	10.68 ± 1.14	17.67 ± 3.28*
中剂量组	30	434.57 ± 15.32	300.21 ± 10.24**	165.24 ± 13.67	89.57 ± 10.25**	10.68 ± 1.25	23.54 ± 3.25**
高剂量组	30	435.21 ± 15.27	247.24 ± 9.57** Δ	165.35 ± 13.68	75.54 ± 5.48** Δ	10.65 ± 1.27	40.57 ± 6.15** Δ
F 值		0.031	1062.779	0.061	108.755	0.006	215.296
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$; 与低剂量组比, ** $P < 0.05$; 与中剂量组比, $\Delta P < 0.05$ 。sICAM-1: 可溶性细胞间黏附分子-1; VEGF: 血管内皮生长因子; TGF- β_1 : 转化生长因子- β_1 。

表3 3组患者生存质量评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	生理功能		躯体疼痛		社会功能		情感功能	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量组	30	55.39 ± 5.58	58.15 ± 1.75*	57.57 ± 1.55	59.81 ± 5.35*	50.37 ± 3.57	60.15 ± 1.77*	52.15 ± 5.15	60.57 ± 1.55*
中剂量组	30	55.36 ± 5.17	62.45 ± 2.15**	57.52 ± 1.59	62.45 ± 4.57**	50.36 ± 3.55	65.24 ± 1.45**	53.51 ± 5.59	64.35 ± 1.37**
高剂量组	30	55.64 ± 5.34	77.56 ± 5.15** Δ	57.45 ± 1.64	75.55 ± 1.17** Δ	50.32 ± 3.62	71.55 ± 1.59** Δ	53.32 ± 5.34	72.59 ± 1.11** Δ
F 值		0.025	273.427	0.043	125.695	0.002	378.085	0.566	616.891
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$; 与低剂量组比, ** $P < 0.05$; 与中剂量组比, $\Delta P < 0.05$ 。

表4 3组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	骨髓抑制	恶心呕吐	肝脓肿	肺气肿	发热	静脉炎	骨痛	总发生
低剂量组	30	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	10(33.33)
中剂量组	30	2(6.67)	1(3.33)	2(6.67)	3(10.00)	2(6.67)	1(3.33)	2(6.67)	13(43.33)
高剂量组	30	3(10.00)	3(10.00)	2(6.67)	3(10.00)	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)	15(50.00)
χ^2 值									1.731
P 值									>0.05

复发生存率比较,高剂量组高于中、低剂量组,中剂量组高于低剂量组,但经比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表5。

表5 3组患者生存率与无复发生存率比较 [例 (%)]

组别	例数	生存	无复发生存
低剂量组	30	26(86.67)	25(83.33)
中剂量组	30	27(90.00)	27(90.00)
高剂量组	30	30(100.00)	29(96.67)
χ^2 值		4.028	2.963
P 值		>0.05	>0.05

3 讨论

白血病最初症状是贫血,无论是在活动中还是在休息时都会感到呼吸困难,心跳加快,随着时间的推移,贫血越来越严重,患者开始出现偏瘫、意识丧失等神经系统症状。白血病原则上应尽早进行化疗,这样有助于控制肿瘤继续生长,延缓病情发展。阿糖胞苷进入机体后会快速地释放脱氨基,并且可转化为具有活性的阿糖尿苷,受到磷酸酶辅助催化的影响会形成三磷酸胞苷,阻断脱氧核糖核酸多聚酶的合成,抑制肿瘤细胞的生长^[7]。

不同剂量阿糖胞苷治疗方案研究是为了了解不同剂量对患者病情的影响,以做出明确的用药标准,保证患者病情得到控制,降低药物对患者产生的不良影响。小剂量阿糖胞苷可被肝脏脱氨酶灭活,达不到较好的治疗效果,而大剂量阿糖胞苷与常规剂量相比,白血病细胞内药物浓度明显增高,对肿瘤细胞的杀伤作用增强,而且可以穿透常规剂量阿糖胞苷不易作用的血-脑脊液、血-睾等屏障部位,对髓外白血病起到一定的防治作用,但随着剂量的增加,药物的不良反应也随之增强^[8]。本研究结果显示,高剂量组患者临床总有效率、不良反应总发生率均高于中、低剂量组,但差异均无统计学意义,提示不同剂量阿糖胞苷治疗均能达到较好的治疗效果,而随着剂量的增加,阿糖胞苷使用过程中会出现一系列不良反应,因此在患者服用药物后要充分考虑实际情况,做好准备工作,保证药物充分地发挥实际作用;对于生存率与无复发生存率,高剂量阿糖胞苷的治疗效果更优于中、低剂量的治疗效果。另外,高剂量组患者生理功能、躯体疼痛、社会功能、情感功能评分显著高于中剂量组、低剂量组,提示高剂量阿糖

胞苷治疗白血病患者可有效提高患者生存质量。

血清 sICAM-1 参与肿瘤的转移和扩散,控制肿瘤细胞生长后可降低血清 sICAM-1 水平; VEGF 是促进肿瘤生长和血管生长的因子; TGF- β_1 能够抑制肿瘤细胞增殖和刺激,能够刺激纤维细胞的修复^[9-10]。阿糖胞苷通过抑制组蛋白去乙酰化酶,增强肿瘤细胞的分化能力,降低 sICAM-1、VEGF 水平,提高 TGF- β_1 水平,从而达到抑制肿瘤转移和复发,因为肝脏脱氨酶具有灭活阿糖胞苷的作用,导致药物剂量不足而影响疗效,提高用药物剂量可使肝脏脱氨酶的活性达到饱和状态,相对灭活减少,从而达到使胞内药物浓度增加,增强抑制细胞脱氧核糖核酸合成的目的^[11-12]。本研究结果显示,高剂量组患者 sICAM-1、VEGF 水平均显著低于中、低剂量组,且中剂量组显著低于低剂量组;而 TGF- β_1 水平显著高于中、低剂量组,且中剂量组显著高于低剂量组,提示高剂量阿糖胞苷治疗白血病患者可促进坏死细胞凋亡,对细胞增殖有抑制作用。

综上,与中、低剂量阿糖胞苷比较,高剂量阿糖胞苷药物治疗白血病的效果更好,可抑制肿瘤细胞增殖、转移、扩散,提高患者生存质量,但其安全性不佳,临床需要对其做好预防工作。本研究样本数量有限,并且研究时间较短,后期可增加样本量对不同剂量阿糖胞苷治疗方案的生存率与无复发生存率进一步分析,确定药物使用的安全性。

参考文献

- [1] 赵瑞,尹青松,张文林,等.阿糖胞苷对急性白血病细胞中 cFLIP 表达的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(24): 4445-4447.
- [2] 任雨虹,李军民.阿糖胞苷治疗急性髓系白血病的耐药机制研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(3): 236-239.
- [3] 汪玉芳,柯金勇.不同剂量阿糖胞苷在 86 例急性髓性白血病巩固治疗中的疗效与安全性分析 [J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(4): 403-405.
- [4] 卢兴国.白血病诊断学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 63.
- [5] 李金梅.白血病诊疗常规 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 49-53.
- [6] 张阳,武玉欣,曲波,等. SF-36 量表在医学生生命质量评价中的应用 [J]. 中国卫生统计, 2013, 30(3): 468.

补心通脉汤在 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病 患者治疗中的效果观察

陈宝光, 张秋菊*

(中国中医科学院广安门医院内分泌科, 北京 100053)

摘要: **目的** 探讨补心通脉汤对 2 型糖尿病 (T2DM) 合并非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 及谷氨酰转氨酶 (GGT) 水平的影响, 为临床治疗该疾病提供参考依据。**方法** 按照随机数字表法将 2020 年 1 月至 2021 年 1 月中国中医科学院广安门医院收治的 T2DM 合并 NAFLD 患者 60 例分为对照组 (30 例) 与试验组 (30 例)。两组患者均给予常规治疗, 包括饮食控制、制定运动方案等。对照组患者在常规治疗的基础上联合利拉鲁肽治疗, 试验组患者在对照组的基础上联合补心通脉汤治疗, 两组患者均连续治疗 3 个月。比较两组患者治疗 3 个月后的临床疗效, 治疗前与治疗 3 个月后的中医证候积分、血脂、血糖及肝功能改善情况。**结果** 治疗 3 个月后, 试验组患者的临床总有效率高于对照组; 与治疗前比, 治疗 3 个月后两组患者胃脘胀满、胁肋隐痛、脉濡缓、身重困倦积分、血清三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇 (TC)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、空腹血糖 (FBG) 及血清 ALT、AST、GGT 水平均降低, 且试验组低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 补心通脉汤可改善 T2DM 合并 NAFLD 患者的中医证候, 调节血脂与血糖指标水平, 且可减轻对肝脏的损伤, 改善肝功能, 临床疗效显著。

关键词: 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病; 补心通脉汤; 血糖; 血脂; 肝功能

中图分类号: R575.5

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.05.0093.04

糖尿病是临床常见的糖代谢紊乱疾病, 具有“三多一少”的典型特征, 即多食、多饮、多尿和体质量减轻, 其中 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是糖尿病中占比较高的一种疾病类型; 而非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种由多种病因引起的、与饮酒无关的肝细胞内脂质蓄积过多的综合征。流行病学认为, T2DM 患者有着比健康群体更高的 NAFLD 患病率^[1]。当前, 临床治疗 T2DM 合并 NAFLD 多以药物治疗为主, 其中利拉鲁肽可在短期内缓解患者的病情, 但其单独治疗对部分病情严重者的疗效不理想, 且不良反应较多^[2]。中医将 T2DM 合并 NAFLD 归于“胁痛”“肝癖”等范畴, 其主要发病病机为脾胃虚弱、脾失

健运、痰浊内生, 应以行气通脉、补养心神为主要治疗原则^[3]。补心通脉汤主要由党参、黄芪、麦冬、当归、天花粉、川芎等中药组成, 具有疏肝通脉、补养心神的良好功效, 临床多将其用于脂肪性肝病的治疗^[4]。基于此, 本研究主要探讨补心通脉汤对 T2DM 合并 NAFLD 患者血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 及谷氨酰转氨酶 (GGT) 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将 2020 年 1 月至 2021 年 1 月中国中医科学院广安门医院收治的 T2DM 合并 NAFLD 患者 60 例分为对照组 (30 例) 与试验组 (30 例)。对照组患者中男性 17 例, 女性 13 例; 年龄 32~74

作者简介: 陈宝光, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 糖尿病及其并发症的诊治。

通信作者: 张秋菊, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 糖尿病及其并发症的诊治。E-mail: 18610771206@163.com

[7] 张益敏, 胡晓霞. 阿糖胞苷在成年人急性髓细胞白血病巩固化疗中的应用 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2018, 41(1): 2-9.
[8] 陈姣, 王晓冬, 王春森. 不同剂量阿糖胞苷对急性髓性白血病缓解后巩固治疗的疗效分析 [J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(2): 219-221.
[9] 陈文婷, 姚红霞, 吴从明, 等. TGF- β_1 及 VEGF 基因在急性髓系白血病患者中的表达水平及其临床预后价值 [J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(1): 130-135.

[10] 任丽蓉, 官晓红, 练颖, 等. 急性髓系白血病患者血清 β_2 -MG、HGF、TGF- β_1 表达及临床意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(3): 488-492.
[11] 任杰, 化罗明, 庞艳彬. 大剂量阿糖胞苷方案治疗急性髓细胞白血病的研究进展 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2018, 41(2): 171-174.
[12] 邓梅. 标准剂量与大剂量阿糖胞苷在急性白血病巩固治疗中的应用效果比较 [J]. 河南医学研究, 2021, 30(4): 695-697.