

亚砷酸联合沙利度胺治疗骨髓增生异常综合征的疗效及安全性分析

董薇

(河南省南阳市第二人民医院血液科 南阳 473009)

摘要:目的:将亚砷酸与沙利度胺联合用于骨髓增生异常综合征治疗中,对其疗效及安全性进行观察。方法:将 2019 年 3 月至 2021 年 3 月收治的 88 例骨髓增生异常综合征患者按随机数字表法分成 A 组 44 例与 B 组 44 例。B 组应用沙利度胺治疗,A 组在此基础上联合亚砷酸治疗。对比两组血液指标、临床疗效、血清学指标及不良反应发生情况。结果:A 组治疗后白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)水平与 B 组相比,均相对更高($P<0.05$);A 组治疗总有效率为 72.73%,与 B 组的 45.45%相比,相对更高($P<0.05$);A 组治疗后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平与 B 组相比,均相对更低($P<0.05$);A 组不良反应发生率为 11.36%,与 B 组的 40.91%相比,相对更低($P<0.05$)。结论:骨髓增生异常综合征患者应用亚砷酸联合沙利度胺治疗安全有效,可减少不良反应。

关键词:骨髓增生异常综合征;亚砷酸;沙利度胺

中图分类号:R551.3

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.02.005

骨髓增生异常综合征(MDS)为一组克隆性造血干细胞疾病,目前临床对其病因尚不明确^[1]。患者发病后可出现乏力、心悸、头晕等症状,若不及时治疗,可导致机体免疫功能下降,引发感染、出血等,严重者甚至可危及生命。目前临床对本病尚无公认治疗方法,常用沙利度胺治疗,但治疗效果欠佳,且不良反应较多。亚砷酸能通过调节 NB4 细胞内 PML-RAR α 水平,使细胞重新纳入程序化死亡的正常轨道,有效缓解血细胞异常减少等症状。因此本研究将亚砷酸与沙利度胺联合用于医院收治的 MDS 患者,取得了良好效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 将医院 2019 年 3 月至 2021 年 3 月收治的 88 例 MDS 患者按随机数字表法分成 A 组 44 例与 B 组 44 例。A 组男 26 例,女 18 例;年龄 19~63 岁,平均年龄(40.15 ± 3.79)岁;病程 1~9 个月,平均病程(5.10 ± 1.02)个月;临床症状:重度贫血 21 例,中度贫血 23 例,出血 12 例,发热 8 例,脾肿大 3 例。B 组男 24 例,女 20 例;年龄 22~68 岁,平均年龄(40.90 ± 4.22)岁;病程 1~8 个月,平均病程(4.93 ± 0.86)个月;临床症状:重度贫血 23 例,中度贫血 21 例,出血 17 例,发热 9 例,脾肿大 2 例。两组

一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审核同意(伦理审查批号 0190003)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:患者临床症状、骨髓象及血常规检查结果符合《血液病诊断与疗效标准》^[2]中 MDS 诊断标准;有明显贫血、出血、发热等典型症状;经血常规及涂片、骨髓穿刺涂片、骨髓病理活检,均确诊为 MDS;年龄 19~68 岁;患者及家属知晓本研究方案且自愿签署知情同意书。排除标准:合并严重心、肝、肾等重要脏器疾病者;患有其他血液疾病者;存在认知障碍、沟通障碍者;伴精神疾病者;临床资料不完整者;妊娠期、哺乳期女性;治疗依从性较差者;对本研究使用药物过敏者;中途退出者。

1.3 治疗方法 两组入院后行实验室基础检查,并积极抗感染治疗,对严重贫血者输入红细胞,对存在血小板过低伴出血倾向者,应输注血小板悬液。B 组口服沙利度胺片(国药准字 H32026130)治疗,初期药量 100 mg/d,后期根据患者药物耐受情况适当增加剂量,第 2 周增加至 150 mg/d,第 3 周增加至 200 mg/d,治疗 1 个月后增加至 300~400 mg/d。A 组在 B 组基础上联合亚砷酸氯化钠注射液(国药准字 H19990191)治疗,将 500 ml 的 0.9%氯化钠注射液

和 10 mg 亚砷酸混合后静脉滴注,1 次/d。两组均以 6 周为一个疗程,前 4 周用药,后 2 周停药。

1.4 观察指标 对比两组血液指标、临床疗效、血清学指标及不良反应发生情况。(1)血液指标,包括白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)。(2)临床疗效,疗效判定标准^[3]:完全缓解为患者出血、贫血等症状彻底消失,WBC 约 $4 \times 10^9/L$,PLT $(80 \sim 100) \times 10^9/L$,Hb 约 $1 \times 10^9/L$,骨髓中原始、早幼粒细胞 $<5\%$,且维持时间 >6 个月;部分缓解为临床症状消失,外周血原始、早幼粒细胞 $<5\%$,骨髓中原始、早幼粒细胞减少 $\geq 50\%$,且维持时间 >3 个月;进步为临床症状有所好转,Hb 与治疗前 1 个月相比增长 $\geq 30 g/L$,骨髓中原始、早幼粒细胞有所减少;无效:均未达到上述标准。总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(3)血清学

指标,采集两组患者治疗前后清晨空腹肘静脉血 5 ml,经 10 min、1 200 r/min 离心处理后,用全自动化学发光免疫分析仪对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)进行检测。(4)不良反应,包括腹胀、恶心、头痛、水肿等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理,计数资料(总有效率、不良反应发生率等)以%表示,采用 χ^2 检验,计量资料(Hb、WBC、PLT 水平等)以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血液指标水平对比 治疗前两组血液指标水平比较差异不显著($P>0.05$),治疗后 A 组 Hb、WBC、PLT 水平与 B 组相比,均相对更高,差异显著($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血液指标水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hb(g/L)		WBC($\times 10^9/L$)		PLT($\times 10^9/L$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	44	45.75 $\pm$ 6.13	94.33 $\pm$ 8.79	2.37 $\pm$ 0.68	4.95 $\pm$ 0.92	35.43 $\pm$ 3.25	69.24 $\pm$ 5.34
B 组	44	45.81 $\pm$ 6.19	82.17 $\pm$ 7.08	2.41 $\pm$ 0.71	3.88 $\pm$ 0.83	35.48 $\pm$ 3.31	59.63 $\pm$ 4.18
t		0.046	7.146	0.270	5.728	0.071	8.143
P		0.964	0.000	0.788	0.000	0.943	0.000

2.2 两组血清学指标对比 治疗前两组血清学指标水平比较差异不显著 ($P>0.05$), 治疗后 A 组

TNF- α 、IFN- γ 、VEGF 水平与 B 组相比, 均相对更低,差异显著($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清学指标对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α (ng/ml)		IFN- γ (pg/ml)		VEGF (ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	44	1 309.21 $\pm$ 252.23	931.83 $\pm$ 157.43	11.93 $\pm$ 1.95	4.11 $\pm$ 1.01	247.98 $\pm$ 35.89	140.78 $\pm$ 22.85
B 组	44	1 298.98 $\pm$ 249.93	1 003.85 $\pm$ 171.43	11.89 $\pm$ 1.92	7.14 $\pm$ 1.17	249.96 $\pm$ 37.04	159.93 $\pm$ 25.99
t		0.191	2.053	0.097	13.004	0.255	3.671
P		0.849	0.043	0.923	0.000	0.800	0.000

2.3 两组临床疗效对比 A 组治疗总有效率 (72.73%) 较 B 组更高 (45.45%), 差异显著 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组临床疗效对比

组别	n	完全缓解 (例)	部分缓解 (例)	进步 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
A 组	44	17	15	10	2	72.73
B 组	44	6	14	18	6	45.45
χ^2						15.393
P						0.000

2.4 两组不良反应发生情况对比 A 组出现腹胀、恶心、头痛、水肿等不良反应 5 例,不良反应发生率为 11.36%;B 组出现腹胀、恶心、便秘、乏力、头痛、水肿等不良反应 18 例,不良反应发生率为 40.91%。两组不良反应发生率相比,A 组相对更低 ($\chi^2=22.616$, $P=0.000$),差异显著 ($P<0.05$)。

3 讨论

MDS 发病机制十分复杂,近年来发病率也逐年攀升,多数学者认为,疾病发展早期体内可出现正常

与异常克隆相互伴生,骨髓造血增殖、凋亡状态均处于较高水平,随着疾病进展,正常克隆会逐渐减少直至消失,全为异常克隆,此阶段骨髓造血凋亡现象可逐渐减少。MDS 通常发病缓慢,部分患者甚至可出现 >10 年的稳定期,因其发病机制不明确,目前尚无特效治疗方法,所以极其需要找到一种疗效确切的可靠药物或者方案来辅助提升其效用^[4]。

本研究结果显示,A 组治疗后 Hb、WBC、PLT 水平与 B 组相比,均相对更高($P<0.05$),提示联合药物治疗能达到更好的血液指标改善效果,对缓解贫血、出血等症状有积极作用。分析原因在于,MDS 骨髓单核细胞的作用在于合成、分泌血管内皮生长因子与肿瘤坏死因子,而肿瘤坏死因子会加剧细胞凋亡进度。沙利度胺治疗的原理是通过调控血管新生因子向内皮细胞生长因子的转化过程,阻碍肿瘤坏死因子合成,并促进抗血管再次生长。亚砷酸化学成分为三氧化二砷,其在 MDS 也有一定治疗作用,其可作用于 Evi 基因,对其表达进行阻止,进而减少对红系祖细胞的抑制作用,促使机体内红细胞减少速度变慢,对疾病进一步恶化可有效控制^[5-6]。因而同单一的沙利度胺治疗相比,在此基础上加用亚砷酸进行联合治疗,在控制、改善无效造血、血细胞发育异常的同时,利于促进正常血细胞的生成,对改善血细胞减少、造血功能衰竭等症状有重要作用,利于促进贫血、出血等典型病症的恢复。本研究还发现,A 组治疗总有效率(72.73%)较 B 组更高(45.45%)($P<0.05$),提示联合药物治疗能达到更好的治疗效果。原因在于,MDS 是一种因骨髓造血功能异常、血细胞发育异常所致的肿瘤性疾病,亚砷酸能通过促进骨髓单核细胞凋亡,达到改善骨髓象的治疗目的,对促进骨髓微环境的改善,促进正常细胞生长均有积极影响。因而联合用药利于改善骨髓造血功能,有治本之效,可有效促进 MDS 患者造血功能的恢复。A 组治疗后 TNF- α 、IFN- γ 、VEGF 水平与 B 组相比,均相对更低($P<0.05$),提示联合药物治疗能帮助患者达到更好的血清学指标改善效果。近年来有研究发现,沙利度胺具有机体免疫调节的功能,不仅能够对促炎因子产生进行阻断,而且可以对炎症反应进行抑制^[7-8]。沙利度胺还可通过抗 VEGF、抗 TNF- α

两个方面对骨髓造血干细胞凋亡进行抑制,在 MDS 治疗中具有一定疗效^[9-11]。同时亚砷酸有抑制 VEGF 分泌、诱导血管内皮细胞凋亡的作用。随着骨髓微环境的改善,TNF- α 与 VEGF 的分泌得到有效抑制,并形成良性循环,两种药物达到较好的协同作用,进一步控制患者的病情发展进程。A 组不良反应发生率为 11.36%,与 B 组的 40.91%相比,相对更低($P<0.05$),提示联合药物治疗用药安全性较高,不会增加对患者机体的影响。这是因为沙利度胺作为谷氨酸衍生物,用于缓解妊娠期女性恶心、呕吐的常见药物,所以联合用药对控制和改善因亚砷酸引起的恶心、胃肠胀满等不良反应有积极作用。而针对沙利度胺所致的嗜睡、便秘等不良反应,患者能建立耐受机制,因而联合用药不会增加药物治疗的副作用。曾昭宇^[12]研究表明,亚砷酸与沙利度胺具有互补作用,可有效改善骨髓微环境,促使机体内正常细胞持续增殖,有效抑制细胞的异常克隆。同时其研究结果显示,实验组治疗总有效率高于对照组,血液指标水平改善显著,不良反应明显降低,与本研究结果一致。赖斌等^[13]研究表明,干扰组治疗后 TNF- α 、IFN- γ 、VEGF 水平均明显低于常规组,治疗缓解率更高,说明亚砷酸、沙利度胺联合用药能促进患者血清学指标的恢复,并获得更好的用药效果,与本研究结果一致。钟俊武等^[14]研究中,也针对沙利度胺与亚砷酸联合沙利度胺的用药效果进行对比,研究表明,观察组总有效率更高,原始细胞比例减少发生率更高,各血液指标水平更优,提示联合用药能促进患者机体内正常细胞的生长,达到更好的用药疗效,与本研究结果一致。由此可见,两种药物联合运用可以缓解患者不适症状。

综上所述,对 MDS 患者应用亚砷酸联合沙利度胺治疗安全有效,可减少不良反应,值得应用。

参考文献

[1]刘双娇,张艳彬,孟伟,等.沙利度胺联合低剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征疗效及对患者 Th17 和 Th22 细胞水平的影响[J].药物流行病学杂志,2018,27(9):594-598.
[2]沈悌,赵永强.血液病诊断与疗效标准[M].第 4 版.北京:科学出版社,2018.45.
[3]王蔚文.临床疾病诊断与疗效判定标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010.190-192.
[4]罗泽宇.三氧化二砷和沙利度胺联合治疗骨髓增生异常综合征的效果及不良反应[J].当代医学,2017,23(3):33-34.(下转第 75 页)

解代谢,有效降低 LDL-C、TC 及 TG 水平,提高 HDL-C 水平,达到调节血脂的作用^[8-9]。氯吡格雷可抑制机体内血小板受体与磷酸腺苷(ADP)的结合过程,阻碍由 ADP 介导的糖蛋白 GP II b/IIIa 复合物的活化,进而发挥抗血小板聚集作用,可以有效降低及阻断血栓形成,降低颈内动脉内中膜厚度^[10-11]。二者联合使用可有效提高治疗效果,缩小颈内动脉内中膜厚度,改善患者血脂水平。但阿托伐他汀血浆消除半衰期约为 14 h,长期使用可能会导致药物在体内聚积,引起腹泻、腹痛等不良反应,影响治疗效果^[12]。

本研究结果显示,治疗后,两组颈内动脉内中膜厚度均降低,两组 TC、LDL-C 及 TG 水平均较治疗前降低,HDL-C 水平较治疗前升高,且观察组变化较大,表明脑梗死患者采用依折麦布联合氯吡格雷治疗,可以有效缩小颈内动脉内中膜厚度,调节血脂水平。分析原因可能为,依折麦布是一种胆固醇吸收抑制剂,对小肠胆固醇转运蛋白具有选择性抑制作用,对肠道内胆固醇吸收速率具有减缓作用,进而可以调节胆固醇水平、降低肝脏内胆固醇总储量,调节脑梗死患者的血脂水平,也能在一定程度上降低血栓的形成速率^[13-14]。当其与氯吡格雷联合应用时,可以增强血脂调节效果,有效抑制血栓形成,进而可以缩小颈内动脉内中膜厚度,达到治疗目的^[15]。本研究结果发现两组不良反应发生情况比较无明显差异,表明氯吡格雷联合依折麦布治疗脑梗死有较高的安全性,分析原因可能与依折麦布不良反应轻微,且呈一过性,与氯吡格雷联合治疗脑梗死不会增加不良反应发生率。但值得注意的是,本研究纳入患者数较少、观察时间较短,存在一定局限性。在今后研究中可加大样本量,进行长时间随访,以此不断完善。综上所述,依折麦布联合氯吡格雷治疗可缩小脑梗死

患者颈内动脉内中膜厚度,调节血脂水平,且不良反应轻微,利于改善预后,值得临床推广使用。

参考文献

[1]李杰文,周利胜,何显荣.氯吡格雷联合前列地尔在 MCA 致急性脑梗死病人中的应用效果及对血流动力学和预后的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(10):1560-1563.

[2]Wei B,Liu Y.Clinical significance and efficacy analysis of atorvastatin in the treatment of patients with cerebral infarction and aspiration pneumonia[J].Exp Ther Med,2018,16(6):5144-5148.

[3]王智勇.高压氧联合依折麦布片对肥胖急性脑梗死病人神经功能及血清相关指标的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(19):3033-3036.

[4]王蔚文.临床疾病诊断与疗效判定标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010.390-392.

[5]Ekingen E,Yilmaz M,Yildiz M,et al.Utilization of glial fibrillary acidic protein and galectin-3 in the diagnosis of cerebral infarction patients with normal cranial tomography [J].Niger J Clin Pract, 2017,20(4):433-437.

[6]Tang SC,Luo CJ,Zhang KH,et al.Effects of dl-3-n-butylphthalide on serum VEGF and bFGF levels in acute cerebral infarction[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(19):4431-4436.

[7]Lv Gang,Wang Guo-qiang,Xia Zhen-xi,et al.Influences of blood lipids on the occurrence and prognosis of hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction: a case-control study of 732 patients[J].Mil Med Res,2019,6(1):2.

[8]周华勇,杨旭,杜鑫,等.瑞舒伐他汀与阿托伐他汀强化降脂治疗急性脑梗死临床效果比较[J].实用医院临床杂志,2019,16(6):136-138.

[9]曹希成.苯磺酸氨氯地平结合阿托伐他汀对冠心病合并脑梗死患者血脂水平及不良反应影响[J].中国药物与临床,2019,19(18):3138-3140.

[10]韩杨,姜亦伦,奚广军.尿酸酶静脉溶栓与阿司匹林、氯吡格雷联合治疗老年早期脑梗死的疗效及安全性分析[J].脑与神经疾病杂志, 2019,27(1):1-4.

[11]曹丽华,夏成才,喻丽芝,等.瑞舒伐他汀联合依折麦布对老年急性脑梗的降脂效果与安全性研究[J].医学临床研究,2016,33(9):1684-1687.

[12]张东风.丁苯酞联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者血流动力学及血清 SOD、GSH-Px、NO 水平的影响[J].临床药物治疗杂志,2018,16(3):37-41.

[13]李利,龚浩,李良义,等.强化降脂方案对急性脑梗死合并高血压伴血脂异常患者神经功能损伤程度、血脂及 Vspin 水平的影响[J].河北医药,2019,41(8):1218-1220,1224.

[14]郭殿选,李霞,王芸,等.依折麦布干预对肥胖急性脑梗死患者血清相关脂肪因子水平的影响[J].疑难病杂志,2017,16(5):453-456.

[15]赵康,赵煦萌,徐盼盼,等.氯吡格雷与依折麦布联合治疗脑梗死效果研究[J].海南医学院学报,2019,25(20):1571-1576.

(收稿日期: 2021-09-10)

(上接第 20 页)

[5]李树明.亚硝酸治疗中高危骨髓增生异常综合征患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(23):2364-2367.

[6]王海燕.沙利度胺联合环孢素 A 及泼尼松治疗骨髓增生异常综合征的疗效观察及免疫学效应[J].山西医药杂志,2017,46(18):2226-2228.

[7]王根杰,田颖.亚硝酸联合沙利度胺治疗骨髓增生异常综合征的疗效研究[J].医药论坛杂志,2018,39(7):55-57.

[8]栗莉,孙巍,白晶.分析地西他滨治疗骨髓增生异常综合征临床效果及安全性[J].智慧健康,2018,4(23):122-123.

[9]赵小强,杨海平.三氧化二砷联合沙利度胺对骨髓增生异常综合征的治疗价值探析[J].泰山医学院学报,2017,38(4):414-415.

[10]胡娜.沙利度胺联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤疗效分析[J].中外医疗,2017,36(34):116-118.

[11]王伟,艾一玖.32 例骨髓增生异常综合征临床治疗分析[J].中国地方病防治杂志,2015,30(6):547.

[12]曾昭宇.亚硝酸与沙利度胺联合治疗骨髓增生异常综合征的疗效及安全性分析[J].当代医学,2018,24(11):76-78.

[13]赖斌,康鹏云,常月,等.骨髓增生异常综合征患者治疗中应用亚硝酸联合沙利度胺治疗的效果观察[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(S1):58-59.

[14]钟俊武,骆超,赵彩芳,等.亚硝酸联合沙利度胺治疗骨髓增生异常综合征疗效观察[J].药物流行病学杂志,2017,26(4):234-236.

(收稿日期: 2021-09-12)