

沙利度胺联合阿克拉霉素、阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子治疗老年急性髓系白血病的疗效分析

张坤朋

(河南省商丘市永城市人民医院 永城 476600)

摘要:目的:探究沙利度胺联合阿克拉霉素、阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子治疗老年急性髓系白血病(AML)的疗效。方法:选取 2018 年 2 月至 2020 年 2 月收治的老年 AML 患者 82 例,根据治疗方法不同分为实验组和对照组,各 41 例。对照组采用阿克拉霉素、阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子治疗,实验组在对照组基础上加用沙利度胺治疗。比较两组临床疗效、不良反应发生情况及治疗前后血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血清成纤维细胞生长因子(bFGF)水平。结果:实验组治疗总有效率为 82.93%,高于对照组的 60.98%($P<0.05$);治疗后实验组血清 bFGF、VEGF、VEGFR 水平均低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率对比,无显著性差异($P>0.05$)。结论:沙利度胺联合阿克拉霉素、阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子治疗老年 AML 效果显著,可通过降低血清 bFGF、VEGF、VEGFR 水平达到治疗白血病效果,且安全性较高。

关键词:急性髓系白血病;沙利度胺;阿克拉霉素;阿糖胞苷;粒细胞集落刺激因子

中图分类号:R733.71

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.06.020

急性髓系白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML)是一种多能造血干细胞恶性克隆性疾病,占成人白血病的 67%左右,随年龄增加,其发病率逐渐增高^[1-4]。老年 AML 患者由于机体免疫力降低、机能衰退,多数病情较为严重,再加之治疗过程中患者长期劳损,易波及其他脏器发生病理性变化,增加死亡风险,故老年 AML 是当今临床医师的治疗难题^[5-7]。阿克拉霉素、阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子组成的化疗方案为临床常用治疗方法^[8-10],但由于老年患者骨髓恢复较慢、疗效评价差异等原因,治疗效果不能满足临床要求。相关研究显示,血管调控因子、血管生成因子在血液系统恶性疾病的发生、发展中发挥重要作用,因此抑制血管新生成为治疗急性髓细胞白血病的新思路^[11-12]。沙利度胺为血管新生抑制剂,具有抗血管生成、免疫调节作用。本研究选取医院老年 AML 患者为研究对象,探究沙利度胺联合阿克拉霉素、阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子治疗 AML 的效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取医院 2018 年 2 月至 2020 年 2 月收治的老年 AML 患者 82 例为研究对象,根据治

疗方法不同分为实验组和对照组,各 41 例。实验组男 22 例,女 19 例;年龄 60~76 岁,平均(68.53 ± 2.54)岁;分型:M0 7 例,M1 9 例,M4 3 例,M5 18 例,M6 4 例。对照组男 21 例,女 20 例;年龄 60~78 岁,平均(68.98 ± 2.69)岁;分型:M0 6 例,M1 7 例,M4 5 例,M5 17 例,M6 5 例,M7 1 例。两组年龄、性别、AML 分型等一般资料均衡可比($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准(KY2020-03-015)。

1.2 纳入与排除标准 (1)纳入标准:年龄在 60 岁以上;经临床诊断符合《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017 年版)》^[13] AML 诊断标准;对本研究内容知情并自愿签订知情同意书。(2)排除标准:合并重要脏器功能障碍者;精神异常、认知功能障碍者;严重感染者;恶性肿瘤者;对本研究使用药物过敏者。

1.3 治疗方法 两组在治疗过程中均密切监测生命体征等,必要时进行输血治疗。

1.3.1 对照组 采用盐酸阿克拉霉素(又名注射用盐酸阿柔比星,国药准字 H10920075)、注射用盐酸阿糖胞苷(国药准字 H20055128)、重组人粒细胞刺激因子注射液(国药准字 S20043013)治疗。第 1~8

天,每天阿克拉霉素 10 mg/m²,静脉滴注;第 1~14 天,阿糖胞苷 10 mg/m²,皮下注射,每 12 小时 1 次;第 1~14 天,每天粒细胞集落刺激因子 200 μg/m²,皮下注射。治疗 28 d。

1.3.2 实验组 在对照组基础上加用沙利度胺(国药准字 H32026130)治疗,初始剂量为 100 mg/d,睡前口服,逐渐增加至 200 mg/d。治疗 28 d。

1.4 疗效评估标准 (1)临床症状、体征完全消失,可正常生活或基本正常生活;(2)骨髓中原始细胞≤5%,红细胞、巨核细胞恢复正常水平;(3)进行外周血常规检测无白血病细胞,血小板计数≥100×10⁹/L,中性粒细胞计数>1.5×10⁹/L,血红蛋白≥90 g/L(男性患者需≥100 g/L)。完全缓解(CR),符合以上 3 项指标;部分缓解(PR),仅符合第 2 项;未缓解(NR),以上均不符合。总有效率=(CR 例数+PR 例数)总例数×100%。

1.5 观察指标 (1)临床疗效。(2)预后相关因子水平。治疗前后于清晨取静脉血,离心取血清,采用酶联免疫吸附法测定血清成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)水平。(3)不良反应发生情况。比较两组发热、肺部感染、脏器损伤、恶心呕吐等不良反应发生情况。

1.6 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件处理数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验;计数资料用%表示,行 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 实验组治疗总有效率为 82.93%,高于对照组的 60.98%(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]					
组别	<i>n</i>	CR	PR	NR	总有效
实验组	41	18 (43.90)	16 (39.02)	7 (17.07)	34 (82.93)
对照组	41	13 (31.71)	12 (29.27)	16 (39.02)	25 (60.98)
χ^2					4.895
<i>P</i>					0.027

2.2 两组治疗前后预后相关因子水平比较 治疗前两组血清 bFGF、VEGFR、VEGF 水平相比,无显著性差异(*P*>0.05);治疗后实验组 VEGF、VEGFR、bFGF 水平均低于对照组(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组治疗前后预后相关因子水平比较($\bar{x} \pm s$)						
时间	组别	<i>n</i>	bFGF (ng/ml)	VEGF (pg/ml)	VEGFR (pg/ml)	
治疗前	实验组	41	2.45±0.54	358.65±45.21	2431.68±185.63	
	对照组	41	2.52±0.49	363.54±40.88	2398.45±149.67	
	<i>t</i>		0.615	0.514	0.892	
	<i>P</i>	41	0.541	0.609	0.375	
治疗后	实验组	41	2.03±0.32*	223.54±31.52*	1325.45±121.85*	
	对照组		2.27±0.41*	283.84±37.87*	1864.84±136.48*	
	<i>t</i>		2.955	7.836	18.877	
	<i>P</i>		0.004	0.000	0.000	

注:与同组治疗前比较,**P*<0.05。

2.3 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应发生率比较,无显著性差异(*P*>0.05)。见表 3。

表 3 两组不良反应发生情况比较[例(%)]					
组别	<i>n</i>	发热	肺部感染	脏器损伤	恶心呕吐
实验组	41	6 (14.63)	5 (12.20)	3 (7.32)	3 (7.32)
对照组	41	5 (12.20)	3 (7.32)	1 (2.44)	5 (12.20)
χ^2		0.105	0.139	0.263	0.139
<i>P</i>		0.746	0.710	0.608	0.710

3 讨论

近年来,随着对 AML 的深入研究发现,VEGF 在白血病细胞的生长、转移、浸润过程中发挥着重要作用^[14-17]。因此,本研究从抗血管生成角度出发,找寻一种科学有效的治疗方法。

阿克拉霉素、阿糖胞苷、粒细胞集落刺激因子组成的化疗方案中,首先粒细胞集落刺激因子可诱导机体内大量处于细胞周期静止期的白血病细胞进入 DNA 合成期,然后阿克拉霉素、阿糖胞苷开始发挥作用,通过抑制核酸合成,干扰白血病细胞增殖、分化,从而阻断细胞增殖周期。因此,联合用药可有效增强阿糖胞苷、阿克拉霉素对白血病细胞毒性,从而抑制其增殖、分化,对抗白血病具有积极作用。血管新生在白血病的病理过程中发挥重要作用,VEGF 是一种糖蛋白,可选择性对 KDR 受体、Flt-1 受体发挥作用,促使血管生成;VEGF 可对内皮细胞膜表面 VEGFR 产生作用,对内皮细胞生成生长因子促进的同时,还可对白血病细胞发生反作用^[18-20];血清 bFGF 可促使内皮细胞游走、平滑肌细胞增殖,其可在新生血管形成中起到关键作用^[21-23]。本研究中,治疗后与对照组相比,实验组 VEGF、bFGF、VEGFR 水平均较低(*P*<0.05),可见沙利度胺联合阿克拉霉

素、阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子治疗老年 AML 可有效降低血清 bFGF、VEGF、VEGFR 水平，抑制血管新生。沙利度胺为谷氨酸衍生物，属于一种新生血管抑制剂，具有抗细胞因子、免疫调节作用，还可抑制 T 细胞克隆性增殖，同时还可对 VEGF、血清 bFGF 的生成产生抑制效果，进而达到抗血管生成作用^[24]。本研究实验组治疗总有效率为 82.93%，高于对照组的 60.98% ($P<0.05$)，可见沙利度胺联合阿克拉霉素、阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子治疗老年 AML 效果显著。分析原因为沙利度胺通过降低血清 bFGF、VEGF、VEGFR 水平，抑制血管新生，进而提高治疗效果。此外，本研究还发现，两组不良反应发生率比较无显著性差异 ($P>0.05$)，可见沙利度胺联合阿克拉霉素、阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子治疗老年 AML 安全性较高。

综上所述，沙利度胺联合阿克拉霉素、阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子治疗老年 AML 效果显著，可通过改善机体内血管调控因子水平，促进病情好转，且安全可靠，值得推广。

参考文献

[1]孙令凤,陈晓霞,王娟.地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病疗效观察[J].海南医学,2017,28(18):3037-3039.
[2]张帅,冯茹,李江海,等.两种老年综合评估方法在老年急性髓系白血病中评价预后价值的比较[J].中华内科杂志,2021,60(10):880-885.
[3]田秋生,魏玉静,李丰萍,等.康艾注射液联合 DAC-CAG 化疗方案对老年急性髓系白血病患者心血管功能及免疫功能的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(18):3935-3938.
[4]彭鹏,邹文蓉,唐潇,等.阿扎胞苷联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的疗效、不良反应及血液学指标变化观察[J].临床和实验医学杂志,2021,20(14):1482-1485.
[5]陈君,林志洪,胡明明,等.巩固化疗联合微移植治疗老年急性髓系白血病的临床效果观察[J].中国医师进修杂志,2021,44(7):627-631.
[6]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.
[7]李伟,高彩凤,柴铁.老年急性髓系白血病患者血小板输注治疗短期预后及影响因素[J].中国老年学杂志,2021,41(21):4663-4666.
[8]冀晓红,高嵩萍,田培军.不同化疗方案联合地西他滨治疗老年急性

(上接第46页)

[5]汪春花.温经通腑汤治疗原发性痛经(寒凝血瘀型)疗效观察[J].实用中西医结合临床,2020,20(2):28-29.
[6]范大广,李慧芬.毫火针治疗寒湿凝滞型原发性痛经对性激素水平的影响[J].针灸临床杂志,2019,35(8):55-59.
[7]聂超凤,严金婵,廖旭日,等.少腹逐瘀汤合四逆汤对寒凝血瘀型原发性痛经患者 PGE₂、PGF_{2α}、β-EP 含量的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(14):1515-1517,1557.
[8]孙培军,董一,焦玉娟.温经汤联合自制温宫贴穴位贴敷治疗寒凝血瘀型原发性痛经临床疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2021,16

髓系白血病的疗效及安全性比较[J].癌症进展,2021,19(18):1910-1912.
[9]李萌,陈清振.地西他滨联合 CAG 化疗方案治疗老年急性髓系白血病的效果及安全性[J].中国民康医学,2019,31(3):41-42.
[10]何继祥,姜义荣,黄振华,等.地西他滨联合半量 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的疗效观察[J].热带医学杂志,2019,19(7):871-874.
[11]李小翠.沙利度胺联合 CAG 方案对老年人急性髓系白血病患者效果观察[J].中国卫生工程学,2017,16(4):514-515,517.
[12]刘学文.mir-638 通过对 VEGFA 的调控参与 AML 骨髓血管新生的研究[D].济南:山东大学,2017.
[13]中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017 年版)[J].中华血液学杂志,2017,38(3):177-182.
[14]王小勇.沙利度胺联合 IDA 化疗方案治疗急性髓细胞白血病的临床效果[J].系统医学,2019,4(24):44-46.
[15]李仙松,李丹.沙利度胺联合 CAG 方案对急性髓系白血病患者血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子水平及远期生存率的影响[J].检验医学与临床,2021,18(21):3144-3147.
[16]陈玥,王建成,张林.肝细胞生长因子及血管内皮生长因子血清水平检测在急性白血病患者临床诊断中的应用价值[J].临床和实验医学杂志,2018,17(8):832-834.
[17]颜敏超,曾惠.地西他滨联合半量 HAG 化疗方案对老年急性髓系白血病患者疗效、环氧化酶 2、碱性成纤维细胞生长因子及血管内皮生长因子的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(23):5858-5860.
[18]杨海青,邱发麒.沙利度胺对老年急性髓系白血病患者血清碱性成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子水平的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(24):5936-5938.
[19]胡依民,李尚珠.血清高迁移率族蛋白 1、前列腺素 E₂、血管内皮生长因子及白介素与急性淋巴细胞白血病的关系[J].实用临床医药杂志,2017,21(9):42-44.
[20]田淼,晁旭,何春玲,等.急性白血病患者血清 PDGF、HMGB1 及相关血管内皮生长因子表达水平研究[J].陕西医学杂志,2017,46(4):508-509,545.
[21]卢斌,李虎虎,吴旦斌,等.基于 bFGF 基因表达探讨缺氧条件下补阳还五汤促进体外血管三维模型的血管新生分子机制[J].辽宁中医杂志,2019,46(10):2195-2198.
[22]Lopez ES,Ortiz GA,Potilinski C,et al.Corneal neovascularization: a combined approach of bevacizumab and suramin showed increased antiangiogenic effect through downregulation of bFGF and P2X₂[J]. Curr Eye Res,2018,43(4):466-473.
[23]Wong CG,Taban M,Osann K,et al.Subchoroidal release of VEGF and bFGF produces choroidal neovascularization in rabbit [J].Curr Eye Res,2017,42(2):237-243.
[24]陈满强,段明豆.沙利度胺联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的效果及安全性[J].临床医学研究与实践,2018,3(18):33-34,51.

(收稿日期: 2021-12-14)

(4):696-699.

[9]吕昆.脐疗对原发性痛经患者血清雌二醇、孕酮含量的影响[J].菏泽医学专科学校学报,2018,30(2):58-59,90.
[10]王玉洁,时燕萍.温经化瘀汤联合桂枝茯苓胶囊治疗原发性痛经的镇痛效果及对性激素、前列腺素 F_{2α} 水平的影响[J].河北中医,2019,41(11):1670-1673,1679.
[11]马青,师伟,刘少玲,等.温经化瘀止痛法对寒凝血瘀证原发性痛经大鼠血清 E₂、P、PGE₂、PGF_{2α}、TXB₂ 及 6-Keto-PGF_{1α} 的影响 [J].中华中医药学刊,2017,35(5):1281-1284.

(收稿日期: 2021-12-27)