

# 雷公藤多苷片联合猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白治疗重型再生障碍性贫血的临床研究

赵双平<sup>1</sup>, 赵银利<sup>1</sup>, 王景昌<sup>2</sup>

1. 宝鸡市人民医院 血液肿瘤风湿科, 陕西 宝鸡 721004

2. 解放军第三医院 血液风湿科, 陕西 宝鸡 721004

**摘要:** **目的** 探讨雷公藤多苷片联合猪抗人淋巴细胞球蛋白治疗重型再生障碍性贫血的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月—2016 年 8 月于宝鸡市人民医院治疗的 76 例重型再生障碍性贫血患者, 根据不同的治疗方法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 38 例。对照组第 1~5 天静脉滴注猪抗人淋巴细胞球蛋白 30 mg/(kg·d)。治疗组在对照组治疗基础上口服雷公藤多苷片, 20 mg/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 1 年。观察两组患者的临床疗效, 比较两组的血常规指标、T 淋巴细胞亚群指标、不良反应发生率、复发和生存情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 71.1%、89.5%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组白细胞 (WBC)、血小板 (PLT)、血红蛋白 (Hb)、网织红细胞 (Ret)、中性粒细胞 (ANC) 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组血常规指标水平显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  水平均显著升高,  $CD8^+$  水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 T 细胞亚群指标变化显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗期间, 治疗组各不良反应发生的例数均显著低于对照组, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组 1 年复发率显著低于对照组, 1 年生存率显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 雷公藤多苷片联合猪抗人淋巴细胞球蛋白治疗重型再生障碍性贫血疗效显著, 可改善患者的免疫功能, 有效提高患者生存率, 降低复发率, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 雷公藤多苷片; 猪抗人淋巴细胞球蛋白; 重型再生障碍性贫血; 免疫功能; 复发率

**中图分类号:** R973

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1674-5515(2019)04-1075-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.041

## Clinical study on Tripterygium Glycosides Tablets combined with porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin in treatment of severe aplastic anemia

ZHAO Shuang-ping<sup>1</sup>, ZHAO Yin-li<sup>1</sup>, WANG Jing-chang<sup>2</sup>

1. Department of Hematology Oncology Rheumatology, Baoji People's Hospital, Baoji 721004, China

2. Department of Hematology Rheumatology, the Third People's Liberation Army Hospital, Baoji 721004, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical effect of Tripterygium Glycosides Tablets combined with Porcine Anti-Human Lymphocyte Immunoglobulin in treatment of severe aplastic anemia. **Methods** Retrospective analysis of 76 patients with severe aplastic anemia in Baoji People's Hospital from January 2014 to August 2016 were divided into control and treatment groups according to different treatment methods, and each group had 38 cases. Patients in the control group were iv administered with Porcine Anti-Human Lymphocyte Immunoglobulin at the first to fifth day, 30 mg/(kg·d). Patients in the treatment group were po administered with Tripterygium Glycosides Tablets on the basis of the control group, 20 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated continuously for 1 year. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and blood routine indexes, T lymphocyte subsets indexes, the incidence of adverse reactions, recurrence and survival in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 71.1% and 89.5%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, levels of WBC, PLT, Hb, Ret, and ANC in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of blood routine indexes in the treatment

收稿日期: 2019-01-11

作者简介: 赵双平 (1980—), 男, 陕西咸阳人, 主治医师, 本科, 主要研究方向为血液肿瘤。E-mail: 3292581564@qq.com

group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment,  $CD4^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  in two groups were significantly increased, but  $CD8^+$  in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the T lymphocyte subsets indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). During the treatment, the numbers of adverse reactions in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and the incidence of adverse reactions were statistically significant between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the 1-year recurrence rate in the treatment group was significantly lower than that in the control group, and the 1-year survival rate was significantly higher than that in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Tripterygium Glycosides Tablets combined with Porcine Anti-Human Lymphocyte Immunoglobulin has a significant effect in treatment of severe aplastic anemia, can improve the immune function of patients, effectively improve the survival rate of patients, and reduce the recurrence rate, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Tripterygium Glycosides Tablets; Porcine Anti-Human Lymphocyte Immunoglobulin; severe aplastic anemia; immune function; recurrence rate

重型再生障碍性贫血是一种严重的获得性骨髓造血功能衰竭综合征,其发病机制与T淋巴细胞异常活化、造血细胞凋亡、骨髓损伤等有关<sup>[1]</sup>。重型再生障碍性贫血分为急性、慢性两种。重型再生障碍性贫血的最佳疗法是配型成功后的造血干细胞移植,其次是免疫抑制疗法。雷公藤多苷是临床常用的免疫抑制剂,对再生障碍性贫血患者疗效明显,可明显抑制  $CD34^+$  细胞的增殖<sup>[2]</sup>。猪抗人淋巴细胞球蛋白是一种选择性作用于T淋巴细胞的免疫抑制剂,可通过多种途径起免疫调节作用。研究表明,猪抗人淋巴细胞球蛋白对重型再生障碍性贫血的疗效显著,1、2年总有效率分别为86.2%、91.7%,且不良反应少<sup>[3]</sup>。本研究选取宝鸡市人民医院收治的76例重型再生障碍性贫血患者作为研究对象,探讨雷公藤多苷片联合猪抗人淋巴细胞球蛋白的治疗重型再生障碍性贫血的临床疗效。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2014年1月—2016年8月于宝鸡市人民医院治疗的76例重型再生障碍性贫血患者,均经过询问病史、体格检查、细胞遗传学检查、Ham试验等确诊。男性59例,女性17例;年龄10~45岁,平均年龄( $27.37 \pm 3.50$ )岁;病程1~8年,平均病程( $4.07 \pm 1.08$ )年;急性61例,慢性15例。

纳入标准:(1)均符合《再生障碍性贫血诊断治疗专家共识》中相关标准<sup>[4]</sup>;(2)经过医院伦理委员会批准;患者或家属均签订知情同意书。

排除标准:合并严重心肝肾等疾病;骨髓纤维化;骨髓增生异常综合征;阵发性睡眠性血红蛋白尿;范可尼贫血;合并严重感染;恶性肿瘤;妊娠、

哺乳期妇女;对研究药物过敏者。

### 1.2 分组和治疗方法

根据不同的治疗方法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各38例。其中对照组男性29例,女性9例;年龄11~44岁,平均年龄( $27.61 \pm 3.49$ )岁;病程1~7年,平均病程( $4.03 \pm 1.05$ )年;急性31例,慢性7例。治疗组男性30例,女性8例;年龄10~45岁,平均年龄( $27.13 \pm 3.62$ )岁;病程1~8年,平均病程( $4.12 \pm 1.12$ )年;急性30例,慢性8例。两组患者的一般资料比较无统计学差异,具有可比性。

两组患者在免疫治疗期间入住无菌层流病房,给予相应的基础治疗。对照组患者第1~5天静脉滴注猪抗人淋巴细胞球蛋白(武汉生物制品研究所生产,规格250 mg/支,产品批号20130708、20150713)30 mg/(kg·d)。治疗组在对照组治疗的基础上口服雷公藤多苷片(湖南千金协力药业有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号20130504、20140604、20150602)20 mg/次,3次/d。两组患者均连续治疗1年。

### 1.3 疗效评价标准

根据《血液病诊断及疗效标准》中的疗效标准进行评价<sup>[5]</sup>。基本治愈:贫血和出血症状消失,血红蛋白(Hb)男性恢复至120 g/L、女性恢复至110 g/L,白细胞(WBC)恢复至 $4 \times 10^9/L$ ,血小板(PLT)恢复至 $100 \times 10^9/L$ ,随访1年以上未复发。缓解:贫血和出血症状消失,Hb男性恢复至120 g/L、女性恢复至100 g/L,WBC恢复至 $3.5 \times 10^9/L$ ,PLT有一定程度增加,随访3个月后病情稳定或持续进步。明显进步:贫血和出血症状改善明显,不输血,

Hb 较治疗前提高 30 g/L 以上,能持续 3 个月。无效:临床症状、血象无明显进步。

总有效率=(基本治愈+缓解+明显进步)/总例数

#### 1.4 观察指标

**1.4.1 血常规指标** 两组患者在治疗前后抽取清晨空腹静脉血 4 mL,以 3 000 r/min 离心 15 min,分离获得血清,分为两份,置于-80 ℃保存待检。使用美国贝克曼库尔特 UniCel DxH800 全自动血细胞分析仪检测血常规指标,包括 WBC、PLT、Hb、网织红细胞(Ret)、中性粒细胞(ANC)水平。

**1.4.2 T 细胞亚群指标** 使用美国 BD FACSCalibur 流式细胞仪检测 T 细胞亚群指标 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平。

#### 1.5 不良反应发生情况

治疗过程中,密切观察两组发热、心悸、关节疼痛、变态反应、肝肾功能、血清病等不良反应的发生情况。

#### 1.6 复发和生存情况

治疗 1 年后,记录两组患者复发率和生存率。

#### 1.7 统计学分析

数据采用 SPSS 19.0 软件分析,血常规指标、T 细胞亚群指标为计量资料,用 *t* 检验分析;临床疗效、不良反应发生率等计数资料,用  $\chi^2$  检验分析。

### 2 结果

#### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组基本治愈 12 例,缓解 9 例,明

显进步 6 例,无效 11 例,总有效率为 71.1%;治疗组基本治愈 17 例,缓解 10 例,明显进步 7 例,无效 4 例,总有效率为 89.5%,两组总有效率比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

#### 2.2 两组血常规指标比较

治疗前,两组血常规指标比较差异无统计学意义。治疗后,两组的 WBC、PLT、Hb、Ret、ANC 水平均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,治疗组血常规指标水平显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

#### 2.3 两组 T 细胞亚群指标比较

治疗前,两组 T 细胞亚群指标比较差异无统计学意义。治疗后,两组 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平均显著升高,CD8<sup>+</sup>水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,治疗组 T 细胞亚群指标变化显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

#### 2.4 两组不良反应发生情况比较

治疗后,治疗组各不良反应发生的例数均显著低于对照组,两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

#### 2.5 两组复发和生存情况比较

治疗后,治疗组 1 年复发率显著低于对照组,1 年生存率显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	缓解/例	明显进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	12	9	6	11	71.1
治疗	38	17	10	7	4	89.5*

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

表 2 两组血常规指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=38$ )

Table 2 Comparison on blood routine indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=38$ )

组别	观察时间	WBC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	PLT/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	Hb/(g $L^{-1}$ )	Ret/%	ANC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )
对照	治疗前	2.43 $\pm$ 0.58	12.25 $\pm$ 2.36	43.91 $\pm$ 6.08	0.40 $\pm$ 0.12	0.48 $\pm$ 0.11
	治疗后	3.62 $\pm$ 0.53*	37.04 $\pm$ 7.25*	74.38 $\pm$ 9.15*	1.46 $\pm$ 0.31*	1.55 $\pm$ 0.42*
治疗	治疗前	2.39 $\pm$ 0.61	12.01 $\pm$ 2.47	43.27 $\pm$ 6.26	0.37 $\pm$ 0.11	0.46 $\pm$ 0.12
	治疗后	5.12 $\pm$ 0.71* <sup>▲</sup>	49.25 $\pm$ 7.94* <sup>▲</sup>	91.35 $\pm$ 10.74* <sup>▲</sup>	2.05 $\pm$ 0.38* <sup>▲</sup>	1.97 $\pm$ 0.53* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P<0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组 T 淋巴细胞亚群指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )Table 3 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )

组别	观察时间	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照	治疗前	27.93 ± 4.02	31.07 ± 3.28	0.92 ± 0.27
	治疗后	30.26 ± 3.95*	28.56 ± 3.37*	1.14 ± 0.29*
治疗	治疗前	27.41 ± 3.72	31.02 ± 3.59	0.90 ± 0.24
	治疗后	33.05 ± 4.06* <sup>▲</sup>	27.08 ± 3.14* <sup>▲</sup>	1.32 ± 0.35* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组不良反应发生情况比较

Table 4 Comparison on the occurrence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	发热/例	心悸/例	关节疼痛/例	变态反应/例	肝肾损害/例	血清病/例
对照	38	20	5	7	8	3	11
治疗	38	7*	1*	2*	2*	1*	4*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

表 5 两组复发及生存情况比较

Table 5 Comparison on recurrence and survival between two groups

组别	n/例	1 年复发情况		1 年生存情况	
		n/例	复发率/%	n/例	生存率/%
对照	38	9	23.7	34	89.5
治疗	38	2	5.3*	37	97.4*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

### 3 讨论

再生障碍性贫血是由免疫调节异常引起的骨髓造血功能衰竭,其发病机制主要是 T 淋巴细胞异常活化,同时负性造血调控因子表达升高,体液免疫异常等,这些均会抑制造血干细胞功能并促进其凋亡、免疫损伤<sup>[6]</sup>。再生障碍性贫血主要临床特征是骨髓造血功能衰竭、全血细胞减少,临床表现为不同程度的感染、贫血、出血<sup>[7]</sup>。重型再生障碍性贫血患者由于骨髓造血功能严重受损、粒细胞减少,很容易并发严重感染,早期死亡率高。因此,除骨髓移植外,强化免疫抑制治疗是最有效的治疗手段。

对于重型再生障碍性贫血患者最佳治疗方法是具有人类白细胞抗原相合的同胞供体进行同种异体骨髓移植,而对于缺少同胞供体者则主要采用抗人胸腺/淋巴细胞球蛋白治疗。猪抗人淋巴细胞球蛋白是一种免疫抑制剂,可特异性作用于 T 细胞,其本质是抗人 T 淋巴细胞的特异性抗体,通过用人胸腺细胞免疫猪获得<sup>[8]</sup>。其主要作用机制是:可直接刺激造血干/祖细胞生长,改善骨髓造血功能;通过补

体依赖的细胞溶解作用,促进 T 细胞凋亡,起到清除 T 细胞的目的<sup>[9]</sup>。雷公藤多苷是雷公藤中的活性部位,是临床上常用的免疫抑制剂,常用于治疗类风湿关节炎、肾小球肾炎、自身免疫性疾病等<sup>[10]</sup>。雷公藤多苷具有抗炎、抑制细胞免疫和体液免疫等作用,其通过抑制 T 淋巴细胞的活化和增殖,诱导其发生凋亡,进而抑制机体的免疫异常。有研究表明<sup>[11]</sup>,大剂量雷公藤多苷可明显降低急性再生障碍性贫血模型大鼠死亡率,可使 PLT、T 淋巴细胞亚群、骨髓细胞比值明显改善,其可通过调节细胞免疫功能发挥作用。本研究结果表明,治疗组总有效率为 89.5%,显著高于对照组的 71.1% ( $P < 0.05$ )。治疗组 1 年复发率显著低于对照组,1 年生存率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。说明猪抗人淋巴细胞球蛋白联合雷公藤多苷对重型再生障碍性贫血的疗效显著,两药分别通过不同的作用机制产生较强的免疫抑制效果,增强疗效,促进骨髓造血功能的快速恢复,明显降低复发率,提高患者生存率。另外,治疗组治疗后,各不良反应发生例数均显著低于对

照组 ( $P<0.05$ ), 提示两药联合还可明显降低猪抗人淋巴细胞球蛋白产生的不良反应, 安全可靠。

血常规指标 (WBC、PLT、Hb、Ret、ANC) 是诊断重型再生障碍性贫血的重要方法之一, 一般通过检测血常规疑似重型再生障碍性贫血后, 还需做骨髓穿刺、检查骨髓像等<sup>[12]</sup>。同时血常规指标还可用于评估患者病情进展、治疗效果及预后。本研究结果表明, 治疗组 WBC、PLT、Hb、Ret、ANC 水平均显著高于对照组 ( $P<0.05$ )。说明两药联合可显著促进患者骨髓造血功能恢复, 增加外周血血细胞计数, 改善患者血象。

目前认为 T 淋巴细胞功能亢进是再生障碍性贫血的重要发病机制。有多项研究表明, 重型再生障碍性贫血患者存在 T 淋巴细胞亚群失衡现象, 如  $CD4^+/CD8^+$  降低、Th1 细胞因子水平上调等<sup>[13]</sup>。因此, 临床上常用 T 淋巴细胞亚群用来评估重型再生障碍性贫血患者的细胞免疫功能状态、疗效和预后情况。本研究结果表明, 治疗组  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  均显著高于对照组,  $CD8^+$  显著低于对照组 ( $P<0.05$ )。说明两药联合通过免疫调节促进  $CD4^+/CD8^+$  和 T 细胞的恢复, 显著改善患者免疫功能, 进而减弱自身免疫性应答, 促进造血细胞的生成, 改善贫血症状。

综上所述, 雷公藤多苷片联合猪抗人淋巴细胞球蛋白治疗重型再生障碍性贫血疗效显著, 可改善患者的免疫功能, 有效提高患者生存率, 降低复发率, 具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

[1] 邵宗鸿, 袁 焯. 再生障碍性贫血免疫发病机制及免

疫治疗 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(4): 252-255.

[2] 李玉峰, 王春玲, 丁帮和, 等. 雷公藤多甙治疗急性再生障碍性贫血的疗效及其对  $CD34^+$  细胞增殖能力的影响 [J]. 临床血液学杂志, 2004, 17(4): 230-231.

[3] 杨 云, 张王刚, 曹星梅, 等. 猪抗人淋巴细胞球蛋白治疗重型再生障碍性贫血的临床研究 [J]. 临床内科杂志, 2015, 32(4): 249-251.

[4] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(11): 790-792.

[5] 张之南, 沈 悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007: 19-23.

[6] 邵宗鸿, 袁 焯. 再生障碍性贫血免疫发病机制及免疫治疗 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(4): 252-255.

[7] 赵 琳, 肖 燕, 金润铭. 再生障碍性贫血发病机制研究进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(7): 545-548.

[8] 王方方, 孙爱红, 管 俊. 猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白联合环孢菌素 A 治疗重型再障的临床疗效 [J]. 成都医学院学报, 2014, 9(4): 467-470.

[9] 杨 楠, 马肖容, 张 卉, 等. 猪抗人淋巴细胞球蛋白与兔抗人胸腺细胞球蛋白治疗重型再生障碍性贫血的疗效比较 [J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(3): 303-308.

[10] 黄 真, 毛庆秋. 雷公藤多甙的临床应用、不良反应及预防 [J]. 药品评价, 2005, 2(2): 125-128.

[11] 杨 源. 雷公藤多甙对急性再生障碍性贫血模型大鼠 T 细胞亚群影响的实验研究 [D]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2006.

[12] 陈 纯. 再生障碍性贫血的临床诊断治疗进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2007, 22(15): 1123-1126.

[13] 张 强, 李 庆, 徐静玮. 再生障碍性贫血患者 T 细胞亚群检测的临床意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2007, 15(5): 1046-1049.