

复方皂矾丸联合环孢素 A 和沙利度胺治疗低危骨髓增生异常综合征的临床研究

余燕¹, 王伟²

1. 东台市人民医院, 江苏 东台 224200

2. 常州市第一人民医院, 江苏 常州 213003

摘要: **目的** 探讨复方皂矾丸联合环孢素 A 和沙利度胺治疗低危骨髓增生异常综合征的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 5 月—2016 年 5 月东台市人民医院收治的低危骨髓增生异常综合征患者 130 例, 按照治疗方法的差别分成对照组 (65 例) 和治疗组 (65 例)。对照组口服环孢素软胶囊, 初始剂量为 5 mg/(kg·d), 维持剂量为 10 mg/(kg·d); 同时口服沙利度胺胶囊, 初始剂量为 50 mg/d, 1 周后为 100 mg/d 并服用 1 周, 若无不良反应递增至 200 mg/d 并维持。治疗组在对照组的基础上口服复方皂矾丸, 9 丸/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。观察两组患者的临床疗效, 检测并比较两组患者治疗前后的白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、血管内皮生长因子 (VEGF)、血红蛋白 (Hb) 和血小板 (PLT) 以及 CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺ 和 CD4⁺CD25⁺ 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 61.54% 和 81.54%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 TNF- α 、IFN- γ 和 VEGF 水平均明显降低, IL-10 水平升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 治疗后治疗组上述指标改善更显著, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 Hb、PLT 水平均明显升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且治疗组比对照组升高更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 CD3⁺CD4⁺ 和 CD3⁺CD8⁺ 水平均明显降低, CD4⁺CD25⁺ 水平明显升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且治疗后治疗组上述指标比对照组的改善更显著, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 复方皂矾丸联合环孢素 A 和沙利度胺治疗低危骨髓增生异常综合征的效果显著, 可有效改善机体免疫功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方皂矾丸; 环孢素软胶囊; 沙利度胺胶囊; 骨髓增生异常综合征; 肿瘤坏死因子- α ; 血管内皮生长因子

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)12 - 2004 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.031

Clinical study on Compound Zaofan Pills combined with cyclosporine A and thalidomide in treatment of low-risk myelodysplastic syndromes

YU Yan¹, WANG Wei²

1. Dongtai People's Hospital, Dongtai 224200, China

2. The First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of Compound Zaofan Pills combined with cyclosporine A and thalidomide in treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. **Methods** Patients (130 cases) with low-risk myelodysplastic syndromes in Dongtai People's Hospital from May 2014 to May 2016 were divided into the control (65 cases) and treatment (65 cases) groups based on different treatment. The patients in the control group were *po* administered with Cyclosporin Soft Capsules, the initial dosage was 5 mg/(kg·d), and the maintenance dosage was 10 mg/(kg·d). And they were *po* administered with Thalidomide Capsules, the initial dosage was 50 mg/d, which was increased to 100 mg/d after one week, then maintained for 1 week, if there was no adverse reactions, the dosage was increased to 200 mg/d and maintained. The patients in the treatment group were *po* administered with Compound Zaofan Pills on the basis of the control group, 9 pills/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy of the two groups was observed, and TNF- α , IFN- γ , VEGF, Hb, PLT, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, and CD4⁺CD25⁺ levels in two groups were detected and compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment

收稿日期: 2016-10-08

作者简介: 余燕 (1983—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为血液病方面。Tel: 13485234883 E-mail: Yuyan2590@sina.com

group were 61.54% and 81.54%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, TNF- α , IFN- γ , and VEGF levels in two groups were significantly decreased, but IL-10 was increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). Compared with the control group, these indicators in treatment group were more significantly improved than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Hb and PLT levels in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And Hb and PLT levels in the treatment group were more significantly increased than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CD3⁺CD4 and CD3⁺CD8⁺ levels in two groups were significantly decreased, but CD4⁺CD25⁺ levels were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Zaofan Pills combined with cyclosporine A and thalidomide has a significant effect in treatment of low-risk myelodysplastic syndromes, can effectively improve the immune function, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Zaofan Pills; Ciclosporin Soft Capsules; Thalidomide Capsules; low-risk myelodysplastic syndromes; TNF- α ; VEGF

骨髓增生异常综合征为血液科常见的一种多发疾病,起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,以髓系细胞分化及发育异常为特点,临床上以无效造血、难治性血细胞减少、造血功能衰竭为主要表现,并具有向急性髓系白血病转化的高风险^[1]。骨髓增生异常综合征血液学特征为外周血一系或三系血细胞减少,有一系或三系病态造血。目前对其治疗的主要措施有诱导分化剂、集落刺激因子、刺激造血药物、化疗及糖皮质激素等^[2]。环孢素 A 具有抑制 T 淋巴细胞造血抑制因子的生成和抑制细胞毒性 T 淋巴细胞扩增及一些造血抑制因子合成的作用,可明显改善患者临床症状和血象的恢复,并能够促使病态造血和异常染色体的消失^[3]。沙利度胺能够调节血管新生相关因子的表达,可抑制血管生成,通过对基质细胞数量和功能的调控,来促进贫血症状的改善和促进 T 细胞免疫功能的调节^[4]。复方皂矾丸具有益气养阴、温肾健髓和生血止血等功效^[5]。本研究采用复方皂矾丸联合环孢素 A 和沙利度胺治疗低危骨髓增生异常综合征,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2014 年 5 月—2016 年 5 月在东台市人民医院接受治疗的 130 例低危骨髓增生异常综合征患者为研究对象,所有患者均符合低危骨髓增生异常综合征诊断标准^[6]。其中男 67 例,女 63 例;年龄 34~75 岁,平均年龄(59.82±3.43)岁;难治性血细胞减少伴单系增生异常 69 例,难治性贫血伴铁粒幼细胞增多 18 例,难治性血细胞减少伴多系增生异常 43 例。

排除标准:近期应用过本研究药物或对本研究

有影响的药物者;其他血液疾病者;伴有恶性肿瘤者;对本研究药物过敏者;伴有精神障碍及不配合治疗者;未签署知情协议者。

1.2 药物

环孢素软胶囊由华北制药股份有限公司生产,规格 25 mg/粒,产品批号 140406;沙利度胺胶囊由苏州长征-欣凯制药有限公司生产,规格 25 mg/片,产品批号 140409;复方皂矾丸由陕西郝其军制药股份有限公司生产,规格 0.2 g/丸,产品批号 140412。

1.3 分组及治疗方法

按照治疗方法的差别分成对照组(65例)和治疗组(65例)。其中对照组男 33 例,女 32 例;年龄 34~75 岁,平均年龄(59.77±3.38)岁;难治性血细胞减少伴单系增生异常 34 例,难治性贫血伴铁粒幼细胞增多 10 例,难治性血细胞减少伴多系增生异常 21 例。治疗组男 34 例,女 31 例;年龄 35~74 岁,平均年龄(59.74±3.34)岁;难治性血细胞减少伴单系增生异常 35 例,难治性贫血伴铁粒幼细胞增多 8 例,难治性血细胞减少伴多系增生异常 22 例。两组患者一般临床资料间差别比较没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予保肝、抗感染及输血等常规治疗。对照组口服环孢素软胶囊,初始剂量为 5 mg/(kg·d),维持剂量为 10 mg/(kg·d);同时口服沙利度胺胶囊,初始剂量为 50 mg/d,1 周后为 100 mg/d 并服用 1 周,若无不良反应递增至 200 mg/d 并维持。治疗组在对照组的基础上口服复方皂矾丸,9 丸/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。

1.4 疗效评价^[7]

完全缓解:治疗后患者骨髓原始细胞 <0.05 ,

各系细胞比例正常、没有形态学或发育异常，血常规恢复正常；部分缓解：治疗后患者骨髓原始细胞较前降低超过 1/2，但没有低于 0.05；血液学改善：治疗后两个月内患者病情没有进展；无效：患者没有达到上述标准。

总有效率 = (CR+PR+HI) / 总例数

1.5 观察指标

采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ) 及血管内皮生长因子 (VEGF) 水平；采用全自动血液分析仪测定两组患者治疗前后血清血红蛋白 (Hb)、血小板 (PLT) 水平；采用流式细胞仪检测两组患者治疗前后血清 CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD4⁺CD25⁺水平。

1.6 不良反应

比较两组患者治疗过程中可能出现肝肾损害、腹泻、便秘、头晕、皮疹及麻木等药物不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行处理分析，两组患者治疗前后血清学指标的比较采用 *t* 检验，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，总有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组完全缓解 7 例，部分缓解 16 例，血液学改善 17 例，总有效率为 61.54%；治疗组完全缓解 15 例，部分缓解 22 例，血液学改善 16 例，总有效率为 81.54%，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 两组患者血清学指标比较

治疗后，两组患者血清 TNF- α 、IFN- γ 及 VEGF 水平均明显降低，而 IL-10 水平则升高，同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较，治疗后治疗组上述指标改善更显著，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 完全缓解/例 | 部分缓解/例 | 血液学改善/例 | NR/例 | 总有效率/% |
|----|-----|--------|--------|---------|------|--------|
| 对照 | 65 | 7 | 16 | 17 | 25 | 61.54 |
| 治疗 | 65 | 15 | 22 | 16 | 12 | 81.54* |

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 65$)

Table 2 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 65$)

| 组别 | 观察时间 | IL-10/(pg·mL ⁻¹) | TNF- α /(ng·L ⁻¹) | IFN- γ /(pg·mL ⁻¹) | VEGF/(ng·L ⁻¹) |
|----|------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 8.55 ± 2.67 | 1 343.15 ± 346.41 | 12.51 ± 2.56 | 252.36 ± 35.47 |
| | 治疗后 | 9.82 ± 2.63* | 1 023.48 ± 128.37* | 7.47 ± 1.23* | 178.53 ± 28.65* |
| 治疗 | 治疗前 | 8.53 ± 2.64 | 1 342.12 ± 346.38 | 12.47 ± 2.54 | 252.16 ± 35.43 |
| | 治疗后 | 14.24 ± 3.27* [▲] | 952.73 ± 126.24* [▲] | 4.35 ± 1.14* [▲] | 147.83 ± 28.12* [▲] |

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组患者 Hb、PLT 水平比较

治疗后，两组患者 Hb、PLT 水平均明显升高，同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且治疗组比对照组升高更明显，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组患者细胞免疫表型变化比较

治疗后，两组患者 CD3⁺CD4⁺和 CD3⁺CD8⁺水平均明显降低，CD4⁺CD25⁺水平明显升高，同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且与对照组相比，治疗组上述指标改善更显著，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 3 两组患者 Hb、PLT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 65$)

Table 3 Comparison on Hb and PLT levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 65$)

| 组别 | 观察时间 | Hb/(g·L ⁻¹) | PLT/(10 ⁹ ·L ⁻¹) |
|----|------|-----------------------------|---|
| 对照 | 治疗前 | 54.35 ± 9.36 | 45.64 ± 8.85 |
| | 治疗后 | 63.12 ± 12.13* | 62.35 ± 9.26* |
| 治疗 | 治疗前 | 54.38 ± 9.34 | 45.67 ± 8.83 |
| | 治疗后 | 89.82 ± 12.54* [▲] | 85.48 ± 9.45* [▲] |

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组患者细胞免疫表型变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 4 Comparison on the changes of cell immune phenotype between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

| 组别 | 观察时间 | CD3 ⁺ CD4 ⁺ /% | CD3 ⁺ CD8 ⁺ /% | CD4 ⁺ CD25 ⁺ /% |
|----|------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 27.68 ± 6.72 | 14.87 ± 7.63 | 1.48 ± 0.29 |
| | 治疗后 | 16.75 ± 4.52* | 9.45 ± 3.32* | 3.47 ± 0.35* |
| 治疗 | 治疗前 | 27.76 ± 6.75 | 14.85 ± 7.66 | 1.45 ± 0.26 |
| | 治疗后 | 12.65 ± 4.46* [▲] | 6.87 ± 3.25* [▲] | 6.15 ± 0.39* [▲] |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应发生情况比较

两组患者在治疗过程中均没有发生药物相关不良反应。

3 讨论

骨髓增生异常综合征是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,特点是髓系细胞分化及发育异常,表现为无效造血、难治性血细胞减少、造血功能衰竭,高风险向急性髓系白血病转化。就患者群体而言,骨髓增生异常综合征患者自然病程和预后的差异性很大,治疗宜个体化。目前对其治疗的主要措施有诱导分化剂、集落刺激因子、刺激造血药物、化疗及糖皮质激素等,但疗效均不是十分满意。因此,寻找积极有效的治疗措施是极为重要的。

环孢素A由11个氨基酸组成的环状多肽组成,属于强效免疫抑制剂,具有抑制T淋巴细胞造血,抑制因子的生成和抑制细胞毒性T淋巴细胞扩增及一些造血抑制因子的合成作用,可明显改善患者临床症状和血象的恢复^[3]。沙利度胺有免疫抑制、免疫调节作用,通过稳定溶酶体膜,抑制中性粒细胞趋化性,对血管新生相关因子的表达有着调节作用,通过对基质细胞数量和功能的调控,促进贫血症状的改善和促进T细胞免疫功能的调节^[4,8]。复方皂矾丸是由皂矾、肉桂、核桃仁、西洋参及海马等制备的中药制剂,具有益气养阴、温肾健髓和生血止血等功效,并具有改善骨髓微循环、促进基质细胞生成、增加骨髓造血功能及促进粒巨噬系祖细胞集落和红系祖细胞集落生成等作用^[5]。本研究采用复方皂矾丸联合环孢素A和沙利度胺治疗低危骨髓增生异常综合征,取得了满意的效果。

骨髓增生异常综合征的发生与发展有许多细胞因子参与其中。IL-10为多功能的负性调节因子,具有很强的免疫抑制及免疫调控作用^[9]。TNF- α 可

促进炎性细胞聚集和活化,可促进髓样白血病细胞向巨噬细胞分化,是重要的炎症因子,并参与某些自身免疫病的病理损伤^[10]。IFN- γ 是由单核细胞、淋巴细胞产生的,能够影响细胞生长、分化和调节免疫功能一种细胞因子^[11]。VEGF是特异性作用于血管内皮细胞的一种多功能细胞因子,参与了骨髓增生异常综合征病理发展的过程^[12]。Hb具有高度氧亲和能力,其含量增多可导致红细胞膜变僵硬,降低其形变能力,在循环中加快红细胞的破坏,进而刺激骨髓造血^[13]。PLT可有效反映血小板生成与破坏的平衡情况,对评估骨髓增生异常综合征预后有着重要意义^[14]。

本研究中,治疗后,对照组与治疗组的总有效率分别为64.49%和81.34%,两组差异比较具有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前相比,治疗后两组患者血清TNF- α 、IFN- γ 及VEGF水平均明显降低,而IL-10水平明显升高,且治疗组上述指标改善更显著。与治疗前相比,治疗后两组患者Hb、PLT水平明显升高,但治疗组升高更显著。说明复方皂矾丸联合环孢素A和沙利度胺可有效改善机体免疫功能。与治疗前相比,治疗后两组患者CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺水平均明显降低,而CD4⁺CD25⁺水平明显升高,且治疗组上述指标改善更显著。说明复方皂矾丸联合环孢素A和沙利度胺治疗低危骨髓增生异常综合征疗效确切。

综上所述,复方皂矾丸联合环孢素A和沙利度胺治疗低危骨髓增生异常综合征的效果显著,可有效改善机体免疫功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 赵风华,徐酉华.骨髓增生异常综合征发病机制的研究进展[J].儿科药学杂志,2009,15(2):50-53.
- [2] 吴凌云,李 晓,浦 权.骨髓增生异常综合征的免疫治疗进展[J].新医学,2006,37(4):258-260.

- [3] 贾志凌, 王 鑫, 巩伟丽, 等. 环孢菌素 A 体外对骨髓增生异常综合征患者造血祖细胞的作用 [J]. 中华血液学杂志, 2001, 22(2): 105-106.
- [4] 刘 菲, 张连生, 李莉娟. 沙利度胺抗肿瘤作用机制治疗儿童骨髓增生异常综合征的临床疗效 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(2): 171-172.
- [5] 姜 莉, 孙正令, 武 倩, 等. 复方皂矾丸在血液病中的应用 [J]. 中国民康医学, 2012, 24(6): 750-752.
- [6] 孙耘玉, 陈宝安, 丁家华, 等. 骨髓增生异常综合征 2011 NCCN 诊疗指南解读 [J]. 临床血液学杂志, 2012, 25(3): 148-152.
- [7] 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, 2009: 33-36.
- [8] 刘秀书, 杜 倩, 尹世强. 沙利度胺治疗葡聚糖硫酸钠诱导小鼠炎症性肠病及其机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(4): 370-374.
- [9] 刘瑞玉, 张舜玲, 许先吟, 等. 骨髓增生异常综合征患者血清 IL-10、IL-12 和 sFas 水平及其临床意义 [J]. 热带医学杂志, 2007, 7(5): 454-456.
- [10] 高 冲, 高雪芝, 丁家华, 等. 骨髓增生异常综合征骨髓细胞凋亡和 TNF- α 关系的研究 [J]. 临床血液学杂志, 2003, 16(3): 116-118.
- [11] 徐瑞容, 黄红铭, 丁润生, 等. IFN- γ 在骨髓增生异常综合征发病中作用 [J]. 中国实验诊断学, 2003, 7(5): 379-381.
- [12] 赵梅青, 赵洪国, 杜以萍. MDS 病人血清血管内皮生长因子水平检测 [J]. 青岛大学医学院学报, 2008, 44(1): 72-74.
- [13] 马 艳, 陈 双, 哈力达·亚森. MDS 与良性血液疾病所致血红蛋白 F 增高的比较研究 [J]. 新疆医学, 2007, 37(1): 80-81.
- [14] 李 佳, 张 曼. 病态造血特征对骨髓增生异常综合征分型诊断价值的探讨 [J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(3): 657-658.