

生血宝合剂联合利妥昔单抗治疗自身免疫性溶血性贫血的临床研究

梁效功¹, 唐洁²

1. 绵阳市中心医院 血液科, 四川 绵阳 621000

2. 绵阳市中心医院 检验科, 四川 绵阳 621000

摘要: **目的** 研究生血宝合剂联合利妥昔单抗注射液治疗自身免疫性溶血性贫血的临床疗效。**方法** 选取2017年12月—2018年12月绵阳市中心医院收治的80例自身免疫性溶血性贫血患者为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各40例。对照组患者静脉注射利妥昔单抗注射液, 100 mg次加入到5%葡萄糖溶液中, 稀释到1 mg/mL, 1次/周; 治疗组在对照组基础上口服生血宝合剂, 15 mL/次, 3次/d。两组患者持续治疗30 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的生化指标水平、免疫功能指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为77.50%、92.50%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者红细胞计数(RBC)和血红蛋白(HGB)水平均显著升高, 网织红细胞百分率(Ret)水平显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组患者生化指标水平明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组免疫功能指标水平显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 生血宝合剂联合利妥昔单抗注射液治疗自身免疫性溶血性贫血具有较好的治疗效果, 可改善免疫功能, 调节RBC、HGB、Ret水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 生血宝合剂; 利妥昔单抗注射液; 自身免疫性溶血性贫血; 生化指标; 免疫功能

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)11-3417-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.048

Clinical study on Shengxuebao Mixture combined with rituximab in treatment of autoimmune hemolytic anemia

LIANG Xiao-gong¹, TANG Jie²

1. Department of Hematology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China

2. Department of Clinical Laboratory, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China

Abstract: **Objective** To study the efficacy of Shengxuebao Mixture combined with Rituximab Injection in treatment of autoimmune hemolytic anemia. **Methods** Patients (80 cases) with autoimmune hemolytic anemia in Mianyang Central Hospital from December 2017 to December 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in the control group were iv administered with Rituximab Injection, 100 mg added into 5% glucose solution, and diluted to 1 mg/mL, once weekly. Patients in the treatment group were po administered with Shengxuebao Mixture on the basis of the control group, 15 mL/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 30 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and biochemical index levels and immune function indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.50% and 92.50%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of RBC and HGB in two groups were significantly increased, but the levels of Ret in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the biochemical index levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and NK in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the immune function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shengxuebao Mixture combined with Rituximab Injection has clinical curative effect in treatment of autoimmune hemolytic anemia, can improve immune function, regulate

收稿日期: 2019-07-18

作者简介: 梁效功, 男, 主任医师, 博士, 擅长白血病、贫血等血液病专科疾病的诊治。

the levels of RBC, HGB and Ret, which has a certain clinical application value.

Key words: Shengxuebao Mixture; Rituximab Injection; autoimmune hemolytic anemia; biochemical index; immune function

自身免疫性溶血性贫血是临床上一种常见的血液内科疾病,主要是由于体内B淋巴细胞的免疫调节功能发生紊乱从而产生自身补体和(或)抗体,结合在红细胞膜上加速红细胞的破坏,从而引起溶血性贫血^[1-2]。目前临床上常给予糖皮质激素进行治疗,具有较好的疗效,但是复发率较高。利妥昔单抗是一种常用的抗CD20单克隆抗体,能够特异性地结合于B淋巴细胞表面的CD20抗原,从而将清除体内的B淋巴细胞发挥治疗作用^[3-4]。生血宝合剂是由黄芪、何首乌等组成,具有益气生血、滋补肝肾的功效,能够延长红细胞寿命、改善造血微环境等作用^[5]。本研究选取绵阳市中心医院收治的80例自身免疫性溶血性贫血患者为研究对象,探讨生血宝合剂联合利妥昔单抗注射液的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取2017年12月—2018年12月绵阳市中心医院收治的80例自身免疫性溶血性贫血患者为研究对象,其中男性49例,女性31例,年龄为29~64岁,平均年龄为(40.36±5.76)岁。

纳入标准:患者符合自身免疫性溶血性贫血的相关诊断标准^[6],患者年龄>18岁;患者近3个月没有接受过药物治疗者。

排除标准:患有肝肾功能不全等疾病;对本研究所用药物过敏者;哺乳期或妊娠期妇女。

1.2 药物

利妥昔单抗注射液由上海罗氏制药有限公司生产,规格100 mg/10 mL,产品批号161209、170514;生血宝合剂由清华德人西安幸福制药有限公司生产,规格100 mL/瓶,产品批号170219、180114。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组男25例,女15例;年龄为30~64岁,平均年龄为(40.42±5.81)岁。治疗组男24例,女16例;年龄29~64岁,平均年龄(40.30±5.71)岁。两组一般资料无显著差异,具有临床可比性。

两组给予丙种球蛋白、输血等常规治疗。对照组患者静脉注射利妥昔单抗注射液,100 mg/次加入到5%葡萄糖溶液中,稀释到1 mg/mL,1次/周;

治疗组在对照组基础上口服生血宝合剂,15 mL/次,3次/d。两组患者持续治疗30 d。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

缓解:网织红细胞百分率、血红蛋白量、红细胞均处于正常范围,临床症状消失。血清胆红素水平处于正常范围,间接或直接抗人球蛋白试验结果为阴性;部分缓解:血红蛋白量>80 g/L,症状基本消失,网织红细胞数<5%,血清总胆红素测定结果≤34 μmol/L (2 mg/dL),抗人球蛋白试验结果为阴性,或结果仍为阳性,但是较之前效价显著降低;无效:经过治疗后,仍有不同程度的溶血或贫血症状,实验室检查结果没有达到部分缓解标准。

总有效率=(缓解+部分缓解)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 生化指标 使用生化检测仪测定两组患者治疗前后红细胞计数(RBC)、血红蛋白(HGB)、网织红细胞百分率(Ret)。

1.5.2 免疫功能指标 使用流式细胞仪测定两组患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤细胞(NK细胞)水平。

1.6 不良反应观察

观察两组恶心、呕吐、发热、感染等不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行数据处理。计数资料比较选用 χ^2 检验,计量资料比较选用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组缓解12例,部分缓解19例,总有效率为77.50%;治疗组缓解15例,部分缓解22例,总有效率为92.50%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组生化指标水平比较

治疗后,两组患者RBC、HGB水平均显著升高,Ret水平显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组患者生化指标水平明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组免疫功能指标比较

治疗后,治疗组患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、

NK 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组免疫功能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 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	缓解/例	部分缓解/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	12	19	9	77.50
治疗	40	15	22	3	92.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生化指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)Table 2 Comparison on biochemical index levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	RBC/($\times 10^{12} L^{-1}$)		HGB/(g L^{-1})		Ret/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	1.31 $\pm$ 0.24	2.74 $\pm$ 0.36*	76.49 $\pm$ 8.81	96.43 $\pm$ 10.49*	15.89 $\pm$ 1.95	8.69 $\pm$ 1.32*
治疗	1.34 $\pm$ 0.26	3.26 $\pm$ 0.55* [▲]	76.54 $\pm$ 8.75	108.84 $\pm$ 11.68* [▲]	15.95 $\pm$ 1.92	7.28 $\pm$ 1.19* [▲]

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 3 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)Table 3 Comparison on immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53.26 $\pm$ 5.79	53.42 $\pm$ 6.20	35.43 $\pm$ 3.95	35.74 $\pm$ 4.19
治疗	53.49 $\pm$ 5.85	57.43 $\pm$ 6.79* [▲]	35.51 $\pm$ 3.98	38.74 $\pm$ 5.64* [▲]

组别	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ /%		NK 细胞	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	1.21 $\pm$ 0.14	1.25 $\pm$ 0.16	2.59 $\pm$ 0.29	2.89 $\pm$ 0.33
治疗	1.22 $\pm$ 0.16	1.51 $\pm$ 0.21* [▲]	2.62 $\pm$ 0.32	3.41 $\pm$ 0.52* [▲]

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

2.4 两组不良反应比较

治疗后, 对照组发生恶心呕吐 1 例, 发热、寒战 1 例, 不良反应发生率为 5.00%; 治疗组发生恶心呕吐 1 例, 细菌感染 1 例, 皮肤瘙痒 1 例, 不良反应发生率为 7.50%。两组不良反应发生率差异无统计学意义。

3 讨论

每年自身免疫性溶血性贫血的发病率较低, 在临床上比较罕见, 由于患者免疫功能发生紊乱从而自身产生了抗成熟红细胞补体和(或)抗体, 能够结合红细胞表面的抗原, 使红细胞破坏加速, 导致血红蛋白水平呈下降的趋势, 严重威胁患者生命健

康^[7]。除脾切除术之外, 在临床上用于治疗复发难治性自身免疫性溶血性贫血时常加用细胞毒药物, 从而提高临床疗效, 常用药物包括长春新碱、硫唑嘌呤、环磷酰胺等。超过 30% 左右的患者出现复发, 其具体发病机制尚不明确, 但 B 细胞和 T 细胞在自身免疫性溶血性贫血发病过程中发挥重要作用, B 淋巴细胞能够提呈抗原、产生细胞因子、抗体等, 使自身反应性 T 细胞的活化加速, 从而导致自身免疫性溶血性贫血的发生^[8-9]。

利妥昔单抗能够特异性地结合于 B 淋巴细胞表面的 CD20 抗原, 清除体内 90% 左右的 B 淋巴细胞而发挥作用, 并且还能够重建全称辅助性 T 细胞

(Th) 1/Th2 平衡上调调节性 T 细胞 (Treg)、减少干扰素 (IFN)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平^[10-11]。生血宝合剂是由黄芪、何首乌等组成, 具有益气生血、滋补肝肾的功效, 能够保护骨髓造血功能、延长红细胞寿命、改善造血微环境等作用^[12]。本研究中, 治疗后, 对照组总有效率为 77.50%, 治疗组总有效率为 92.50%, 治疗组临床疗效较高 ($P < 0.05$), 提示联用生血宝合剂具有保护骨髓造血功能、延长红细胞寿命、改善造血微环境等作用。

RBC、HGB、Ret 水平与自身免疫性溶血性贫血的发生、发展密切相关, 能够用于监测自身免疫性溶血性贫血的严重程度^[13]。本研究中两组患者治疗后 RBC 和 HGB 水平均显著升高, 而 Ret 水平显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组生化指标水平降低较多 ($P < 0.05$), 提示联用生血宝合剂能够改善患者造血功能, 改善 RBC、HGB 和 Ret 水平。

自身免疫性溶血性贫血患者外周血存在细胞免疫功能失调, T 细胞亚群极化状态发生改变, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 水平与自身免疫性溶血性贫血的发生、发展密切相关^[14]。本研究中, 治疗后治疗组患者免疫功能指标水平较高 ($P < 0.05$)。

综上所述, 生血宝合剂联合利妥昔单抗注射液治疗自身免疫性溶血性贫血具有较好的治疗效果, 可改善免疫功能, 调节 RBC、HGB、Ret 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 张玉生. 自身免疫性溶血性贫血的临床诊断与治疗 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23(7): 719-721.
- [2] 金 皎. 自身免疫性溶血性贫血研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2010, 25(15): 1127-1131.

- [3] 孙 利, 郭晓璐, 吴海兵. 利妥昔单抗联合输血治疗自身免疫性溶血性贫血的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(11): 984-986.
- [4] 张小坤, 孙 杰. 小剂量利妥昔单抗治疗老年自身免疫性溶血性贫血的临床研究 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(3): 236-238.
- [5] 杨一欣, 姚舒馨, 卿 忠, 等. 生血宝合剂对全膝置换术后贫血改善情况的临床研究 [J]. 陕西中医, 2018, 39(11): 1559-1561.
- [6] 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2012: 112-114.
- [7] 赵伟莹, 徐酉华. 105 例儿童自身免疫性溶血性贫血的病因分析 [J]. 重庆医学, 2015, 44(7): 931-933.
- [8] 解 飞, 周 霖, 蔡 斌, 等. 儿童自身免疫性溶血性贫血 29 例临床特点和治疗分析 [J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(12): 930-932.
- [9] 王 欣, 乔丽津. 自身免疫性溶血性贫血发病机制研究进展 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2014, 19(2): 107-109.
- [10] 高清妍, 刘晨曦, 李 园, 等. 小剂量利妥昔单抗治疗 12 例难治/复发原发性自身免疫性溶血性贫血患者疗效分析 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(12): 1075-1077.
- [11] 林 阳, 万岁桂, 赵 弘, 等. 小剂量利妥昔单抗治疗难治性自身免疫性溶血性贫血 1 例 [J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19(2): 125-126.
- [12] 彭舟丽. 生血宝合剂联合生血宁片治疗妊娠期缺铁性贫血的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(5): 856-859.
- [13] 李 薇, 张 燕, 陈 倩, 等. 红细胞和网织红细胞相关新参数在贫血和骨髓移植中的应用 [J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(5): 1105-1109.
- [14] 陈彦明, 伍昌林, 戴凤燕. 自身免疫性溶血性贫血患者外周血 T 细胞亚群的检测 [J]. 临床输血与检验, 2005, 7(4): 244-247.