

• 临床评价 •

粒细胞集落因子治疗急性再生障碍性贫血临床价值

何学鹏, 杨 凯, 陈 鹏, 刘 兵, 张 媛, 王 芳, 郭 智, 刘晓东, 楼金星, 陈惠仁
北京军区总医院 血液科, 北京 100700

摘要: 目的 探讨粒细胞集落因子(G-CSF)治疗急性再生障碍性贫血的临床效果。方法 采用回顾性的研究方法对北京军区总医院2008—2014年收治的62例急性再生障碍性贫血的患者的治疗情况进行研究,根据治疗方法分为G-CSF组(37例)和对照组(25例),对照组采用雄激素结合常规疗法,G-CSF组在对照组基础上加用G-CSF治疗,比较两组患者治疗前与治疗不同时间的外周血指标、T细胞亚群指标及临床疗效差异。结果 治疗前两组患者的Hb、PLT检测值差异不显著,治疗第30天G-CSF组的Hb(74.5 ± 15.3) g/L、PLT(27.4 ± 8.8) $\times 10^9$ /L值显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患者的WBC水平差异不显著,治疗第7、14、30天G-CSF组患者的WBC水平显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患者的CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺值比较差异不显著,治疗第30天G-CSF组患者的CD⁸⁺细胞显著低于对照组($P < 0.05$),CD⁴⁺/CD⁸⁺值显著高于对照组($P < 0.05$)。G-CSF组患者的发热时间(7.5 ± 3.6) d、感染持续时间(13.4 ± 5.6) d显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗6个月后,G-CSF组的总有效率78.38%显著高于对照组的52.00%($P < 0.05$),治疗过程中G-CSF组有2例患者死亡(5.41%),低于对照组的4例(16%),但差异不具有统计学意义。结论 常规治疗基础上加用粒细胞集落因子治疗急性再生障碍性贫血对于改善患者的血常规指标、缓解临床症状、提高治疗效果具有显著意义。

关键词: 粒细胞集落因子; 急性再生障碍性贫血; 临床效果

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2015)06-0656-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.06.015

Clinical value of granulocyte colony-stimulating factor in treatment of acute aplastic anemia

HE Xue-peng, YANG Kai, CHEN Peng, LIU Bing, ZHANG Yuan, WANG Fang, GUO Zhi, LIU Xiao-dong, LOU Jin-xing, CHEN Hui-ren

Department of Hematology, General Hospital of Beijing Military Region, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in the treatment of acute aplastic anemia. **Methods** A retrospective study of 62 cases of acute aplastic anemia treatment of patients in General Hospital of Beijing Military Region from 2008 to 2014 as performed. The patients were divided into G-CSF treatment group (37 cases) and control group (25 cases), the patients in control group received conventional therapy of androgen binding, and the patients in G-CSF group were added with the use of G-CSF treatment. The peripheral targets at different time after treatment, T cell subsets targets, and clinical efficacy between the two groups were compared. **Results** The Hb and PLT values in two groups before treatment were detected without significant difference ($P > 0.05$), and after G-CSF treatment group Hb 74.5 ± 15.3 (g/L), PLT 27.4 ± 8.8 (10^9 /L) was significantly higher than in the control group ($P < 0.05$). WBC level between the two groups before treatment, the patient was not significant ($P > 0.05$), after treatment, the level of the first WBC 7, 14, 30 d G-CSF group were significantly higher than the control ($P < 0.05$). Treatment groups were pre-CD³⁺, CD⁴⁺, CD⁸⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺ value difference was not significant ($P > 0.05$), after treatment, G-CSF group of patients with CD⁸⁺ cells were 0.30 ± 0.04 was significantly lower than the control group ($P < 0.05$), CD⁴⁺/CD⁸⁺ value of 0.83 ± 0.04 was significantly higher ($P < 0.05$). G-CSF group of patients with fever 7.5 ± 3.6 (d), infection duration 13.4 ± 5.6 (d) was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, the total G-CSF group 78.38% significantly higher than the 52.00% ($P < 0.05$) the efficiency of the treatment process, G-CSF group 2 patients died (5.41%) than the control 4 cases (16%)

收稿日期: 2015-06-04

作者简介: 何学鹏(1964—),男,博士,主任医师,主要从事白血病、淋巴瘤和贫血诊疗以及造血干细胞移植的研究。Tel: 13521849104

group but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Conventional therapy based on the use of granulocyte colony-factor treatment of acute aplastic anemia patients to improve blood indicators, relieve symptoms, improve treatment has significant meaning.

Key words: Granulocyte colony factor; acute aplastic anemia; benzene clinical effect

再生障碍性贫血(Acute Aplastic Anemia, AAA)简称再障,是临床严重的血液疾病之一,也是少见的异质性疾病,是由多种因素引发造血功能衰竭,以红骨髓总容量减少、全血细胞减少为主要表现的综合征。AAA发病时间短,进展快、感染重是导致其死亡的主要因素^[1]。由于急性AAA患者严重缺乏WBC,粒细胞缺失,极易引发感染性疾病与多器官出血,早期控制感染显得尤为重要^[2]。但单独使用雄激素结合常规疗法可以短期内缓解临床症状,但对外周血指标、T细胞亚群指标的改善效果不理想。本文在常规治疗基础上联合粒细胞集落因子(G-CSF)治疗北京军区总医院收治的62例急性再生障碍性贫血的患者,且获得良好治疗效果。

1 材料与方法

1.1 一般材料

以北京军区总医院2008—2014年收治62例急性再生障碍性贫血的患者作为研究对象。G-CSF组37例,其中男21例、女16例,年龄23~52岁,平均年龄(38.4 ± 9.5)岁,合并感染16例。对照组25例,其中男16例、女9例,年龄25~48岁,平均年龄(35.9 ± 8.7)岁,合并感染10例。两组患者的一般资料差异不显著($P>0.05$)。

纳入标准:所有患者的诊断均符合张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》中关于急性再生障碍性贫血的诊断标准;入院时经过血常规、临床症状、骨髓分析检查确诊。

排除标准:入住本院前接受过其他相关药物治疗;对本研究治疗药物具有严重的过敏性;合并严重的肝肾功能障碍的患者;合并其他原因所致造血系统疾病的患者;合并血液肿瘤疾病的患者;临床诊治资料不完整的患者。

本研究获得患者的知情同意,通过本院医学伦理委员会的批准。

1.2 治疗方法

对照组患者服用司坦唑醇片(康力龙,规格为2 mg,批号为20080214,广州白云山制药股份有限公司广州白云山制药总厂)2 mg/次,3次/d。口服叶酸(商品名斯利安,规格为0.4 mg*31 s,批号为

20080079,北京斯利安药业有限公司)4 mg/次,3次/d。G-CSF组患者在对照组基础上,sc G-CSF(商品名惠尔血,规格为0.3 mL:75 μ g,批号为20080062,中国协和发酵麒麟制药有限公司)75 μ g/次,2次/d,两组患者共接受6个月的治疗。

1.3 指标检测方法

采集研究对象的空腹静脉血5 mL,血液凝固后在4 000 r/min的离心机中离心10 min,分离血清于-20℃低温保存。选用德国ADV60型全自动血细胞计数仪给予患者血常规检测,检测内容包括外周血血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)、白细胞(WBC)。采用FacsCalibur型流式细胞仪测定外周血CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺水平,同时计算CD⁴⁺/CD⁸⁺。

1.4 观察指标和疗效评价

观察并记录两组患者治疗前与治疗第30天的外周血血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)值;检测并记录两组患者治疗前、治疗第7、14、30天的白细胞(WBC)变化趋势差异;比较两组患者治疗前与治疗第30天外周血T细胞亚群值变化情况;比较两组患者的发热时间、感染持续时间差异;比较两组患者治疗6个月后的临床疗效差异。

临床疗效判定标准^[3]:参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》拟定疗效评价标准。基本治愈:患者的贫血、出血症状消失,Hb上升(男>120 g/L,女>100 g/L),WBC> 4.0×10^9 /L,PLT> 1.0×10^9 /L,随访1年以上无复发。缓解:患者的贫血、出血症状消失,Hb上升(男>120 g/L,女>100 g/L),WBC> 3.0×10^9 /L但< 4.0×10^9 /L,PLT也有一定程度增长,随访3个月病情稳定或继续进步。明显进步:患者贫血、出血症状好转,不需要输血,Hb较治疗前1个月内常见值增长>30 g/L,并能维持3个月以上。无效:症状、血象未达明显进步。判定以上疗效时,均应3个月内不予输血治疗。

总有效率=(基本治愈+缓解+明显进步)/总例数

1.5 统计学分析

统计分析在SPSS17.0中进行。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间计量资料比较采用两独立样本的 t 检验、治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料采

用百分率表示, 比较采用四格表卡方检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的 Hb、PLT 检测值差异

治疗前两组患者的 Hb、PLT 检测值差异不显著, 治疗后 G-CSF 组的 Hb (74.5 ± 15.3) g/L、PLT (27.4 ± 8.8) $\times 10^9/L$ 值显著高于对照组 ($P < 0.05$), 且两组治疗第 30 天较治疗前的 Hb、PLT 均显著的好转 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后的 Hb、PLT 检测值变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The change of Hb and PLT detected before and after treatment in the two groups ($\bar{x} \pm s$)					
组别	n	Hb/ (g·L ⁻¹)		PLT/ (10 ⁹ ·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗第 30 天	治疗前	治疗第 30 天
对照	25	48.3±15.2	66.4±19.5 [#]	14.6±2.5	22.9±7.1 [*]
G-CSF	37	46.7±17.4	74.5±15.3 [#]	14.2±4.6	27.4±8.8 [*]

与同组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$; 与对照组治疗后同期比较: [#] $P < 0.05$; 下表同
^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group
 after treatment in same time; same as below

2.2 两组患者治疗前后的 WBC 变化情况

治疗前两组患者的 WBC 水平差异不显著, 治疗后第 7、14、30 天 G-CSF 组患者的 WBC 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 且两组治疗后较治疗前的 Hb、PLT 均显著的好转 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后的 WBC 检测值变化 ($\bar{x} \pm s$)
 Table 2 The change of WBC detected by two groups of patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC/(10 ⁹ ·L ⁻¹)			
		治疗前	治疗第 7 天	治疗第 14 天	治疗第 30 天
对照	25	0.68±0.29	1.14±0.48 [*]	1.42±0.47 [*]	1.64±0.65 [*]
G-CSF	37	0.63±0.38	1.68±0.57 [#]	1.79±0.62 [#]	2.01±0.54 [#]

2.3 两组患者治疗前后的 T 淋巴细胞亚群值变化情况

治疗前两组患者的 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺ 值比较差异不显著, 治疗第 30 天 G-CSF 组患者的 CD⁸⁺ 细胞显著低于对照组 ($P < 0.05$), CD⁴⁺/CD⁸⁺ 值显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后的 T 淋巴细胞亚群值变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The changes of T lymphocyte subsets in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CD ³⁺	CD ⁴⁺	CD ⁸⁺	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺
对照	25	治疗前	0.63±0.06	0.23±0.06	0.43±0.05	0.52±0.07
		治疗第 30 天	0.65±0.04	0.24±0.05	0.37±0.06 [*]	0.71±0.08 [*]
G-CSF	37	治疗前	0.64±0.04	0.22±0.06	0.44±0.05	0.50±0.06
		治疗第 30 天	0.65±0.05	0.25±0.05	0.30±0.04 [#]	0.83±0.04 [#]

2.4 两组患者的发热、感染情况比较

G-CSF 组患者的发热时间、感染持续时间均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组患者的临床疗效差异

治疗 6 个月后, G-CSF 组的总有效率为 78.38%, 显著的高于对照组的 52.00% ($P < 0.05$), 治疗过程中 G-CSF 组有 2 例患者死亡 (5.41%), 低于对照组的 4 例 (16%), 但差异不具有统计学意义。见表 5。

表 4 两组患者的发热、感染情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Fever and infection of the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	发热时间/d	感染持续时间/d
对照	25	12.7±4.2	19.8±6.1
G-CSF	37	7.5±3.6 [#]	13.4±5.6 [#]

与对照组比较: [#] $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs control group

表 5 两组患者的治疗转归情况

Table 5 The outcome of the treatment of the two groups of patients

组别	n	基本治愈/例	缓解/例	明显进步/例	无效/例	死亡/例	总有效率/%
对照	25	3	3	7	12	4	52.00
G-CSF	37	9	8	12	8	2	78.38 [#]

与对照组比较: [#] $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

AAA 是由多种因素导致的骨髓造血功能衰竭且外周血全血细胞减少的疾病。按照患者的临床性质与程度,且综合外周血象变化,将其分为急性与慢性两种类型^[4]。其发病机制可能为,感染病毒进入组织促进骨髓释放大量的粒细胞,刺激造血干细胞增殖,促使残留粒祖系细胞增殖与分化,导致大量单克隆淋巴细胞局部浸润、多种细胞因子分泌失调、造血微环境变化^[5]。与慢性 AAA 疾病相比,急性 AAA 患者部分骨髓增生活跃,中晚幼红细胞增生,淋巴细胞比例不高,且治疗后骨髓极易出现逆转^[6]。由于患者骨髓象存在特异性与不典型,给临床治疗带来了较大困难。临床上使用雄激素结合常规疗法可以短期内缓解患者发热症状,但对外周血指标、T 细胞亚群指标改善效果不理想,远期临床疗效有限。寻找一种安全、合理、有效的治疗方案已成为临床研究重点^[7]。本研究选择了 G-CSF 为研究对象,对其临床疗效及血常规影响进行分析。

G-CSF 是由内毒素、TNF- α 和 IFN- γ 可活化单核细胞和巨噬细胞产生的一种糖蛋白,含有 174 个氨基酸,其相对分子质量约为 20 000^[8]。G-CSF 作用在中性粒细胞系造血细胞的增殖、分化与活化,降低造血负调控因子,阻止造血细胞的过度凋亡,促进成熟细胞向外周血释放,提高巨噬细胞与噬酸性细胞功能^[9]。本文研究结果显示, G-CSF 组患者接受治疗后的 Hb、PLT 值、WBC 水平高于对照组 ($P<0.05$)。这可能与 G-CSF 对血液系统具有广泛作用有关,刺激粒系造血祖细胞向粒细胞与巨噬细胞增殖分化,促进巨核细胞增殖。本研究发现,治疗后 G-CSF 组患者的 CD⁸⁺ 细胞低于对照组, CD⁴⁺/CD⁸⁺ 值高于对照组,且患者的发热时间、感染持续时间均低于对照组 ($P<0.05$)。这说明了, G-CSF 可以提高中性粒细胞水平,减少感染发生率,有效调节机体免疫功能,改善骨髓造血微环境,促进 G-CSF 内源性细胞因子分泌。本研究跟踪调查 G-CSF 组 6 个月的总有效率高于对照组,但死亡率无差异性。这表明粒细胞集落因子治疗急性再生障碍性贫血的临床疗效显著优于雄激素结合常规疗法,可以有效减少潜在的感染并发症,抑制中性粒细胞减少,这一结果与相关文献报道的数据相一

致^[10]。因此,临床上对于急性再生障碍性贫血患者的治疗,建议实施 G-CSF,有助于提高患者外周血的 WBC 水平,缩短发热天数,缩短感染的治疗时间,改善机体免疫力,提高患者的生活质量。

综上所述,在雄激素结合常规疗法基础上联合粒细胞集落因子治疗急性再生障碍性贫血,具有显著的临床疗效,可以有效改善患者的血常规指标,缩短发热时间,降低机体炎症,提高免疫力,缓解临床症状,提高治愈率。

参考文献

- [1] 刘 扬,贺 今,刘 军. 免疫抑制剂治疗苯中毒再生障碍性贫血对细胞免疫功能的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 29(12): 944-945.
- [2] 徐丽昕,刘周阳,吴亚妹,等. 单倍体造血干细胞联合脐带间充质干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血-II 型的临床观察 [J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(03): 774-778.
- [3] 陆亚岚,高清平. 造血生长因子治疗成人再生障碍性贫血伴严重感染的疗效观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 01(18): 1529-1531.
- [4] 焦 玥,焦智民,王丽华,等. 外用重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子治疗肿瘤内科常见并发症效果观察 [J]. 肿瘤研究与临床, 2014, 26(5): 349-350.
- [5] 马佳佳,吴 爽. 再生障碍性贫血免疫抑制治疗研究进展 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2014, 1(3): 151-153.
- [6] 刘晓明,邹 尧,王书春,等. 强化免疫抑制治疗联合不同方案重组粒细胞集落刺激因子治疗儿童重型再生障碍性贫血的临床研究 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(2):84-89.
- [7] 古晓东,李飞栋,王 玉. 巨噬细胞集落刺激因子和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子对小鼠乳腺癌 4T1 细胞迁移及血管内皮生长因子 A 表达的影响 [J]. 肿瘤研究与临床, 2014, 26(8): 510-513.
- [8] 宋佳音,邝丽萍,王 洋,等. 端粒及端粒酶与再生障碍性贫血免疫抑制治疗疗效的关系 [J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9): 771-776.
- [9] 尹雅薇. 苯中毒致再生障碍性贫血的细胞免疫功能研究 [J]. 求医问药(下半月刊), 2013, 01(6): 110-111.
- [10] 苏淑芳. 72 例儿童急性再生障碍性贫血临床分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2012.