

盐酸川芎嗪注射液联合环孢素A治疗再生障碍性贫血的临床研究及其对血清炎症因子的影响

李超¹, 王玉¹, 汪钰², 田月³

1. 北京航天总医院 血液科, 北京 100076

2. 唐山市中心血站 质控科, 河北 唐山 063000

3. 北京天坛医院 血液科, 北京 100076

摘要: 目的 探讨盐酸川芎嗪注射液联合环孢素A治疗再生障碍性贫血的临床疗效及其对血清炎症因子的影响。方法 选取2012年10月—2019年12月北京航天总医院收治的95例再生障碍性贫血患者作为研究对象,按照随机数字表法将患者分为对照组(47例)和观察组(48例)。对照组口服环孢素软胶囊,剂量3~5 mg/(kg·d),每日分3次口服。观察组在对照组基础上静脉滴注盐酸川芎嗪注射液,80 mg/次,1次/d,连续治疗2周后休息2周。两组均连续治疗12周。比较两组的临床总有效率,检测两组患者治疗前后红细胞计数、血小板计数、血红蛋白(Hb)、白细胞介素(IL)-17、IL-2、 γ -干扰素(IFN)的水平。运用世界卫生组织生存质量测定量表(WHOQOL-100)测定两组患者的生活质量。记录两组出现药物不良反应的情况。结果 治疗后,观察组总有效率为95.83%,对照组为82.98%,观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后的红细胞计数、血小板计数、Hb水平显著升高($P<0.05$);观察组治疗后的红细胞计数、血小板计数、Hb水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后的IL-17、IL-2、IFN- γ 水平显著降低($P<0.05$),观察组降低的更明显($P<0.05$)。两组治疗后的WHOQOL-100评分显著低于治疗前($P<0.05$);观察组的WHOQOL-100评分比对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应的发生率无明显差异。结论 盐酸川芎嗪注射液联合环孢素A可提高再生障碍性贫血的疗效,降低患者血清炎症因子的水平,改善患者的生活质量,且安全性良好,具有良好的临床运用价值。

关键词: 盐酸川芎嗪注射液; 环孢素A; 再生障碍性贫血; 炎症因子; 生活质量; 安全性

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)06-1301-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.026

Clinical study of Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with cyclosporine A in treatment of aplastic anemia and its effect on serum inflammatory factors

LI Chao¹, WANG Yu¹, WANG Yu², TIAN Yue³

1. Department of Hematology, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076

2. Department of Quality Control, Tangshan Blood Center, Tangshan 063000

3. Department of Hematology, Beijing Tiantan Hospital, Beijing 100076

Abstract: Objective To investigate the clinical study of Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with cyclosporine A in treatment of aplastic anemia, and its effect on serum inflammatory factors. **Methods** A total of 95 patients with aplastic anemia admitted to Beijing Aerospace General Hospital from October 2012 to December 2019 were selected as the research objects, and the patients were divided into control group (47 cases) and observation group (48 cases) according to random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Cyclosporin Soft Capsules at a dose of 3 — 5 mg/(kg·d), three times daily. Patients in the observation group were *iv* administered with Ligustrazine Hydrochloride Injection on the basis of control group, 80 mg/time, once daily, for continuous treatment for 2 weeks and then rest for 2 weeks. Both groups were treated continuously for 12

收稿日期: 2021-03-08

基金项目: 北京市医院管理局“青苗”计划项目(QML20180503)

第一作者: 李超(1982—),女,硕士,主治医师,研究方向为血液肿瘤学。E-mail: lichaolunwen@163.com

weeks. The total clinical effective rate of two groups were compared, and the levels of erythrocyte count, platelet count, interleukin (IL) -17, IL-2 and interferon (IFN) - γ were detected before and after treatment in two groups. The quality of life of the patients in two groups was measured by the World Health Organization Quality of Life Scale (WHOQOL-100). Adverse drug reactions in both groups were recorded. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 95.83%, and that of the control group was 82.98%, the observation group was significantly higher than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the erythrocyte count, platelet count, and Hb levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the erythrocyte count, platelet count, and Hb levels in the observation group were significantly higher than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-17, IL-2, and IFN- γ in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the decrease was more obvious in the observation group ($P < 0.05$). The WHOQOL-100 scores of two groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The WHOQOL-100 score of the observation group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups. **Conclusion** Ligustrazine Hydrochloride Injection combined with cyclosporin A can improve the curative effect of aplastic anemia, reduce the level of serum inflammatory factors and improve the quality of life of patients, with good safety and good clinical application value.

Key words: Ligustrazine Hydrochloride Injection; cyclosporine A; aplastic anemia; inflammatory factors; quality of life; safety

再生障碍性贫血是由多种病因引起的骨髓造血功能障碍性临床症状,主要病理特征为外周血全血细胞减少、骨髓造血细胞增生降低,常见于青壮年人,男性略高于女性^[1]。环孢素A是由11种氨基酸组成的环状多肽物质,能选择性改善T淋巴细胞的活性,还能抑制白细胞介素(IL)-2、干扰素(IFN)- γ 、T细胞生长因子(TCGF)等炎症因子的分泌,常用于再生障碍性贫血的治疗^[2]。川芎嗪注射液是常用的理血药物,能活血祛瘀,能有效改善再生障碍性贫血的临床症状^[3]。本研究对48例再生障碍性贫血患者在环孢素A治疗的基础上联合川芎嗪注射液治疗,分析其临床运用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年10月—2019年12月北京航天总医院收治的95例再生障碍性贫血患者作为研究对象,其中男性55例,女性40例;年龄23~61岁,平均 (37.18 ± 6.75) 岁,病程1~14个月,平均 (8.25 ± 2.16) 个月;贫血分型分为I型56例、II型39例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)满足《再生障碍性贫血诊断治疗专家共识》中相关诊断标准拟定^[4];(2)近14 d未进行相关药物治疗;(3)依从性好,能参与本研究随访;(4)患者统一签订知情同意书。

排除标准:(1)伴有多种急慢性感染性疾病;(2)不可控的出血症状、其他活动性出血症状;(3)妊娠、备孕、哺乳的妇女;(4)心、肝、肺、肾等主要器官功能不全;(5)伴有自身免疫系统、内分泌系统等病变;(6)对本研究选用的药物有过敏

史;(7)参与其他临床研究者。

1.3 治疗方法

对照组口服环孢素软胶囊(杭州中美华东制药有限公司,规格:25 mg/粒,国药准字H10960122,生产批号:20120911、20130821、20140105、20160312、20170821),剂量3~5 mg/(kg·d),每日分3次口服。连续治疗12周。观察组在对照组基础上静脉滴注盐酸川芎嗪注射液(天津金耀药业有限公司,规格:40 mg,批准文号:国药准字H12020888,生产批号:20120923、20131104、20140921、20161109、20180109),80 mg/次,1次/d,连续治疗2周后休息2周,连续治疗12周。

1.4 疗效标准

参考《临床疾病诊断依据治愈好转标准》中疗效标准拟定^[5]。基本痊愈:贫血症状基本消失,血红蛋白、白细胞、血小板等指标恢复至正常范围,1年内无复发;缓解:贫血症状消失,血红蛋白、血小板、白细胞有一定程度的增长,3个月内病情稳定;明显进步:贫血症状显著减轻,血红蛋白有所增加,并保持3个月以上;无效:充分治疗后,贫血症状、血象未达到明显进步标准。

总有效率=(基本痊愈+缓解+明显进步)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血清学指标 治疗前后,采集患者空腹时的肘正中外周静脉血3~7 mL,在血细胞计数仪(赛默飞 Countess II FL型)上检测血清中红细胞计数、血小板计数的水平;在全自动生化分析仪(博科BK-400型)上检测血红蛋白(Hb)的水平;在全自动酶标仪(博科 BIOBASE-EL10C型)上,运用酶联免疫吸附试验测定血清中IL-17、IL-2、IFN- γ 的水平。

1.5.2 生活质量 运用世界卫生组织生存质量测定量表(WHOQOL-100)测定两组患者治疗前后的生活质量变化^[6],包括独立性、心理、生理、社会关系、环境等几个项目,总分0~100分,分值越大则生活质量越差。

1.5.3 不良反应 记录治疗期间,两组出现药物不良反应的情况,包括胃肠道不适、震颤、多毛、厌食等。

1.6 统计学处理

本研究的数据运用SPSS 23.0处理,以 χ^2 检验进行组间的计数资料比较,检测指标、评分等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对组间的计量资料以独立 t 检验对比,对组间的计量资料以配对 t 检验对比。

2 结果

2.1 基线资料

按照随机数字表法将患者分为对照组(47例)和观察组(48例)。对照组中男性29例,女性18例;年龄23~60岁,平均(37.04±6.71)岁;病程1~14个月,平均(8.10±2.24)个月;贫血分型分为I型27

例、II型20例。观察组中男性26例,女性22例;年龄23~61岁,平均(37.29±6.80)岁;病程1~14个月,平均(8.36±2.09)个月;贫血分型分为I型29例、II型19例。两组患者在贫血分型、病程、平均年龄、男女比等资料无明显差异,具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,观察组总有效率为95.83%,对照组为82.98%,观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 两组红细胞参数比较

治疗后,两组的红细胞计数、血小板计数、Hb水平显著升高($P<0.05$);治疗后,观察组的红细胞计数、血小板计数、Hb水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.4 两组炎症因子比较

治疗后,两组的IL-17、IL-2、IFN- γ 水平显著降低($P<0.05$),观察组降低的更明显($P<0.05$),见表3。

表1 两组的临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	缓解/例	明显进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	20	12	7	8	82.98
观察	48	26	14	6	2	95.83*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组的红细胞计数、血小板计数、Hb比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of red blood cell count, platelet count and Hb between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	红细胞计数/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	血小板计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	Hb/($g \cdot L^{-1}$)
对照	47	治疗前	2.86±0.69	32.13±7.82	79.06±8.51
		治疗后	3.31±0.75*	39.54±8.71*	88.14±9.20*
观察	48	治疗前	2.80±0.67	31.90±7.62	78.42±8.30
		治疗后	4.12±0.93*#	48.06±9.35*#	95.35±9.97*#

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IL-17、IL-2、IFN- γ 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of IL-17, IL-2 and IFN- γ between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-17/($pg \cdot mL^{-1}$)	IL-2/($pg \cdot mL^{-1}$)	IFN- γ /($pg \cdot mL^{-1}$)
对照	47	治疗前	118.02±25.63	4.83±1.15	73.87±9.93
		治疗后	79.15±20.17*	3.60±0.89*	44.06±6.80*
观察	48	治疗前	118.37±25.09	4.91±1.07	75.39±9.82
		治疗后	59.64±17.28*#	2.88±0.71*#	38.14±5.70*#

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 两组生活质量比较

两组治疗后的 WHOQOL-100 评分显著低于治疗前 ($P < 0.05$); 观察组的 WHOQOL-100 评分比对照组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.6 两组药物不良反应发生情况比较

两组不良反应的发生率无明显差异, 见表 5。

表 4 两组的 WHOQOL-100 评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of WHOQOL-100 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	WHOQOL-100 评分	
		治疗前	治疗后
对照	47	72.87±9.75	58.10±6.95*
观察	48	74.90±9.13	50.38±5.27#

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 5 两组药物不良反应发生情况比较

Table 5 Comparison of adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道不适/例	震颤/例	多毛/例	厌食/例	发生率/%
对照	47	1	1	1	2	10.64
观察	48	2	1	3	1	14.58

3 讨论

再生障碍性贫血是种以骨髓脂肪和、外周全血细胞降低、造血干细胞损伤为特征的一组综合征, 是我国常见的血液系统病变, 其发病率可高达 0.000 6%, 呈散发性, 无明显的地域差异^[7]。再生障碍性贫血的发病机制尚未完全明了, 其发病原因可能与药物、电离辐射、病毒感染、化学物质、免疫功能、遗传、器官功能衰竭等^[8]。再生障碍性贫血的西医治疗包括支持疗法和针对性目标治疗, 目的为防治血细胞减少相关性并发症, 西医的首选治疗方法为强化免疫抑制治疗^[9]。再生障碍性贫血的自然病程为 3~6 个月, 病情进展迅速, 治疗难度很大。环孢素 A 是再生障碍性贫血的一线治疗方法, 可选择性作用于 T 淋巴细胞, 抑制毒性 T 细胞, 抑制 IFN- α 等造血负调控因子的分泌, 发挥治疗效果^[10]。

再生障碍性贫血属于中医的“血证”“虚劳”的范畴, 其发病与脾肾关系密切, 肾主骨生髓, 脾统血, 其内部原因为先天禀赋不足, 肾精亏虚, 或情志失调, 劳伤及肾, 导致肝胆相火, 克伐脾土, 肾虚髓亏血少为该病的根本病机, 中医当以健脾、活血、补肾等主要原则^[11]。川芎嗪注射液是由川芎中提取

的有效成分组成的中药针剂, 能行气活血, 还能促使冠脉小血管扩张, 增加血流量, 调节血管活性物质分泌, 有助于改善患者的骨髓造血功能^[12]。本研究结果发现, 观察组的疗效比对照组高, 红细胞计数、血小板计数、Hb 水平比对照组高。结果表明, 川芎嗪注射液联合环孢素 A 能有效提高再生障碍性贫血的临床疗效, 提高患者红细胞水平。

再生障碍性贫血患者的 T 淋巴细胞活性异常, 伴有多种 IL-17、IL-2、IFN- γ 等多种细胞因子表达异常, 影响机体造血干/祖细胞增殖和凋亡平衡^[13]。IFN- γ 是由 T 细胞和 NK 细胞分泌的免疫介导因子, 能提高巨噬细胞的活性, 抑制 Th2 细胞的增殖, 与再生障碍性贫血的发生关系密切^[14]。IFN- γ 可诱导 T 淋巴细胞表达 IL-2 受体, 提高 IL-2 的分泌, 从而促进 T 细胞增殖, 加重造血干/祖细胞的损伤, 抑制造血功能^[15]。IL-17 是典型的炎症因子, 可引起 T 细胞的异常增殖和分化, 促使大量的嗜中性粒细胞异常聚集, 加重局部炎症反应^[16]。本研究结果发现, 观察组的 IL-17、IL-2、IFN- γ 水平比对照组低。结果表明, 川芎嗪注射液联合环孢素 A 能进一步降低再生障碍性贫血患者血清中炎症因子的表达, 对改善造血功能具有积极意义。本研究结果还发现, 观察组的 WHOQOL-100 评分比对照组低, 两组的药物不良反应无明显差异。结果表明, 川芎嗪注射液联合环孢素 A 能改善再生障碍性贫血患者的生活质量, 且未明显增加不良反应的风险。

综上所述, 盐酸川芎嗪注射液联合环孢素 A 可提高再生障碍性贫血的疗效, 降低患者血清炎症因子的水平, 改善患者的生活质量, 且安全性良好, 具有良好的临床运用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭明英, 黄 帅, 李 瑞. 再生障碍性贫血 60 例临床分析 [J]. 安徽医学, 2011, 32(2): 197-198.
Guo M Y, Huang S, Li R. Clinical analysis of 60 cases of aplastic anemia [J]. Anhui Med J, 2011, 32(2): 197-198.
- [2] 董卫华, 寇媛媛, 黄泰康, 等. 再生障碍性贫血患者环孢素 A 血药浓度的监测 [J]. 西北药学杂志, 2013, 28(1): 78-79.
Dong W H, Kou Y Y, Huang T K, et al. Blood concentration monitoring of cyclosporine A in patients with aplastic anemia [J]. Northwest Pharm J, 2013, 28(1): 78-79.
- [3] 谢圣兰. 川芎嗪治疗再生障碍性贫血临床观察 [J]. 中华全科医师杂志, 2006, 5(3): 174-175.

- Xie S L. Clinical observation of tetramethylpyrazine in the treatment of aplastic anemia [J]. Chin J Gen Pract, 2006, 5(3): 174-175.
- [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.
- Hematology Society of Chinese Medical Association Erythrocyte Disease (anemia) Group. Expert consensus on diagnosis and treatment of aplastic anemia [J]. Chin J Hematol, 2010, 31(11): 790-792.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准-2版 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1998: 89-90.
- Sun C X. *The Standard for Improvement of Clinical Disease Diagnosis - 2 edition* [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 1998: 89-90.
- [6] 张作记. 行为医学量表手册 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 77-80.
- Zhang Z J. *Handbook of Behavioral Medicine Scale* [M]. Beijing: China Medical Electronic Audio Visual Press, 2005: 77-80.
- [7] 陈桂彬, 邵宗鸿, 储榆林. 再生障碍性贫血流行病学研究现状 [J]. 中华血液学杂志, 1999(4): 221.
- Chen G B, Shao Z H, Chu Y L. Epidemiology of aplastic anemia [J]. Chin J Hematol, 1999(4): 221.
- [8] 李秋爽, 沈怡雯, 季聪华, 等. 再生障碍性贫血发病影响因素的Meta分析 [J]. 预防医学, 2018, 30(4): 382-386.
- Li Q S, Shen Y W, Ji C H, et al. Risk factors of aplastic anemia: A Meta analysis [J]. Prev Med, 2018, 30(4): 382-386.
- [9] 储榆林. 再生障碍性贫血的药物治疗与进展 [J]. 中国全科医学, 2001, 4(5): 347-350.
- Zhu Y L. The drug treatment and progress of aplastic anemia [J]. Chin Gen Pract, 2001, 4(5): 347-350.
- [10] 陈芳菲, 郭智玮, 张立男, 等. 52例非重型再生障碍性贫血患者环孢素A治疗前后生活质量的变化研究 [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(10): 806-810.
- Chen F F, Guo Z W, Zhang L N, et al. The change of quality of life in 52 patients with non-severe aplastic anemia after cyclosporine A therapy [J]. Chin J Hematol, 2020, 41(10): 806-810.
- [11] 周永明, 胡明辉. 再生障碍性贫血的中医病机特点和治疗对策 [J]. 中西医结合学报, 2003, 1(1): 74-76.
- Zhou Y M, Hu M H. Pathogenetic characteristics and therapeutic approaches of aplastic anemia [J]. J Chin Integr Med, 2003, 1(1): 74-76.
- [12] 邹敏书, 余健, 聂国明, 等. 环孢素联合丙种球蛋白和川芎嗪治疗小儿重型再生障碍性贫血 [J]. 中国药师, 2005, 8(5): 411-413.
- Zou M S, Yu J, Nie G M, et al. Ciclosporin combined with Immunoglobulin(IVIG) for Intravenous Injection and ligustrazine in treatment of children with severe aplastic anemia [J]. China Pharm, 2005, 8(5): 411-413.
- [13] 周永明, 魏学礼, 陆嘉惠, 等. 再生障碍性贫血T细胞受体V β 基因表达及生血剂对其的干预作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(11): 973-977.
- Zhou Y M, Wei X L, Lu J H, et al. Changes in T-cell receptor repertoire in aplastic anemia and effects of Shengxue Mixture [J]. Chin J Integr Med, 2006, 26(11): 973-977.
- [14] 张涛, 孙秉中. 急性与慢性再生障碍性贫血患者IL-4、IFN- γ 及TNF- α 诱生水平的对比研究 [J]. 中华血液学杂志, 2000, 12(10): 530-532.
- Zhang T, Sun B Z. Comparative study on the levels of IL-4, IFN- γ and TNF- α in patients with acute and chronic aplastic anemia [J]. Chin J Hematol, 2000, 12(10): 530-532.
- [15] 邵宗鸿, 陈克奇. 严重型再生障碍性贫血患者血清IL-2、sIL-2R水平与免疫抑制治疗关系的研究 [J]. 中华血液学杂志, 1997, 18(4): 180-182.
- Shao Z H, Chen K Q. Correlation between the serum levels of IL-2 and sIL-2R and response to immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia patients [J]. Chin J Hematol, 1997, 18(4): 180-182.
- [16] 李军, 黄可欣, 陆培信, 等. 再生障碍性贫血患者外周血和骨髓中IL-17、IL-23及TGF- β 表达水平及其临床意义 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2014, 40(1): 146-149.
- Li J, Huang K X, Lu P X, et al. Expression levels of IL-17, IL-23 and TGF- β in peripheral blood and bone marrow of patients with aplastic anemia and clinical significances [J]. J Jilin Univ: Med Ed, 2014, 40(1): 146-149.

[责任编辑 高源]