· 论著 ·

雄激素联合环孢素A治疗再生障碍性贫血的临床效果分析

毛燕*

新密市中医院血液肿瘤科 (河南 新密 452370)

【摘要】目的 分析雄激素、环孢素A应用于再生障碍性贫血的价值。**方法** 选取2018年6月至2019年10月我院再生障碍性贫血患者86例,采用随机数字表法将所有患者划分为联合组与单一组,两组患者例数各43例,单一组采用雄激素治疗,联合组在单一组基础上加用环孢素A治疗。对比两组T淋巴细胞亚群水平及血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)。**结果** 联合组总有效率(90.70%)明显高于单一组(74.42%),且差异具有统计学意义($P<0.05$)。联合组不良反应发生率(9.30%)与单一组(13.95%)对比,无显著性差异($P>0.05$)。治疗后,联合组CD4+水平明显低于单一组,CD8+水平明显高于单一组,且差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,联合组PLT、Hb水平明显高于单一组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 雄激素联合环孢素A治疗再生障碍性贫血能调节T淋巴细胞亚群表达,提高临床效果,改善造血功能,恢复骨髓造血,具有用药安全性。

【关键词】 再生障碍性贫血; T淋巴细胞亚群; 环孢素A; 雄激素

【中图分类号】 R730

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.09.047

Clinical Analysis of Androgen Combined with Cyclosporine A in The Treatment of Aplastic Anemia

MAO Yan*

Department of Hematology and Oncology, Xinmi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinmi 452370, Henan Province, China

Abstract: Objective to investigate the clinical effect of androgen combined with cyclosporine a in the treatment of aplastic anemia. **Methods** from June 2018 to October 2019, 86 patients with aplastic anemia in our hospital were randomly divided into two groups: Group B (N=43) and Group A (N=43). Group A was treated with Androgen and Group B was treated with Cyclosporine A. The levels of T lymphocyte subsets, platelet count (PLT) and hemoglobin (Hb) were compared between the two groups. **Results** the total effective rate in group B (90.70%) was significantly higher than that in group a (74.42%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, PLT and HB levels in Group B were significantly higher than those in group a ($P<0.05$). After treatment, the level of CD4+ in Group B was significantly lower than that in Group A, and the level of CD8+ in Group B was significantly higher than that in group a ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in group B (9.30%) was not significantly different from that in group a (13.95%) ($P>0.05$). **Conclusion** androgen combined with cyclosporine a can improve the clinical effect, regulate the expression of t lymphocyte, improve the hematopoiesis function and restore the bone marrow hematopoiesis, and the incidence of adverse reactions is low.

Keywords: Aplastic Anemia; Androgen; Cyclosporine A; T Lymphocyte Subgroup

再生障碍性贫血患者机体骨髓造血干细胞及微环境受损产生,特征为造血干细胞减少,患者造血功能发生障碍,该病发作较缓,存在较高的病死率,临床可表现为贫血、休克及出血等状况,临床治疗难度较大,可对患者生命安全造成威胁^[1-2]。临床治疗再生障碍性贫血采取的主要手段为骨髓移植,存在一定治疗效果,但费用高昂、配型困难,临床应用存在一定局限。药物治疗作为治疗再生障碍性贫血的重要方案之一。雄激素可经体内代谢生成 5α 、 5β 羟类固醇,可作用于靶器官肾脏组织,增加促红细胞生成素表达,属临床治疗常用药物^[3]。环孢素A可对机体免疫系统进行调节,抑制异常免疫功能,促进造血干、祖细胞生长,恢复、调节造血功能^[4]。本研究选取我院再生障碍性贫血患者,探讨雄激素、环孢素A治疗的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取2018年6月到2019年10月我院再生障碍性贫血患者86例,按随机数字表法分为联合组($n=43$)与单一组($n=43$)。单一组:男23例,女20例;年龄17~66岁,平均年龄(30.56 ± 2.18)岁;病程3~14个月,平均病程(5.79 ± 0.34)个月;增生重度减低13例,增生减低13例,增生活跃17例。联合组:男22例,女21例;增生重度减低14例,增生减低13例,增生活跃16例;病程3~13个月,平均病程(5.83 ± 0.36)个月;年龄18~67岁,平均年龄(31.03 ± 2.21)岁。两组基线资料均衡可比($P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会同意告知家属签署知情同意书。

纳入标准: 血小板计数(PLT) $<50\times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) $<100g/L$,至少符合两项;经骨髓活检检查表现为造血组织、

全切片增生减少,非造血细胞增多;经骨髓穿刺显示骨髓增生减少、巨核细胞减少、非造血细胞增加;存在乏力、面色苍白、头晕、休克、感染、出血等临床表现。排除标准:近期使用免疫抑制剂等有关药物者;预计生存期 <1 年者;合并恶性肿瘤者;肺功能衰竭者。

1.2 方法 所有患者于入院后均行止血、输血、抗感染及浓缩血小板等常规治疗。(1)单一组:采用雄激素治疗。雄激素十一酸睾酮软胶囊(注册证号H20140962,法国N.V.Organon)口服,40mg/次,2次/d,早晚各一次。(2)联合组:在单一组基础上加用环孢素A治疗。环孢素A(Novartis Pharma Schweiz AG,批准文号H20140292),初始剂量为 $3mg/(kg\cdot d)$,分两次口服,逐渐增加剂量直至 $4\sim 8mg/(kg\cdot d)$,对血药浓度进行检测,血药浓度维持在 $200\sim 400ng/mL$ 。两组持续治疗6个月。

采集患者晨起空腹肘外周静脉血5 mL,血液分析仪(DXC800,美国贝克曼)及配套检测试剂盒(雅培Abbott Axsym),酶联免疫吸附法检测治疗前后PLT、Hb水平,流式细胞术对CD8+、CD4+水平进行检测。

1.3 疗效评估标准 (1)显效:患者出血、感染、贫血等临床症状几乎消失,血小板数量存在一定程度增长,白细胞数 $>3.5\times 10^9/L$,男Hb $>120g/L$,女Hb $>100g/L$,1年内未存在复发状况;(2)有效:患者出血、感染、贫血等临床症状有所好转,患者Hb增长 $\geq 30g/L$,同时持续3个月及以上;(3)无效:患者各项临床症状、血象指标无变化或恶化。总有效率=(显效数+有效数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标 (1)比较两组患者的临床效果:包括显效、有效、

【第一作者】 毛燕,女,主治医师,主要研究方向:血液病,肿瘤内科。E-mail: maoyan021@163.com

【通讯作者】 毛燕

无效和总有效率。(2)比较两组患者血常规水平:治疗前后PLT、Hb水平。(3)比较两组治疗前后CD8+、CD4+水平。(4)比较两组不良反应:肝功能受损、高血压、手足震颤等的发生情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验,计数资料以[(n)%]表示,行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床效果比较 联合组总有效率(90.70%)明显高于单一组(74.42%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者临床效果的比较[(n)%]

组别	例数(n)	显效	有效	无效	总有效
联合组	43	26(60.47)	13(30.23)	4(9.30)	39(90.70)
单一组	43	19(44.19)	13(30.23)	11(25.58)	32(74.42)
χ^2					5.957
P					0.047

2.2 两组患者血常规指标水平的比较 治疗后,联合组PLT、Hb水平明显高于单一组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者血常规指标水平的比较

组别	例数(n)	PLT(109/L)		Hb(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	43	24.65±2.13	56.47±4.18	41.65±3.54	98.52±8.41
单一组	43	24.31±2.02	48.93±3.87	41.71±3.58	86.97±6.23
t		0.760	8.680	0.078	7.237
P		0.450	<0.001	0.938	<0.001

2.3 两组患者T淋巴细胞亚群水平的比较 治疗后,联合组CD4+水平明显低于单一组,CD8+水平明显高于单一组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者T淋巴细胞亚群水平的比较(%)

组别	例数(n)	CD8+		CD4+	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	43	17.65±1.68	23.87±2.36	45.98±3.62	27.94±2.13
单一组	43	17.74±1.74	17.98±1.69	45.74±3.58	37.94±3.25
t		0.244	13.306	0.309	16.875
P		0.808	<0.001	0.758	<0.001

2.4 两组患者不良反应发生情况的比较 联合组不良反应发生率(9.30%)与单一组(13.95%)对比,无显著性差异($P > 0.05$)。见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况的比较[(n)%]

组别	例数(n)	肝功能受损	高血压	手足震颤	总不良反应
联合组	43	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	4(9.30)
单一组	43	2(4.65)	2(4.65)	2(4.65)	6(13.95)
χ^2					0.453
P					0.501

3 讨论

再生障碍性贫血表现为全血细胞减少、造血功能低下,患者产生出血、感染等综合征,发病原因可与化学因素、射线接触等相关,经造血环境异常或免疫异常发病,重症者发病急骤,病情进展快,病情危重,常常因感染、重度贫血致其死亡^[5-7]。再生障碍性贫血病理机制为造血抑制,受免疫介导,能帮助改善患者临床症状的一项方案为免疫抑制。雄激素属传统疗法,刺激人体肾脏,提高对促红细胞生成素反应活性,恢复骨髓造血功能^[8]。

环孢素A为免疫调节剂,抑制T淋巴细胞构成、负调节因子,恢复造血功能^[9-10]。本研究针对再生障碍性贫血患者采用雄激素联合环孢素A治疗,结果显示,联合组总有效率(90.70%)明显高于单一组(74.42%)($P < 0.05$),提示采用该方案治疗能提高临床治疗效果。雄激素能生成羟类固醇,刺激肾脏,提升造血细胞对促红细胞生成素敏感性,活化造血干细胞端粒酶,缓解造血功能障碍,减少血细胞减少所致的并发症^[11-13]。但单一雄激素治疗再生障碍性贫血总有效率并不高,难达临床预期。再生障碍性贫血产生原因和活化细胞毒性T淋巴细胞存在关系,生成多种造血负调控因子,可进行骨髓造血功能抑制,免疫抑制剂成为提高治疗效果的重要手段^[14-15]。环孢素A为免疫抑制剂,可调整再生障碍性失衡的T淋巴细胞亚群比例,对T细胞表达白细胞介素2(IL-2)受体存在显著的抑制作用,同时抑制其产生 γ 干扰素、IL-2,促进造血干、祖细胞生成,帮助骨髓造血^[16-17]。

本研究结果显示,治疗后,联合组PLT、Hb水平均明显高于单一组($P < 0.05$),提示采用雄激素联合环孢素A治疗能缓解造血功能。环孢素A为免疫调节剂,可消除骨髓造血免疫抑制,降低T淋巴细胞活性,阻滞分泌IL-2、肿瘤坏死因子及 γ -干扰素,减轻对造血功能的抑制作用。本研究结果显示,治疗后,联合组CD4+水平明显低于单一组($P < 0.05$),CD8+水平明显高于单一组($P < 0.05$),提示采用雄激素联合环孢素A治疗能调节T淋巴细胞亚群表达,恢复骨髓造血功能。CD8+作为T淋巴细胞群内的一员,可抑制T细胞功能,参与细胞免疫活化。分析原因在于,环孢素A可抑制IL-2等因子生成,恢复骨髓造血功能,达到治疗再生障碍性贫血的作用^[18-19]。此外,本研究结果还显示,联合组不良反应发生率(9.30%)与单一组(13.95%)对比,无显著性差异($P > 0.05$),提示采用该种方式治疗具备安全性。分析原因在于,环孢素A对吞噬细胞功能并无作用性,不存在骨髓毒性,和其他免疫抑制剂比较,其临床应用具备较高的安全性^[20]。

综上所述,雄激素联合环孢素A治疗再生障碍性贫血能调节T淋巴细胞亚群表达,提高临床效果,改善造血功能,恢复骨髓造血,具有用药安全性。

参考文献

- [1]徐静文,司坦唑醇联合环孢素A治疗再生障碍性贫血的效果观察[J].中国民康医学,2018,30(3):43-45.
- [2]Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1): 450-456.
- [3]曾宪林,蓝玲琼,谢永欣.环孢素A与雄激素治疗再生障碍性贫血的疗效分析[J].当代医学,2018,24(34):137-139.
- [4]张倩,张丽丽.环孢素A联合康力龙治疗慢性再生障碍性贫血的疗效观察[J].中国现代医生,2019,57(12):100-102.
- [5]Georges GE, Doney K, Storb R. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment[J]. Blood Adv, 2018, 2(15): 2020-2028.
- [6]王珊,陈建玲,张园园,等.环孢素A辅助再生障碍性贫血40例疗效观察[J].临床观察,2019,27(7):83-84.
- [7]Pesiak S A, Olson T, Babushok D V. Diagnosis and treatment of aplastic anemia. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18(12): 70.
- [8]魏庆芳,王洁.环孢素A与雄激素联合治疗再生障碍性贫血的效果观察[J].中国继续医学教育,2017,9(25):89-91.
- [9]王梅芳,陈杨,林花.复方皂矾丸联合环孢素A及十一酸睾酮治疗非重型再生障碍性贫血疗效分析[J].中国药物与临床,2017,17(3):396-397.
- [10]王丽丽,韩明明.促红细胞生成素联合环孢素A治疗老年获得性纯红细胞再生障碍性贫血的疗效及相关机制[J].检验医学与临床,2021,18(10):1462-1464.
- [11]刘晨曦,宋琳,张莉,等.环孢素A联合雄激素治疗输血依赖非重型再生障碍性贫血预后因素分析[J].中华血液学杂志,2020,41(3):234-238.
- [12]林君.雄激素联合环孢素A治疗再生障碍性贫血的效果观察[J].临床医药实践,2019,28(6):423-425.
- [13]李淑英.雄激素联合环孢素A治疗再生障碍性贫血的临床疗效分析[J].中国医药指南,2017,15(3):109-110.
- [14]李超,王玉,汪钰,等.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[J].药物评价研究,2021,44(6):1301-1305.
- [15]冯波.雄激素联合环孢素A治疗再生障碍性贫血的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2021,14(9):103-105.
- [16]金玲,吴文忠.雄激素联合环孢素A治疗再生障碍性贫血效果观察[J].临床合理用药杂志,2017,10(32):61-62.
- [17]王保红.雄激素联合环孢素A治疗再生障碍性贫血效果分析[J].中外医疗,2018,37(8):135-136,139.
- [18]马广慈.大剂量环磷酰胺联合环孢素A治疗重型再生障碍性贫血的临床效果[J].慢性病学杂志,2021,22(4):583-584,587.
- [19]王德好,湛海燕,丁晓庆.补肾法联合环孢素A+雄激素治疗慢性再生障碍性贫血的Meta分析[J].世界中西医结合杂志,2021,16(2):238-244.
- [20]孙高源,田新,毛晓燕,等.单用环孢素A与环孢素A联合ATG治疗儿童重型再生障碍性贫血的临床疗效比较[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2021,26(2):98-101.

(收稿日期:2021-09-14)