

· 论著 · 系统性疾病 ·

培门冬酶联合VDCP方案对急性淋巴细胞白血病患者疗效及血清TSGF、sFas、VEGF水平的影响

刘小洁* 刘峥嵘 段菲菲

安阳市人民医院血液内科(河南 安阳 455000)

【摘要】目的 探讨分析培门冬酶联合VDCP方案对急性淋巴细胞白血病患者疗效及血清肿瘤特异性生长因子(TSGF)、可溶性跨膜蛋白(sFas)及血管内皮生长因子(VEGF)的影响。**方法** 于2021年1月至2024年1月, 选取入我院接受治疗的74例急性淋巴细胞白血病患者, 以数字表法随机分为2组, 对照组(VDCP方案)和观察组(培门冬酶联合VDCP方案)各37例, 对两组疗效作对照分析。**结果** 在疗效方面的比较, 观察组更高($P<0.05$); 与对照组治疗后相比, 观察组白细胞计数(WBC)更低, 血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)更高($P<0.05$); 与对照组治疗后相比, 观察组凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)更高, 纤维蛋白原(FIB)更低($P<0.05$); 与对照组治疗后相比, 观察组TSGF、sFas、VEGF更低($P<0.05$); 组间不良反应相近($P>0.05$)。**结论** 在急性淋巴细胞白血病治疗中, 应用培门冬酶与VDCP的联合方案可提高疗效, 促进患者血常规、凝血功能改善, 也能下调TSGF、sFas、VEGF表达, 且安全性高。

【关键词】 培门冬酶; VDCP方案; 急性淋巴细胞白血病; 血常规; 不良反应

【中图分类号】 R733.71

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.5.064

Effect of Pegaspargase Combined with VDCP on Serum TSGF, sFas and VEGF Levels in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia

LIU Xiao-jie*, LIU Zheng-rong, DUAN Fei-fei.

Department of Hematology, Anyang People's Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of pegaspargase combined with VDCP on patients with acute lymphoblastic leukemia and the effects of serum tumor specific growth factor (TSGF), soluble transmembrane protein (sFas) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels. **Methods** From January 2021 to January 2024, 74 patients with acute lymphoblastic leukemia admitted to our hospital for treatment were selected and randomly divided into two groups according to the digital table method, 37 cases in each group, the control group (VDCP regimen) and the observation group (pegaspargase combined with VDCP regimen). The efficacy of the two groups was compared and analyzed. **Results** In terms of therapeutic efficacy, the observation group showed a higher rate ($P<0.05$); compared with the control group after treatment, the observation group had lower white blood cell count (WBC), higher platelet count (PLT), and hemoglobin (Hb) ($P<0.05$); compared with the control group after treatment, the observation group had higher prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), and lower fibrinogen (FIB) ($P<0.05$); compared with control group, TSGF, sFas and VEGF in observation group were lower after treatment ($P<0.05$); the adverse reactions between groups were similar ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of Pegasol and VDCP regimen can improve the efficacy of acute lymphoblastic leukemia, promote the improvement of blood routine and coagulation function, and also downregulate the expression of TSGF, sFas and VEGF, with high safety.

Keywords: Pei Men Dong Enzyme; VDCP Scheme; Acute Lymphocytic Leukemia; Routine Blood Test; Adverse Reactions

急性淋巴细胞白血病是以发热、贫血、感染、出血等为主要表现的恶性血液系统疾病, 其病因尚未完全阐明, 多认为与生物、化学、遗传等因素有关, 发生后需及时予以有效治疗^[1-2]。目前该病以化疗为主, 其中VDCP方案是常用化疗方案, 可一定程度控制病情进展, 但实践表明单纯应用VDCP方案治疗时仍有部分患者效果欠佳^[3-4]。培门冬酶作为新一代门冬酰胺酶类衍生物, 可通过阻断肿瘤细胞内蛋白质的生物合成过程, 进而有效抑制其增殖分裂活动, 发挥抗肿瘤作用, 且其具有门冬酰胺酶活性的同时降低了免疫原性, 目前在白血病治疗中取得一定成效^[5]。本次研究将培门冬酶与VDCP方案联合应用, 并分析其具体应用价值, 以期找到一种更有效的治疗方案, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 取2021年1月至2024年1月时间段, 本院收治的74例急性淋巴细胞白血病患者, 通过数表法分2组, 对照组37例: 男女22/15例, 年龄2~71(42.63 ± 8.41)岁; 体质量指数 $18\sim 27(22.51\pm 1.93)\text{kg/m}^2$; B细胞型15例, T细胞型22例。观察组37例: 男女21/16例, 年龄3~69(43.17 ± 7.96)岁; 体质量指数 $18\sim 26(22.46\pm 2.18)\text{kg/m}^2$; B细胞型17例, T细胞型20例。两组资料相近($P>0.05$), 存在可比性。

纳入标准: 符合相关诊疗建议与指南^[6-7]中的标准; 初次确诊; 符合化疗指征; 预计生存期 ≥ 6 个月; 可配合完成疗程; 资料完整; 签署知情同意书。排除标准: NK细胞或髓系白血病; 非原发性白血病; 合并自身免疫疾病; 心肝肾等脏器

【第一作者】刘小洁, 女, 主治医师, 主要研究方向: 急性白血病。E-mail: 16637233115@163.com

【通讯作者】刘小洁

严重疾患；伴其他严重基础病；存在其他癌症；既往抗肿瘤治疗史；不耐受化疗；合并精神疾病。

1.2 方法 对照组(VDCP方案)：第1、8、15、22d予以患者长春新碱2mg静脉推注+环磷酰胺600mg静脉滴注；第1~3d、15~17d予以患者柔红霉素40mg静脉滴注；第1~21d予以患者地塞米松0.15mg/(kg.d)静脉滴注。1个月为1个疗程，持续治疗3个疗程。

观察组(培门冬酶联合VDCP方案)：(1)培门冬酶：第8、22d予以患者培门冬酶肌肉注射治疗，注射剂量为2500IU/m²，最大剂量不超过3750IU。1个月为1个疗程，持续治疗3个疗程。(2)VDCP方案：用法用量与对照组相同。

1.3 观察指标 (1)对两组疗效展开评估。参照相关标准^[8]进行疗效判定：治疗后患者症状、体征消失，生活趋于正常或完全正常，外周血无原始细胞、无髓外白血病，三系造血正常，骨髓原粒细胞<5%，血小板≥100×10⁹/L，中性粒细胞>1.0×10⁹/L，判定为完全缓解；治疗后骨髓原粒细胞5%~20%，或临床、血象有一项未达完全缓解标准，判定为部分缓解；未达部分缓解标准判定为无缓解。(2)在治疗前后，通过血细胞分析仪检测记录白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)水平。(3)在治疗前后，通过全自动凝血分析仪检测记录凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)及纤维蛋白原(FIB)水平。(4)在治疗前后，通过全自动生化分析仪及配套试剂盒检测记录肿瘤特异性生长因子(TSGF)、可溶性跨膜蛋白(sFas)、血管

内皮生长因子(VEGF)水平。取空腹血样本3mL，离心(时间设定10min，速度设定3200r/min)分离血清后进行检测。(5)观察统计两组胃肠道反应、血糖升高、肝损伤、过敏反应、凝血功能异常等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0分析，计量、计数资料依次呈现为 $\bar{x} \pm s$ 、n(%)，行t、 χ^2 检验。若P<0.05，表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比 在疗效方面比较，观察组更高(P<0.05)，见表1。

2.2 两组血常规对比 治疗前两组各指标未见明显的差异性(P>0.05)，相较于对照组，观察组经治疗后的WBC更低，PLT、Hb更高(P<0.05)，见表2。

2.3 两组凝血功能对比 治疗前两组各指标未见显著性差异(P>0.05)，相较于对照组，观察组经治疗后的PT、APTT更高，FIB更低(P<0.05)，见表3。

2.4 两组血清相关因子对比 治疗前两组TSGF、sFas、VEGF无明显差异(P>0.05)，相较于对照组，观察组经治疗后的TSGF、sFas、VEGF更低(P<0.05)，见表4。

2.5 两组不良反应对比 组间不良反应相比无显著性差异(P>0.05)，见表5。

表1 两组疗效对比[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	无缓解	总有效
观察组	37	24(64.86)	10(27.03)	3(8.11)	34(91.89)
对照组	37	14(37.84)	13(35.14)	10(27.03)	27(72.97)
χ^2	-	4.573			
P	-	0.032			

表5 两组不良反应对比[n(%)]

组别	n	胃肠道反应	血糖升高	肝损伤	过敏反应	凝血异常
观察组	37	4(10.81)	5(13.51)	5(13.51)	0(0.00)	0(0.00)
对照组	37	6(16.22)	4(10.81)	7(18.92)	3(8.11)	1(2.70)
χ^2	-	0.463	0.127	0.398	3.127	1.014
P	-	0.496	0.722	0.528	0.077	0.314

表2 两组血常规指标水平对比

组别	n	WBC(×10 ⁹ /L)		PLT(×10 ⁹ /L)		Hb(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	37	29.73±5.61	5.32±1.18 [*]	78.94±7.32	163.91±8.97 [*]	65.69±6.43	99.32±5.28 [*]
对照组	37	30.18±4.97	7.64±1.73 [*]	79.51±8.26	148.73±9.58 [*]	66.37±5.86	91.76±7.89 [*]
t	-	0.365	6.739	0.314	7.036	0.475	4.844
P	-	0.716	0.000	0.754	0.000	0.636	0.000

注：与本组治疗前相比，^{*}P<0.05。

表3 两组凝血功能指标水平对比

组别	n	PT(s)		APTT(s)		FIB(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	37	14.08±1.34	15.26±1.48 [*]	23.76±1.49	37.56±1.94 [*]	1.76±0.28	1.09±0.21 [*]
对照组	37	14.11±1.23	14.37±1.55 [*]	23.98±1.34	33.85±2.41 [*]	1.78±0.25	1.35±0.27 [*]
t	-	0.100	2.526	0.668	7.294	0.324	4.624
P	-	0.920	0.014	0.506	0.000	0.747	0.000

注：与本组治疗前相比，^{*}P<0.05。

表4 两组血清因子水平对比

组别	n	TSGF(U/mL)		sFas(pg/mL)		VEGF(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	37	78.34±6.47	65.71±3.82 [*]	9.43±1.86	3.97±0.93 [*]	221.76±41.59	102.48±35.72 [*]
对照组	37	77.96±5.93	68.94±4.57 [*]	9.55±1.79	4.82±1.34 [*]	219.83±38.94	129.51±40.86 [*]
t	-	0.263	3.299	0.283	3.170	0.206	3.029
P	-	0.793	0.002	0.778	0.002	0.837	0.003

注：与本组治疗前相比，^{*}P<0.05。

3 讨论

急性淋巴细胞白血病具有发病急、病情进展快的特点，化疗是目前治疗急性淋巴细胞白血病的主要方式，目的在于将白血病细胞尽量杀灭，清除体内微量残留的白血病细胞^[9-10]。VDCP方案是常用化疗方案之一，可杀伤白血病细胞，控制急性淋巴细胞白血病患者病情，但长期实践表明单独应用该方案治疗时效果有限^[11]。

培门冬酶是一种新型制剂，其可使免疫原性和肾脏清除率有效降低，延长半衰期，减轻反复注射带来的痛苦^[12]。培门冬酶抗白血病活性较好，加之免疫原性低、半衰期长等特点，已逐渐被广泛应用于儿童和成人急性淋巴细胞白血病治疗中，不过关于其联合VDCP方案的治疗研究尚少^[13]。本次研究将培门冬酶与VDCP方案联合应用于急性淋巴细胞白血病患者治疗中，旨在探索更有效的治疗方案。本研究发现，相较于对照组在接受相应治疗后的效果，观察组所呈现出的总体治疗有效率显著更高；WBC更低，PLT、Hb更高；PT、APTT更高，FIB更低($P<0.05$)。说明培门冬酶联合VDCP方案可提高疗效，促进患者血常规、凝血功能改善。淋巴祖细胞恶性增殖可导致患者凝血功能异常、WBC升高、PLT和Hb下降，患者可能出现贫血等问题，影响预后。而培门冬酶可将血浆中门冬酰胺分解为门冬氨酸和氨，能抑制白血病细胞的蛋白质合成、细胞分裂，还能抑制其增殖，同时，培门冬酶与VDCP方案联合应用可增强抗肿瘤作用，从而提高治疗效果，进一步改善淋巴祖细胞恶性增殖介导的血常规、凝血功能异常。培门冬酶可能通过影响凝血相关因子的合成，导致PT、APTT延长及FIB降低，表现出抗凝倾向，在临床使用中需关注出血风险。

TSGF是恶性肿瘤的重要检测指标，参与肿瘤病变周围的毛细血管生成，可促进恶性肿瘤细胞生长、增殖，在急性淋巴细胞白血病患者血清中呈高表达^[14]。sFas是一种受体蛋白，可诱导细胞凋亡，VEGF则是一种可促进肿瘤细胞增殖和产生化疗抵抗的因子，该两项指标在急性淋巴细胞白血病患者血清中表达均明显升高^[15]。本研究结果中，相较于对照组治疗后的结果，观察组TSGF、sFas、VEGF更低($P<0.05$)。说明培门冬酶联合VDCP方案可进一步下调TSGF、sFas、VEGF表达。急性淋巴细胞白血病发生后会使TSGF、sFas、VEGF表达上升，加速恶性肿瘤细胞增殖，加重病情，培门冬酶可通过抑制白血病细胞蛋白质合成、细胞分裂与增殖等作用来间接调节TSGF、sFas、VEGF表达，也可能通过作用于PI3K、ERK、STAT信号通路对该类因子表达水平进行直接调控。由此可见TSGF、sFas、VEGF可能是该药的重要治疗靶点之一，联合应用可通过上述机制进一步下调TSGF、sFas、VEGF表达，达到提高治疗效果的目的。本研究还发现，组间不良反应相比无明显差异($P>0.05$)，究其原因在于培门冬酶对机体免疫系统的影响较少，因此不会增加不良反应风险。

综上所述，对于急性淋巴细胞白血病的治疗，采用培门冬酶与VDCP的联合方案可提高疗效，促进患者血常规、凝血功能改善，也能下调TSGF、sFas、VEGF表达，且安全性高。

参考文献

- [1] 孙会静, 代艳, 韦彤彤. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病不良反应的临床分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(4): 423-426.
- [2] 牛占恩, 井大新, 许崇艳. 八珍汤加减方结合化疗方案序贯治疗气阴两虚型急性淋巴细胞白血病患者临床疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(1): 119-125.
- [3] 王雪梅, 汤久慧, 王茂生, 等. 参芪杀白汤为主联合化疗治疗急性白血病合并脾周围炎临床研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(2): 202-205.
- [4] 米瑞华, 王琳, 陈琳, 等. 贝林妥欧单抗联合达沙替尼逆转Ph阳性急性淋巴细胞白血病患者抗CD19 CAR-T细胞治疗后融合基因转阳1例[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(8): 695-696.
- [5] 王长爽. 培门冬酶与左旋门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的疗效及安全性观察[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(23): 3871-3873.
- [6] 中华医学会儿科学分会血液学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.
- [7] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(9): 705-716.
- [8] 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, 2007: 131-132.
- [9] 陈书平, 李艳平, 王雅敏. 甲磺酸伊马替尼联合VDLD化疗方案治疗急性淋巴细胞白血病患儿的疗效及对T细胞免疫功能的影响[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(1): 155-158.
- [10] 张广吉, 弓晓媛, 邱少伟, 等. 达沙替尼联合多药化疗方案治疗成人初诊Ph+急性淋巴细胞白血病: 一项单中心前瞻性研究[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(2): 109-115.
- [11] 郝杰, 楚小鸽, 李超, 等. 培门冬酶治疗成人Ph/BCR-ABL1阴性急性淋巴细胞白血病药物活性与疗效[J]. 内科理论与实践, 2019, 14(6): 355-360.
- [12] 陈力溶, 王西阁, 徐一卓, 等. 两种门冬酰胺酶对儿童急性淋巴细胞白血病诱导缓解治疗中的不良反应的对比研究[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2019, 24(2): 69-73, 79.
- [13] 陈娜, 宋春兰, 景钰, 等. 两种门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的近期效果及对患儿血清LDH、SF和ESR的影响[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(2): 337-340.
- [14] 侯小瑞, 靳瑞霞, 谢意茹, 等. 培门冬酶对急性淋巴细胞白血病患儿的疗效及对凝血功能的影响[J]. 癌症进展, 2020, 18(17): 1813-1816, 1835.
- [15] 何璇, 彭文希. 培门冬酶联合VDCP方案治疗急性淋巴细胞白血病的效果及其对外周血sFas、VEGF等的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(1): 20-24.

(收稿日期: 2024-10-10)

(校对编辑: 江丽华)

(排版编辑: 刘淮嘉)