

利妥昔单抗联合阿糖胞苷对急性淋巴细胞白血病患儿的临床疗效及不良反应发生的影响

肖文武¹, 方汉卿^{2△}

1. 湖北省十堰市竹溪县人民医院血液内科, 湖北十堰 442300; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科, 湖北武汉 430000

摘要:目的 探讨利妥昔单抗联合阿糖胞苷对急性淋巴细胞白血病患儿的临床疗效及不良反应发生的影响。方法 选取 2016 年 5 月至 2017 年 5 月华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的 90 例急性淋巴细胞白血病患者为研究对象, 依据治疗方式分成对照组和研究组, 每组 45 例。对照组应用阿糖胞苷, 研究组联合应用利妥昔单抗。观察并比较两组治疗后的有效率, 两组治疗过程中的药物相关不良反应发生情况、1 年及 2 年无进展生存率及生存率。结果 研究组有效率为 88.9%, 明显高于对照组的 68.9%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组在药物相关不良反应的发生情况方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。研究组 1 年无进展生存率、1 年生存率、2 年无进展生存率及 2 年生存率均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 利妥昔单抗联合阿糖胞苷对急性淋巴细胞白血病患者进行治疗, 可明显提高患儿的治疗有效率及生存率, 且不会额外增加患者发生严重不良反应的风险。

关键词: 急性淋巴细胞白血病; 生存率; 利妥昔单抗; 阿糖胞苷**中图分类号:** R733.71**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2020)17-2442-03

急性淋巴细胞白血病是一种恶性增殖性疾病, 其本质主要为骨髓超负荷产生异常原始、幼稚淋巴细胞, 且在患者的外周血中释放, 对患者的其他组织器官产生浸润^[1]。急性淋巴细胞白血病主要好发于儿童群体, 有大约 2/3 的急性淋巴细胞白血病患者都是儿童。有研究指出, 每十万名儿童当中就有 3~4 名儿童患有急性淋巴细胞白血病, 患病的高峰年龄为 2~5 岁, 该疾病对患儿的生命健康产生了严重的威胁^[2]。目前, 针对急性淋巴细胞白血病的治疗方案主要为阿糖胞苷联合蒽环类抗菌药物, 其治疗效果较为理想^[3]。但是因为化疗药物存在一定的不良反应, 且长时间用药会发生药物耐药性, 导致高剂量的化疗药物在临床治疗中应用受限, 且还有部分白血病患者因为难治及复发而发生死亡。利妥昔单抗属于人-鼠嵌合抗单克隆抗体 (CD20), 在对血液类疾病患者的治疗过程中被广泛应用。本研究旨在观察利妥昔单抗联合阿糖胞苷对急性淋巴细胞白血病患儿的临床疗效及不良反应发生的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2017 年 5 月华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的 90 例急性淋巴细胞白血病患者为研究对象。纳入标准: (1) 符合急性淋巴细胞白血病的诊断标准^[4]者; (2) 年龄在 2~5 岁者; (3) 临床资料齐全者; (4) 完成随访者; (5) 入组研究前未接受其他临床治疗及干预者。排除标准: (1) 患其他种类的白血病患者; (2) 合并感染者; (3) 既往接受过造血干细胞移植及抗体治疗者; (4) 合并自身免疫性溶血性贫血者; (5) 晚期恶性肿瘤者; (6) 合并免疫类疾病者; (7) 合并严重的基础类疾病

者, 如高血压、心脏病等。纳入研究者依据治疗方式分成对照组和研究组, 每组 45 例。对照组中, 男 29 例, 女 16 例; 年龄 2~5 岁, 平均 (3.1 ± 0.9) 岁。研究组中, 男 28 例, 女 17 例; 年龄 2~5 岁, 平均 (3.2 ± 0.5) 岁。两组的一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 有可比性。本研究获取华中科技大学同济医学院附属同济医院医学伦理委员会许可。

1.2 方法 对照组应用阿糖胞苷治疗。给予患儿静脉滴注, 2.0 g/m^2 , 2 次/天, 用法: 每间隔 1 d 进行注射, 每 6 次属于 1 个治疗疗程, 给予患儿实施 4 个疗程的治疗。研究组在对照组的基础上联合应用利妥昔单抗。给予患儿连续静脉滴注 4 周, 375 mg/m^2 , 1 次/周, 每间隔 28 d 给予患儿 1 次重复给药。用法: 在无菌环境下, 抽取治疗所需要剂量的药物, 在无致热源、无菌的输液袋 (5% 葡萄糖溶液或者 0.9% 生理盐水) 中将其稀释至 1 mg/mL 。将注射袋颠倒, 混合溶液的过程中避免出现泡沫。在经验丰富的血液科医生及肿瘤科医生的监督指导下实施临床治疗。在治疗过程中, 若发生严重的呼吸困难、严重的低氧血症及严重的支气管痉挛, 需要立即停止用药, 同时还需要定时评估患儿在治疗过程中是否发生肿瘤溶解综合征。在整个治疗过程中必须严密、严格地监测两组患儿各项指征, 对患儿实施常规的止吐、水化、保肝等相关干预治疗; 指导患儿注意个人卫生, 降低发生感染的风险; 在治疗过程中, 每 2 天对患儿进行 1 次血常规的检测, 每 7 天对患儿进行 1 次肾功能及肝功能的检测。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗有效率 疗效评估的依据为患儿的临床

△ 通信作者, E-mail: zhenzhoudaxue4500@163.com。

症状、血常规指标及骨髓细胞学检测指标。显效:经治疗后,患儿的相关临床症状全部消失。血常规指标方面:男性患儿外周血血红蛋白(Hb)水平 ≥ 100 g/L,女性患儿外周血 Hb 水平 ≥ 90 g/L,且没有出现任何的白血病细胞。骨髓细胞学检测指标方面:I 型原粒细胞+II 型原粒细胞总和 $\leq 5\%$,巨核细胞水平正常。有效:经治疗后,患儿的临床症状较治疗前发生明显改善。血常规指标方面:男性患儿外周血 Hb 水平 <100 g/L,女性患儿外周血 Hb 水平 <90 g/L。骨髓细胞学检测指标方面:I 型原粒细胞+II 型原粒细胞总和范围为 $5\%\sim 20\%$ 。无效:经治疗后,患儿的临床症状较治疗前未发生明显缓解,且经过血常规指标及骨髓细胞学检测指标检查结果提示,均未达到有效及显效标准^[5]。有效率=(显效例数+有效例数)/总研究例数 $\times 100.0\%$ 。

1.3.2 不良反应发生情况 比较两组治疗过程中的药物相关不良反应发生情况。

1.3.3 无进展生存率及生存率 生存率从患儿接受治疗开始计算时间,直至本次研究的最终随访时间或者患儿死亡。无进展生存率从患儿接受治疗开始计算时间,直至本次研究的最终随访时间或者患儿的病情出现进展、恶化。本次研究的最终随访时间为 2 年。

1.4 统计学处理 使用 SPSS22.0 软件进行分析,计

数数据用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗有效率 研究组治疗有效率为 88.9%,明显高于对照组的 68.9%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗有效率					
组别	<i>n</i>	显效[<i>n</i> (%)]	有效[<i>n</i> (%)]	无效[<i>n</i> (%)]	有效率(%)
对照组	45	15(33.3)	16(35.6)	14(31.1)	68.9
研究组	45	26(57.8)	14(31.1)	5(8.9)	88.9
χ^2					6.217
<i>P</i>					<0.05

2.2 两组治疗过程中的药物相关不良反应发生情况 两组在整个治疗过程中并没发生严重的肝衰竭、肾衰竭、肿瘤溶解综合征等相关不良反应。两组在治疗过程中发生的药物相关不良反应主要为骨髓抑制,对照组的发生率为 57.8%,研究组的发生率为 60.0%,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。非血液毒性不良反应主要为胃肠道反应,包括呕吐及恶心等,对照组的发生率为 37.8%,研究组的发生率为 40.0%,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组在药物相关不良反应的发生情况方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗过程当中的药物相关不良反应发生情况[<i>n</i> (%)]							
组别	<i>n</i>	脱发	肾功能损伤	肝功能损伤	口腔溃疡	呕吐及恶心	骨髓抑制
对照组	45	15(33.3)	7(15.6)	8(17.8)	8(17.8)	17(37.8)	26(57.8)
研究组	45	17(37.8)	8(17.8)	6(13.3)	6(13.3)	18(40.0)	27(60.0)
χ^2		1.492	0.152	0.945	1.233	0.898	2.168
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 两组无进展生存率及生存率比较 研究组 1 年无进展生存率、1 年生存率、2 年无进展生存率及 2 年生存率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组无进展生存率及生存率比较[<i>n</i> (%)]				
组别	<i>n</i>	1 年无进展生存率	1 年生存率	2 年无进展生存率
对照组	45	15(33.3)	22(48.9)	13(28.9)
研究组	45	25(55.6)	32(71.1)	19(42.2)
χ^2		6.492	5.031	7.154
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

阿糖胞苷属于嘧啶类的抗代谢药物,研究已经证实,阿糖胞苷在白血病细胞中具有明显细胞毒作用,因此成为治疗急性淋巴细胞白血病患者常用及首选药物之一^[6]。阿糖胞苷进入机体后,能够在血液中迅速且大量地发生脱氨基,转变为没有活性的阿糖尿苷^[7]。仅有少量的阿糖尿苷进入到细胞中,在磷酸酶的辅助催化作用下,形成三磷酸胞苷。三磷酸胞苷既

能够对合成 DNA 多聚酶产生阻断作用,还能掺入 DNA 片段中,对肿瘤细胞生长产生抑制效果^[8]。利妥昔单抗属于 IgG1 免疫球蛋白(人鼠嵌合型),是通过在鼠细胞相应基因中转染后表达的一种基因产物,其包括 1 328 个氨基酸,其结构主要包括人 IgG-Fc 片段抗体及鼠抗 CD20 单克隆抗体可变区 Fab^[9]。其中,CD20 抗原跟鼠源性 Fab 的可变区之间具有较高的亲和力。利妥昔单抗的特点主要包括以下几方面:不同效应细胞与人 IgG-Fc 片段抗体之间的亲和力较高,能够对正常宿主效应的功能产生介导作用。半衰期比单纯的鼠抗体更长^[10]。能够抑制人抗鼠抗体的产生。在肿瘤 B 细胞及正常细胞中,人 B 淋巴细胞 CD20 抗原均出现高水平表达;主要在成熟 B 淋巴细胞及前 B 细胞中表达,但是在原浆细胞及多能干细胞当中并没有出现表达^[11]。由此可知,利妥昔单抗与恶性 B 淋巴细胞及正常细胞中的 CD20 受体相互反应,但不会与任何其他非造血细胞组织,如干细胞、树突状细胞及单核细胞发生反应,特异度更高,针对性更强,从而使得其治疗疗效显著^[12]。

本研究结果显示, 研究组治疗有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组的 1 年及 2 年无进展生存率及生存率均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组在药物相关不良反应的发生情况方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。提示联合利妥昔单抗及阿糖胞苷治疗急性淋巴细胞白血病患儿的临床有效率及生存率, 且不会额外增加患儿发生严重不良反应的风险。

参考文献

[1] 何霞, 杜素雅, 黄鑫, 等. 药物基因组学在甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病中的应用进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(11): 634-639.

[2] 童春容. 急性白血病免疫治疗的临床经验与前景[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(6): 249-252.

[3] 吕跃, 侯健, 纪春岩, 等. 中国蒽环类药物在白血病治疗中的临床应用专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(3): 117-119.

[4] 顾全君. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第三次修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 2006, 57(5): 392-395.

[5] 艾国, 李文倩, 冯建明. 大剂量柔红霉素联合标准剂量阿糖胞苷对中青年初发急性髓系白血病患者的近、远期疗效[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(18): 56-61.

[6] 任欣, 赵婷, 王婧, 等. 去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷治疗初发急性髓系白血病的预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(1): 15-21.

[7] TISI M C, PAOLINI R, PIAZZA F, et al. Rituximab, bendamustine and cytarabine (R-BAC) in patients with relapsed-refractory aggressive B-and T-cell lymphoma[J]. Hemat Oncol, 2017, 35(S2): 345-346.

[8] 马翠, 陈雅琳, 白天鸽, 等. 姜黄素联合阿糖胞苷对人急性髓系白血病细胞 KG1a 增殖、自噬及凋亡的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(7): 66-72.

[9] 李姮, 熊文婕, 刘慧敏, 等. 利妥昔单抗联合化疗治疗慢性淋巴细胞白血病的疗效分析[J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(6): 800-805.

[10] HE F, SAPKOTA S, PARKER S, et al. A real-world study of clofarabine and cytarabine combination therapy for patients with acute myeloid leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(10): 2352-2359.

[11] 刘卉, 刘宇宏. CD20 单核苷酸多态性对利妥昔单抗治疗急性淋巴细胞白血病的影响[J]. 实用医学杂志, 2018, 9(1): 2733-2736.

[12] 徐卫. 新药时代的慢性淋巴细胞白血病治疗[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(12): 1-2.

(收稿日期: 2019-12-26 修回日期: 2020-02-22)

血液及血液流变学专题·临床探讨 DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 17. 005

超早期小骨窗开颅手术治疗高血压脑出血患者的效果及对血流动力学的影响

江荣雷¹, 马世龙¹, 阿吉木·库尔班^{2△}, 秦 维²

新疆维吾尔自治区喀什地区第一人民医院: 1. 神经外科 ICU; 2. 神经外一科, 新疆喀什 844000

摘要:目的 观察超早期小骨窗开颅手术在高血压脑出血患者中的应用效果及对血流动力学的影响。
方法 选取 2017 年 12 月至 2018 年 12 月该院接收的 84 例高血压脑出血患者, 采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组, 每组 42 例。对照组行早期大骨窗开颅手术, 观察组行超早期小骨窗开颅手术。观察两组在治疗前后的血流动力学参数情况、并发症发生率和治疗效果。**结果** 两组治疗前的血流动力学比较, 差异无统计意义($P>0.05$); 两组治疗后的血流动力学比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组组内治疗后与治疗前比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后并发症发生率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗效果比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 超早期小骨窗开颅手术可改善高血压脑出血患者血流动力学水平, 降低并发症发生率, 提高疾病治疗效果, 应用价值较高, 可在临床中推广应用。

关键词:小骨窗开颅手术; 高血压脑出血; 血流动力学
中图法分类号:R722. 15+1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2020)17-2444-03

在我国人口老龄化的趋势下, 高血压脑出血患者的数量日益增多^[1], 且发病趋向年轻化。因此, 关于高血压脑出血治疗方法及手术时机把握的研究极为必要。在高血压脑出血的开颅手术治疗中, 早期手术对高血压患者的预后, 如血压稳定、清醒时间及认知功能、肢体肌力恢复均有益处。超早期小骨窗开颅手术指在高血压脑出血血肿形成 30 min 至 6 h 内进行

手术干预, 在脑组织周围出现变形、水肿前对患者实施小骨窗开颅手术清除血肿, 具有创伤小, 安全性更高, 后期颅骨修补费用低等优点^[2]。本文旨在对比超早期小骨窗开颅手术与早期大骨窗开颅手术术后血流动力学的区别, 观察预后, 进一步明确超早期小骨窗开颅术在高血压脑出血中的应用价值。现报道如下。

△ 通信作者, E-mail: 1497729009@qq. com.