

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.15.028

## 胸腺五肽联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病 30 例临床观察

张 暖<sup>1</sup>, 王藏梅<sup>1</sup>, 马 强<sup>2</sup>, 杨涤平<sup>1</sup>, 李 颖<sup>3</sup>

(1. 河北省辛集市第一医院, 河北 石家庄 052360; 2. 河北省新乐市医院, 河北 石家庄 050700; 3. 河北省辛集市中医院, 河北 石家庄 052360)

**摘要:**目的 探讨胸腺五肽联合 CAG 方案[阿糖胞苷(Ara-C) + 阿克拉霉素(ACR) + 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)]治疗老年急性髓系白血病(AML)的疗效。方法 选取医院就诊的老年 AML 患者 60 例, 随机分为常规 CAG 方案治疗组(对照组)和胸腺五肽联合 CAG 方案治疗组(研究组), 各 30 例, 均治疗 2 个疗程。结果 两组均有疗效, 但对照组治疗总有效率显著低于研究组( $P < 0.05$ ); 与对照组相比, 研究组患者的血清白细胞介素 2(IL-2)水平明显降低( $P < 0.05$ ); 化疗期间, 研究组肺部感染的发生率明显减少( $P < 0.05$ ), 其余不良反应无明显差异( $P > 0.05$ )。结论 胸腺五肽联合 CAG 方案治疗老年 AML 疗效好, 能明显改善患者免疫功能, 降低肺部感染的发生率, 值得临床推广。

**关键词:** 胸腺五肽; CAG 方案; 急性髓系白血病; 疗效

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)15-0085-03

### Clinical Observation on Thymopentin Combined with CAG Regimen in the Treatment of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia in 30 Cases

Zhang Nuan<sup>1</sup>, Wang Cangmei<sup>1</sup>, Ma Qiang<sup>2</sup>, Yang Diping<sup>1</sup>, Li Ying<sup>3</sup>

(1. The First Hospital of Xinji, Shijiazhuang, Hebei, China 052360; 2. Xinle City Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050700;

3. Xinji Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, China 052360)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of thymopentin combined with CAG regimen[arabinosylcytosine(Ara-C), aclarubicin(ACR) combined with granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF)] in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia.

**Methods** Totally 60 elderly patients with acute myeloid leukemia admitted to our hospital were selected and randomly divided into the control group(treated with conventional CAG regimen) and the study group(treated with thymopentin combined with CAG regimen), 30 cases in each group. The two groups were treated for 2 courses. **Results** The patients in the two groups had clinical effects, but the total effective rate of the control group was significantly lower than that of the study group( $P < 0.05$ ). The serum IL-2 level of the study group was significantly lower than that of the control group( $P < 0.05$ ). During chemotherapy, the incidence rate of lung infection in the study group was significantly reduced( $P < 0.05$ ), there was no significant difference in other adverse reactions between the two groups( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Thymopentin combined with CAG regimen is effective in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia, it can significantly improve the immune function of patients, reduce the incidence of lung infection, which is worthy of clinical promotion.

**Key words:** thymopentin; CAG regimen; acute myeloid leukemia; curative effect

第一作者: 张暖(1970-), 女, 大学本科, 副主任医师, 主要从事临床内科工作, (电子信箱)1004338017@qq.com。

间与  $\beta$ -CROSSL 成正相关, LDL-C、血糖及雌二醇与  $\beta$ -CROSSL 成负相关。从各项数据来看, 需合理控制抗精神病药物的剂量和时间, 避免长时间使用抗神经病药物, 不然会影响疗效, 并产生毒副作用。

综上所述, 精神分裂症患者长期服用抗精神病药物, 会导致糖脂代谢异常, 提高骨质疏松发生风险。故应合理、科学地使用抗精神病药物, 掌握其使用剂量和时间, 提高临床疗效, 进一步让患者早日摆脱疾病困扰。

#### 参考文献:

- [1] 刘 丽, 张露元, 谢骏拯. 托吡酯联合奥氮平对第二代抗精神病药所致体重增加及代谢功能障碍的防治效果研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(22): 2244-2246.
- [2] 张学文. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 MMP-9、TNF- $\alpha$  与骨转换生化指标及骨密度的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(9): 1203-1205.

- [3] 陶云海, 申变红, 朱春燕, 等. 精神分裂症患者长期应用抗精神病药治疗后肝脏及血脂变化情况[J]. 中华全科医学, 2016, 14(4): 559-560.
- [4] 阮晓晶, 周芳珍, 吕小平, 等. 阿立哌唑联合综合心理干预治疗慢性精神分裂症的疗效及其对患者社会功能康复的影响[J]. 内科, 2015, 10(6): 858-860.
- [5] 邹 凯, 赵幸福, 易 峰, 等. 长期服用抗精神病药的男性精神分裂症患者骨密度与血清泌乳素的关系[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(6): 412-414.
- [6] 张蓓蓓, 邓 露, 国效峰, 等. 奥氮平导致的血脂变化对精神分裂症患者骨转换生化指标的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(7): 846-849.
- [7] 陈 英, 朱建宏, 沈德华, 等. 精神分裂症患者甲状腺激素和性激素变化以及对药物的反应[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(2): 32-35.

(收稿日期: 2018-04-11)

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类造血干细胞功能异常的白血病亚型,患者有不同程度的造血生成、分化障碍和造血干细胞恶性病变等表现,迁延不愈,导致造血功能异常甚至丧失。中老年人为主要发病人群,超过 80% 的老年急性白血病患者都是 AML 且伴有并发症,加之患者机体素质较差,脏腑功能衰退,对化学治疗的耐受性较差<sup>[1-2]</sup>。本研究中探讨了胸腺五肽与 CAG 方案治疗老年 AML 的临床疗效及患者血清白细胞介素 2(IL-2)水平的变化。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合《血液病诊断及疗效标准》中的诊断标准<sup>[3]</sup>;所有患者签署知情同意书。

排除标准:AML 肺部感染;合并急性心肌梗死、不

稳定型心绞痛、脑卒中、心力衰竭;肺、肝、肾等实质脏器严重功能衰竭;精神病史,严重的其他系统慢性疾病;近期使用抗炎、免疫抑制剂。

病例选择与分组:选取医院 2016 年 3 月至 2017 年 3 月就诊的老年 AML 患者 60 例,其中男 28 例,女 32 例;年龄 19~60 岁,平均(43.6±11.2)岁;病程 1~10 个月,平均(7.3±2.2)个月;体质量指数 23~36 kg/m<sup>2</sup>,平均(28.6±5.7)kg/m<sup>2</sup>。按随机数字表法分为对照组和研究组,各 30 例。研究组中,男 15 例,女 13 例;平均年龄(43.7±12.1)岁;平均病程(7.2±2.7)个月;平均体质量指数(27.5±4.8)kg/m<sup>2</sup>。对照组中,男 13 例,女 15 例;平均年龄(44.5±11.8)岁;平均病程(7.5±2.5)个月;平均体质量指数(28.6±4.79)kg/m<sup>2</sup>。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较( $n=30$ )

| 组别    | FAB 分型(例) |    |         |    | MDS 病史(例) |         | 遗传学异常(例) |         |    | 骨髓原始细胞    | WBC( $\times 10^9/L$ ) |         |    |
|-------|-----------|----|---------|----|-----------|---------|----------|---------|----|-----------|------------------------|---------|----|
|       | M2        | M4 | M5      | M6 | 有         | 无       | 低危       | 中危      | 高危 | (%)       | <4                     | >10     | 正常 |
| 研究组   | 6         | 5  | 10      | 9  | 14        | 16      | 5        | 7       | 8  | 28(20~70) | 10                     | 14      | 6  |
| 对照组   | 7         | 4  | 11      | 8  | 17        | 13      | 6        | 8       | 6  | 26(19~65) | 8                      | 15      | 7  |
| $t$ 值 |           |    | 0.454 4 |    |           | 2.078 5 |          | 1.115 2 |    | 1.574 5   |                        | 1.852 7 |    |
| $P$   |           |    | >0.05   |    |           | >0.05   |          | >0.05   |    | >0.05     |                        | >0.05   |    |

注:FAB 分型为法、英、美关于急性白血病的分型;MDS 为骨髓增生异常。

### 1.2 方法

两组患者入院后均明确诊断并行常规检查,并检测血 IL-2 水平,予以常规支持治疗,包括营养心肌、预防感染、保肝、护胃、碱化尿液等。

对照组患者给予 CAG 方案[阿糖胞苷(Ara-C)+阿克拉霉素(ACR)+粒细胞集落刺激因子(G-CSF)],阿克拉霉素(扬州奥赛康药业有限公司,国药准字 H20060196,规格为每支 20 mg),静脉注射,14 mg/(m<sup>2</sup>·d),时间 1~14 d;注射用盐酸阿糖胞苷(国药一心制药有限公司,国药准字 H20055127,规格为每支 0.1 mg),14 mg/(m<sup>2</sup>·d),每 12 h 皮下注射 1 次,于第 1 次注射重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF,山东泉港药业有限公司,国药准字 S20020021,规格为每支 200 μg)后 12 h 开始使用,治疗 1~14 d;G-CSF 200 μg/(m<sup>2</sup>·d)皮下注射,治疗 1~14 d。研究组患者在此基础上加用注射用胸腺五肽(武汉华龙生物制药有限公司,国药准字 H20058515,规格为每支 10 mg)1.6 mg/d,皮下注射,治疗 1~14 d。每个疗程,2 个疗程化学治疗后抽取外周血检测 IL-2 水平的变化。化学治疗期间若患者白细胞计数(WBC)>20×10<sup>9</sup>/L,则暂停使用 G-CSF,待 WBC 下降后再使用 G-CSF;若停用阿糖胞苷后中性粒细胞仍低下者,应继续使用 G-CSF 直至恢复正常。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准<sup>[4]</sup>

完全缓解(CR):临床无白血病症状和体征,生活恢复正常或接近正常,女性、儿童血常规≥90 g/L,男性血常规≥100 g/L;血小板≥100×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞绝对值≥1.5×10<sup>9</sup>/L,外周白细胞分类未见白血病细胞;巨核细胞系及红细胞系正常,骨髓像原粒细胞 I 型+II 型不超过 5%。部分缓解(PR):骨髓像原粒细胞 I 型+II 型 5%~20%,血常规和临床症状有一项未达到 CR。未缓解(NR):血常规、临床症状及骨髓像均未达到以上标准。总有效=CR+PR。

不良反应及毒性评定:包括肺部感染、血小板减少、恶心呕吐、发热、心力衰竭、肝功能损害、脱发、腹泻;是否有消化道、呼吸道、心脏、血液系统等不良反应。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件处理。计量资料行  $t$  检验;组间检验行  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表 2 至表 4。

## 3 讨论

AML 是髓系造血系统恶性克隆性疾病,老年人群发病率逐年升高。由于传统抗肿瘤药物染色体核型基因

表2 两组患者临床疗效比较[例(%),  $n=30$ ]

| 组别  | CR        | PR        | NR        | 总有效        |
|-----|-----------|-----------|-----------|------------|
| 研究组 | 12(40.00) | 15(50.00) | 3(10.00)  | 27(90.00)* |
| 对照组 | 7(23.33)  | 12(40.00) | 11(36.67) | 19(63.33)  |

注:与对照组比较,  $\chi^2=6.9241$ , \*  $P<0.05$ 。

表3 两组患者 IL-2 水平变化比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=30$ )

| 组别    | 治疗前             | 治疗后              | $P$   |
|-------|-----------------|------------------|-------|
| 研究组   | 9.03 $\pm$ 0.56 | 4.82 $\pm$ 0.86* | <0.05 |
| 对照组   | 9.13 $\pm$ 0.68 | 7.11 $\pm$ 0.50* | <0.05 |
| $t$ 值 | 0.5482          | 9.0574           |       |
| $P$   | >0.05           | <0.05            |       |

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),  $n=30$ ]

| 不良反应  | 研究组      | 对照组      | $\chi^2$ 值 | $P$   |
|-------|----------|----------|------------|-------|
| 恶心呕吐  | 7(23.33) | 7(23.33) | 0.7514     | >0.05 |
| 发热    | 8(26.67) | 7(23.33) | 1.0574     | >0.05 |
| 肺部感染  | 1(1.33)  | 6(20.00) | 6.0373     | <0.05 |
| 肝功能损害 | 1(1.33)  | 2(6.67)  | 0.2422     | >0.05 |
| 血小板减少 | 2(6.67)  | 2(6.67)  | 0.8212     | >0.05 |
| 脱发    | 0(0)     | 0(0)     | 1.0542     | >0.05 |
| 心力衰竭  | 0(0)     | 1(1.33)  | 2.0872     | >0.05 |

及相关耐药蛋白的过度表达,患者预后通常都较差,故寻找更有效的治疗方案尤为重要。

随着靶向治疗和分子生物学技术的不断深入发展,AML 的治疗新药不断推出。CAG 方案的药理学作用机制为:G-CSF 与 AML 的幼稚细胞表达的 G-CSF 受体相结合促使粒细胞集落形成单位,增强幼稚细胞对周围特异性化疗药物的敏感性,加强化疗药物药理作用效果<sup>[4]</sup>。三磷酸阿糖胞苷是 AML 细胞内的活性代谢产物,阿糖胞苷主要作用是抑制 DNA 合成导致细胞的凋亡,G-CSF 可增高三磷酸阿糖胞苷水平,因此提高阿糖胞苷水平,增强了对白血病幼稚细胞与祖细胞的细胞毒性作用<sup>[5]</sup>。同时,G-CSF 可促进粒细胞成熟并释放于外周血,缩短骨髓抑制时间,降低不良反应。胸腺五肽主要来源于动物组织中的天然多肽类物质<sup>[6]</sup>,不但可用于促进外周血单核细胞生长因子的分泌,同时可增强免疫细胞活性,提高患者的免疫功能。免疫治疗是缓解后治疗的重要组成部分之一,不但可有效增强老年患者抗白血病细胞的细胞毒性,同时也可为其自身造血干细胞的功能恢复提供保障,是具有针对性的特异性靶向治疗方案<sup>[7-8]</sup>。

IL-2 是一种重要的淋巴细胞因子,由辅助 T 淋巴细胞受抗原或丝裂原刺激后分泌而产生,且是免疫应答过程中细胞活化重要信号,也是调节网络中的关键因子,具有多向调节作用,可使 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞进一步增殖、分化,还具有增强自然杀伤细胞(NK)活性,

促进 B 淋巴细胞及细胞毒性 T 细胞的分化增生,诱使淋巴细胞激活的杀伤细胞的干扰素生成,增强 NK 细胞活性<sup>[9]</sup>。本研究中,治疗后,两组患者 IL-2 降低明显,其作用机制可能是由于胸腺五肽起了免疫调节作用,活化的单核-巨噬细胞系统及淋巴细胞恢复正常,而解除对 T 细胞的活化刺激作用,减弱甚至消除体内异常的免疫反应,从而使抗体 IL-2 水平下降<sup>[10]</sup>。

本研究结果提示,两种方案治疗老年 AML 均有一定疗效,但研究组总有效率高于对照组( $P<0.05$ ),研究组患者的血清 IL-2 水平明显低于对照组( $P<0.05$ )。两组化疗期间不良反应发生情况比较,研究组肺部感染的发生率明显减少( $P<0.05$ ),其余不良反应无明显差异( $P>0.05$ )。

综上所述,胸腺五肽联合 CAG 方案治疗老年 AML 疗效较好,能提高机体免疫功能,减少感染发生,临床应用安全,值得推广。

#### 参考文献:

- [1] 林文远,莫东华,陈蓓莉,等. 不同治疗方案对老年急性髓系白血病预后的影响[J]. 重庆医学,2010,39(5):577-579.
- [2] 阮长耿,吴德沛,李健勇,等. 现代血液病诊断治疗学[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,2007:335-336.
- [3] 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,2007:106-107.
- [4] Pinilla C, Appel JR, Campbell GD, et al. All-d peptides recognized brananti-carbohydrate antibody identified from a positional scanning library[J]. J Mol Biology, 1998,283(5):1013-1025.
- [5] Sahoo SK, Panyam JS, Labhasetwar PV. Residual polyvinyl alcohol associated with poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanoparticles affects their physical properties and cellular uptake[J]. Control Release, 2002,82:105-114.
- [6] Zhu H, Jiang H, Jiang B, et al. Cytarabine, aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor regimen represents an effective and safe salvage regimen for patients with acute myeloid leukemia refractory to first course of induction chemotherapy[J]. Leukemia & Lymphoma, 2013,54(11):2452-2457.
- [7] Chen Y, Yang T, Zheng XY, et al. The outcome and prognostic factors of 248 elderly patients with acute myeloid leukemia treated with standard-dose or low-intensity induction therapy[J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(30):e4182.
- [8] 刑 玉. 老年急性髓系白血病的不同方案临床疗效及预后分析[J]. 中国医学工程,2016,24(10):48-49.
- [9] 代兴斌,孙雪梅,姜鹏君,等. 升麻鳖甲汤加减方联合 CAG 方案治疗阴虚毒瘀型老年急性髓系白血病的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(2):149-154.
- [10] 靖 或,朱成英,张 琪,等. 地西他滨联合改良 CAG 方案治疗 AML1-ETO 阳性复发、难治急性髓系白血病的临床研究[J]. 中国实验血液学杂志,2014,22(5):1245-1250.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-01-15)