

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.21.019

沙利度胺联合 CAG 方案对急性髓系白血病患者血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子水平及远期生存率的影响

李仙松, 李 丹

焦作煤业(集团)有限责任公司中央医院血液科, 河南焦作 454000

摘 要:目的 探讨沙利度胺联合阿柔比星+重组人粒细胞刺激因子+阿糖胞苷(CAG 方案)治疗年龄>60 岁的急性髓系白血病(AML)患者的临床效果。**方法** 选取 2015 年 9 月至 2019 年 9 月该院年龄>60 岁的 98 例 AML 患者为研究对象,根据患者及家属意愿选择治疗方案并分组,其中 49 例采用 CAG 方案治疗为 CAG 组,49 例在 CAG 组基础上联合沙利度胺治疗为联合组。比较两组临床疗效,治疗前及治疗 8 周后两组血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、白细胞计数(WBC)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、碱性成纤维细胞生长因子(BFGF)水平,两组不良反应发生率及 5 年生存率。**结果** 联合组总有效率为 73.47%,高于 CAG 组的 48.98%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 8 周后联合组 PLT、Hb 水平高于 CAG 组,WBC 水平低于 CAG 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗 8 周后联合组 VEGF、VEGFR、BFGF 水平低于 CAG 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合组 5 年生存率高于 CAG 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 沙利度胺联合 CAG 方案治疗 AML 疗效显著,能改善外周血象,降低血清血管生成因子水平,提高远期生存率。

关键词:沙利度胺; CAG 方案; 急性髓系白血病; 血管内皮生长因子; 碱性成纤维细胞生长因子
中图法分类号:R733.71 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)21-3144-04

Effect of thalidomide combined with CAG regimen on the levels of vascular endothelial growth factor,basic fibroblast growth factor and long-term survival rate in patients with acute myeloid leukemia

LI Xiansong,LI Dan

Department of Hematology,Central Hospital of Jiaozuo Coal Industry (Group) Co., Ltd.,Jiaozuo, Henan 454000,China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of thalidomide combined with arubicin+recombinant human granulocyte stimulating factor+cytarabine (CAG regimen) in the treatment of patients with acute myeloid leukemia (AML) aged >60 years old. **Methods** From September 2015 to September 2019,98 patients with AML who were older than 60 years old in the hospital were selected as the research subjects. The patients and their families were grouped according to the treatment plan. Of these,49 cases were treated with the CAG regimen in the CAG group,and 49 cases were treated with thalidomide as the combined group. The clinical efficacy of the two groups were compared. The levels of platelet count (PLT),hemoglobin (Hb),white blood cell count (WBC),vascular endothelial growth factor (VEGF),vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR),basic fibroblast growth factor (BFGF),adverse reactions rate and 5-year survival rate of the two groups before treatment and 8 weeks after treatment were compared. **Results** The total effective rate of the combined group was 73.47%,which was higher than 48.98% of the CAG group,and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 8 weeks of treatment,the PLT and Hb levels in the combined group were higher than those in the CAG group,and the WBC level was lower than that in the CAG group,the differences were statistically significant ($P<0.05$);the levels of VEGF,VEGFR and BFGF in the combined group were lower than those in the CAG group,and the differences were statistically significant ($P<0.05$);the difference in the adverse reactions rate between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$);the 5-year survival rate of the group was higher than that of the CAG group,and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Thalidomide combined with CAG regimen has a significant effect

作者简介:李仙松,男,技师,主要从事血液检验相关研究。
本文引用格式:李仙松,李丹.沙利度胺联合 CAG 方案对急性髓系白血病患者血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子水平及远期生存率的影响[J]. 检验医学与临床,2021,18(21):3144-3147.

in the treatment of AML, which can improve peripheral blood picture, reduce serum angiogenic factor levels, and improve long-term survival rate.

Key words: thalidomide; CAG regimen; acute myeloid leukemia; vascular endothelial growth factor; basic fibroblast growth factor

急性髓系白血病(AML)属于造血系统恶性肿瘤,在年龄>60岁人群中发病率较高,具有病情危重、进展迅速,初期病死率高的特点^[1]。临床应积极采取措施挽救患者生命,改善预后效果。阿柔比星+重组人粒细胞刺激因子+阿糖胞苷(CAG方案)是治疗AML的常规化疗手段,能抑制白血病细胞继续扩散、生长,缓解病情,但老年患者对化疗耐受度低,不良反应发生率高,临床应积极探寻其他治疗方案^[2]。随着临床研究不断深入,在血液系统疾病的发生发展中,血管生成因子水平发挥重要作用,为临床治疗AML提供了新思路。沙利度胺属于血管新生抑制剂,能阻止血管生成、调节机体免疫功能,具有一定抗肿瘤潜能,在骨髓瘤、淋巴瘤、实体瘤等治疗中发挥理想效果^[3]。本研究选取本院年龄>60岁的AML患者98例为研究对象,旨在探讨沙利度胺联合CAG方案的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年9月至2019年9月本院年龄>60岁的98例AML患者为研究对象,根据患者及家属意愿选择治疗方案并分组,其中49例采用CAG方案治疗为CAG组,49例在CAG组基础上联合沙利度胺治疗为联合组。CAG组男25例,女24例;年龄61~78岁,平均(71.69±3.08)岁;病程3~23个月,平均(12.56±4.65)个月;FAB分型:M1型9例,M2型15例,M3型21例,M4型3例,M6型1例。联合组男26例,女23例;年龄62~79岁,平均(72.45±3.12)岁;病程3~25个月,平均(13.42±4.78)个月;FAB分型:M1型10例,M2型14例,M3型22例,M4型2例,M6型1例。两组基线资料(性别、年龄、病程、FAB分型)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 入组标准 (1)诊断标准:均因发热、出血、贫血等临床症状来本院就诊;均符合《老年急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中西医结合诊疗专家共识》中相关诊断标准^[4];均经骨髓穿刺、白血病免疫分型、融合基因检查、染色体检查发现 bcr/abl 融合基因或 Ph 染色体阳性。(2)纳入标准:均符合上述诊断标准;年龄>60岁;无原发性疾病;精神状态良好且可配合相关治疗与检查;病例资料完整。(3)排除标准:合并其他部位恶性肿瘤;合并心、肝、肾等重要脏器功能器质性障碍;凝血系统、循环系统、内分泌系统等全身系统功能障碍;妊娠期女性。

1.3 方法 CAG组采用CAG方案治疗,第1~4天静脉滴注注射用盐酸阿柔比星(深圳万乐药业有限公

司,国药准字 H10910093),剂量为 10 mg/(m²·d);第1~14天皮下注射重组人粒细胞刺激因子注射液(厦门特宝生物工程股份有限公司,国药准字 S20033050),剂量为 200 μg/(m²·d);第1~14天在注射重组人粒细胞刺激因子后皮下注射阿糖胞苷(山东辰欣药业股份有限公司,国药准字 H20084073),剂量为 10 mg/m²,每12小时1次。联合组在CAG组基础上采用沙利度胺(常州制药厂有限公司,国药准字 H32026130)治疗,口服,每次100 mg,每天1次,于每晚顿服。两组均以4周为1疗程,连续治疗8周。

1.4 观察指标 (1)疗效判断标准,完全缓解:发热、出血、贫血等临床症状消失;血小板计数(PLT)>100×10⁹ g/L,男性血红蛋白(Hb)水平>100 g/L、女性 Hb 水平>90 g/L,白细胞计数(WBC)<4.0×10⁹/L;外周血红细胞分类正常;骨髓象中幼稚细胞+骨髓原始细胞≤5%,巨核细胞、红细胞正常。部分缓解:临床症状、外周血红细胞分类、血常规检查(PLT、Hb、WBC)中有1项未达标,骨髓原始细胞>5%。未缓解:临床症状、外周血红细胞分类、血常规、骨髓象中≥2项未达标。完全缓解、部分缓解例数计入总有效例数。(2)治疗前、治疗8周后两组PLT、Hb、WBC水平采用全自动血液分析仪测定,仪器购自山东淄博恒拓分析仪器有限公司。(3)治疗前、治疗8周后两组进行血清血管生成因子[血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、碱性成纤维细胞生长因子(BFGF)]水平检测。采集清晨空腹静脉血5 mL,肝素抗凝处理后,以2 000 r/min离心10 min,离心半径为10 cm,分离得到上层血清,于-20℃下保存待测,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,试剂盒购自上海吉至生化科技有限公司,严格按照试剂盒说明书步骤进行操作。(4)比较两组不良反应,包括恶心呕吐、骨髓抑制、嗜睡、便秘、肝肾损伤。(5)计算两组5年生存率。

1.5 统计学处理 采用SPSS22.0统计软件对数据进行处理和分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 联合组完全缓解15例,部分缓解21例,未缓解13例;CAG组完全缓解11例,部分缓解13例,未缓解25例。联合组总有效率为73.47%(36/49),高于CAG组的48.98%(24/49),差异有统计学意义($\chi^2=6.190, P=0.013$)。

2.2 两组血常规比较 与治疗前比较,治疗 8 周后两组 PLT、Hb 水平升高,WBC 水平降低,且联合组 PLT、Hb 水平高于 CAG 组,WBC 水平低于 CAG 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 两组血清血管生成因子水平比较 与治疗前比

较,治疗 8 周后两组 VEGF、VEGFR、BFGF 水平降低,且联合组低于 CAG 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 两组不良反应发生率比较 两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 两组血常规比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PLT($\times 10^9/L$)		Hb(g/L)		WBC($\times 10^9/L$)	
		治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后
联合组	49	32.69 $\pm$ 4.21	138.59 $\pm$ 6.87 ^a	71.25 $\pm$ 6.25	110.36 $\pm$ 7.89 ^a	9.25 $\pm$ 1.24	3.65 $\pm$ 0.58 ^a
CAG 组	49	33.44 $\pm$ 4.29	98.25 $\pm$ 5.15 ^a	72.84 $\pm$ 6.78	95.98 $\pm$ 6.87 ^a	9.01 $\pm$ 1.30	5.21 $\pm$ 0.89 ^a
t		0.873	32.888	1.207	9.622	0.935	10.280
P		0.385	<0.001	0.230	<0.001	0.352	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 两组血清血管生成因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	VEGF(ng/L)		VEGFR(ng/L)		BFGF(μ g/L)	
		治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后
联合组	49	378.59 $\pm$ 36.69	210.36 $\pm$ 26.25 ^a	2 563.96 $\pm$ 245.26	1 369.25 $\pm$ 123.02 ^a	2.71 $\pm$ 0.51	2.08 $\pm$ 0.34 ^a
CAG 组	49	385.69 $\pm$ 37.02	278.59 $\pm$ 33.69 ^a	2 489.57 $\pm$ 239.74	1 825.65 $\pm$ 184.26 ^a	2.62 $\pm$ 0.55	2.31 $\pm$ 0.43 ^a
t		0.954	11.183	1.518	14.420	0.840	2.937
P		0.344	<0.001	0.132	<0.001	0.403	0.004

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	骨髓抑制	嗜睡	便秘	肝肾损伤
联合组	49	19(38.78)	10(20.41)	12(24.49)	9(18.37)	3(6.12)
CAG 组	49	14(28.57)	13(26.53)	15(30.61)	11(22.45)	5(10.20)
χ^2		1.142	0.511	0.460	0.251	0.136
P		0.285	0.475	0.498	0.616	0.712

2.5 两组 5 年生存率比较 联合组 5 年生存率为 24.49%(12/49),高于 CAG 组的 8.16%(4/49),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.781,P=0.029$)。见图 1。

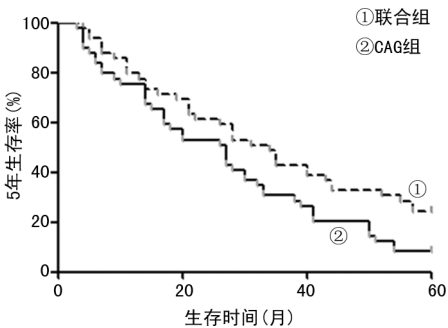


图 1 5 年生存曲线

3 讨 论

AML 是由于骨髓中白细胞克隆性、恶性增殖,明显抑制机体正常造血功能,进一步损伤其他组织器官的恶性肿瘤。高龄(年龄 >60 岁)患者是 AML 预后

不良的独立危险因素^[5]。目前老年白血病的治疗是临床研究的重难点,如何提高 AML 缓解率、延长生存期、改善生存质量是临床持续关注的问题。

CAG 方案是临床治疗 AML 的常规化疗方案,其中重组人粒细胞刺激因子能刺激 S 期细胞 DNA 合成,增强化疗药物对白血病细胞的杀伤作用;阿糖胞苷可杀死白血病细胞,抑制其更新生长,联合盐酸阿柔比星发挥强效抗肿瘤作用^[6]。但仍有部分患者在短期内复发,尤其是老年患者机体功能减退,无法耐受强烈化疗反应,因此治疗老年 AML 的要求更高。基于此,本研究在 CAG 方案的治疗基础上加用沙利度胺,结果显示联合组总有效率高于 CAG 组,治疗 8 周后联合组 PLT、Hb 水平高于 CAG 组,WBC 水平低于 CAG 组。李小翠等^[7]研究结果也表明,沙利度胺联合 CAG 方案应用于老年 AML 的治疗,治疗有效率高达 98.15%,但不良反应发生率低至 7.41%,能明显提高患者生活质量。沙利度胺属于谷氨酸衍生物,能有效抑制血管增生,发挥抗炎、抗肿瘤作用,

且能调节机体免疫功能。在沙利度胺治疗 AML 过程中,能减少 VEGF、BFGF 的分泌量,从而有效抑制骨髓内血管异常增生,减轻血管粘连程度,抑制肿瘤持续增生,并防止肿瘤转移。沙利度胺可发挥积极治疗效果,抑制白血病细胞繁殖、生长及改善外周血象^[8]。因此,CAG 方案加用沙利度胺治疗 AML 后,临床疗效明显提升。

相关体外实验研究表明,沙利度胺与其他药物联合使用能抑制肿瘤小鼠的瘤体生长^[9];另外,陈丽娜等^[10]指出,沙利度胺作为二代免疫调节剂单用或联合化疗对初治或复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤具有一定治疗效果。白血病细胞能自主分泌 VEGF、VEGFR,二者均能促进体内微血管生成,且相互结合后会刺激细胞迅速增殖,致使白血病细胞转移至其他正常器官组织内;而 BFGF 属于血管生成调控因子,促进血管生成,在白血病细胞浸润生长、转移中发挥重要作用。本研究通过比较上述 3 个指标治疗前后水平变化,进一步分析沙利度胺的治疗效果,结果显示治疗 8 周后联合组 VEGF、VEGFR、BFGF 水平低于 CAG 组($P < 0.05$)。沙利度胺能有效减少 VEGF、BFGF 的分泌量,且能抑制微血管生成,防止白血病细胞进一步增殖、转移,延缓病情进展,改善治疗效果^[11]。另外,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但联合组 5 年生存率高于 CAG 组($P < 0.05$),表明沙利度胺联合 CAG 方案治疗 AML 能提高远期生存率,临床可推广应用。但沙利度胺在体内代谢会自动生成消旋体 R(+)和 S(-),其中 R(+)具有镇静、催眠作用,会引发嗜睡等不良反应,而 S(-)具有免疫抑制作用,能控制化疗引起的恶心呕吐,但对新生儿发育具有致畸作用,临床禁止应用于孕产妇,因此仍存在一定安全性问题。本研究未对血常规指标、血管生成因子水平与 AML 的关联性作进一步探讨,后续研究可加入相关性分析。

综上所述,沙利度胺联合 CAG 方案治疗年龄 > 60 岁的 AML 患者疗效显著,能改善外周血象,降低血清血管生成因子水平,提高远期生存率。

(上接第 3143 页)

- 人群维生素 D 缺乏筛查方法:WS/T677-2020[S]. 北京:中国标准出版社,2021.
- [9] 毛春婷,施圣云,张阳,等. 2 266 例 0~16 岁儿童维生素 D 营养状况调查与分析[J]. 中国儿童保健杂志,2014,22(11):1188-1191.
- [10] 曾贞,郭艳,马美美,等. 佛山市南海区 5 017 名儿童 25-羟基维生素 D 检测结果分析[J]. 中国儿童保健杂志,2015,23(10):1101-1103.
- [11] 邵小飞,郑娟,刘杰. 1 309 例 0~7 岁儿童 25-羟基维生素 D 水平分析[J]. 中国妇幼卫生杂志,2015,6(3):26-29.
- [12] 赵富建. 某地区 137 例 0~6 岁儿童维生素 D 水平调查

参考文献

- [1] 吕俊廷,杨志刚,管有洪,等. 急性髓系白血病治疗前后白血病干细胞的变化[J]. 中国实验血液学杂志,2018,26(3):658-664.
- [2] 孙令凤,陈晓霞,王娟. 地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病疗效观察[J]. 海南医学,2017,28(18):3037-3039.
- [3] 刘飞飞,王屿,王琴琴,等. 沙利度胺联合常规化疗治疗急性白血病临床效果及安全性 Meta 分析[J]. 白血病·淋巴瘤,2019,28(10):603-610.
- [4] 中国中西医结合学会血液学专业委员会. 老年急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(4):405-411.
- [5] HIBMA J,KNIGHT B. Population pharmacokinetic modeling of gemtuzumab ozogamicin in adult patients with acute myeloid leukemia[J]. Clin Pharmacokinet,2019,58(3):335-347.
- [6] 李国辉,陈任安,秦炜炜,等. 地西他滨联合半量 CAG 方案治疗初治老年急性髓系白血病的临床研究[J]. 临床血液学杂志,2017,30(11):867-869.
- [7] 李小翠. 沙利度胺联合 CAG 方案对老年人急性髓系白血病患者效果观察[J]. 中国卫生工程学,2017,16(4):514-515.
- [8] 米瑞华,陈琳,魏旭东,等. 干扰素 α -1b、白细胞介素 2 联合沙利度胺方案干预治疗微小残留病阳性急性髓系白血病的疗效分析[J]. 中华血液学杂志,2019,40(2):111-116.
- [9] 蒋文英,谈珂岚,吴丹,等. 沙利度胺联合他莫昔芬对乳腺癌荷瘤小鼠激素水平及血管相关生长因子的影响[J]. 中华实验外科杂志,2019,36(11):1985-1987.
- [10] 陈丽娜,杨美华,华建媛,等. 来那度胺在弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗中的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志,2017,36(2):61-64.
- [11] 杨海青,邱发麒. 沙利度胺对老年急性髓系白血病患者血清碱性成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(24):5936-5938.

(收稿日期:2021-02-22 修回日期:2021-06-28)

- [J]. 临床医学研究与实践,2018,3(8):111-112.
- [13] 林岚. 广州地区 13 502 例儿童 25 羟基维生素 D 水平及其与季节关系[J]. 实用医学杂志,2018,34(1):140-143.
- [14] 全国佝偻病防治科研协作组,中国优生科学协会,小儿营养专业委员会. 维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议[J]. 中国儿童保健杂志,2015,23(7):781-782.
- [15] 李贤见,黄裕林,易宏,等. 重庆市开州地区 0~6 岁儿童 25 羟基维生素 D 水平调查及相关危险因素分析[J]. 现代检验医学杂志,2019,34(6):130-134.

(收稿日期:2021-01-18 修回日期:2021-06-11)