

抗人 T-细胞兔免疫球蛋白联合环孢菌素 A 治疗儿童再生障碍性贫血的临床疗效观察

何倩,陈霞

(襄阳市中心医院儿科,湖北 襄阳 441021)

摘要:目的 探讨抗人 T-细胞兔免疫球蛋白(ATG-F)联合环孢菌素 A(CSA)治疗儿童再生障碍性贫血的临床疗效及影响因素。**方法** 选取儿童再生障碍性贫血者 40 例,其中重型再障(SAA)22 例,极重型再障(VSAA)8 例,依赖输血型非重型再障(NSAA)10 例。采用 ATG-F 联合环孢菌素 A 的免疫抑制疗法。观察治疗前后 T 细胞亚群、疗效和影响因素。**结果** 治疗后 CD3⁺ 和 CD4⁺ 的细胞比例显著升高,CD8⁺ 细胞比例显著下降,CD4⁺/CD8⁺ 比值显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);随访 1 年后发现,患儿的总有效率为 72.5% (SAA + VSAA 组为 70.0%、NSAA 组为 80.0%),总生存率为 85.0%,且 SAA + VSAA 组和 NSAA 组的各项疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$);疾病严重程度、性别、年龄与疗效无相关性,病程和淋巴细胞绝对计数下降幅度与疗效有相关性($P < 0.05$)。病程 ≤ 6 个月的患儿治疗有效率显著高于病程 > 6 个月者($P < 0.05$),淋巴细胞绝对计数下降幅度 $> 2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的患儿有效率显著高于 $\leq 2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 者($P < 0.05$)。**结论** ATG-F 与 CSA 联合使用治疗儿童再生障碍性贫血可改善 T 细胞功能异常,提高疗效,且早期治疗效果更优,同时提示两组药物联合使用时需对药物剂量进行个体化研究,保证免疫抑制疗效。

关键词: 抗人 T-细胞兔免疫球蛋白;环孢菌素 A;儿童再生障碍性贫血

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.041

Clinical efficacy of anti-human T- cell rabbit immunoglobulin (ATG-F) combined with cyclosporin A in the treatment of children with aplastic anemia

HE Qian, CHEN Xia

(Department of Pediatrics, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang, Hubei 441021, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and influencing factors of ATG-F combined with cyclosporin A (CSA) in the treatment of children with aplastic anemia. **Methods** 40 children with aplastic anemia that were treated in our hospital were selected, which including 22 with severe aplastic anemia(SAA), 8 with very severe aplastic anemia(VSAA) and 10 with blood transfusion dependent non-severe aplastic anemia(NSAA). The immunosuppressive therapy using ATG-F combined with CSA was taken. The changes of T cell subsets, the curative effect and the influencing factors before and after treatment were observed. **Results** After treatment, the proportion of CD4⁺ and CD3⁺ cells was significantly increased, the percentage of CD8⁺ cells decreased significantly, and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ was significantly increased. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). After 1 year follow-up, patients with the total effective rate was 72.5% (70% in SAA + VSAA group, NSAA group of 80%). The total survival rate was 85%, and the curative effect of SAA + VSAA group and NSAA group had no significant difference ($P > 0.05$). There is no correlation between severity of disease, gender, age and curative effect, but the course of disease and the decrease of absolute lymphocyte count were correlated with the curative effect. The effective rate of treatment in patients of less than 6 months was significantly higher than that above 6 months ($P < 0.05$). Absolute lymphocyte count decreased more than $2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ patients had significantly higher efficiency than $2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ($P < 0.05$). **Conclusion** Atg-F and CSA combined treatment of children with aplastic anemia can improve the abnormal T cell function and the efficacy. The earlier the treatment started, the better the effect is, which also suggests that two groups of drugs are used in combination to for the drug dose of individual studies to ensure efficacy of immunosuppressive therapy.

Key words: ATG-F; Cyclosporin A; Children with aplastic anemia

“免疫介导”是国际认可的再生障碍性贫血的致病机制理论^[1],因此,免疫抑制疗法是治疗再障

的有效方法,其中抗胸腺细胞球蛋白(ATG)与环孢菌素 A(CSA)是最常用的免疫抑制疗法,疗效显著。兔-ATG(R-ATG)和抗人 T-细胞兔免疫球蛋白(ATG-F)国际推荐使用的 ATG 制剂^[2],但目前有关使用 ATG-F 的报道较少,大多研究为 R-ATG^[3]。本

研究通过总结使用 ATG-F 联合 CSA 治疗儿童再障的相关结果,探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2008 年 1 月—2015 年 1 月襄阳市中心医院儿科收治的儿童再生障碍性贫血者 40 例,所有病人的诊断均符合国际再障诊断标准^[4],参照该标准将病人分为其中重型再障患儿(SAA)22 例,极重型再障(VSAA)8 例,依赖输血型非重型再障(NSAA)10 例。

1.2 治疗方法 采用 ATG-F 联合 CSA 的免疫抑制疗法,ATG-F(德国 Fresenius,批号:11034)的使用剂量为 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续静脉滴注 5 d,每天 8~12 h;CSA(北京诺华公司,批号:120408)口服 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每 2 周查 1 次血药浓度,维持 CSA 浓度在 $80 \sim 240 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,治疗周期为 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 T 细胞亚群水平 治疗前和治疗后 3 个月患儿 T 细胞亚群水平,包括 CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ 细胞比例, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值。

1.3.2 疗效评价指标 参照再障的国际疗效标准^[5],将治疗效果分为无效(NR)、部分有效(PR)和完全有效(CR)三种情况。

1.4 统计学方法 使用 SPSS19.0 进行数据分析。观测资料中的计量数据,组间比较为成组 t 检验,组内前后比较为配对 t 检验;计数资料则行 χ^2 检验(普通资料)或秩和检验(等级资料); $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ATG-F 联合 CSA 治疗前后 T 细胞亚群的变化 治疗前后 3 个月的 T 细胞亚群的变化比较发现,治疗后 CD3^+ 和 CD4^+ 的细胞比例显著升高, CD8^+ 细胞比例显著下降, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 ATG-F 联合 CSA 治疗前后 T 细胞亚群的变化结果/(%, $\bar{x} \pm s$)

时间	CD3^+	CD4^+	CD8^+	$\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$
治疗前	73.86 ± 5.27	25.13 ± 3.22	38.75 ± 3.86	0.66 ± 0.11
治疗后	78.01 ± 6.31	41.02 ± 4.11	23.09 ± 3.04	1.80 ± 0.25
前后差值	-4.15 ± 9.42	-13.89 ± 4.65	15.66 ± 4.90	-1.14 ± 0.27
t 值	2.786	21.616	20.206	26.984
P 值	0.008	0.000	0.000	0.000

注:配对 t 检验。

2.2 ATG-F 联合 CSA 的临床疗效 对 SAA + VSAA 组和 NSAA 组患儿进行 1 年的随访后发现,患儿的总有效率为 72.5% (SAA + VSAA 组为 70.0%、NSAA 组为 80.0%),总生存率为 85.0%。结果显示,SAA + VSAA 组和 NSAA 组的各项疗效差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 ATG-F 联合 CSA 治疗儿童再生障碍性贫血的疗效相关因素分析 对疗效相关指标进行单因素分析发现,疾病严重程度、性别、年龄与疗效无相关性,病程和淋巴细胞绝对计数下降幅度与疗效有相关性($P < 0.05$)。病程 ≤ 6 个月的患儿治疗有效率显著高于病程 > 6 个月者($P < 0.05$),淋巴细胞绝对计数下降幅度 $> 2 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 者有效率显著高于 $\leq 2 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

ATG-F 是采用 Jurkat 细胞株免疫兔之后获得的一种针对人 T 淋巴细胞的免疫球蛋白,属于免疫调节剂。其作用机制主要为清除功能异常的 T 淋巴细胞,抑制免疫介导的致病因素,直接作用于造血干细胞表面受体,增强造血干细胞对造血因子的敏感性等^[6]。CSA 可抑制 T 细胞活化,抑制肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-2(IL-2)等造血负调控因子的产生^[7]。由于两种药物的协同作用,两者联合使用的临床疗

表 2 ATG-F 联合 CSA 治疗疗效比较/例(%)

组别	例数	CR	PR	NR	总有效率	病死率	生存率
SAA + VSAA 组	30	8(26.7)	13(43.3)	9(30.0)	21(70.0)	5(16.7)	25(83.3)
NSAA 组	10	2(20.0)	6(60.0)	2(20.0)	8(80.0)	1(10.0)	9(90.0)
合计	40	10(25.0)	19(47.5)	11(27.5)	29(72.5)	6(15.0)	34(85.0)
$U_c(\chi^2)$ 值			0.135		(0.376)	-	-
P 值			0.914		0.540	1.000	1.000

注:疗效整体比较为秩和检验,统计量为 U_c ;其它均为 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,统计量为 χ^2 。

表3 影响 ATG-F 联合 CSA 疗效的单因素分析

相关因素	例数	有效率/例(%)	χ^2 值	P值
疾病严重程度			0.376	0.540
SAA + VSAA 组	30	21(70.0)		
NSAA 组	10	8(80.0)		
年龄/岁			0.234	0.629
≤ 6	17	13(76.5)		
> 6	23	16(69.6)		
性别			0.001	0.972
男	22	16(72.7)		
女	18	13(72.2)		
治疗前病程/月			6.771	0.009
≤ 6	24	21(87.5)		
> 6	16	8(50.0)		
淋巴细胞绝对计数下降幅度/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$			5.566	0.018
≤ 2	11	5(45.5)		
> 2	29	24(82.8)		

效显著优于单独使用,同时联合使用可减少药物使用量,降低不良反应的发生。因此,ATG-F 联合 CSA 也成为国际标准上的免疫抑制疗法,作为无合适同胞供体的儿童障碍性贫血的首选药物^[8-9]。

儿童再生障碍性贫血的发生与 T 淋巴细胞功能异常密切相关,再生障碍性贫血患儿存在 CD4⁺/CD8⁺ 比例下降、Ts 细胞功能亢进等异常表现,因此抑制 Ts 细胞功能、降低 CD8⁺ 的含量是治疗儿童再生障碍性贫血的主要目标^[10]。本研究对患儿行 ATG-F 联合 CSA 治疗前后的 T 细胞亚群水平比较结果表明,治疗后 CD3⁺ 和 CD4⁺ 的细胞比例显著升高,CD8⁺ 细胞比例显著下降,CD4⁺/CD8⁺ 比值显著升高,在改善 T 细胞功能中有显著疗效。

多项研究证实,ATG-F 与 CSA 联合使用的效果明显优于单药治疗,有效率可达 70% ~ 80%^[11-12]。本研究结果表明,两种药物联合应用的总有效率为 72.5%,其中重型和极重型患儿的有效率为 70.0%,非重型再障组患儿高达 80.0%。治疗过程中不良反应的发生较少,所有病人都未出现严重的血清病反应,非重型再障患儿中仅有 1 例因严重感染而死亡,生存率达 90%;重型和极重型患儿的死亡率稍高(16.7%),40 例再生障碍患儿的总生存率为 85.0%。

为了提高儿童再生障碍性贫血治疗的疗效,本研究对可能影响疗效的因素进行相关性分析。结果显示,疾病严重程度、性别、年龄与疗效无相关性,而病程长短和淋巴细胞绝对计数下降幅度会影响再障的疗效。病程 ≤ 6 个月的患儿治疗有效率显

著增加,因此应在确诊疾病后尽早进行 ATG-F 联合 CSA 的免疫抑制治疗。淋巴细胞绝对计数下降幅度 $> 2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的病人治疗有效率也显著高于 $\leq 2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 者,说明免疫抑制治疗时需保证免疫抑制效应达到一定程度,因此在药物剂量的选择上需进行个体化的研究。

综上所述,ATG-F 与 CSA 联合使用治疗儿童再生障碍性贫血可改善 T 细胞功能异常,提高疗效,且早期治疗效果更优,同时提示两组药物联合使用时需对药物剂量进行个体化研究,保证免疫抑制疗效。

参考文献

- [1] ZHANG F,ZHANG L,JING L,et al. High-dose cyclophosphamide compared with antithymocyte globulin for treatment of acquired severe aplastic anemia[J]. *Exp Hematol*,2013,41(4):328-334.
- [2] JEONG DC,CHUNG NG,KANG HJ,et al. Epidemiology and clinical long-term outcome of childhood aplastic anemia in Korea for 15 years:retrospective study of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology (KSPHO) [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011,33(3):172-178.
- [3] 付茹婷,薛红漫,徐宏贵,等. r-ATG 联合 CsA 治疗儿童再生障碍性贫血的疗效分析[J]. *中国实验血液学杂志*,2013,21(2):426-430.
- [4] MARSH JCW,BALL SE,CAVENAGH J,et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia[J]. *British Journal of Haematology*,2009(1):43-70.
- [5] CAMITTA BM. What is the definition of cure for aplastic anemia [J]. *Acta Haematol*,2000,103(1):16-18.
- [6] 李玉玲,薛惠良. 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白治疗重型再生障碍性贫血 25 例疗效分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2011,16(2):82-85.
- [7] 刘颖,谭波宇. 环孢素的肝毒性及血药浓度的相关性研究[J]. *安徽医药*,2014,18(7):1362-1364.
- [8] 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. 小儿再生障碍性贫血的诊疗建议[J]. *中华儿科杂志*,2001,39(7):422-423.
- [9] SCHEINBERG P,NUNEZ O,WEINSTEIN B,et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia[J]. *N Engl J Med*,2011,365(5):430-438.
- [10] YU ZP,DING JH,WU F,et al. Quality of life of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with antihuman thymocyte globulin[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2012,18(4):593-599.
- [11] 石苇,谢晓恬,何薇,等. ATG-F 治疗儿童再生障碍性贫血疗效研究[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*,2015,20(2):74-78.
- [12] 刘子勤,师晓东,刘嵘,等. 兔抗人胸腺细胞球蛋白联合环孢素 A 治疗儿童再生障碍性贫血 10 例分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*,2011,16(1):12-14,19.