

环孢素 A 联合小剂量 HA 方案治疗难治性阵发性睡眠性血红蛋白尿症的临床疗效观察

刘锋¹ 杜明珠¹ 李光¹ 王浩¹ 高飞¹ 宋艳萍¹

【摘要】 目的:观察环孢素 A 联合小剂量 HA 方案(高三尖杉酯碱+阿糖胞苷)治疗难治性阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的临床疗效及毒副反应。**方法:**采用环孢素 A 联合小剂量 HA 方案治疗 15 例难治性 PNH, 分析患者的临床疗效及不良反应。**结果:**4 个疗程后,15 例难治性 PNH 的疗效为 14 例(93.33%)有效,其中 2 例(13.33%)达到近期临床痊愈,4 例(26.67%)达到近期临床缓解,5 例(33.33%)达到近期明显进步,3 例(20.00%)达到近期进步;另外 1 例(6.67%)无效。所有患者均无严重的骨髓抑制及毒副反应。**结论:**环孢素 A 联合小剂量 HA 方案对难治性 PNH 的治疗安全、有效,毒副反应可耐受。

【关键词】 环孢素 A;小剂量 HA 方案;难治性阵发性睡眠性血红蛋白尿症

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.01.015

【中图分类号】 R556.6 **【文献标志码】** A

Clinical observation of cyclosporine combined with low-dose HA regimen in the treatment of refractory paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

LIU Feng DU Mingzhu LI Guang WANG Hao GAO Fei SONG Yanping

(Department of Hematology, Xi'an Central Hospital, Xi'an, 710004, China)

Corresponding author: SONG Yanping, E-mail: xjtusyp@163.com

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy and adverse events of cyclosporine A combined with low-dose HA regimen (homoharringtonine + cytarabine) in the treatment of refractory paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). **Method:** Fifteen patients with refractory PNH were treated with cyclosporine A combined with low-dose HA regimen. We analyzed the clinical efficacy and adverse events of patients. **Result:** After 4 courses of treatment, 15 patients with refractory PNH were evaluated. A total of 14 cases (93.33%) were effective, of which 2 cases (13.33%) achieved clinical recovery in the near future, 4 cases (26.67%) achieved recent clinical remission, 5 cases (33.33%) achieved significant progress in the near future, and 3 cases (20.00%) achieved recent progress. One case (6.67%) was invalid. All patients had no severe myelosuppression and adverse events. **Conclusion:** Cyclosporine A combined with low-dose HA regimen is safe and effective in the treatment of refractory PNH, and the toxicity can be tolerated.

Key words cyclosporine A; low-dose HA regimen; refractory paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)为造血干细胞基因突变引起的红细胞膜缺陷性溶血疾病^[1],属于后天获得性良性克隆性疾病。其发作主要与睡眠有关,以间歇发作引起的慢性血管内溶血及血红蛋白尿为主要特点,部分患者可有全血细胞减少及反复静脉血栓形成^[2-3]。患者发病高峰年龄在 20~40 岁,国内男性多于女性。目前治疗 PNH 的常用手段为“保护”PNH 克隆、控制补体攻击和破坏,控制溶血为主要目标。如无禁忌证,在急性溶血发作时,给予肾上腺糖皮质激素如泼尼松 1 mg/(kg·d)免疫抑制疗法。如果肾上腺糖皮质激素正规治疗时间

超过 1 个月仍无效,或激素治疗有效果,但减量后迅速复发均为难治性 PNH。难治性 PNH 对糖皮质激素治疗不能控制病情,目前尚无特异、有效的治疗方案。有研究报道^[4],对于激素原发耐药、继发耐药或激素依赖的溶血不易控制、反复发作的骨髓增生良好的 PNH 患者为有效减少 PNH 异常克隆,最大限度地控制溶血,可选用小剂量化疗,因为骨髓中的正常克隆比异常的 PNH 克隆耐受补体能力较强,对造血调控生长因子反应好,因此可以较快恢复造血,使 PNH 克隆逐渐被正常克隆取代而达到治疗效果。另有研究报道^[5],单独通过小剂量化疗有效,但仍容易复发。为了提高难治性 PNH 的疗效,我们应用环孢素 A 联合小剂量 HA 方案(高三尖杉酯碱+阿糖胞苷)治疗难治性 PNH,取得了较好的疗效,现报告如下。

¹西安市中心医院血液科(西安,710004)

通信作者:宋艳萍, E-mail: xjtusyp@163.com

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2015-01—2017-12 我院血液科确诊的 15 例难治性 PNH 患者,详细资料见表 1。所有患者均经泼尼松 1 mg/(kg·d)或其他类似剂量的肾上腺皮质激素治疗时间超过 1 个月无效;或对肾上腺皮质激素治疗有效,但减量后不能维持。部分患者既往使用雄激素(十一酸睾酮)或低分子右旋糖酐。15 例患者中男 8 例,女 7 例;中位年龄 36 (18~72)岁;极重度贫血 2 例,重度贫血 4 例,中度贫血 7 例,轻度贫血 2 例;15 例患者红蛋白尿分级均为频发。

1.2 诊断标准

PNH 的诊断、临床表现分级及血红蛋白尿分级均参照 2013 年中华医学会血液学分会红细胞疾病学组制定的 PNH 诊断与治疗中国专家共识中的诊断标准。应用环孢素 A 及化疗前均全面检查评估,包括血尿粪常规、肝功、肾功、电解质、甲状腺功能、凝血功能、病毒学检查(包括肝炎病毒、EBV、CMV)、血清叶酸和维生素 B12 水平、尿含铁血黄素试验、风湿免疫性疾病相关抗体、血清 EPO 水平、染色体核型分析、血浆游离血红蛋白和结合珠蛋白水平、特异性补体溶血 Ham 试验、流式细胞术检测外周血成熟红细胞和成熟粒细胞 CD55 和 CD59 有无缺失、骨髓细胞形态及骨髓病理活体检查。化疗毒副反应参照 WHO 分级标准。

1.3 治疗方案

对于符合入组条件的难治性 PNH 患者,一般治疗有碱化尿液:口服碳酸氢钠 3 g/d;稳定细胞膜:口服维生素 E 0.16 g/d。15 例患者应用小剂量 HA 方案(高三尖杉酯碱+阿糖胞苷)化疗,同时环

孢素 A 25 mg/胶囊 3~5 mg/(kg·d)分 2 次口服。具体治疗方案为环孢素 A 3~5 mg/(kg·d)PO,高三尖杉酯碱 1 mg/(m²·d)IVD d1~7,阿糖胞苷 30 mg/(m²·d)IVD d1~7。4 个疗程治疗结束评估治疗效果。化疗间歇期根据患者体能状况及对化疗的耐受能力大致为 2~3 周。治疗期间动态监测血常规、肝肾功、心电图、心肌酶等指标。所有患者在化疗期间进行保护性隔离,血红蛋白<60 g/L、血小板计数<20×10⁹/L 时给予输注红细胞及血小板支持治疗,当中性粒细胞计数<2.0×10⁹/L 时酌情予以 G-CSF 升白细胞,治疗期间出现感染时根据微生物检查结果及药敏试验选用抗生素治疗。

1.4 疗效评价^[6]

观察有无血红蛋白尿发作、是否需要输血、血红蛋白恢复情况及网织红细胞比例指标来评估。近期临床痊愈即 1 年无血红蛋白尿发作,不需输血,血常规(包括网织红细胞)恢复正常;近期临床缓解即 1 年无血红蛋白尿,不需要输血,血红蛋白恢复正常;近期明显进步按观察前后的病情分级,凡血红蛋白尿发作频度、贫血严重程度、骨髓增生状况当中有任一项进步两级;近期进步为病情分级中有任一项检查有进步;无效即病情无变化或有恶化。中位评估时间为 4 个疗程。评估无效的患者建议其接受异基因造血干细胞移植治疗。

1.5 统计学处理

所有数据采用 SPSS18.0 进行统计分析。

2 结果

2.1 疗效分析

4 个疗程环孢素联合小剂量 HA 方案治疗结束后观察疗效发现,15 例难治性 PNH 中 14 例

表 1 15 例患者的详细资料

患者编号	性别	血常规	Ham 试验	粒细胞 CD55/%	粒细胞 CD59/%	血红蛋白尿分级
1	男	WBC 2.9×10 ⁹ /L,Hb 28 g/L,PLT 121×10 ⁹ /L	阳性	56	70	频发
2	女	WBC 3.4×10 ⁹ /L,Hb 82 g/L,PLT 92×10 ⁹ /L	阳性	72	77	频发
3	男	WBC 3.1×10 ⁹ /L,Hb 54 g/L,PLT 301×10 ⁹ /L	阳性	72	78	频发
4	女	WBC 3.7×10 ⁹ /L,Hb 71 g/L,PLT 221×10 ⁹ /L	阳性	77	69	频发
5	女	WBC 5.9×10 ⁹ /L,Hb 49 g/L,PLT 123×10 ⁹ /L	阳性	75	88	频发
6	男	WBC 8.2×10 ⁹ /L,Hb 96 g/L,PLT 278×10 ⁹ /L	阳性	77	78	频发
7	女	WBC 3.6×10 ⁹ /L,Hb 77 g/L,PLT 97×10 ⁹ /L	阳性	72	81	频发
8	男	WBC 8.2×10 ⁹ /L,Hb 52 g/L,PLT 178×10 ⁹ /L	阳性	71	74	频发
9	男	WBC 6.1×10 ⁹ /L,Hb 51 g/L,PLT 88×10 ⁹ /L	阳性	76	80	频发
10	女	WBC 3.2×10 ⁹ /L,Hb 69 g/L,PLT 236×10 ⁹ /L	阳性	75	78	频发
11	男	WBC 9.1×10 ⁹ /L,Hb 76 g/L,PLT 277×10 ⁹ /L	阳性	72	66	频发
12	男	WBC 6.6×10 ⁹ /L,Hb 84 g/L,PLT 224×10 ⁹ /L	阳性	70	81	频发
13	男	WBC 8.3×10 ⁹ /L,Hb 66 g/L,PLT 88×10 ⁹ /L	阳性	76	79	频发
14	女	WBC 4.9×10 ⁹ /L,Hb 29 g/L,PLT 77×10 ⁹ /L	阳性	51	64	频发
15	女	WBC 3.7×10 ⁹ /L,Hb 94 g/L,PLT 96×10 ⁹ /L	阳性	80	66	频发

(93.33%)有效,其中 2 例(13.33%)达到近期临床痊愈,4 例(26.67%)达到近期临床缓解,5 例(33.33%)达到近期明显进步,3 例(20.00%)达到近期进步;另外 1 例(6.67%)无效。14 例有效的患者中位起效时间为 2 个疗程,最长有效时间为 2 年。

14 例有效的患者中 8 例在 1 年内复发,其中 2 例为 4.5 个月,3 例为 7.1 个月,3 例为 8.9 个月,14 例患者中 6 例观察 1 年以上时间无复发。15 例 PNH 患者血红蛋白及 PNH 克隆变化见表 2。

表 2 15 例 PNH 患者 4 个疗程治疗后血红蛋白及 PNH 克隆变化

患者编号	治疗前			治疗后		
	血红蛋白 /(g·L ⁻¹)	粒细胞 CD55/%	粒细胞 CD59/%	血红蛋白 /(g·L ⁻¹)	粒细胞 CD55/%	粒细胞 CD59/%
1	28	56	70	66	80	77
2	82	72	77	126	90	88
3	54	72	78	123	87	92
4	71	77	69	84	80	85
5	49	75	88	51	77	84
6	96	77	78	131	93	96
7	77	72	81	92	84	89
8	52	71	74	90	80	88
9	51	76	80	55	77	84
10	69	75	78	74	78	83
11	76	72	66	122	90	93
12	84	70	81	130	91	94
13	66	76	79	69	80	85
14	29	51	64	56	80	71
15	94	80	66	128	94	91

2.2 毒副反应

临床毒副反应包括 1~2 级恶心、呕吐(4 例, 26.67%),2~3 级全血细胞减少(6 例,40.00%), 1~2 级肝功损害(3 例,20.00%),1 级脱发(1 例, 6.67%),1 级口腔黏膜疼痛(1 例,6.67%),1~2 级肾毒性(2 例,13.33%),1~2 级感染(3 例, 20.00%),无治疗相关死亡。

3 讨论

PNH 为后天获得性克隆性造血干细胞阶段疾病,其根治的关键在于正常造血及免疫功能的重建,现阶段唯一可能治愈本病的方法是异基因造血干细胞移植^[6]。但 PNH 并非恶性病,此外移植有一定风险,且供体来源相对困难,故应权衡利弊,慎重选择,因此造血干细胞移植较难在临床上实施应用^[7]。肾上腺糖皮质激素依然是目前治疗 PNH 的主要手段。有部分患者对肾上腺糖皮质激素治疗无效或激素治疗有效果,但减量后迅速复发。对于这部分难治性患者的治疗选择一直比较疑难。

PNH 患者体内的异常克隆及正常细胞同时存在,化疗对全血细胞均有抑制作用,化疗的骨髓造血恢复期,其中的正常血细胞比 PNH 克隆恢复更快,有更强的补体耐受能力,正常造血细胞将逐步取代 PNH 克隆。为了避免出现较强的骨髓抑制程度,本研究采用减低剂量的方案化疗,最大程度达

到治疗效果的同时减轻化疗相关不良反应及并发症。在 PNH 中,造血干细胞基因突变使血细胞膜上的糖化磷脂酰肌醇(GPI)锚合成障碍,从而造成 GPI 锚连蛋白(包括具有抑制补体激活功能的锚连膜蛋白)缺失^[8],导致红细胞易被补体破坏发生血管内溶血。另外 PNH 的发病机制还涉及免疫功能紊乱因素^[9],主要是对正常造血细胞的抑制作用,使 PNH 异常克隆生长。因此在控制 PNH 克隆治疗时,加用环孢素可能会改善患者的贫血症状。说明环孢素 A 通过调节骨髓微环境中免疫活性细胞,改善造血功能起作用,并不直接作用于 PNH 异常克隆。基于上述分析,我们推测使用减低剂量化疗联合环孢素 A 治疗,既通过杀灭异常的 PNH 克隆又通过免疫调节改善造血功能以达到更好的治疗效果。

近年来,有研究发现 Eculizumab、补体 C5 终末端的单克隆抗体能阻断补体系统反应,进而控制溶血^[10-11]。但 Eculizumab 对机体的免疫系统有抑制作用,因此导致患者应用该药物期间感染风险增加,且有形成血栓的风险,加之目前国内获得该药物较困难,影响了其临床应用。

邵宗鸿等(2000)报道单纯低剂量联合化疗对难治性、复发性 PNH 的疗效观察发现,其中 11 例患者中 8 例有效。曹燕然等(2004)报道单纯 DA

或 HA 方案治疗难治性、复发性 PNH 的初步观察发现,8 例患者均有效,但长期疗效不肯定。因此对于难治性 PNH 的治疗方法,仍需进一步探索。本研究方案采用的环孢素 A 联合小剂量方案治疗,至今国内外尚未见报道。

本研究中 15 例难治性 PNH,共 14 例(93.33%)有效,其中 2 例(13.33%)达到近期临床症状痊愈,4 例(26.67%)达到近期临床缓解,5 例(33.33%)达到近期明显进步,3 例(20.00%)达到近期进步;另外 1 例(6.67%)无效。该例无效的患者年龄为 72 岁,考虑无效原因为年龄较大,骨髓增生功能欠佳。本研究中有效率较文献报道有所提高。14 例有效的患者中 8 例在 1 年内复发,其中 2 例为 4.5 个月,3 例为 7.1 个月,3 例为 8.9 个月,14 例患者中 6 例观察 1 年以上时间无复发。复发的患者考虑经过较长时间后,异常的 PNH 克隆重新占有造血优势。因其为改良后的小剂量化疗方案,化疗相关不良反应主要为 1~3 级,4 例出现 1~2 级消化道不良反应,主要为恶心及呕吐,经止吐等对症治疗后症状缓解。6 例出现 2~3 级全血细胞减少,经造血治疗好转。3 例出现 1~2 级肝功损害,经保肝治疗好转。1 例出现轻度脱发,化疗结束后自行恢复。1 例出现口腔黏膜疼痛,给予康复新液漱口含水漱治疗好转。2 例出现 1~2 级肾毒性,化疗间隙自行恢复。3 例出现 1~2 级感染,抗感染治疗后恢复。

综上所述,大多数患者对环孢素 A 联合小剂量 HA 方案治疗耐受良好,出现的骨髓抑制及毒副反应等并发症较轻微,对于临床上难治性 PNH 是安全、有效的治疗手段。由于 PNH 病理机制较复杂,且该研究为单中心研究,研究样本数相对较少,结论有一定的局限性,还需要更多临床资料的累积,长期疗效仍然有待进一步观察。

参考文献

[1] 张立平,赵亚玲,付建珠,等.阵发性睡眠性血红蛋白尿继发自身免疫性溶血性贫血 1 例[J].临床血液学杂志,2015,28(7):633-634.

- [2] Jeffrey J,Robert A,Brodsky MD, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside[J]. Clin Transl Sci,2011,4:219-224.
- [3] 胡彬,岳青芳,陈焯,等.阵发性睡眠性血红蛋白尿患者并发大脑上矢状窦血栓形成 1 例并文献复习[J].临床血液学杂志,2014,27(5):412-413,417.
- [4] Luzzatto L. Recent advances in the pathogenesis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. F1000Res,2016,5:pii:F1000 Faculty Rev-209.
- [5] Luzzatto L, Gianfaldoni G, Notaro R. Management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a personal view[J]. Br J Haematol,2011,153:709-720.
- [6] Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) [J]. Haematologica, 2010,95:983-988.
- [7] Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Haematologica, 2012,97:1666-1672.
- [8] Griffin M, Kulasekararaj A, Gandhi S, et al. Concurrent treatment of aplastic anemia/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome with immunosuppressive therapy and eculizumab: a UK experience[J]. Haematologica,2018,103:e345-e347.
- [9] Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011,2011:21-29.
- [10] Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival [J]. Blood,2011,117:6786-6792.
- [11] Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Am J Hematol,2010,85:553-559.

(收稿日期:2019-04-01)