

本研究中,严重感染患儿较一般感染患儿的炎症反应更重,相应的临床症状也更重。在对患儿使用抗菌药物前,严重感染患儿(细菌感染型)血清 CRP 高于一般感染患儿,在应用抗菌药物进行消炎治疗后,严重感染患儿(细菌感染型)和一般感染患儿的血清 CRP 均显著降低,说明血清 CRP 的水平对于机体炎症反应的提示作用。在血清 CRP 与肺炎链球菌感染型小儿支气管肺炎的临床症状缓解或消失的相关性分析中,患儿的气促、喘憋、咳嗽、肺部啰音和哮鸣音等临床症状均与肺部炎症有关,当血清 CRP 水平升高时,患儿的这些炎症反应缓解或消失的时间也随之增加。说明血清 CRP 水平可以对肺炎链球菌感染型小儿支气管肺炎严重程度起到提示作用。

综上所述,血清 CRP 水平可以反应细菌感染型小儿支气管肺炎的严重程度,在细菌感染型小儿支气管肺炎中肺炎链球菌感染的炎症反应较其他细菌感染更重。

## 参考文献

[1] 何伟玲,苏贞,黄丽娟.整体护理对小儿支气管肺炎患儿肺功能的影响[J].中国城乡企业卫生,2017,32(12):140-142.

## • 短篇论著 •

# 尼洛替尼联合 IFN $\alpha$ -2b 治疗进展期慢性髓系白血病患者 的疗效评估及对血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH 和 ALP 的影响

谭琳,刘琳 $\Delta$ ,谢瑜,杨坚

昆明医科大学第一附属医院血液科,云南昆明 650032

**摘要:**目的 研究尼洛替尼联合重组人干扰素- $\alpha$ 2b(IFN $\alpha$ -2b)治疗进展期慢性髓系白血病患者疗效评估及对血清乳酸脱氢酶(LDH)、 $\alpha$ -羟基丁酸脱氢酶( $\alpha$ -HBDH)和碱性磷酸酶(ALP)的影响。方法 选择该院2012年1月至2018年7月住院的慢性髓系白血病患者70例为研究对象,采用随机数字表法,将患者分为观察组和对照组,每组35例。观察组患者采用尼洛替尼联合IFN $\alpha$ -2b治疗,对照组患者采用伊马替尼联合IFN $\alpha$ -2b治疗,2组患者均治疗3个月。观察2组患者的治疗效果、骨髓象、血象、血清LDH、 $\alpha$ -HBDH、ALP及不良反应之间的差异。结果 治疗后,观察组患者的总有效率(88.57%)高于对照组患者(65.71%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患者的血小板计数、血红蛋白含量均明显高于对照组,而骨髓幼稚细胞百分比、凝血活酶时间、白细胞计数均明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2组患者的血清LDH、 $\alpha$ -HBDH和ALP水平均明显下降,且观察组患者的血清LDH、 $\alpha$ -HBDH和ALP水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 尼洛替尼联合IFN $\alpha$ -2b治疗进展期慢性髓系白血病,患者血清LDH、 $\alpha$ -HBDH和ALP显著下降,骨髓情况显著改善,疗效显著。

**关键词:**尼洛替尼;慢性髓系白血病;重组人干扰素- $\alpha$ 2b;乳酸脱氢酶; $\alpha$ -羟基丁酸脱氢酶;碱性磷酸酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.028

中图法分类号:R733.72,R446.1

文章编号:1673-4130(2019)17-2159-04

文献标识码:B

慢性髓系白血病是起源于多能干细胞的髓系增殖性肿瘤。根据2012年全国肿瘤登记中心报道,目

$\Delta$  通信作者, E-mail: kmliulin1210@163.com。

本文引用格式:谭琳,刘琳,谢瑜,等.尼洛替尼联合IFN $\alpha$ -2b治疗进展期慢性髓系白血病患者疗效评估及对血清LDH、 $\alpha$ -HBDH和ALP的影响[J].国际检验医学杂志,2019,40(17):2159-2162.

(收稿日期:2019-01-25 修回日期:2019-05-06)

前,恶性淋巴瘤发病率为 5.1/10 万,在所有恶性肿瘤中顺位第 8 位<sup>[1]</sup>。尼洛替尼靶向性作用于患者的 BCR-ABL 蛋白,对于异常染色体癌细胞具有抑制性作用<sup>[2]</sup>。重组人干扰素- $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$ )主要由白细胞和原始淋巴细胞分泌,具有广谱抗肿瘤和免疫调节作用。乳酸脱氢酶(LDH)主要见于恶性肿瘤患者, $\alpha$ -羟基丁酸脱氢酶( $\alpha$ -HBDH)是含有 H 亚基的 LD-1 和 LD-2 的总称,对于慢性髓系白血病治疗具有显著的提示作用<sup>[3]</sup>。碱性磷酸酶(ALP)能较好地反映患者的病情和肿瘤活动情况<sup>[4]</sup>。本研究将通过对比尼洛替尼联合 IFN $\alpha 2b$  治疗进展期慢性髓系白血病患者的疗效评估及对血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH 和 ALP 水平的影响分析,为临床治疗提供科学依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2012 年 1 月至 2018 年 7 月住院的慢性髓系白血病急变期和加速期患者 70 例为研究对象。患者年龄 40~55 岁,平均(39.12±1.78)岁;男 36 例,女 34 例;文化程度:小学及以下 12 例,中学学历 21 例,大专及以上 37 例;婚姻状态:已婚 61 例,未婚 9 例;急变期患者 29 例,加速期患者 41 例。利用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 35 例,2 组患者年龄、性别、文化程度、婚姻状态、病情分布之间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。所有患者均签署知情同意书,并获得医院伦理学术委员会论证通过。纳入标准:(1)所有患者均符合慢性髓系白血病诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)年龄均在 14 岁以上;(3)所有患者均已完成诱导方案治疗进入强化巩固治疗阶段;(4)患者自愿参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)其他血液系统疾病患者;(2)精神障碍患者;(3)伴有高血压、糖尿病及肿瘤史患者;(4)昏迷不醒患者;(5)严重心脏疾病、肝肾功能不全患者;(6)本次治疗前 3 个月内曾使用过激素类药物患者。

**1.2 方法** 观察组患者采用尼洛替尼(Novartis Pharma Schweiz AG,批准文号 H20140334)联合 IFN $\alpha 2b$ (辽宁卫星生物制品研究所,100 万 IU/支,国药准字 S10980085)治疗,对照组患者采用伊马替尼(Novartis Pharma Stein AG,Switzerland,进口药品注册标准 JX20130165)联合 IFN $\alpha 2b$ (辽宁卫星生物制品研究所,100 万 IU/支,国药准字 S10980085)治疗。2 组患者均治疗 3 个月。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 2 组患者治疗 3 个月效果评价** 效果评价标准<sup>[6]</sup>,(1)完全缓解:临床表现上,无贫血、出血、感染及白血病细胞浸润表现;血象上,血红蛋白 $>100$  g/L,白细胞计数 $<10 \times 10^9$ /L,分类无幼稚细胞,血小板 $(100 \sim 400) \times 10^9$ /L,恢复正常或接近正常,外周血

白细胞分类中无白血病细胞;骨髓象正常。(2)部分缓解:临床表现、血象、骨髓象 3 项中有 1 项或 2 项未达完全缓解标准。(3)无效:未达到以上标准者。总有效率(%)=[(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数] $\times 100\%$ 。

**1.3.2 治疗前后骨髓象和血象** 2 组患者治疗前和治疗后分别进行骨髓象和血象检查,观察 2 组患者骨髓幼稚细胞百分比、白细胞计数、血小板计数、清蛋白含量及血红蛋白含量之间的差异。

表 1 2 组患者基线资料比较(n)

项目	观察组(n=35)	对照组(n=35)	$\chi^2$	P
性别				
男	16	20	0.922	0.339
女	19	15		
年龄(岁)				
30~35	12	13	0.602	0.741
36~40	9	11		
41~45	14	11		
婚姻状态				
已婚	31	29	0.161	0.686
未婚	4	5		
文化程度				
小学及以下	5	7	0.412	0.816
中学	11	10		
大专及以上	19	18		
风险评级				
急变期	15	14	0.471	0.792
加速期	21	20		

**1.3.3 血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH 和 ALP 水平检测** 患者于入组后清晨空腹抽取外周静脉血 5 mL,离心取上清,-80℃储存。采用上述血清以 ELISA 法检测血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH 和 ALP 水平,所有试剂均来自上海酶联生物有限公司,操作过程严格按照说明书进行。

**1.3.4 不良反应** 分别对 2 组患者治疗过程中可能出现的过敏反应、肝功能损害、胃肠道反应、活化部分凝血活酶时间延长等不良反应进行比较。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用两独立样本  $t$  检验;计数资料以  $[n(\%)]$  表示,采用  $\chi^2$  检验;当  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组患者治疗效果比较** 通过 3 个月的治疗,观察组患者的总有效率为 88.57%,对照组总有效率为 65.71%,2 组患者治疗效果之间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 2 组患者治疗效果比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	无效	总有效
观察组	35	22(62.86)	9(25.71)	4(11.43)	31(88.57)
对照组	35	9(25.71)	14(40.00)	12(34.29)	23(65.71)
$\chi^2$			3.193		5.191
P			0.001		0.023

2.2 2 组患者治疗前后骨髓象和血象比较 2 组患者治疗前骨髓幼稚细胞百分比、白细胞计数、血小板计数、清蛋白含量及血红蛋白含量之间差异无统计学

意义( $P>0.05$ )。治疗后,观察组患者的血小板计数、血红蛋白含量均明显高于对照组,观察组患者凝血活酶时间、骨髓幼稚细胞百分比、白细胞计数均明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

2.3 血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH 和 ALP 水平比较 2 组患者治疗前血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH 和 ALP 水平之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,2 组患者的血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH 和 ALP 水平均明显下降,且观察组患者的血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH 和 ALP 水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 3 2 组患者治疗前后骨髓象和血象指标变化( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	骨髓幼稚细胞百分比		白细胞计数( $\times 10^9/L$ )		血小板计数( $\times 10^9/L$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	67.67 $\pm$ 19.11	23.14 $\pm$ 7.85	15.67 $\pm$ 2.13	6.32 $\pm$ 1.43	103.24 $\pm$ 21.32	217.83 $\pm$ 11.94
观察组	35	71.38 $\pm$ 21.09	19.38 $\pm$ 9.12	15.57 $\pm$ 2.43	4.25 $\pm$ 1.39	107.65 $\pm$ 23.54	239.78 $\pm$ 12.32
t		1.010	2.420	0.240	8.040	1.076	9.910
P		0.315	0.017	0.811	0.000	0.284	0.000

续表 3 2 组患者治疗前后骨髓象和血象指标变化( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	清蛋白(g/L)		血红蛋白(g/L)		凝血活酶时间(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	37.12 $\pm$ 19.17	38.24 $\pm$ 17.09	81.32 $\pm$ 11.54	109.67 $\pm$ 14.22	34.23 $\pm$ 1.56	29.32 $\pm$ 1.09
观察组	35	37.43 $\pm$ 17.91	39.24 $\pm$ 17.89	74.87 $\pm$ 12.78	120.34 $\pm$ 15.33	34.54 $\pm$ 1.78	27.67 $\pm$ 1.22
t		0.092	0.313	1.102	3.953	1.015	6.392
P		0.927	0.755	0.273	0.000	0.312	0.000

表 4 2 组患者血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH 和 ALP 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	LDH( $\mu$ mol/L)		$\alpha$ -HBDH( $\mu$ mol/L)		ALP(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	35	14.34 $\pm$ 2.31	4.34 $\pm$ 1.33	14.24 $\pm$ 2.87	9.87 $\pm$ 2.34	105.67 $\pm$ 2.13	65.32 $\pm$ 1.43
对照组	35	14.22 $\pm$ 2.11	9.35 $\pm$ 1.21	14.09 $\pm$ 2.76	12.36 $\pm$ 2.43	105.57 $\pm$ 2.43	72.25 $\pm$ 1.39
t		0.227	16.484	0.223	4.367	0.183	20.558
P		0.881	0.000	0.824	0.000	0.855	0.000

2.4 2 组患者不良反应比较 通过治疗,2 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 5。

表 5 2 组患者不良反应比较[n(%)]

组别	n	肝功能异常	过敏反应	胃肠道反应	凝血活酶时间延长
观察组	35	2(5.71)	2(5.71)	3(8.57)	2(5.71)
对照组	35	3(8.57)	1(2.86)	2(5.71)	3(8.57)
$\chi^2$		0.223	0.353	0.223	0.223
P		0.643	0.555	0.643	0.643

### 3 讨 论

慢性髓系白血病是起源于患者造血干细胞的一种疾病,而对于急变期慢性粒细胞白血病患者粒-单系祖细胞(CFU-GM)多呈现小簇生长或不生长,而加速期慢性粒细胞白血病患者则主要表现为 Ph 以外的染色体异常及 CFU-GM 的分化缺陷<sup>[7]</sup>。美国国家综合癌症网络(NCCN)、欧洲白血病网(ELN)及中国慢性髓系白血病指南等都将伊马替尼作为治疗的一线药物<sup>[8]</sup>,但是仍有部分患者难以获得良好的血液学、细胞遗传学及分子生物学反应等良好反馈。有研究显示,在干扰素治疗的基础上,尼洛替尼可有效抑制

BCR-ABL 激酶区域的突变、增殖<sup>[9]</sup>。针对加速期、急变期的慢性髓系白血病患者,其治疗的重点在于疾病进展的控制。有研究显示,一线药物治疗失败的慢性髓系白血病患者,通过对患者进行持续性血液和细胞遗传学指标的改善,患者的生存情况显著改善<sup>[10]</sup>。

本研究联合使用尼洛替尼和 IFN $\alpha$ -2b 患者的质量效果显著优于对照组,通过对患者的骨髓细胞形态的研究显示,观察组患者的血小板计数、血红蛋白含量均明显高于对照组,观察组患者骨髓幼稚细胞百分比、凝血活酶时间、白细胞计数均明显低于对照组。分析认为,尼洛替尼可对患者的 BCR-ABL 激酶区域突变进行有效抑制,相比伊马替尼,对于 BCR-ABL 激酶区域的突变和异常增生情况有效抑制,在疾病发展到急速变化期,患者的受益最大<sup>[11]</sup>。王雅云等<sup>[12]</sup>对尼洛替尼和伊马替尼连续 3 年的临床观察发现,尼洛替尼的完全细胞遗传学缓解情况及主要分子生物学缓解率显著优于伊马替尼,与本研究结果一致。

已有研究报道显示,LDH 总活力在急性白血病患者中显著高于健康人群<sup>[13]</sup>,但是在慢性髓系白血病患者治疗中,患者的 LDH 水平与病情变化之间的相关性还鲜有报道。有研究报道显示,LDH 水平与患者的白细胞计数呈显著相关,与患者的肝脏白细胞计数及其浸润情况呈显著相关<sup>[14]</sup>。 $\alpha$ -HBDH 是 H 型 LDH 作用于其他底物的反应,其水平与 LDH 相当。ALP 是中性粒细胞的重要标志性酶,研究报道显示,髓系白血病患者 LAP miRNA 缺失,患者的 PRV miRNA 处于高表达水平,造成患者的维生素 B<sub>12</sub>、ALP 水平显著升高,进而促进患者的干细胞持续增殖分化<sup>[15]</sup>。本研究中,经过治疗后,2 组患者的血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH 和 ALP 水平均明显下降,且观察组患者的血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH 和 ALP 水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组患者的细胞生物学指标显著改善,疗效显著。

同时,通过对患者的安全性分析显示,观察组和对照组的不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示观察组患者的药物变化并未增加患者的不良反应,其安全性较好。另外,本研究并未对患者的生存期等远期疗效进行比较,远期疗效比较需要进行大样本、长期随访,有待在日后的研究中进行。

综上所述,尼洛替尼联合 IFN $\alpha$ -2b 治疗进展期慢性髓系白血病,患者血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH 和 ALP 显著下降,患者骨髓情况显著改善,疗效显著。

## 参考文献

[1] 吴艺,程志,石琳,等. IFN- $\alpha$  对慢性髓系白血病患者血清中细胞因子的影响[J]. 中国实验血液学杂志,2017,25

(1):99-103.

- [2] 李文安,刘凯,江帆,等. 急性失代偿性心力衰竭患者血清碱性磷酸酶与肾功能恶化的相关性研究[J]. 中国全科医学,2018,21(7):818-821.
- [3] 孔祥敬,陈俊丞,梁菠,等. 达沙替尼联合活血益气中药治疗慢性粒细胞白血病并发急性脑梗死疗效及对血脂,血液流变学,CAT 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(34):64-67.
- [4] 邓蕾,朱卫民,田培军,等. 血清乳酸脱氢酶和血脂对急性白血病患者预后评估的临床意义[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(18):1770-1773.
- [5] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志,2016,37(8):633-639.
- [6] 朱文玲. 内科疾病诊断与疗效标准[M]. 上海:上海中医药大学出版社,2006:181.
- [7] 秦巧莲. 血小板与淋巴细胞比值及红细胞分布宽度与慢性心力衰竭的关系[J]. 中国卫生检验杂志,2016,26(17):2509-2511.
- [8] 石小岩,王睿,傅迪,等. 早期应用尼洛替尼治疗慢性髓性白血病的疗效观察[J]. 实用药物与临床,2016,19(1):54-57.
- [9] 杨岚,吕娜,靖或,等. 达沙替尼治疗慢性髓系白血病导致乳糜胸 3 例[J]. 中国实验血液学杂志,2016,24(5):1348-1353.
- [10] BONDONNO N P, LEWIS J R, PRINCE R L, et al. Fruit intake and abdominal aortic calcification in elderly women; a prospective cohort study[J]. *Nutrients*, 2016, 8(3):159-161.
- [11] YAO H Q, GAN Q Q, PENG J, et al. A Stimuli-Responsive biosensor of glucose on layer-by-layer films assembled through specific lectin-glycoenzyme recognition[J]. *Sensors*, 2016, 16(4):563-571.
- [12] 王雅云,赵洪国,崔中光,等. 达沙替尼、尼洛替尼及伊马替尼治疗新诊断慢性髓系白血病慢性期 3 年临床观察[J]. 中国实验血液学杂志,2015,23(2):356-363.
- [13] JOHN W. Functionalised oximes; emergent precursors for carbon-, nitrogen- and oxygen-centred radicals[J]. *Molecules*, 2016, 21(1):63-67.
- [14] KOBAYASHI D, UEKI A, YAMAJI T, et al. Efficient synthesis of the lewis a tandem repeat[J]. *Molecules*, 2016, 21(5):614-622.
- [15] RODRIGUEZ V, KAIRALLA J, SALZER W L, et al. A pilot study of intensified PEG-Asparaginase in high-risk acute lymphoblastic leukemia: children's oncology group study AALL08P1[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016, 38(6):409-417.

(收稿日期:2019-02-18 修回日期:2019-05-08)