

严重程度, 本文ROI-C及Zero-P同属零切迹椎前融合系统, 因而两组术后吞咽困难的发生情况相近。

参考文献:

- [1] Mobbs R J, Rao P, Chandran N K. Anterior cervical discectomy and fusion: analysis of surgical outcome with and without plating[J]. J Clin Neurosci, 2007, 14(7): 639-642.
- [2] 陈博来, 林涌鹏, 赵帅, 等. 零切迹自稳型颈椎融合器(ROI-C)在颈椎前路减压融合术中的安全性与有效性评价[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2015, 25(10): 894-898.
- [3] Harrison D D, Troyanovich S J, Harrison D E, et al. A normalsagittal spinal configuration: a desirable clinical outcome[J]. J Manipulative Physiol Ther, 1996, 20(2): 398-405.
- [4] Kabir S M, Alabi J, Rezajooi K, et al. Anterior cervical

corpectomy: review and comparison of results using titanium meshcages and carbon fibre reinforced polymer cages[J]. Br J Neurosurg, 2010, 24(5): 542-546.

- [5] Bazaz R, Lee M J, Yoo J U, et al. Incidence of dysphagia after anterior cervical spine surgery: a prospective study[J]. Spine, 2002, 27(22): 2453-2458.
- [6] Scholz M, Schnake K J, Pingel A, et al. A new zero-profile implant for stand-alone anterior cervical interbody fusion [J]. Clin Orthop Relat Res, 2011, 469(3): 666-673.
- [7] Fountas K N, Kapsalaki E Z, Nikolakakos L G, et al. Anterior cervical discectomy and fusion associated complications[J]. Spine, 2007, 32(21): 2310-2317.
- [8] Lee M J, Bazaz R, Furey C G, et al. Influence of anterior cervical plate design on Dysphagia: a 2-year prospective longitudinal follow-up study[J]. J Spinal Disord Tech, 2005, 18(5): 406-409.

阿糖胞苷对急性早幼粒细胞白血病并发中枢神经系统受累的临床观察

吕俊廷¹, 管有洪², 林忠顺³ (1. 广东省江门市中心医院血液内科, 广东江门 529000; 2. 广东省江门市杜阮镇卫生院, 广东江门 529000; 3. 广东省江门市中心医院检验科, 广东江门 529000)

摘要: 目的 观察阿糖胞苷不同给药方式对急性早幼粒细胞白血病(APLM)并发中枢神经系统(CNS)受累的影响。方法 62例APLM患者均接受维A酸联合三氧化二砷治疗, 其中A组(24例)不作CNS白血病预防, B组(22例)进行6次鞘内注射阿糖胞苷、甲氨蝶呤、地塞米松, C组(16例)静脉滴注3次中、大剂量阿糖胞苷。比较各组白血病患者首次缓解后3 a内CNS白血病发生率及不良反应, 用PCR检测PML-RARA融合基因表达。结果 B、C组CNS白血病发生率低于A组($P<0.05$); B组神经系统症状明显多于A组($P<0.05$), C组不良反应明显高于A、B组($P<0.01-0.05$)。A组、B组、C组PML-RARA融合基因阴性率分别为79.2%、77.3%、100.0%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 静脉滴注中、大剂量阿糖胞苷对预防APLM并发CNS受累的疗效与鞘内注射相当, 可作为鞘内注射的替代手段。

关键词: 急性早幼粒细胞白血病; 中枢神经系统白血病; 阿糖胞苷

中图分类号: R 733.71

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)03-0332-04

Clinical observation of cytarabine for acute promyelocytic leukemia with central nervous system involvement

LV Jun-Ting¹, GUANG You-hong², LIN Zhong-Shun³ (1. Department of Hematology; 3. Department of Clinical laboratory; Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529000, China; 2. Duruan Health Hospital of Jiangmen City, Jiangmen 529000, China)

Abstract: Objective To observe the effect of different modes of cytarabine administration on central nervous system (CNS) involvement in patients with acute promyelocytic leukemia (APLM). Methods Sixty-two APLM patients were treated with tretinoin and arsenic trioxide and then divided into 3 groups. Group A ($n=24$) received no preventive measures for CNS leukemia, Group B ($n=22$) received 6 intrathecal injections of cytarabine, methotrexate and dexamethasone, and Group C ($n=16$) accepted 3 intravenous injections of moderate- and high-dose cytarabine. The incidence of CNS leukemia 3 years after initial remission and adverse reactions were compared among all groups. PML-RARA fusion gene was detected by PCR.

收稿日期: 2018-02-02; 修订日期: 2018-04-10

作者简介: 吕俊廷(1978-), 男, 硕士, 主治医师。

Results The incidence of CNS leukemia was lower in Groups B and C than in Group A ($P<0.05$). Neurological symptoms were more common in Group B compared with Group A, while adverse reactions were higher in Group C than in Groups A and B ($P<0.01$ or 0.05). The negative rates of PML-RARA fusion gene were 79.2% in Group A, 77.3% in Group B and 100.0% in Group C, and showed no difference among 3 groups ($P>0.05$). **Conclusion** Clinical efficacy of intravenous injection of moderate- and high-dose cytarabine is similar to that of intrathecal injection for prevention of CNS involvement in patients with APLM, which may be an alternative therapy.

Key words: acute promyelocytic leukemia; central nervous system leukemia; cytarabine

随着维A酸、三氧化二砷的临床应用,成人急性早幼粒细胞白血病的缓解率已达90%以上,但仍约有7.8%的患者并发中枢神经系统白血病,继而影响其疗效^[1]。而中枢神经系统白血病的发生与血脑屏障阻碍导致脑脊液中有效化疗药物浓度不足密切相关。目前临床上主要防治方法是对高危患者给予预防性鞘内注射化疗药物。但此法大多数患者都不能理解和接受,从而耽误了治疗。阿糖胞苷是为数不多能通过血脑屏障的化疗药物之一,脑脊液中的药物浓度大约是血药浓度的50%^[2]。通过静脉注射中、大剂量阿糖胞苷防治中枢神经系统白血病是近年来医疗工作者研究的一种治疗方式,与鞘内注射相比,它具有操作简单、患者接受度高等明显的优势,但该方式产生的临床效果尚不明确。为此,本文对我院治疗的62例急性早幼粒细胞白血病患者进行回顾性研究,通过对比疗效和不良反应,探讨阿糖胞苷不同给药方式对急性早幼粒细胞白血病并发中枢神经系统白血病的影响,现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

病例来源于2008年7月–2015年11月我院初次治疗的急性早幼粒细胞性白血病患者,共62例。全部病例均符合2016年WHO造血细胞和淋巴组织肿瘤分类及其诊断关于急性早幼粒细胞白血病的诊断标准,且初始治疗时未并发中枢神经系统白血病,排除并发其他疾病。

1.2 方法

按治疗方式分为3组,其中A组24例,男10例,女14例,年龄16~69岁,平均41.6岁;B组22例,男13例,女9例,年龄17~60岁,平均38.9岁;C组16例,男7例,女9例,年龄15~52岁,平均35.6岁。各组患者在白血病首次诱导缓解后,都给予维A酸联合三氧化二砷(维A酸 10 mg po tid,三氧化二砷 10 mg IV.D qd)巩固维持治疗,每次治疗14 d,每月1次,治疗1.5 a后进入临床观察期。A组在此治疗基础上不进行其他中枢系统白血病的防治措施;B组在治

疗期间加入鞘内注射阿糖胞苷(50 mg)、甲氨蝶呤(10 mg)和地塞米松(5 mg),1次/3月,共6次;C组在治疗期间给予静脉滴注阿糖胞苷(1~2 g/次,2次/d,连续给3 d)3次,每次间隔6个月,在给予阿糖胞苷的月份就停用维A酸与三氧化二砷,同时加强相关副反应的防治。研究终点是白血病首次诱导缓解后3 a。

1.3 急性早幼粒细胞白血病并发中枢系统白血病的诊断依据^[3]

排除继发性因素引起的中枢系或脑脊液的改变情况下,满足以下任一条标准既可:(1)出现中枢神经系统症状和体征(尤其以颅内压增高为主);(2)脑脊液压力增高,白细胞 $>1\times 10^7/L$;(3)涂片见到白血病细胞;(4)白蛋白 $>450\text{ mg/L}$ 或潘氏试验阳性。

1.4 观察指标

记录各组中枢系统性白血病的发生例数,统计其发病率。观察鞘内注射化疗药物与静脉滴注中、大剂量阿糖胞苷化疗的不良反应,同时在研究终点用PCR方法检测各组PML-RARA融合基因的拷贝数(敏感度为10-4),如拷贝数为0,则表示PML-RARA融合基因阴性。

1.5 统计学处理

应用SPSS 20.0统计软件进行统计学处理,计数资料比较采用(校正) χ^2 检验或确切概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3种治疗方式对患者并发中枢系统性白血病的影响

A、B、C组发生中枢系统白血病的病例分别为8例(33.3%)、2例(9.1%)、1例(6.3%),B、C组中枢系统白血病的发生率明显低于A组($P<0.05$),B组与C组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 3组不良反应发生情况

B组神经系统症状发生率较A组多($P<0.05$),其他差异无统计学意义($P>0.05$)。C组不良反应明显高于A、B组,包括胃肠道反应、肝功能损害、发热、

血液学毒性, 差异有统计学意义($P<0.01$ 或 0.05), 而体液潴留、神经系统症状和心血管系统不良反应则

差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表1。

A、B两组不良反应经处理后, 1~7 d后恢复正

表1 3组不良反应发生情况的比较 例(%)

组别	n	胃肠道反应	体液潴留	神经系统症状	心血管系统不良反应	肝功能损害	发热	血液学毒性
A组	24	4(16.7)	2(8.3)	1(4.2)	1(4.2)	1(4.2)	0	0
B组	22	7(32.8)	1(4.5)	8(36.4) ^a	0	0	3(13.6)	0
C组	16	13(81.3) ^{bc}	4(25.0)	3(18.8)	3(18.8)	6(37.5) ^{ac}	16(100.0) ^{bc}	16(100.0) ^{bc}

与A组比较: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 与B组比较: ^c $P<0.01$

常, 但C组的不良反应, 特别是血液学毒性(表现为骨髓抑制, 白细胞、血小板、血红蛋白水平等发生不同程度的下降), 其发生时间为化疗结束后 3~7 d, 10 d左右为最低点, 14~21 d才能恢复。

2.3 3组PML-RARA融合基因表达情况的比较

A组有19例(79.2%)PML-RARA融合基因显示阴性, B组17例(77.3%), C组均为阴性(100.0%), 两两比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

目前, 临床上常用的中枢神经系统白血病的防治方法主要有颅脑放疗和鞘内注射化疗药。由于颅脑放疗的远期不良反应明显, 较少医院使用。鞘内注射化疗药是目前临床上公认最有效的方法, 常用阿糖胞苷、甲氨蝶呤、地塞米松三药联合鞘注。2014年版急性早幼粒细胞白血病中国诊疗指南明确指出: 急性早幼粒细胞白血病患者, 应给予2~6次鞘内注射化疗药以预防中枢神经系统白血病的产生^[4], 但鞘内注射化疗药物具有明显的弊端: (1)患者的接受度较差。临床上很多患者, 特别是中小城市的患者受其知识面的限制, 对鞘内注射的必要性认识不足, 内心恐惧从而难以接受。(2)鞘内注射的副作用。从本研究可以看出, 鞘内注射会给患者带来头晕、头痛、下肢麻木、化学性脑膜炎等不良反应。(3)鞘内注射的操作繁琐。多数患者需要反复多次鞘内注药, 脑脊液中才能达到一定的药物浓度, 这给患者带来很大的痛苦, 同时反复腰椎穿刺易造成再次感染。基于鞘内注射的这些弊端, 驱使临床工作者去寻求新的、安全、有效的给药方式。

阿糖胞苷临床应用方式常为静脉注射, 用于急性白血病治疗诱导缓解期剂量通常为每天2 mg/kg, 连续2周, 维持期通常采用每天1 mg/kg, 中、大剂量通常可达0.5~3.0 g/m²。随着给药剂量的增大, 其副作用也随之明显增大, 在一定程度上限制了其应用推广。有研究报道阿糖胞苷静脉注射时可透过血

脑屏障^[5-6], 同时中枢神经系统中胞苷脱氨酶活力很低, 使得阿糖胞苷在中枢神经系统内维持较长时间的有效药物浓度; 并且剂量越大, 阿糖胞苷在脑脊液中的浓度就越高^[7-8]。而临床上急性白血病并发中枢神经系统白血病时病变部位正是位于中枢, 临床上治疗也多以增加中枢组织中化疗药物的含量为主(如前述的颅脑放疗和鞘内注射等)。

根据阿糖胞苷这一分布特点, 我们推测中、大剂量静脉注射阿糖胞苷可能可以预防急性早幼粒细胞白血病患者并发中枢系统性白血病。根据这一思路, 本研究回顾性研究本院62例急性白血病患者的治疗结果发现, 与常规治疗方式相比(A组), 鞘内注射阿糖胞苷、甲氨蝶呤、地塞米松(B组)能够显著减少急性白血病患者并发中枢神经系统白血病; 静脉注射中、大剂量的阿糖胞苷也能够显著减少急性白血病患者并发中枢神经系统白血病。与鞘内注射治疗方式相比, 静脉注射中、大剂量的阿糖胞苷在减少并发中枢神经系统白血病方面未见显著性差异, 提示两种治疗方法对中枢神经系统白血病的防治效果相近。但从本研究中也可以观察到, 中、大剂量阿糖胞苷静脉化疗(C组)与常规治疗方式(A组)及鞘内注射化疗(B组)相比, 存在不良反应多, 恢复时间较长等缺点, 特别是并发血液学毒性所致的骨髓抑制, 易发生感染、出血等致命性风险, 操作的可控性和安全性低于鞘内注射方式。

PML-RARA融合基因阴性作为急性早幼粒细胞白血病分子学完全缓解的标记, 是衡量愈后的一项重要指标, 有研究表明, 加入阿糖胞苷能提高急性早幼粒细胞白血病患者的无病生存率和降低其复发率^[9]。同时, 在诱导缓解治疗阶段加用阿糖胞苷, 可使80%以上急性早幼粒白血病患者达到治愈^[10]。从我们的研究也可以看出, C组PML-RARA融合基因阴性率高于A组和B组, 提示C组可能具有更好的无病生存率及更低的复发率, 但3组间两两比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 这可能与我们的病例数太

少,选择性偏倚有关。

2014年版急性早幼粒细胞白血病中国诊疗指南提到,对于已诊断中枢神经系统白血病的急性早幼粒细胞白血病患者可予大剂量阿糖胞苷治疗^[4],从侧面肯定了中大剂量阿糖胞苷在防治中枢神经系统白血病的作用。而另一方面,腰椎穿刺术作为鞘内注射化疗的必要操作,其收集的脑脊液实验室检查是筛查无症状中枢神经系统白血病的重要手段。Adès等^[11]研究表明,年龄在60岁以下的急性早幼粒细胞白血病患者中,低危组(未鞘内注射化疗)2 a累积白血病复发率为4.7%,高危患者缓解后加用5次鞘内注射化疗及第2个巩固化疗中加大阿糖胞苷的剂量,2 a累积白血病复发率仅2.9%,认为高危患者有可能得益于预防性鞘内注射化疗和(或)高剂量的阿糖胞苷治疗。结合前述研究结果,我们认为中大剂量阿糖胞苷静脉化疗与鞘内注射化疗在防治急性早幼粒细胞白血病并发中枢系统白血病疗效相当,在一定条件下,可以作为鞘内注射化疗的一种替代手段,为不能接受鞘内注射的患者提供了一个新的治疗方式。

参考文献:

- [1] 许崇安,李玉红,金波,等. 急性早幼粒细胞白血病并发中枢神经系统浸润临床分析[J]. 临床血液学杂志, 2002, 15(3): 128-129.
- [2] 谢晓恬,李本尚,李莉,等. 大剂量阿糖胞苷治疗时血浆和脑脊液中药物浓度测定的研究[J]. 上海医学, 2005, 28(3): 220-223.
- [3] 姚尔固,徐世荣,董作仁. 新编白血病化疗学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1998: 77.
- [4] 中华医学会血液学分会. 急性早幼粒细胞白血病中国诊疗指南(2014版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5): 475-477.
- [5] 曾瀚庆. 超声联合微泡开放大鼠血脑屏障提高阿糖胞苷脑组织药物浓度[D]. 重庆医科大学, 2010: 10-15.
- [6] 赵丽雅. 大剂量阿糖胞苷治疗成人急性髓系白血病观察. 2017年度《中国组织化学与细胞化学》杂志临床研究研讨会[C]. 中国湖北武汉, 2017: p2.
- [7] Zeremski V, Savic A. Post-remission therapy of adult acute myeloid leukemia: high dose cytosine-arabinoside versus other consolidation regimens[J]. Med Pregl, 2014, 67(3-4): 83-90.
- [8] 陆道培. 白血病治疗学[M]. 北京: 科学出版社, 1992: 267.
- [9] Adès L, Sanz M A, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of french-belgian-swiss and pethema results [J]. Blood, 2008, 111(3): 1078-1084.
- [10] Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group[J]. Blood, 2010, 116(17): 3171-3179.
- [11] Adès L, Chevret S, Raffoux E, et al. Is Cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(36): 5703-5710.

慢性乙肝患者HBsAg定量值和HBV-DNA载量与HA、PCⅢ水平的关系

金 娴¹, 祝玲玲¹, 黄 剑¹, 付小义² (广东省深圳市盐田区人民医院 1. 检验科; 2. 感染科, 广东深圳 518081)

摘要:目的 探讨慢性乙肝患者乙肝表面抗原(HBsAg)定量值和乙肝病毒DNA(HBV-DNA)与血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)的关系。方法 以2015年6月至2017年5月在本院就诊的40例慢性乙肝患者作为研究对象, 分别在治疗前和治疗12周后对患者的血清样本进行HBsAg、HBV-DNA、HA和PCⅢ测定。分析慢性乙肝患者HBsAg定量值和HBV-DNA载量与HA、PCⅢ水平的关系。结果 治疗12周后, HBsAg定量值、HBV DNA载量、HA和PCⅢ水平均降低($P<0.05$ 或 <0.01)。治疗前, HBsAg定量值与HA水平呈正相关($r=0.327$, $P<0.05$), 与PCⅢ无相关性($P>0.05$), HBV-DNA载量与HA、PCⅢ水平均呈正相关($r=0.468$ 、 0.335 , 均 $P<0.05$)。治疗12周后, HBsAg定量值和HBV-DNA载量均

基金项目: 深圳市科创委科技计划项目(No.JCYJ20150402092102041)

收稿日期: 2018-03-25; 修订日期: 2018-05-02

作者简介: 金 娴(1982-), 女, 硕士, 主管检验师。