

脾氨肽对急性淋巴细胞白血病患者维持治疗期间免疫功能的影响

彭艳辉, 邓莉莉, 周云, 彭珍, 黄建勤

郴州市第一人民医院北院(儿童医院)血液科, 湖南 郴州 423000

【摘要】 目的 分析脾氨肽口服冻干粉治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿维持治疗期间(完全缓解期)的临床疗效,为临床治疗提供参考。方法 选择2015年7月至2018年1月郴州市第一人民医院北院儿童血液科维持治疗期间(均采用CCLG-2008方案化疗,处于完全缓解期)的ALL患儿86例,采用简单随机法将患儿分为对照组及观察组,每组43例。对照组仅做维持治疗(主要药物甲氨蝶呤、巯嘌呤、地塞米松片),观察组除了维持治疗外,每日口服脾氨肽冻干粉,治疗3个月后评估疗效,并比较两组患儿平均感染次数、使用抗生素平均天数、平均白细胞水平、免疫球蛋白水平及T淋巴细胞亚群CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺的变化。结果 研究期间,观察组患儿感染例次为(1.67±0.78)次,较对照组的(2.67±1.06)次明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患儿使用抗生素的平均天数为(9.83±4.54) d,较对照组的(15.93±6.42) d明显缩短,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患儿的平均白细胞水平为(3.31±0.66)×10⁹/L,较对照组的(2.01±0.54)×10⁹/L明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组患儿的IgG和IgA水平分别为(7.3±1.4) g/L和(2.6±0.5) g/L,均明显高于对照组的(5.6±1.3) g/L和(1.6±0.4) g/L,差异均有统计学意义($P<0.05$),但IgM水平两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患儿的CD4⁺百分比和CD4⁺/CD8⁺比值分别为(42.55±4.65)%和1.70±0.32,均明显高于对照组的(34.18±1.22)%和0.89±0.20,而CD8⁺数值为(31.23±4.55)%,明显低于对照组的(41.54±6.75)%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 脾氨肽口服冻干粉辅助治疗可有效降低ALL患儿治疗期间感染次数,改善T淋巴细胞亚群构成,刺激骨髓增殖,减轻骨髓抑制程度,提高免疫功能,从而改善患儿的生活质量。

【关键词】 脾氨肽;急性淋巴细胞白血病;免疫功能;免疫调节;儿童;白血病

【中图分类号】 R729 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)14-1776-04

Effect of spleen aminopeptide on immune function in children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy. PENG Yan-hui, DENG Li-li, ZHOU Yun, PENG Zhen, HUANG Jian-qin. Department of Hematology, First People's Hospital of Chenzhou City (Children's Hospital), Chenzhou 423000, Hunan, CHINA

【Abstract】 Objective To analyze the clinical efficacy of Spleen Aminopeptide Oral Lyophilized Powder in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy (complete remission period), and to provide reference for clinical therapy. **Methods** Eighty-six children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy in the First People's Hospital of Chenzhou City from July, 2015 to January, 2018, all treated according to CCLG-2008 program, were randomly divided into control group ($n=43$) and treatment group ($n=43$). Children in the control group only received maintenance therapy (methotrexate, mercaptopurine and dexamethasone tablets), while children in the observation group received Spleen Aminopeptide Oral Lyophilized Powder in addition to maintenance therapy. The clinical efficacy was evaluated after 3 months. The number of infections, the average days of antibiotic use, the average leucocyte level, the level of immunoglobulin, and the changes of T lymphocyte subsets CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ were compared between the two groups. **Results** During the study period, the number of infections in the observation group was 1.67±0.78, which was significantly lower than 2.67±1.06 in the control group ($P<0.05$). The average days of antibiotic use in the observation group were (9.83±4.54) days, which was significantly shorter than (15.93±6.42) days in the control group ($P<0.05$). The leucocyte level was (3.31±0.66)×10⁹/L, which was significantly higher than (2.01±0.54)×10⁹/L of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of IgG and IgA in the observation group were (7.3±1.4) g/L and (2.6±0.5) g/L, respectively, which were significantly higher than (5.6±1.3) g/L and (1.6±0.4) g/L in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference between the two groups in IgM level ($P>0.05$). After treatment, the percentages of CD4⁺ and the ratios of CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were (42.55±4.65)% and 1.70±0.32, respectively, significantly higher than (34.18±1.22)% and 0.89±0.20 in the control group, while the values of CD8⁺ in the control group were (31.23±4.55)%, significantly lower than (41.54±6.75)% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Spleen Aminopeptide Oral Lyophilized Powder can effectively reduce the number of infections and the degree of myelosuppression, improve the constituent ratios of T lymphocytes subsets and boost the immune function.

【Key words】 Spleen aminopeptide; Acute lymphoblastic leukemia; Immune function; Immunoregulation; Children; Leukemia

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童最常见的恶性肿瘤。近年来随着诊断、分型水平的提高及治疗方案的改进,儿童ALL 5年生存率可达到80%以上^[1]。儿童ALL治疗周期长,总共治疗周期2.5~3年时间,采用早期短强,后期长程维持的治疗方案。由于治疗过程中化疗及免疫抑制剂的应用,特别是维持治疗期间长达将近2年以地塞米松、甲氨蝶呤、硫嘌呤为主的化疗药物的应用,ALL患儿免疫功能低下容易并发各种感染。在儿童白血病治疗相关死亡原因中感染是最重要的原因之一,甚至有相当一部分患儿的严重感染是在骨髓造血功能恢复后发生^[2]。因此提高患儿的免疫功能,降低感染发生率,使得化疗顺利进行,是ALL患儿获得长期生存的关键。脾氨肽是一种免疫增强剂,对反复呼吸道感染及临床多种免疫系统疾病治疗发挥重要作用^[3-4]。但脾氨肽对ALL患儿免疫功能影响如何暂无文献报道。因此在急性淋巴细胞白血病患者诱导缓解后的维持治疗期间加用脾氨肽予以免疫支持辅助治疗,是否有利于提高患儿的免疫功能,减少感染率,改善患儿的生活质量值得研究。本研究旨在通过完全缓解的ALL患儿维持治疗期间加用脾氨肽口服冻干粉治疗,从临床症状的改善及免疫球蛋白水平、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺的变化方面分析其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年7月至2018年1月郴州市第一人民医院北院儿童血液科确诊的处于完全缓解期维持治疗阶段的ALL患儿86例,所有患儿的诊断均符合2014年中华医学会儿科学分会血液学组制定的《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)》中的诊断标准,且所有入选对象均被告知化疗方案,同意并接受CCLG-2008方案化疗,并签署知情同意书。提交医院伦理学委员会审核批准,入选患儿采用简单随机法分为对照组和观察组,每组43例。两组患儿的年龄、性别、危险度比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	危险度(例)	
				标危	中危
对照组	43	22/21	5.6 \pm 1.2	15	28
观察组	43	26/17	6.0 \pm 2.4	18	25
t/χ^2 值		0.12	0.23	0.15	
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	

表3 两组患儿治疗前后的免疫球蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IgG (g/L)		t 值	P 值	IgA (g/L)		t 值	P 值	IgM (g/L)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	43	5.1 \pm 1.2	5.6 \pm 1.3	1.01	>0.05	1.8 \pm 0.5	1.6 \pm 0.4	0.53	>0.05	0.6 \pm 0.1	0.4 \pm 0.2	1.66	>0.05
观察组	43	5.2 \pm 1.4	7.3 \pm 1.4	4.12	<0.05	1.6 \pm 0.7	2.6 \pm 0.5	3.12	<0.05	0.6 \pm 0.2	0.5 \pm 0.1	1.07	>0.05
t 值		0.32	3.45			0.45	2.87			0.86	1.04		
P 值		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05			>0.05	>0.05		

1.2 治疗方法 对照组按照CCLG-2008方案予以维持治疗[6-MP 50 mg/(m²·d),持续睡前空腹;MTX15-30. mg/(m²·次),每周1次,口服或肌注,持续至终止治疗;6-MP+MTX期间每4~8周插入VCR 1.5 mg/(m²·次),1次,静推,每次最大量不超过2 mg,DXM 6~8 mg/(m²·d),d1~7,口服];观察组在维持治疗基础上加脾氨肽冻干粉口服(浙江丰安生物制药有限公司)每次2 mg,1次/d,10 mL凉开水溶解后口服,连用3个月。

1.3 观察指标与检测方法 (1)记录两组患儿治疗期间的感染发作次数,平均住院时间,血常规平均白细胞水平(WBC);(2)治疗前后抽取患儿清晨空腹静脉血2 mL送检,采用雅培公司生产的全自动生化分析仪并运用免疫比浊法测定IgA、IgM、IgG指标;(3)抽取患儿清晨空腹静脉血2 mL,取样本血清通过流式细胞仪测定CD4⁺、CD8⁺。流式细胞分析仪来自迈瑞公司,BriCyte, E6。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿的感染次数、抗生素平均使用时间 & 平均WBC比较 观察组较对照组感染次数减少,抗生素平均使用时间(天数)亦较对照组缩短,平均WBC水平较对照组明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患儿的感染例次、使用抗生素平均时间和平均WBC水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	感染次数	抗生素使用时间(d)	平均WBC水平 ($\times 10^9/L$)
对照组	43	2.67 \pm 1.06	15.93 \pm 6.42	2.01 \pm 0.54
观察组	43	1.67 \pm 0.78	9.83 \pm 4.54	3.31 \pm 0.66
t 值		4.978	4.013	10.007
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患儿治疗前后的免疫球蛋白水平比较 对照组患儿治疗前后的IgG、IgA及IgM水平变化不明显,差异均无统计学意义($P>0.05$),但观察组患儿治疗后的IgA及IgG水平较本组治疗前及同时期对照组的水平均明显上升,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 两组患者治疗前后的CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较 对照组患儿治疗前后的CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺变化不明显,差异均无统计学意义($P>0.05$),但观察组患儿治疗后的CD4⁺百分率及

CD4⁺/CD8⁺较本组治疗前及同时期对照组明显升高,而CD8⁺百分率较本组治疗前及同时期对照组明显降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表4和表5。

表4 两组患者治疗前后的CD4⁺(%)与CD8⁺(%)比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ (%)		t值	P值	CD8 ⁺ (%)		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	43	31.1±33.7	34.18±1.22	0.81	>0.05	42.86±8.45	41.54±6.75	0.56	>0.05
观察组	43	30.80±4.21	42.55±4.65	3.12	<0.05	43.12±7.88	31.23±4.55	4.13	<0.05
t值		0.34	2.13			0.36	3.45		
P值		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

表5 两组患者治疗前后的CD4⁺/CD8⁺比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间		t值	P值
		治疗前	治疗后		
对照组	43	0.81±0.14	0.89±0.20	0.39	>0.05
观察组	43	0.85±0.16	1.70±0.32	2.21	<0.05
t值		0.31	2.15		
P值		>0.05	<0.05		

3 讨论

急性淋巴细胞白血病是占首位的儿童恶性肿瘤,目前儿童和青少年急性淋巴细胞白血病治疗过程主要分为诱导缓解,缓解后巩固治疗、延迟强化、维持治疗阶段,后期的维持治疗长达1~2年,主要是巯嘌呤、甲氨喋呤、地塞米松、长春新碱为主的化疗毒性药物及免疫抑制剂的应用。根据张瑞东等^[5]通过流式分析研究证实化疗停药1年后B淋巴细胞功能才基本建立,2年后B淋巴细胞功能基本恢复,这说明经过长时期化疗毒性药物及免疫抑制剂的运用,急性淋巴细胞白血病患儿的免疫功能处于低下的状态。在长时间维持治疗期间患儿免疫功能低下增加了合并严重感染的概率,威胁患儿的生命安全,导致治疗失败。因此,在急性淋巴细胞白血病患者完全缓解后维持治疗阶段予以适当的免疫调节剂,改善及增强其体液及细胞免疫功能,从而达到辅助支持治疗目的是本次临床研究的出发点。

脾氨肽口服冻干粉主要成分是从新鲜猪脾脏中提取的多肽及核苷酸类物质。分子量小于10 000,平均分子量3 500左右。既往研究表明脾氨肽口服冻干粉能调整反复呼吸道感染、变态反应性疾病、疱疹病毒感染患儿的淋巴细胞亚群构成,具有增强细胞及体液免疫功能的双向免疫调节作用,利于患儿免疫功能的改善但对于ALL患儿免疫功能改善的研究未有相关报道^[6-8]。本研究总结了观察组在维持治疗基础上加脾氨肽冻干粉口服(浙江丰安生物制药有限公司),每次2 mg,1次/d,10 mL凉开水溶解后口服,连用3个月,3个月后评估临床疗效。结果发现,观察组患儿感染例次为(1.67±0.78)次,较对照组的(2.67±1.06)次明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组使用抗生素的平均天数为(9.83±4.54) d,较对照组的(15.93±6.42) d

明显缩短,差异有统计学意义($P<0.05$),这说明脾氨肽口服冻干粉能有效降低ALL患儿维持治疗期间的感染的发生率,起到临床辅助治疗效果。同时本研究首次发现,观察组平均白细胞水平为(3.31±0.66)×10⁹/L,较对照组的(2.01±0.54)×10⁹/L升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),这说明脾氨肽能减轻化疗患者骨髓抑制的程度,促进造血功能重建,从而减少化疗相关感染率的发生,这与梁旭等^[9]的报道结果一致。而且发现经过治疗后观察组IgG水平[(7.3±1.4)g/L]较对照组[(5.6±1.3)g/L]升高,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组IgA水平[(2.6±0.5)g/L]较对照组[(1.6±0.4)g/L]升高,差异有统计学意义($P<0.05$),而IgM水平差异无统计学意义($P>0.05$),表明脾氨肽能增强ALL化疗患者的免疫球蛋白水平从而提高体液免疫功能。

外周血T细胞亚群分CD4⁺辅助/诱导性T细胞和CD8⁺抑制性/细胞毒T细胞。CD4⁺T细胞是调节、激活和辅助宿主防御机制的关键,它能够分化为Th1、Th2和Th17细胞,可调控体液免疫反应,并产生细胞因子促进CD8⁺T细胞及吞噬细胞的活性,增强抗肿瘤效应。CD8⁺T细胞可分泌一些抑制因子,同时产生肿瘤源性免疫抑制因子,后者直接或通过诱导CD8⁺T细胞进一步抑制宿主的免疫系统,使宿主免疫力降低^[10-11]。CD4⁺/CD8⁺比值可直接反映机体细胞免疫功能状态,它们之间既相互促进又相互制约。本研究发现,治疗后观察组CD4⁺百分比为(42.55±4.65)%,较对照组的(34.18±1.22)%高,差异有统计学意义($P<0.05$);CD4⁺/CD8⁺比值为1.70±0.32,明显高于对照组的0.89±0.20,差异亦有统计学意义($P<0.05$)。治疗后CD8⁺数值为(31.23±4.55)%,明显低于对照组的(41.54±6.75)%,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明脾氨肽口服冻干粉能有效调整T淋巴细胞亚群的结构,改善体液及细胞免疫功能。

综上所述,对急性淋巴细胞白血病完全缓解后维持治疗期间,同时口服脾氨肽冻干粉能提高患儿免疫球蛋白水平,使患儿T淋巴细胞亚群平衡,降低患儿感染发生率,改善患儿生活质量,且脾氨肽冻干粉口服制剂服用方便,口感较好,容易被患儿接受,因此可作为维持治疗期间的免疫支持治疗。

艾滋病患者并发金黄色葡萄球菌感染的实验室检查特点分析

李正伦,李健健,张米,杨璧琿,高丽,樊红丽,杨开林,张桂仙,代佳伟

云南省传染病医院检验科,云南 昆明 650301

【摘要】 **目的** 探讨艾滋病患者合并感染金黄色葡萄球菌的实验室检测生物学特点,为临床诊断及治疗提供实验室依据。**方法** 收集2014年1月至2018年3月云南省传染病医院感染科收治的合并金黄色葡萄球菌感染的88例艾滋病患者样本,采用回顾性分析方法,对其分离培养、药敏结果和全血样本T淋巴细胞亚群计数结果,结合实验室资料进行综合分析。**结果** 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率为18.2% (16/88),所有菌株中青霉素敏感率不足5.0%,喹诺酮类、利福平、氨基糖苷类敏感性较高(>75.0%),磺胺类、四环素类也有较好敏感性(>60.0%),利奈唑胺、奎奴普汀/达福普汀、替加环素、万古霉素未见耐药。艾滋病合并金葡菌感染所致的呼吸道感染比例最高为50%,其次是伤口感染者占26.1%,第三位是血液感染占12.5%,引起疖、痈局部化脓性感染标本占11.4%;HIV/AIDS患者合并感染金葡菌后CD4⁺T细胞计数和CD4⁺/CD8⁺比值与单纯HIV感染患者比较差异均无统计学意义($P>0.05$);四种不同类型感染中CD4⁺细胞计数在呼吸道感染患者低于伤口化脓、疖痈感染和血流感染患者,差异具有统计学意义($P<0.05$);四类感染的PCT、IL-6和CRP水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** HIV合并感染的金黄色葡萄球菌对喹诺酮类、青霉素类和大环类脂类药物的耐药率较无HIV感染的菌株为高;金黄色葡萄球菌合并感染并不能明显影响艾滋病患者的T淋巴细胞免疫功能;金葡菌引起艾滋病患者呼吸道感染时,CD4⁺细胞计数明显降低,而PCT、CRP、IL-6都有不同程度增高,但在四类感染中无明显差异。

【关键词】 艾滋病;金黄色葡萄球菌;耐药性;T淋巴细胞亚群;炎症感染;指标

【中图分类号】 R512.91 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)14—1779—05

Analysis of characteristics of laboratory tests in HIV/AIDS patients with *Staphylococcus aureus* infection. LI Zheng-lun, LI Jian-jian, ZHANG Mi, YANG Bi-hui, GAO Li, FAN Hong-li, YANG Kai-lin, ZHANG Gui-xian, DAI Jia-wei. Department of Laboratory, Yunnan Provincial Infectious Disease Hospital, Kunming 650301, Yunnan, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the laboratory biological characteristics of HIV/AIDS patients with *Staphylococcus aureus* infection, and provide laboratory basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A total of 88 samples of HIV/AIDS patients with *S. aureus* infection were collected, who were admitted to the Department of Infectious Diseases at Yunnan Infectious Diseases Hospital from January 2014 to March 2018. A retrospective analysis method was used to analyze the patient's isolation and culture, drug susceptibility results, and the counting results of T lymphocyte subsets in whole blood samples, together with laboratory data for comprehensive analysis. **Results** The detection rate

基金项目:十三五科技重大专项项目(编号:2018ZX10721102-002);云南省医疗卫生单位内设研究机构项目(编号:2018NS0160);云南省科技计划重点新产品研发项目(编号:2016BC005)

通讯作者:李健健, E-mail: jianandni@163.com

参考文献

[1] 中华医学会儿科学分会血液学组. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.

[2] 罗成娟, 江华, 陈静, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病T细胞受体重排删除环与严重感染相关性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(6): 466-470.

[3] 韩利红, 李海燕, 郑有光, 等. 脾氨肽对肺炎支原体感染致哮喘患者淋巴细胞亚群的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(21): 4857-4860.

[4] 叶焕荣, 姚德志, 陈美华. 脾氨肽联合常规治疗对结缔组织病相关间质性肺疾病的增效机制研究[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2017, 10(5): 564-566.

[5] 张瑞东, 刘怡, 张永红, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病化疗后免疫系统重建的研究[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(8): 669-673.

[6] 傅发展, 吕笑俏, 柳俊瑾, 等. 匹多莫德和脾氨肽对呼吸道反复感染儿童外周血T细胞亚群及其细胞因子的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(01): 201-204.

[7] 韩利红, 李海燕, 郑有光. 脾氨肽对肺炎支原体感染致哮喘患者淋巴细胞亚群的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(21): 4857-4860

[8] 唐莲, 李双杰, 姜涛, 等. 脾氨肽对巨细胞病毒感染儿童细胞免疫功能的影响及治疗作用[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(23): 5043-5044.

[9] 梁旭, 张珂, 王航宇, 等. 脾多肽对环磷酰胺诱导小鼠骨髓抑制的保护作用[J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(4): 275-281.

[10] VY PHAN-LAI. Adoptive immunotherapy via CD4⁺ versus CD8⁺ T cells [J]. Biomedical and Therapy, 2016, 3(4): 588-595.

[11] MCALEES JW, LAJOIE S, DIENGER K, et al. Differential control of CD4⁺ T-cell subsets by the PD-1/PD-L1 axis in a mouse model of allergic asthma [J]. Eur J Immunol, 2015, 45(4): 1019-1029.

(收稿日期:2019-02-22)