



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.019

· 临床诊治经验与教训 ·

减剂量环孢素 A 在治疗再生障碍性贫血中 抗继发性糖尿病的有效性分析

康虹阳 刘洁 陈哲 佟长青 吉慧妹 李琦 张斌

[关键词] 环孢素 A; 再生障碍性贫血; 继发性糖尿病; 剂量; 血药浓度

[中图分类号] R556.5 [文献标识码] B

再生障碍性贫血(AA)是一种以骨髓造血细胞减少和外周血全血细胞减少为特征的骨髓造血衰竭征^[1]。目前认为 AA 的发病机制主要与 T 淋巴细胞(简称 T 细胞)介导的特异性免疫抑制有关^[1-2],在治疗方面仍以免疫抑制治疗和造血干细胞移植治疗为主^[3]。环孢素 A(CsA)作为免疫抑制剂,是 AA 临床治疗的一线用药,但由于 CsA 的有效浓度与中毒浓度区间存在重叠,治疗过程中可导致多种药物性不良反应,如胃肠道反应、肝肾功能损害等^[4-5]。此外有研究表明,CsA 在器官移植中存在致糖尿病性,无糖尿病的器官移植患者应用 CsA 后,糖尿病的发生率为 7.9%^[6]。但针对 CsA 剂量及血药浓度与 CsA 致继发性糖尿病的相关研究目前报道较少。如何既能保证治疗 AA 的疗效,又能避免血糖升高是目前 CsA 剂量选择亟需解决的问题。本研究对 AA 治疗中 CsA 致继发性糖尿病的发生情况及合理用药进行探讨,以期临床治疗提供参考。

对象与方法

1. 对象:选取 2015 年 1 月 1 日~2016 年 12 月 30 日本院收治的初诊 AA 患者 30 例,其中男 18 例,女 12 例,男女比例 3:2,年龄 16~45 岁,平均年龄(29.38±9.48)岁,诊断符合《内科学》第 8 版中 AA 的诊断标准。排除标准:(1)使用环孢素前已确诊为糖尿病或糖尿病前期;(2)应用其他可能引起血糖升高的药物(如糖皮质激素等);(3)确诊 AA 后或在随访的 1 年内进行造血干细胞移植。根据治疗后 2 周~6 个月内是否继发糖尿病将 30 例患者分为糖尿病组(11 例)和对照组(19 例)。再根据 CsA 用量将糖尿病组患者分为常规剂量组(6 例)和剂量减少组(CsA 用量较常规剂量组减少 25%,5 例)。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)一般临床资料收集:收集所有患者的一般临床资料,包括性别、年龄、BMI、病程及治疗前的糖化血红蛋白(HbA1c)。

(2)治疗方法:所有患者均常规补充雄激素(康力龙 2 mg/次口服,每日 3 次),在此基础上给予 CsA 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹每日分 2 次口服。同时予以预防感染、出血等持续 3 个月的支持治疗。治疗过程中发生糖尿病后剂量减少组患者 CsA 用量较常规剂

量组减少 25%^[7-8]。

(3)检测指标:患者服用 CsA 后每周监测 CsA 血药浓度、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)及血常规指标,每月进行 HbA1c 检测。所有患者均随访 1 年,计算用药后 1 年内各项指标的平均数据。FPG≥7.0 mmol/L 和(或)2 h PG≥11.1 mmol/L 可诊断为糖尿病。

(4)评价指标:①治疗效果:根据《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)》^[5],监测 AA 患者 WBC、Hb、PLT 水平。评定等级为:基本治愈[贫血和出血症状消失,男性 Hb≥120 g/L、女性 Hb≥110 g/L,中性粒细胞计数(ANC)>1.5×10⁹/L,PLT 计数>100×10⁹/L,随访 1 年以上未复发]、缓解(贫血和出血症状消失,男性 Hb≥120 g/L、女性 Hb≥110 g/L,WBC 计数≥3.5×10⁹/L,PLT 也有一定程度增加但<100×10⁹/L,随访 3 个月病情稳定或继续好转)及无效(经充分治疗后,症状、血常规未达明显改善)。治疗总有效率(%)=(基本治愈+缓解)/总例数×100%;②评价患者继发性糖尿病的控制效果:评定等级为基本治愈(治疗后患者 FPG<6.0 mmol/L 且 2 h PG<8.0 mmol/L)、缓解(6.1≤FPG<7.0 mmol/L 且 8.1≤2 h PG<11.1 mmol/L)、无效[FPG≥7.0 mmol/L 和(或)2 h PG≥11.1 mmol/L]。控制总有效率(%)=(基本治愈+缓解)/总例数×100%。

(5)随访及不良反应发生情况:患者出院后随访 1 年,随访间隔为 2 个月。记录用药期间胃肠道反应、肝肾功能损害等不良不良反应发生情况。

3. 统计学处理:应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 糖尿病组和对照组患者一般临床资料比较:CsA 致继发性糖尿病的发病率为 36.67%(11/30)。两组患者年龄、性别、BMI、病程、治疗前 HbA1c 比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2. 糖尿病组和对照组患者 CsA 治疗期间 CsA 血药浓度、FPG、2 h PG、HbA1c 比较:糖尿病组患者治疗期间 CsA 血药浓度、FPG、2 h PG、HbA1c 均高于对照组(*P*<0.05)。见表 2。

3. 减剂量 CsA 治疗 AA 的效果分析:常规剂量组患者基本治愈 2 例,缓解 3 例,无效 1 例;剂量减少组患者基本治愈 2 例,

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划资助项目(20170811)

作者单位:075000 河北张家口,河北北方学院附属第一医院血液科(康虹阳、刘洁、陈哲、佟长青、吉慧妹、李琦),检验科(张斌)

表 1 糖尿病组和对照组患者一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	病程 (个月)	治疗前 HbA1c (%)
糖尿病组	11	8/3	28.17 ± 6.97	22.33 ± 1.29	5.7 ± 4.08	5.16 ± 0.71
对照组	19	14/5	30.28 ± 7.49	22.08 ± 0.40	2.5 ± 4.57	5.33 ± 0.34
χ^2/t 值		0.003	0.762	0.790	1.919	0.890
P 值		0.955	0.452	0.436	0.065	0.381

表 2 糖尿病组和对照组患者 CsA 治疗期间 CsA 血药浓度、FPG、2 h PG、HbA1c 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CsA 血药浓度 (ng/ml)	FPG (mmol/L)	2 h PG (mmol/L)	HbA1c (%)
糖尿病组	11	537.10 ± 101.84	9.15 ± 2.29	16.74 ± 4.43	7.10 ± 1.29
对照组	19	279.87 ± 93.05	4.20 ± 0.77	5.52 ± 1.28	3.81 ± 0.22
t 值		7.052	8.702	10.430	10.980
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

缓解 2 例,无效 1 例。常规剂量组治疗 AA 的总有效率(83.33%, 5/6)与剂量减少组(80.00%, 4/5)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4. 减剂量 CsA 控制继发性糖尿病发展的效果分析:常规剂量组患者基本治愈 3 例,缓解 2 例,无效 1 例;剂量减少组患者基本治愈 2 例,缓解 2 例,无效 1 例。常规剂量组控制继发性糖尿病的总有效率(83.33%, 5/6)与剂量减少组(80.00%, 4/5)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5. 用药期间不良反应情况比较:糖尿病组和对照组患者用药期间均未出现胃肠道反应、肝肾功能损害等不良反应。

讨 论

AA 是一组由多致病因子导致的骨髓造血功能衰竭,并以全血细胞减少为主要特征的综合征,临床对其治疗主要为免疫抑制治疗^[2]。CsA 是一种强效钙调磷酸酶免疫抑制剂,可选择性抑制 T 淋巴细胞功能:①调节 T 细胞亚群比例;②控制 T 细胞表达白细胞介素 2 受体(IL-2R),生成 IL-2 及抑制 T 细胞增殖和功能;③抑制 T 细胞生成干扰素(IFN)- γ 及其对造血的负调节。同时 CsA 可间接促进骨髓粒巨噬细胞集落形成单位(CFU-GM)生长,辅助骨髓造血功能恢复^[4]。因此,CsA 在临床上治疗不同类型 AA 中发挥重要作用。但 CsA 的治疗安全范围窄导致不良发应较多,如胃肠道反应、肝肾功能损害、牙龈增生、血压升高等^[9]。此外,有研究表明 CsA 能影响肝移植患者糖代谢,引起血糖升高,增加感染风险^[10]。且有研究表明在 AA 治疗中 CsA 可诱发血糖升高^[11],提示血糖升高可能是 CsA 的不良反应。本研究中 CsA 所致继发性糖尿病发生率达 36.67%,较 2012 年多中心研究结果^[6] 偏高,考虑为研究样本量较小所致。目前 CsA 致继发性糖尿病的发病机制尚未阐明,有研究支持 CsA 通过影响胰岛 β 细胞功能,从转录和翻译水平抑制胰岛素合成与分泌导致血糖升高^[12]。此外,Pereira 等^[13] 的研究结果发现,CsA 可通过抑制胰岛素敏感性降低脂肪细胞摄取葡萄糖能力,表现为胰岛素抵抗。

CsA 治疗 AA 具有高度异质性,导致目前临床对 CsA 的治疗有效剂量尚不统一,多以 3 ~ 5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 为初始治疗剂量,血药浓度维持在 200 ~ 400 ng/ml^[5,14-15]。本研究中糖尿病组患者血药浓度显著高于对照组,表明 CsA 所致继发性糖尿病

与 CsA 血药浓度具有相关性。减剂量 CsA 治疗 AA 的效果分析结果显示,CsA 减剂量 25% 能获得与 5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 标准剂量相近的治疗效果,说明 CsA 减剂量 25% 对 AA 仍有治疗效果。

考虑继发性糖尿病不仅会增加患者感染的风险,而且会因高血糖影响多器官的功能。本研究进一步发现 CsA 减剂量 25% 能有效控制 CsA 继发性糖尿病发展。常规剂量组治疗 AA 及控制继发性糖尿病的总有效率分别与剂量减少组比较差异均无统计学意义,提示 CsA 减剂量 25% 在不影响治疗 AA 疗效的基础上对继发糖尿病的发展无影响。但因 CsA 用量大会出现一些不良反应,所以临床上在治疗 AA 的同时可适当减少其剂量。此外,糖尿病组和对照组患者用药期间不良反应发生率比较差异无统计学意义。由于患者个体差异,CsA 导致的继发性糖尿病是否与 AA 类型相关还需进一步探究,CsA 减量的具体剂量也需要进一步探究。

综上所述,CsA 对 AA 疗效显著,CsA 减剂量 25% 在不影响治疗 AA 疗效的基础上对继发糖尿病的发展无影响,因此,科学地选择 CsA 的用量,既能保证治疗 AA 的疗效,又能避免血糖升高等不良反应。在临床中需要就 AA 中 CsA 致继发性糖尿病的发生情况及合理用药进行合适剂量选择,以期完善治疗效果。

参 考 文 献

[1] Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia [J]. Lancet, 2005, 365 (9471):1647-1656.

[2] Scheinberg P. Aplastic anemia;therapeutic updates in immunosuppression and transplantation[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012,2012:292-300.

[3] Peslak SA,Olson T,Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia[J]. Curr Treat Options Oncol,2017,18(12):70.

[4] Rezzani R. Cyclosporine A and adverse effects on organs;histochemical studies[J]Prog Histochem Cytochem,2004,39(2):85-128.

[5] 陈萍,宋善俊.再生障碍性贫血诊断治疗专家共识解读[J].临床内科杂志,2016,33(10):719-720.

[6] Tian YF, Tsai CS, Lee PC, et al. New-onset diabetes mellitus in cyclosporine-treated organ transplant patients in Taiwan; interim analysis (6 months) of postmarketing surveillance[J]. Transplant Proc,2012, 44(3):661-666.

[7] 韦晓,朱丹,汪奇峰,等.环孢素 A 与糖尿病的研究进展[J].广州医药,2017,48(5):4.

[8] 乔小云,王羽,王璐璐.糖尿病肾病肾移植受者术后血环孢素 A 浓度的特点分析[J].中国药物与临床,2013,13(10):1267-1269.

[9] Philippe M,Hénin E,Bertrand Y,et al. Model-Based Determination of Effective Blood Concentrations of Cyclosporine for Neutrophil Response in the Treatment of Severe Aplastic Anemia in Children[J]. Aaps J, 2015,17(5):1157-1167.

[10] Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management[J]. Liver Transpl,2005,11(6):612-620.

[11] 孙敏,曹凯,胡宝祥,等.环孢素诱发血糖升高[J].药物不良反应杂志,2014,16(5):313-314.

[12] Mannering SI, Harrison LC, Williamson NA, et al. The insulin A-chain epitope recognized by human T cells is posttranslationally modified[J]. J Exp Med,2005,202(9):1191-1197.

[13] Pereira MJ, Palming J, Rizell M, et al. Cyclosporine A and tacrolimus reduce the amount of GLUT4 at the cell surface in human adipocytes; increased endocytosis as a potential mechanism for the diabetogenic effects of immunosuppressive agents[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014,99(10):E1885-E1894.

[14] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 2016, 172 (2):187-207.

[15] 胡宁.小剂量环孢素 A 治疗非重型再生障碍性贫血效果观察[J].中国民康医学,2019,31(16):53-55.