

沙利度胺治疗脾功能亢进合并血细胞减少的疗效观察*

陈江明,蔡宁,卜声楠,黄莹,李金燕,黄兰,陈耀成
(广西壮族自治区梧州市工人医院血液内科 543001)

[摘要] **目的** 探讨沙利度胺治疗脾功能亢进合并血细胞减少的疗效。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2017 年 1 月该院住院并确诊为脾功能亢进合并血细胞减少患者 87 例,分为沙利度胺组($n=33$)、对照组($n=32$)和手术组($n=22$)。沙利度胺组给予内科治疗+沙利度胺治疗,对照组给予内科治疗,手术组给予脾脏切除治疗。比较 3 组治疗 3、6、12 个月后的血常规和脾脏大小。**结果** 3 组在性别、年龄、原发病等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。沙利度胺组和手术组的白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)和中性粒细胞比例(NEUT)方面较治疗前显著升高($P<0.05$);而对照组治疗后的 WBC、Hb、PLT 和 NEUT 较治疗前降低($P<0.05$)。WBC 方面,治疗 3、6、12 个月后,手术组显著高于沙利度胺组和对照组($P<0.01$);治疗 6、12 个月后,沙利度胺组的 WBC 显著高于对照组($P<0.01$)。Hb 方面,沙利度胺组和手术组治疗 3、6、12 个月后显著高于对照组($P<0.01$),而沙利度胺组和手术组两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。PLT 方面,手术组治疗 3、6、12 个月后高于沙利度胺组和对照组($P<0.01$);而沙利度胺组治疗 12 个月后高于对照组($P<0.05$)。NEUT 方面,手术组治疗 3、6、12 个月后显著高于对照组($P<0.01$),手术组治疗后的 3、6 个月的 NEUT 显著高于沙利度胺组($P<0.01$),而在治疗后的 12 个月后,两组的 NEUT 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在脾脏大小方面,手术组治疗前的脾脏大小显著大于沙利度胺组和对照组($P<0.05$),而沙利度胺组和对照组两组脾脏大小差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 12 个月后沙利度胺组脾脏大小较治疗前显著缩小($P<0.05$),对照组脾脏大小较治疗前增大($P<0.05$),且沙利度胺组治疗后的脾脏大小显著小于对照组($P<0.05$)。**结论** 沙利度胺有效的治疗脾功能亢进合并血细胞减少,其作用机制可能与免疫调节、减轻溶血等多因素相关。

[关键词] 沙利度胺;脾功能亢进;全血细胞减少;治疗结果

[中图分类号] R551.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)28-3635-04

Therapeutic effect of thalidomide on hypersplenism complicated with hematocytopenia*

CHEN Jiangming, CAI Ning, BU Shengdi, HUANG Ying, LI Jinyan, HUANG Lan, CHEN Yaocheng
(Department of Hematology, Workers Hospital of Wuzhou city, Wuzhou, Guangxi Zhuang
Autonomous Region 543001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of thalidomide in the treatment of hypersplenism complicated with hematocytopenia. **Methods** From January 2015 to January 2017, 87 patients with hypersplenism complicated with hematocytopenia were enrolled in the hospital. They were divided into the thalidomide group ($n=33$), the control group ($n=32$) and the operation group ($n=22$). The thalidomide group was given medical treatment+thalidomide treatment, the control group was given medical treatment, and the operation group was given spleen resection. The blood routine and spleen size after 3, 6, and 12 months of treatment were compared the three groups. **Results** There were no significant differences in the general data of gender, age and primary disease among the three groups ($P>0.05$). WBC, Hb, PLT and NEUT in the thalidomide group and the operation group were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$). WBC, Hb, NEUT and PLT in the control group were lower than those before treatment ($P<0.05$). In terms of WBC, after 3, 6, and 12 months of treatment, WBC of the operation group was significantly higher than that of the thalidomide group and the control group ($P<0.01$). After 6 and 12 months of treatment, WBC of the thalidomide group was significantly higher than that of the control group ($P<0.01$). In terms of Hb, the thalidomide group and the operation group were significantly higher than that of the control group after 3, 6 and 12 months of treatment ($P<0.01$), but there was no significant difference between the thalidomide group and the operation group ($P>0.05$). In terms of PLT, the operation group was higher than that of the thalidomide group and the control group after 3, 6 and 12 months of treatment ($P<0.01$). The thalidomide group was higher than

* 基金项目:广西壮族自治区卫计委计划课题(Z2015138)。作者简介:陈江明(1978—),副主任医师,本科,主要从事血液系统疾病的研究。

that of the control group after 12 months of treatment ($P < 0.05$). NEUT was significantly higher in the operation group than in the thalidomide group at 3 and 6 months after treatment ($P < 0.01$). At 12 months after treatment, the NEUT was not statistically significant between the operation group and the thalidomide group ($P > 0.05$). In terms of spleen size, the operation group was significantly higher than that of the thalidomide group and the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the thalidomide group and the control group ($P > 0.05$). The size of spleen in the thalidomide group was significantly smaller than that before treatment in the operation group and the thalidomide group ($P < 0.05$), and the control group was larger than that before treatment ($P < 0.05$), and the size of spleen after treatment in the thalidomide group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Thalidomide can effectively treat hypersplenism complicated with hematocytopenia, and its mechanism may be related to multiple factors such as immune regulation and hemolysis.

[Key words] thalidomide; hypersplenism; pancytopenia; efficacy

脾功能亢进症是一种临床表现为脾脏肿大,一种或多种血细胞减少,而骨髓造血细胞增生,脾切除后症状可缓解的综合征^[1]。脾功能亢进可导致血小板减少,凝血功能受损;也可导致红细胞减少,出现贫血;而白细胞减少容易导致患者免疫功能低下,易发生感染,严重者可危及生命^[2]。目前,脾功能亢进的治疗主要有保守内科治疗、外科手术治疗和介入栓塞治疗^[3-6]。内科治疗主要以对症治疗为主,包括输注血小板、红细胞等血液成分及应用红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子来促进血细胞的生成。但是由于药物治疗持续时间长、不能从根本上解决问题,长期使用费用高昂等缺点限制其长期广泛使用。外科治疗常常伴有机体免疫功能下降,容易出现感染,严重者危及生命。脾脏栓塞治疗常常有异位栓塞、脾脓肿、栓塞后综合征和门静脉栓塞等风险^[7]。而在临床治疗观察中,笔者发现沙利度胺有助于改善脾功能亢进患者的血细胞水平。因此,本研究主要评估沙利度胺治疗脾功能亢进合并血细胞减少的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 1 月至 2017 年 1 月在本院住院并确诊为脾功能亢进合并血细胞减少患者 87 名,其中男 45 例,女 42 例,平均年龄(39.7 ± 16.7)岁,原发病为珠蛋白生成障碍性贫血 46 例、肝硬化 41 例。根据患者意愿分为内科治疗组和手术组。内科治疗组再以入院时间先后顺序排列,按单双号分为沙利度胺组及对照组。沙利度胺组 33 例,对照组 32 例,手术组 22 例。3 组性别、年龄、原发病等一般临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。沙利度胺组给予内科治疗+沙利度胺治疗,对照组给予内科治疗,手术组给予脾脏切除治疗或介入部分栓塞术。纳入标准:(1)患者临床及实验室检查符合脾功能亢进诊断标准:脾脏肿大、外周血细胞减少、骨髓造血细胞增生;(2)年龄 18~70 岁;(3)治疗前血常规符合以下三者之一:白细胞(WBC)计数小于 $4.0 \times 10^9/L$ 、血红蛋白(Hb) $< 100 g/L$ 、血小板(PLT) $< 100 \times 10^9/L$ 、珠蛋白生成障碍性贫血患者除 Hb $< 100 g/L$ 外,至少

合并 WC 或 PLT 小于上述值;(4)试验前签署书面知情同意书。排除标准:(1)纳入前 3 个月内接受过促红细胞生成素(EPO)、羟基脲、沙利度胺、泼尼松、雄激素、达那唑等药物治疗者;(2)不能口服药物患者;(3)合并严重的心、脑、肾等脏器功能障碍者或评估有高危血管栓塞风险者;(4)合并有恶性肿瘤者;(5)孕妇及哺乳期妇女和不愿采取避孕措施的育龄受试者;(6)对本品过敏者、驾驶员及机器操作者。本研究经过医院伦理委员会审核并批准。所有患者均随访 1 年及以上。

1.2 方法 对照组:治疗原发病,视患者血象情况,应用促红细胞生成素、糖皮质激素、粒细胞刺激因子等治疗,符合输血指征时给予红细胞、PLT 等输注,同时给予防治感染、卧床休息,避免出血等并发症。沙利度胺组:在对照组基础上加用沙利度胺(常州制药厂生产),具体用法沙利度胺 50~75 mg/d 起服用(睡前口服),逐渐加量至 150 mg/d,持续服用。手术组:纠正患者一般情况,输注红细胞、PLT、新鲜冰冻血浆等,无手术禁忌证后采取脾切除或介入部分栓塞术治疗。

1.3 疗效评价 (1)比较 3 组治疗 3、6 和 12 个月后的 WBC、Hb、PLT 和中性粒细胞计数(NEUT);(2)比较沙利度胺组和对照组治疗 3、6 和 12 个月后的脾脏大小。所有的脾脏大小(甲丙线长度)均由两位 B 超医生采用同型号彩超测量完成。

1.4 统计学处理 所有的研究数据采用 Epidata 软件双人录入,对于录入结果不一致者,再次查阅患者的病历确定最终结果。采用 SPSS22.0 软件进行数据统计和分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料则以百分率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组治疗前后血常规的比较 3 组治疗前的 WBC、Hb、PLT 和 NEUT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过 12 个月的治疗,沙利度胺组和手术组的 WBC、Hb、PLT 和 NEUT 较治疗前显著升高($P <$

表 1 3 组治疗前后血常规的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	时间	沙利度胺组	对照组	手术组
WBC($\times 10^9/L$)	治疗前	3.86 \pm 1.43	3.59 \pm 1.74	4.58 \pm 1.72
	治疗 3 个月	4.77 \pm 1.69 ^a	3.56 \pm 1.11 ^a	9.52 \pm 5.15
	治疗 6 个月	4.97 \pm 1.60 ^{ab}	3.15 \pm 1.25 ^a	8.32 \pm 4.72
	治疗 12 个月	5.29 \pm 2.29 ^{abc}	2.96 \pm 1.01 ^{ac}	6.76 \pm 2.15 ^c
Hb(g/L)	治疗前	70.90 \pm 29.70	77.40 \pm 23.90	79.60 \pm 27.90
	治疗 3 个月	92.70 \pm 24.2 ^b	76.06 \pm 22.00 ^a	89.60 \pm 12.20
	治疗 6 个月	93.10 \pm 24.60 ^b	70.00 \pm 26.10 ^a	89.30 \pm 18.00
	治疗 12 个月	93.80 \pm 24.40 ^{bc}	67.20 \pm 24.30 ^{ac}	91.10 \pm 26.20 ^c
PLT($\times 10^9/L$)	治疗前	98.80 \pm 84.50	69.90 \pm 32.10	102.60 \pm 78.50
	治疗 3 个月	123.10 \pm 75.10 ^a	68.10 \pm 32.00 ^a	516.80 \pm 279.50
	治疗 6 个月	120.90 \pm 63.10 ^a	62.30 \pm 28.20 ^a	382.10 \pm 251.00
	治疗 12 个月	125.50 \pm 64.30 ^{abc}	54.40 \pm 26.30 ^{ac}	360.10 \pm 252.80 ^c
NEUT($\times 10^9/L$)	治疗前	2.35 \pm 1.11	2.21 \pm 1.42	2.79 \pm 1.48
	治疗 3 个月	2.72 \pm 1.01 ^a	2.09 \pm 0.75 ^a	5.74 \pm 4.03
	治疗 6 个月	2.64 \pm 0.93 ^{ab}	1.80 \pm 1.01 ^a	4.61 \pm 2.51
	治疗 12 个月	3.24 \pm 1.71 ^{bc}	1.60 \pm 0.66 ^{ac}	3.55 \pm 1.36 ^c

^a: $P < 0.05$,与手术组比较;^b: $P < 0.05$,与对照组比较;^c: $P < 0.05$,与治疗前比较

0.05);而对照组治疗后的 WBC、Hb、NEUT 和 PLT 较治疗前降低($P < 0.05$)。WBC 方面,沙利度胺组和手术组治疗后显著高于治疗前($P < 0.01$);治疗 3、6、12 个月后,手术组明显高于沙利度胺组和对照组($P < 0.01$)。治疗 6、12 个月后,沙利度胺组显著高于对照组($P < 0.01$)。Hb 方面,沙利度胺组和手术组治疗 3、6、12 个月后显著高于对照组($P < 0.01$),而沙利度胺组和手术组两组比较无统计学意义($P > 0.05$)。PLT 方面,手术组治疗后 3、6、12 个月高于沙利度胺组和对照组($P < 0.01$),而沙利度胺组治疗 12 个月后高于对照组($P < 0.05$)。NEUT 方面,手术组治疗后显著高于对照组($P < 0.01$);同时,手术组治疗后的 3、6 个月显著高于沙利度胺组($P < 0.01$),而在治疗 12 个月后,两组的 NEUT 比较无统计学意义($P > 0.05$),而沙利度胺组治疗 6、12 个月后的 NEUT 高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 3 组治疗前后脾脏大小的比较 3 组治疗前,手术组的脾脏大小显著大于沙利度胺组和对照组($P < 0.05$),而沙利度胺组和对照组两组脾脏大小差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过 12 个月治疗,沙利度胺组脾脏大小较治疗前显著缩小($P < 0.05$),对照组脾脏大小较治疗前增大($P < 0.05$),且沙利度胺组治疗后的脾脏大小显著低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 3 组治疗前后脾脏大小的比较 ($\bar{x} \pm s, cm$)

组别	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
沙利度胺组	7.89 \pm 0.50 ^a	7.51 \pm 3.10 ^a	6.18 \pm 3.14 ^b	5.83 \pm 3.28 ^{bc}
对照组	7.64 \pm 2.00 ^a	7.29 \pm 2.44	7.75 \pm 2.68	8.22 \pm 2.55 ^c
手术组	9.58 \pm 2.93	—	—	—

^a: $P < 0.05$,与手术组比较;^b: $P < 0.05$,与对照组比较;^c: $P < 0.05$ 与治疗前比较;—:此项无数据

3 讨 论

脾功能亢进是血液系统常见的疾病,肝硬化和珠蛋白生成障碍性贫血是脾功能亢进常见的病因^[8]。脾功能亢进常常可以导致血细胞减少,导致不良预后^[9-11]。目前,脾功能亢进缺乏特效的治疗方案。内科对症治疗往往短期改善患者的症状,但是长期效果不明显。脾脏切除术和介入治疗在一定程度上改善患者的预后^[12-13],但是长期疗效不确切^[14],且脾切除手术带来的不良反应不容忽视,如血栓栓塞、术后感染等。CAPPELLINI 等^[15]报道,82 例中间型珠蛋白生成障碍性贫血患者行脾切除术,在 10 年的随访期中有 29% 发生了血栓事件。TAHER 等^[16]在关于 8 860 例伊朗和地中海地区的 β -珠蛋白生成障碍性贫血患者回顾性问卷研究中发现,血栓栓塞总发病率为 1.65%(146/8 860)。根据文献报道,血液病(珠蛋白生成障碍性贫血)行脾切除者的爆发性感染发病率高达 8.2%,病死率达 5.1%^[17]。

本研究结果发现,尽管治疗前手术组患者脾脏较沙利度胺组和内科治疗组大($P < 0.05$),但是术后手术组 WBC 改善程度明显高于沙利度胺组和内科治疗组($P < 0.01$),说明手术的疗效优于内科治疗和沙利度胺治疗,但是由于术后 3 个月 PLT 显著高于正常值($P < 0.01$),可能存在血栓栓塞的风险^[18]。对照组治疗后 WBC、Hb、NEUT 和 PLT 均较前下降($P < 0.05$),且脾脏较前明显增大($P < 0.05$),提示常规内科保守治疗的患者容易出现病情逐渐恶化。而沙利度胺组治疗后的 WBC、Hb、PLT 和脾脏大小均较前显著改善($P < 0.05$),且显著高于对照组($P < 0.01$),提示沙利度胺组能有效逆转脾功能亢进并血细胞减少患者的脾脏大小及血像,效果较常规内科保守治疗好。

沙利度胺具有免疫调节、诱导免疫耐受^[19]等作

用。近年来,在免疫相关性 PLT 减少症患者治疗中发现沙利度胺可提高 PLT,并让部分患者脱离激素治疗^[20]。同时,沙利度胺具有降低血浆血管内皮素水平及抗炎的作用^[21-22],且能有效改善骨髓造血微环境,减轻 TNF- α 的表达,而血清中 TNF- α 与贫血程度密切相关^[18],沙利度胺抑制其表达从而使得正常细胞得以增殖,改善外周血细胞减少症状^[23-24]。

体外研究表明,沙利度胺可通过 GATA-1 途径和氧化应激途径^[25]诱导 γ 基因的重新开放,促进血红蛋白 F(HbF)合成增加,减少 α 包涵体的形成,稳定细胞,减轻溶血、改善贫血。临床上也报道了长期使用沙利度胺可使重型或中间型 β -珠蛋白生成障碍性贫血患者脱离输血、维持 Hb 80 g/L 以上的成功案例^[26-27]。本研究进一步证实了沙利度胺对珠蛋白生成障碍性贫血疗效可靠。

脾脏的肿大,可导致外周血细胞减少,同时,脾脏是血红蛋白 H(HbH)病患者红细胞破坏的主要场所,因此脾切除术对 HbH 病患者的疗效良好^[28]。沙利度胺能减小原发性骨髓纤维化患者脾脏的大小,改善患者的 WBC、Hb、PLT^[29]。本研究中,对照组治疗后脾脏较治疗前增大且血象各系较治疗前下降,而切脾治疗或沙利度胺组治疗后脾脏缺失或缩小,同时血象显著改善,脾脏大小与血象指标明显相关,故推测沙利度胺改善血象其部分机制可能与脾脏回缩后对血细胞的破坏减少有关。

综上所述,传统内科方法治疗脾功能亢进合并血细胞减少无法有效控制病情,患者各项指标有逐渐发展恶化趋势,而沙利度胺能有效改善血象,逆转这一过程,且避免了手术治疗继发血栓栓塞、术后感染等风险。本研究因手术组选择为患者主观意愿决定,非随机对照研究,治疗前手术组与非手术组脾大基线存在不平衡,且病例数相对偏少,有待扩大病例数进一步观察。

参考文献

[1] LV Y F, LAU W Y, LI Y J, et al. Hypersplenism: history and current status[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4): 2377-2382.

[2] 刘雪莲, 杨见权. 脾功能亢进症治疗进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2013, 16(4): 382-384.

[3] 王永军, 罗大勇, 李恒, 等. 全脾切除术与部分脾切除术对门静脉高压症脾功能亢进患者免疫功能影响的比较[J/CD]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2017, 6(3): 216-221.

[4] 郭德洪. 益气 and 血方治疗乙肝肝硬化脾功能亢进的临床效果观察[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(5): 841-842.

[5] 朱义红, 黄钢, 王书长, 等. 脾动脉栓塞术治疗肝硬化合并脾功能亢进治疗疗效的分析[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(5): 142-143.

[6] WANG Y B, ZHANG J Y, ZHANG F, et al. Partial splenic artery embolization to treat hypersplenism secondary to hepatic cirrhosis: a Meta-analysis[J]. *Am Sur-*

geon, 2017, 83(3): 274-283.

[7] 秦维, 纪付华, 厉彦卓, 等. 部分脾动脉栓塞术在脾功能亢进治疗中的应用及并发症的防治[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2014, 25(3): 206-209.

[8] 杨新, 涂倩, 郑许芹, 等. 577 例脾肿大患者的临床分析[J]. *实用癌症杂志*, 2010, 25(6): 632-635.

[9] 陆光生, 景晔, 徐和福, 等. 肝炎肝硬化血细胞减少与骨髓病态造血及脾功能相关性研究[J]. *中国医学装备*, 2016, 13(11): 93-97.

[10] 任毅英. 分析乙型肝炎后肝硬化合并贫血患者的血细胞形态特点[J]. *中外女性健康研究*, 2017, 13(5): 49-50.

[11] 吕云福, 宫晓光, 韩晓玉, 等. 肝硬化门静脉高压性外周血细胞减少对手术预后的影响[J]. *海南医学*, 2015, 26(13): 1906-1908.

[12] 程莉, 陈少华. 脾切除术后抗病毒治疗对丙型肝炎肝硬化伴脾功能亢进患者 5 年生存质量的影响[J]. *临床军医杂志*, 2015, 43(4): 377-380.

[13] 李胜华. 手术与药物治疗肝硬化伴脾功能亢进临床疗效比较[J]. *中国现代医生*, 2011, 49(7): 86-87.

[14] 杨岳, 陈学敏, 孙冬林, 等. 腹腔镜同期手术治疗肝癌合并门脉高压性脾功能亢进的回顾性研究[J]. *农垦医学*, 2016, 38(5): 392-394.

[15] CAPPELLINI M D, ROBBIOLO L, BOTTASSO B M, et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia[J]. *Br J Haematol*, 2000, 111(2): 467-473.

[16] TAHER A, ISMA' EEL H, MEHIO G, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran[J]. *Thromb Haemost*, 2006, 96(4): 488-491.

[17] BI S N, OMARI H, LAVI L, et al. Risk of infect death among post-splenectomy patients[J]. *Infect*, 2001, 43(3): 182-186.

[18] 王崇, 刘爱京, 刘永春, 等. 沙利度胺对关节炎伴贫血大鼠血红蛋白的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2008, 29(1): 37-41.

[19] MA J, NING Y N, XU M, et al. Thalidomide corrects impaired mesenchymal stem cell function in inducing tolerogenic DCs in patients with immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2013, 122(12): 2074-2082.

[20] YIN Y F, DENG M Y, PENG H L, et al. Effects of low-dose Thalidomide in chronic refractory immune thrombocytopenia and contributions to the dispensation of glucocorticoid dependence[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(12): 2089-2090.

[21] 张鹏, 顾爱丽, 石东梅. 沙利度胺联合 EP 方案化疗对泛期小细胞肺癌患者血浆血管内皮生长因子水平的影响[J]. *慢性病学杂志*, 2017, 18(1): 49-51.

[22] 石宗民, 阳永珍, 李庆, 等. 沙利度胺联合泼尼松治疗老年肺间质纤维化的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(8): 115-116.

[23] 张子彦, 王志英, 王国平, 等. 丙戊酸、沙利度胺联合泼尼松治疗原发性骨髓纤维化临床疗效观察[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(23): 7854-7856.

[24] 罗泽宇. 三氧化二砷和沙利度胺联合治(下转第 3642 页)

生活质量。

参考文献

- [1] DOOKS P, MCQUESTION M, GOLDSTEIN D A. Experiences of patients with laryngectomies as they reintegrate into their community[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(3):489-498.
- [2] HADDAD R I, SHIN D M. Recent advances in head and neck cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(11):1143-1154.
- [3] FERLAY J, SHIN H R, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12):2893-2917.
- [4] 李瑜, 王晓冰, 董钊杨, 等. 乳腺癌患者术后自我形象的影响因素研究进展[J]. *护理学报*, 2010, 17(16):11-13.
- [5] FINGERET M, NIPOMNICK S, GUINDANI M. Body image screening for cancer patients undergoing reconstructive surgery[J]. *Psychooncology*, 2012, 21(1, SI):48-49.
- [6] FUNDAKOWSKI C E, JEANPIERRE P, SARGI Z. Disfigurement and mental health in head and neck cancer[J]. *Otolaryng Head Neck*, 2012, 147(2 Suppl):P56.
- [7] SILVA M E, CHEM C, CASTRO E D. Quality of life and self-image in patients with head and neck cancer[J]. *Universitas Psychologica*, 2012, 11(1):13-23.
- [8] HOPWOOD P, FLETCHER I, LEE A, et al. A body image scale for use with cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(2):189-197.
- [9] CHEN S, HUANG B, LIN C, et al. Psychosocial effects of a skin camouflage program in the female survivors with head and neck cancer: a randomized controlled trial[J]. *Psychooncology*, 2016, 25(12):1-8.
- [10] 沈晓红, 姜乾金. 医学应对方式问卷中文版 701 例测试报告[J]. *中国行为医学科学*, 2000, 9(1):18.
- [11] 肖水源. 《社会支持评定量表》的理论基础与研究应用[J]. *临床精神医学杂志*, 1994, 4(2):98-100.
- [12] GAMBA A, ROMANO M, GROSSO D M, et al. Psychosocial adjustment of patients surgically treated for head and neck cancer[J]. *Head Neck*, 1992, 14(3):218-223.
- [13] NAYAK S G, PAI M S, GEORGE L S. Self-image of the patients with head and neck cancer: a mixed method research[J]. *Indian J Palliat Care*, 2016, 22(3):331-334.
- [14] FINGERET M C, YUAN Y, URBAUER D, et al. The nature and extent of body image concerns among surgically treated patients with head and neck cancer[J]. *Psychooncology*, 2012, 21(8):836-844.
- [15] RHOTEN B A, DENG J, DIETRICH M S, et al. Body image and depressive symptoms in patients with head and neck cancer: an important relationship[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(11):3053-3060.
- [16] 张燕. 前列腺癌患者的自我形象和生活质量的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2010.
- [17] LIU H E. Changes of satisfaction with appearance and working status for head and neck tumour patients[J]. *J Clin Nurs*, 2008, 17(14):1930-1938.
- [18] 白云冬. 头颈癌伴抑郁患者身体自我、负面身体自我和心理健康状况特点及相关研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2013.
- [19] 田勇泉. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 8 版. 人民卫生出版社, 2013.
- [20] ZHANG X, LI M J, FANG Q G, et al. Free fibula flap: assessment of quality of life of patients with head and neck cancer who have had defects reconstructed. [J]. *J Craniofac Surg*, 2013, 24(6):2010-2013.
- [21] WONG J C, PAYNE A Y, MAH K, et al. Negative cancer stereotypes and disease-specific self-concept in head and neck cancer[J]. *Psychooncology*, 2013, 22(5):1055-1063.
- [22] PANDIAN V, MILLER C. Body image reintegration and coping effectiveness after head and neck surgery: a review [J]. *ORL Head Neck Nurs*, 2012, 30(1):16.
- [23] BOWERS B. Providing effective support for patients facing disfiguring surgery[J]. *Br J Nur*, 2008, 17(2):94-98.
- (收稿日期:2018-05-18 修回日期:2018-06-26)
- [24] (上接第 3638 页)
疗骨髓增生异常综合征的效果及不良反应[J]. *当代医学*, 2017, 23(3):33-34.
- [25] JALALI F, DEGHANI F, HAJIZAMANI S, et al. Thalidomide is more efficient than Sodium butyrate in enhancing GATA-1 and EKLF gene expression in erythroid progenitors derived from HSCs with β -globin gene mutation[J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2016, 10(1):37-41.
- [26] FOZZA C, PARDINI S, GIANNICO D B, et al. Dramatic erythroid response to low-dose Thalidomide in two patients with transfusion Independent thalassemia and severe post-transfusional alloimmune hemolysis[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(7):E141.
- [27] RICCHI P, COSTANTINI S, SPASIANO A, et al. The long-term and extensive efficacy of low dose Thalidomide in a case of an untransfusable patient with non-transfusion-dependent Thalassemia [J]. *Blood Cell Mol Dis*, 2016, 57(57):97-99.
- [28] YIN X L, ZHANG X H, WU Z K, et al. Pulmonary hypertension risk in patients with hemoglobin H disease: low incidence and absence of correlation with splenectomy [J]. *Acta Haematol*, 2013, 130(3):153-159.
- [29] 张子彦, 王志英, 王国平, 等. 丙戊酸、沙利度胺联合泼尼松治疗原发性骨髓纤维化临床疗效观察[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(23):7854-7856.
- (收稿日期:2018-05-20 修回日期:2018-06-28)