

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2006)23-2187-03

抗淋巴细胞球蛋白联合环孢菌素 A 治疗重型再生障碍性贫血

陈任安, 刘利, 郝森旺, 刘强, 梁英民 (第四军医大学唐都医院血液科, 陕西西安 710038)

Antilymphocyte globulin combined with cyclosporine A in treatment of severe aplastic anemia

CHEN Ren-An, LIU Li, HAO Miao-Wang, LIU Qiang, LIANG Ying-Min

Department of Haematology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China

【Abstract】 AIM: To observe the effect of antilymphocyte globulin (ALG) combined with cyclosporine A (CsA) in the treatment of severe aplastic anemia (SAA). METHODS: Thirteen patients with SAA received ALG [10 mg/(kg·d), once a day for 5 d] and CsA 3-5 mg/(kg·d) was added after 31 d for 3 months. The regulation of the dosages depended on the concentration change of serum creatinine and bilirubin. RESULTS: Ten cases were alive and 3 cases died. Hematologic change was observed in the 1st month, The mean time of the termination of RBC and PLT infusion were 52 d and 44 d respectively. The peripheral blood cell count suggested the patients could maintain a basic life after 3 months. Some side effects occurred during therapy. CONCLUSION: The outcome of ALG and CsA combination treatment for SAA is favorable.

【Keywords】 aplastic anemia, antilymphocyte serum, cyclosporine A

【摘要】目的:观察抗淋巴细胞球蛋白(ALG)和环孢菌素A(CsA)联合治疗重型再生障碍性贫血(SAA)的疗效。方法:SAA患者13例,联合使用ALG 10 mg/(kg·d)静脉输注,1~5 d, CsA 3~5 mg/(kg·d)口服,31 d开始使用,疗程3 mo,根据血清肌酐及胆红素浓度调节剂量。结果:目前存活患者10例,死亡3例。治疗1 mo内即有血液学反应,脱离红细胞以及血小板输注的中位时间分别为52 d和44 d。治疗3 mo血象可以满足基本生活需要。在治疗期间有少量并发症发生。结论:ALG联合CsA治疗SAA疗效明显。

【关键词】再生障碍性贫血,抗淋巴细胞血清,环孢菌素A

【中图分类号】R556.5 **【文献标识码】**A

收稿日期 2005-09-01; 接受日期 2006-03-15

通讯作者 梁英民, Tel (029) 84777426 Email liangym@fmmu.edu.cn

作者简介 陈任安, 硕士, 主治医师, Tel (029) 84777726 Email zhenrenan@163.com

0 引言

重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA),病情进展迅速,预后凶险。目前认为造血干细胞内存在缺陷和免疫功能异常是本病的主要发病因素,免疫因素越来越被人们所重视。随着免疫抑制剂的广泛应用,SAA的疗效及预后有了很大改善。我们用抗淋巴细胞球蛋白(anti lymphocyte globulin, ALG)联合环孢菌素A(cyclosporin A, CsA)治疗SAA患者,旨在进一步探讨其临床疗效。

1 对象和方法

1.1 对象 2000-01/2005-04 第四军医大学唐都医院血液科收治SAA患者13(男8,女5)例,年龄7~55岁。全部患者均符合我国现行SAA诊断标准^[1]。患者入院前病程2~26(平均16)d;WBC(0.3~0.8)×10⁹/L,中位数0.6×10⁹/L;Hb(35~123)g/L,中位数67g/L;PLT(1~27)×10⁹/L,中位数13.5×10⁹/L。骨髓检查:重度减低11例,极度减低2例,11例巨核细胞数为0个,1例为1个,1例为2个。

1.2 方法 CsA 3~6 mg/kg,分2~3次口服,疗程1~2 a。根据CsA血药浓度、血肌酐、胆红素水平调节剂量,明显有效后逐渐减量至1~2 mg/(kg·d),维持治疗1~2 a,同时做ALG治疗前准备:①保护性隔离;②口服黄连素0.3 g 3次/d,制霉菌素50万U,3次/d,以减少肠源性感染机会,有感染发热者,选用敏感抗生素治疗至感染控制;③成份输血:出血症状明显者予以血小板输注,贫血症状严重者予以压积红细胞输注。应用ALG(武汉生物制品所,猪源)皮试阴性后,剂量为15~20 mg/kg iv,5 d,具体用法:先将甲基强的松龙500 mg提前5 min滴注,然后将ALG加入9 g/L氯化钠500 mL内滴注。ALG开始滴速5~10滴/min,观察10~30 min后如患者无超敏反应可渐加快滴速,但一般不超过20~25滴/min。治疗期间为了克服ALG对血小板的消耗,可给予新鲜血或血小板输注。治疗结束后继续应用地塞米松或泼尼松1 mo,并逐渐减量,以减轻ALG引起的超敏反应。确诊后辅助治疗:立即给予康力龙6 mg/d或安雄80~120 mg/d,分2~3次口服,疗程1~2 mo,治

疗期间酌情成分输血, WBC $< 1.0 \times 10^9/L$ 时予以重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 300 $\mu g/d$. 对贫血(Hb $< 50 g/L$)、严重出血(PLT $< 20 \times 10^9/L$)患者, 酌情输注适量新鲜血或血小板悬液, 并发感染者使用广谱抗生素. 评价疗效标准参考《血液病诊断及疗效标准》^[1].

2 结果

2.1 临床疗效 本组 13 例 SAA 患者, 基本治愈 5 例, 好转 5 例, 无效 3 例, 总有效率为 76.9% (10/13). 疗程中 1 例发生严重肺部感染、感染性休克死亡, 2 例死于颅内出血.

2.2 血象变化 治疗后 Hb, RBC, WBC, PLT 等指标均有明显上升(表 1). 在治疗 3 mo 后血象可以满足基本生活需要. 脱离红细胞以及血小板输注的中位时间分别为 52 (10~94) d 和 44 (4~84) d.

表 1 SAA 治疗期间生存患者 10 例外周血的变化

| 治疗 (t/mo) | WBC($\times 10^9/L$) | | Hb(g/L) | | PLT($\times 10^9/L$) | |
|--------------|------------------------|-----|---------|-----|------------------------|------|
| | 范围 | 中位数 | 范围 | 中位数 | 范围 | 中位数 |
| 治疗前 | 0.3~0.8 | 0.4 | 35~54 | 42 | 1~27 | 13.5 |
| 治疗后 | | | | | | |
| 1 | 1.1~11 | 2.7 | 33~72 | 38 | 13~60 | 41 |
| 2 | 1.5~8.0 | 4.9 | 52~123 | 75 | 11~115 | 58 |
| 3 | 3.1~6.8 | 3.8 | 77~119 | 92 | 27~110 | 62 |

2.3 骨髓的变化 治疗前均行多部位穿刺, 全部病人骨髓增生低下或重度低下, 巨核细胞数 < 5 个. 治疗后 3 mo 存活患者骨髓增生为活跃或明显活跃者 8 例, 增生低下者 2 例, 巨核细胞数 > 10 个者 7 例.

2.4 药物不良反应 CsA 不良反应 6 例肝功能受损, 转氨酶升高 2 例肾功能受损, 肌苷升高; 经对症处理、减少 CsA 剂量甚至停药后, 肝、肾功能渐恢复; 4 例牙龈增生; 3 例出现多毛症, 疗程结束后, 自行消失, 未出现高血压、高血脂. ALG 不良反应 3 例在用 ALG 后出现过敏反应, 经减慢输液速度、足量地塞米松治疗后很快控制, 虽予预防性血小板输注, 仍有 2 例因脑出血死亡, 1 例死于肺部感染.

3 讨论

SAA 机制不明确, 目前尚无特效治疗手段, 预后差死亡率高. 20 世纪 70 年代以后多数学者认为 SAA 是由于淋巴细胞介导的免疫异常使造血干细胞受抑制所致^[2]. 自 1970 年 Mathe 首次将 ALG 用于 SAA

以后, 其已成为治疗 SAA 的主要手段. ALG 是用人的胸腺淋巴细胞免疫兔、马、猪等而制成的一种抗血清, 主要成分为 IgG. ALG 通过抑制 T 细胞介导的抑制造血干细胞的免疫作用, 促进造血干细胞的分化、增生, 使造血恢复, 用此药 1~3 mo 后出现疗效. CsA 是一种特异性较强的免疫抑制剂, 自从 Finlay 等 1984 年首先应用 CsA 成功治疗 SAA 以来, 目前已成为 SAA 的第一线药物, 它可抑制 T 细胞生成的白细胞介素 2(IL-2) 及其激活细胞毒性 T 细胞, 也可封闭激活的 T 细胞表达 IL-2 受体. 抑制 T 细胞生成干扰素 γ , 但不影响 T 细胞生成粒-巨噬细胞集落刺激因子. 因此其与 ALG 的疗效机制有所不同, 且临床研究证明单用 CsA 治疗 SAA 具有一定的疗效. 单用 CsA 治疗 SAA 的缓解率为 30% 左右, 长期缓解率为 40%, 且对 ALG 治疗无效的患者仍有效, 这是由于 CsA 与 ALG 合用可以产生协同作用, 纠正异常的免疫功能, 维持 ALG 刺激增生的造血干/祖细胞免受抑制性 T 淋巴细胞阻碍骨髓造血恢复, 是治疗 SAA 的有效方案, ALG 加 CsA 可以使缓解率提升至 80%, 长期生存率达到 86%, 复发率下降 10% 以下^[3]. 而单用 ALG 因无免疫抑制剂维持, 不断有病例复发, 报道复发率为 30%^[4]. 我们对 13 例重型再生障碍性贫血的早期治疗有效率达 100%, 比相关文献报道高, 远期效果达 76%, 与文献报道接近^[5-7].

经过临床上的仔细观察, 我们发现在治疗第 1 mo 内即有血液学反应, 在第 2 mo 可以脱离红细胞以及血小板的输注. 在治疗 3 mo 后血象可以满足基本生活需要. 大多数患者的骨髓有良好反应. 应用 ALG 之后出现的副反应, 主要是过敏反应, 可以通过相应的处理加以解决. 而未观测到血清病, 这与文献报道不一致, 可能与病例数较少有关. 同时联合 CsA 的治疗增加了一定的药物毒性, 如肝肾功能损害, 但根据我们的研究及有关文献的报道, 药物性肝肾功能损害是可逆的. 对于存活患者随访, 我们尚未发现因联合应用 ALG 引起的远期并发症(阵发性睡眠性血红蛋白症, MDS, 淋巴瘤, 白血病等)^[7-8], 与文献报道也不一致. 这可能与随访时间不足有关.

【参考文献】

- [1] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 北京科学出版社, 1998: 33-36.
- [2] 何广胜, 邵宗鸿, 张益枝, 等. 序贯强化免疫抑制并用造血生长因子治疗重型再生障碍性贫血[J]. 中华血液学杂志, 2001, 22(4): 177-181.
- [3] De-Medeiros CR, Ribeiro RC, Bittencourt MA. Long-term outcome of 25 children and adolescents with severe aplastic anemia treated

with antithymocyte globulin[J]. Braz J Med Biol Res , 2000 , 33(5) 553 - 558 .

- [4] Bacigalupo A , Bruno B , Saracco P , et al . Antilymphocyte globulin , cyclosporine , prednisolone , and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia : an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients[J]. Blood 2000 95 1931 - 1934 .
- [5] Frickhofen N , Heimpel H , Kahwasser JP , et al . Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A 11 year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia[J]. Blood 2003 , 101(4) : 1236 - 1242 .
- [6] Ahn MJ , Choi JH , Lee YY , et al . Outcome of adult severe or very se-

vere aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy compared with bone marrow transplantation : Multicenter trial[J]. Hematology 2003 78(2) 133 - 138 .

- [7] Robak E , Robak T , Gora-Tybor J , et al . Toxic epidermal necrolysis in a patient with severe aplastic anemia treated with cyclosporin A and G-CSF[J]. J Med , 2001 32 31 - 39 .
- [8] Tisdale JF , Maciejewski JP , Nunez O , et al . Late complications following treatment for severe aplastic anemia (SAA) with high-dose cyclophosphamide (Cy) : Follow-up of a randomized trial[J]. Blood 2002 100(13) 4668 - 4670 .

编辑 许昌泰

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2006) 23-2189-01

乳果糖治疗亚临床肝性脑病 40 例

王胜昱¹ 史洁² 陆将³ (¹ 西安医学院附属医院消化内科 陕西 西安 710077 ; ² 西安空军工程大学医院, 陕西 西安 710051 ; ³ 第四军医大学唐都医院急诊科, 陕西 西安 710038)

【关键词】乳果糖 亚临床肝性脑病

【中图分类号】R659 【文献标识码】B

0 引言 亚临床肝性脑病(SHE)是肝性脑病的一个特殊类型,该病无明显肝性脑病的特征,常规的神经和精神检查无异常,但通过精细的智力测验可发现反应迟钝,精细操作能力下降,常被作为肝炎、肝硬化静止期而不被治疗,从事日常工作有潜在危险性。其中发病机制复杂,但血氨增高在慢性肝病 SHE 发病机制中仍是十分重要的因素^[1],因此降低血氨是治疗 SHE 的主要措施之一。我科 2005 年用乳果糖治疗肝性脑病 40 例,报道如下:

1 临床资料 患者入选标准:既往或现在均无 HE,无神经或精神疾病,2 wk 内无镇静剂等中枢神经抑制剂服药史,门体分流术后、嗜酒者、近 2 wk 有消化道出血者、有电解质紊乱或脱水、发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、严重心肺疾病和糖尿病肾功能不全、神经及精神疾病不能入选。根据临床表现、超声诊断、肝活检确诊为肝硬化。采用数字连接试验(NCT)进行智力测验。NCT 是将随机排列的数字 1~25 按顺序连接起来,包括纠错所用的时间, $> 66\text{ s}$ 为入选病例。入选患者共 40(男 20,女 20)例,平均年龄 (33.5 ± 6.8) 岁。随机分为治疗组 20 例,对照组 20 例。两组在性别、年龄、病程等方面无统计学差异,具可比性。治疗组给予乳果糖糖浆,剂量为每日口服 10~30 mL,3 次/d,根据个人情况以每日 2~3 次软便为好,以免腹泻。用药前做精神、神经系统检查以排除临床肝性脑病,同时排除其他降氨药物使用。对照组给予维生素 C,观察期间不限蛋白饮食,不

给其他治疗肝性脑病的药物。两组患者均在用药前 1 d 及用药结束后 1 d 分别做 NCT 试验及血氨测定以评估疗效。结果显示治疗组及对照组治疗前后 NCT 及血氨水平见表 1。在治疗过程中,治疗组均未发生肝性脑病,对照组有 7 例发生肝性脑病,其中临床分期 II 期 3 例,临床分期 III 期 4 例,经住院应用乳果糖的基础上加内科综合治疗后,肝性脑病的症状、体征均消失。治疗组有 5 例出现恶心、呕吐、腹泻,将乳果糖减量或温开水稀释后服用,不良反应消失。

表 1 两组治疗前后 NCT 和血氨变化比较 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | NCT (s) | | 血氨 (mmol/L) | |
|----|---------|----------------------|-------------|----------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 治疗 | 83 ± 22 | 51 ± 21 ^a | 58 ± 20 | 35 ± 14 ^a |
| 对照 | 82 ± 24 | 81 ± 23 | 58 ± 20 | 59 ± 19 |

^a $P < 0.05$ vs 对照。

2 讨论 亚临床肝性脑病无明显临床表现和生化异常,有时可能通过简单的床边和数字连接试验及拼图实验得以发现^[2]。SHE 患者形似正常,但多数存在操作能力低下,夜间易醒和白天易打盹,日常功能受损,从事危险工作有潜在的危险性,因此及时早期诊治 SHE 具有重要的临床和社会意义。乳果糖是一种人工合成的双糖,可完全达到结肠而为结肠内的糖分解菌(如乳酸杆菌、双歧杆菌)提供合适的营养,促进这些有益菌繁殖从而抑制蛋白分解菌生长,结肠内酸化并且氨的产生和吸收减少,从而降低血氨达到治疗肝性脑病的作用。本治疗组单纯口服乳果糖,而对照组则给予维生素 C,结果显示乳果糖具有降低血氨,改善 SHE 智力水平的作用,能阻断 SHE 向临床肝性脑病的进展,提高病人对蛋白饮食的耐受程度。基于氨中毒学说和乳果糖的安全性和有效性有学者建议对慢性肝病和肝硬化患者预防性的常规应用乳果糖。

【参考文献】

- [1] Groeneweg M , Quero JC , Brugin ID , et al . Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning[J]. Hepatology , 1998 , 28(1) 45 - 49 .
- [2] Narayanan M , Kamath PS . Managing the complications of cirrhosis [J]. Mayo Clin Proc , 2000 75 501 - 509 .

编辑 袁天峰

收稿日期 2006-10-20 ; 接受日期 2006-11-08

作者简介:王胜昱, 学士, 住院医师。Tel (029) 84278409 Email wangshengyu@yeah.net