

• 经验交流 •

马源性抗人胸腺细胞球蛋白联合中药治疗
急性再生障碍性贫血远期疗效观察张姗姗¹ 唐旭东¹ 李柳¹ 刘驰¹ 肖海燕¹ 郑春梅¹ 刘锋¹

[关键词] 贫血,再生障碍性,急性;中药;抗人胸腺细胞球蛋白

[中图分类号] R556 [文献标志码] B [文章编号] 1004-2806(2012)07-0463-03

再生障碍性贫血(简称再障)是一组由理化、生物等多种原因所造成的骨髓造血干细胞缺陷、造血微环境损伤及免疫功能异常,进而导致骨髓造血功能衰竭、全血细胞减少的综合征。急性再障(AAA)的发病率虽然低于慢性再障,但自然生存期短,80年代以前国内报道1年内病死率为96.9%。近些年来大量研究结果证明细胞免疫尤其是T淋巴细胞质和量的改变在再障的发病中起着十分重要作用。我们应用以马源性抗人胸腺细胞球蛋白(立复宁,法国健赞公司生产)为主,配合补肾养血的中医治法,治疗AAA 16例,取得了满意的远期效果,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择1992-11—2003-12我院住院确诊的AAA患者17例,符合1987年第四届全国再障学术会议制定的诊断标准^[1],凡接受马抗人ATG完整疗程并观察3个月以上者的患者均纳入疗效评价范围,其中1例用药1个月后自动出院因感染死亡,故可评价疗效者16例。其中男11例,女5例;年龄9~56岁,平均年龄32.5岁,其中<20岁者8例,20~40岁者5例,>40岁者3例。确诊至接受ATG治疗时间为20~250 d,平均81.4 d。

有3例曾使用兔抗人ATG(德国生产)持续4个月以上无效而第2次使用马源性抗人ATG。曾用过环孢素A(CsA)治疗者6例,均因该药不良反应患者不能耐受,或病情加重或持续治疗3~6个月无效,但仍然处于AAA状态而改为ATG治疗。所有的患者均接受过雄性激素治疗,少数患者用过糖皮质激素及丙种球蛋白治疗。

在临近使用ATG之前骨穿结果:增生重度低下者13例,低下者3例。骨髓中非造血细胞所占比例为43%~96%,平均80%,其中>90%者5例;>80%~90% 7例;>70%~80% 1例;≤70%者3例;骨髓涂片中仅有2例可见到2~3个巨核细胞,其余14例均未见到巨核细胞。Hb平均65.2 g/L, WBC平均 $1.52 \times 10^9/L$, NC平均 $0.33 \times 10^9/L$,其

中 $<0.2 \times 10^9/L$ 9例; $>0.2 \times 10^9/L$ 7例。PLT平均 $11.9 \times 10^9/L$, Reti平均 $8.6 \times 10^9/L$ 。

1.2 治疗方法

17例患者接受了立复宁(包括2例经德国生产的兔ATG治疗无效后第2次应用,根据药物说明书用药期间输注血小板至 $50 \times 10^9/L$ 以上),剂量为 $(8.3 \sim 13.4) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (参照药物说明书,根据患者经济情况选定使用剂量)。过敏试验阴性后,均连用5 d缓慢静脉滴注,其中10例使用ATG后1个月并用CsA, CsA为 $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分早晚2次口服,监测CsA血药浓度,保持在200~400 ng/L。6例在ATG前使用过CsA者不再应用。所有患者均给与雄性激素:司坦唑醇 $6 \sim 12 \text{ mg/d}$,或十一酸睾酮胶丸 $120 \sim 240 \text{ mg/d}$,分3次口服。所有患者均进住空气层流洁净病房进行全环境保护,口服肠道消毒剂,输注血小板和压积红细胞,并发感染静脉给与抗生素。

中药治疗先用补肾养血法,在患者初诊时即开始服用,并贯穿治疗始终。处方:菟丝子15 g,补骨脂12 g,生熟地各15 g,何首乌15 g,白芍15 g,山萸肉15 g,仙灵脾12 g,巴戟天12 g,黄芪30 g,当归12 g,太子参15 g,白术12 g。治疗过程中出血明显者加仙鹤草30 g,茜草15 g;兼有发热者加金银花20 g,连翘12 g,蒲公英15 g;待出血得到控制后,逐渐加用壮阳之品,如锁阳12 g,仙茅12 g。年龄<14岁者剂量酌减。一直用至血常规正常。中药服用方法为每日1剂,水煎服,分2次服用,与西药隔开半小时以上服。因中药均为补益药物,无明显不良反应,药物配伍之间多为协调及增强疗效之用。服药期间少食辛辣刺激之品。

所有患者维持治疗采用雄性激素及中药(雄激素可刺激红系造血为治疗AA的基础用药),约2/3患者并用CsA(部分患者因曾使用CsA无效或无法耐受而未合用此药)。CsA用至血常规完全恢复后逐渐减量并停用;雄性激素在外周血正常后减量并维持3年左右;中药(中成药)连续用到5年左右。

1.3 疗效判断标准

参照1987年第4届全国再障学术会议制定标准^[1],将AA分为基本治愈、缓解、明显进步、无效。

¹ 中国中医科学院西苑医院血液科(北京,100091)

通信作者:刘锋, E-mail: liufengdoctor@126.com

基本治愈:贫血和出血症状消失,血红蛋白达 120 g/L(男)或 110 g/L(女),白细胞达 $4 \times 10^9/L$,血小板达 $100 \times 10^9/L$,随访 1 年以上未复发。缓解:贫血和出血症状消失,血红蛋白达 120 g/L(男)或 100 g/L(女),白细胞达 $3.5 \times 10^9/L$ 左右,血小板也有一定程度增加,随访 3 个月病情稳定或继续进步。明显进步:贫血和出血症状明显好转,不输血,血红蛋白较治疗前 1 个月内常见值增长 30 g/L 以上,并能维持 3 个月。无效:经充分治疗后症状血常规未达明显进步。

2 结果

2.1 疗效

全部患者均完成 ATG 治疗计划而顺利解除全环境保护,在用药过程中无一例出现意外。基本治愈 12 例(75%);缓解 3 例(18.7%);死亡 1 例(6.3%),为用药 5 个月后颅内出血死亡;总有效率为 93.7%。2 例兔源性 ATG 无效的患者也获得了基本治愈。

年龄与疗效关系:在 <40 岁的 13 例患者中治疗有效 13 例,占 100%;在 >40 岁的 3 例中有效 2 例,有效率为 67%。

联合 CsA 与疗效的关系:应用 ATG 后联合使用 CsA 者 10 例均有效,有效率为 100%;治疗前使用 CsA,ATG 后未再联合应用 CsA 者 6 例,有效 5 例,有效率 83.3%。

外周血中性粒细胞绝对值与疗效关系:中性粒细胞绝对值 $<0.2 \times 10^9/L$ 9 例,有效 8 例,有效率为 88.9%;在 $>0.2 \times 10^9/L$ 的 7 例患者中有效 7 例,有效率为 100%。

骨髓中非造血细胞比例与疗效关系:非造血细胞占整个骨髓有核细胞数 $\leq 70\%$ 者 3 例均有效,有效率为 100%;在 $>70\%$ 的 13 例患者中 12 例有效,有效率为 92.3%,其中 $>90\%$ 的 5 例患者中 4 例有效,有效率为 80%。

随访结果:治疗有效 15 例随访 8~19 年,复发 1 例(6.7%),因未作维持治疗 5 年后复发。目前实际生存期 >10 年者 12 例, >5 年者 3 例。2 例血常规得到完全恢复后 1~2 年转变成 PNH(13.3%),其中 1 例在患病时红细胞 CD55 阳性率为 86%,血常规恢复正常后仅发作 1 次血红蛋白尿,另 1 例患病时并发颅内出血忽略 CD55 筛查,有效后 1 年完全转变成 PNH,15 年后因支气管扩张咯血窒息死亡。目前无输血依赖生存 14 例(87.5%)。更远期疗效正在观察中。

2.2 不良反应

在使用 ATG 后 4 h 左右出现发热,体温 $38.5 \sim 40.5^\circ\text{C}$,次日渐退,一般持续 2~3 d,部分患者出现皮疹,采用糖皮质激素及抗组织胺类药物对抗;少数患者出现血压升高或轻度降低。血清病反应发生率为 76.7%,表现为在用药后 7~20 d 出现

发热、皮疹、关节及肌肉疼痛,少数患者出现淋巴结肿痛及腹痛腹泻,一般持续 3~7 d,使用静脉注射甲泼尼龙治疗。

3 讨论

AAA 发病突然,病势凶险,进展迅速,治疗难度大,自然生存期短,1985 年储榆林等报道 AAA 病死率为 91.6%。ATG 治疗重型再障有效率为 60%~70%^[2]。有报道从诊断到治疗时间超过 1~2 个月可能与预后不良有关^[3]。近些年来证明激活的细胞毒 T 淋巴细胞的改变在再障的发病中起十分重要作用。联合 ATG 和环孢素 A 的免疫抑制治疗的有效率为 60%~80%,5 年生存率约为 75%^[4-5]。

ATG 主要通过对细胞免疫抑制、刺激正性造血调控因子及直接刺激造血干/祖细胞生长而发挥作用,是一种强效免疫抑制剂。首程 IST 治疗无效或首程治疗有效后复发的患者可能对第 2 疗程的 IST 有反应^[5],在我们的观察中也体现了这一点。

我们观察的 16 例患者均使用马 ATG 治疗,其中 2 例为使用兔 ATG 无效后再次用马 ATG 见效,虽然病例数少,但 2011 年 ASH 会议(美国血液学年会)报道:多项研究组研究显示与马 ATG 治疗的患者相比,用兔 ATG 治疗的有效性较低^[6-7],提示我们使用马 ATG 可能对使用兔 ATG 无效患者再次提供机会获得疗效。

美国国立卫生研究院(NIH)近期研究显示免疫抑制治疗 6 个月的疗效和年龄、网织红细胞绝对数和淋巴细胞绝对数有关^[8],我们的结果也显示了中性粒细胞绝对值 $<0.2 \times 10^9/L$ 的患者不如 $>0.2 \times 10^9/L$ 的患者的疗效好,年龄的差别对疗效有明显影响,年龄越大疗效就越差,这与文献报道相一致^[9]。

以补肾为中心的中药治疗再障已有近 40 年的历史,对慢性再障具有肯定的疗效,体现在单纯中医药可使近 50% 的患者取效,中西医结合治疗有效率可高达 80% 以上。实验证明有效中药可促进造血干/祖细胞的生长,调节免疫功能,提高耐缺氧能力及抗疲劳效用。我们把中医药运用到 AAA 综合治疗之中,初步显示出中医药在 AAA 中的作用,目前 ATG 治疗 AAA 疗效肯定,见效相对较快,能使多数患者免于早期死亡,为中医药发挥作用赢得了时间。中医药治疗慢性再障疗效肯定,远期效果较好,但针对病情凶险的 AAA,由于起效缓慢故适用于配合 ATG 的治疗。有报道免疫抑制剂治疗后的 5 年无事件生存率一般是 35%~50%^[5],患者对 ATG 和 CsA 治疗产生反应较晚,一般是在治疗后 3~6 个月,很多患者疗效稳定,但也有复发可能。2011 年 ASH 会议(美国血液学年会)上 EBMT(欧洲骨髓移植研究组)报道复发率

• 病例报告 •

自体骨髓间充质干细胞联合外周血干细胞支持下大剂 量化疗治疗复发/难治性非霍奇金淋巴瘤 1 例*

罗自勉¹ 周新伏¹ 旷文勇¹ 雷晓宇¹ 谭振清¹ 尹亚飞¹
唐铁钢¹ 刘利华¹ 刘康¹ 李佳元¹

[关键词] 淋巴瘤,非霍奇金;干细胞;化疗

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] D [文章编号] 1004-2806(2012)07-0465-02

近几年自体外周血干细胞(APBSC)支持下大剂量化疗治疗难治/复发性淋巴瘤成为研究热点,但是自体骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSC)联合 APBSC 支持下大剂量化疗治疗难治/复发性淋巴瘤报道极少,我们成功移植 1 例,总结如下。

患者,女,2010 年 11 月底触及右下腹部包块。腹部 CT:右下腹占位性病变,4.0 cm×2.8 cm,肝脏占位性病变,2.4 cm×2.4 cm,右下腹部肠管壁增厚,右卵巢肿块。B 超:双侧腋窝、腹股沟淋巴结肿

大,最大的 3.4 cm×2.0 cm。2010 年 12 月行小肠部分切除加肠吻合加腹壁肿瘤切除加大网膜切除加子宫全切术加双附件切除术,术后病检报告:(小肠肿块及右卵巢肿块)弥漫性 B 淋巴细胞性淋巴瘤,诊断为 NHL IV HE A 期,连续 4 个疗程标准 R-CHOP 方案化疗,2011 年 5 月复查 CT 示肝脏病灶消失,腹腔内仍有病灶残留,体积较前缩小,双侧颈部、腋窝、腹股沟多个淋巴结明显缩小。2011 年 5 月下腹部扩大照射 25 GY,放疗后腹腔内肿块明显缩小。2011 年 7 月行第 5 个疗程 R-CHOP 方案化疗。但是 2011 年 8 月复查发现双侧颈部、腋窝、腹股沟多个淋巴结肿大,腹部肿块增大,最大的 8.7 cm×3.6 cm×4.8 cm,LDH 393 U/L,考虑为复发难治性淋巴瘤,

* 基金项目:湖南省科技厅重点支持项目(No:06SK2007)

¹ 湘潭市中心医院血液肿瘤科(湖南湘潭,411000)

通信作者:罗自勉,E-mail:zyy11281zm@21cn.com

约 30%,同既往研究结果一致^[5,10]。而中医药治疗再障具有远期效果好的特点,所以我们使用中西医结合治疗,基本治愈加缓解率高达 93.7%,观察 8 年以上复发率仅为 6.7%,可见中西医结合治疗 AAA 可优势互补,取长补短,既提高了有效程度,又降低了复发率,为广大患者谋求更好的疗效。

参考文献

- [1] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京:科学出版社,1998:33-39.
- [2] ROSENFELD S, FOLLMANN D, NUNEX O, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporin for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome[J]. JAMA, 2003, 289: 1130-1135.
- [3] PASSWEG J R, SOCIE G, HINTERBERGER W, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved[J]? Blood, 1997, 90: 858-864.
- [4] HATTORI M, TERASAWA T, TSUSHITA K, et al. The status of antithymocyte globulin therapy for adult patients in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey[J]. Int J Hematol, 2008, 87: 48-55.
- [5] FRICKHOFEN N, HEIMPEL H, KALTWASSER J P, et al. German Aplastic Anemia Study Group. Anti-thymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-

year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia[J]. Blood, 2003, 101: 1236-1242.

- [6] ATTA E H, DIAS D S, MARRA V L, et al. Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study[J]. Ann Hematol, 2010, 89: 851-859.
- [7] VALLEJO C, COLADO E, MONTESINOS P, et al. Comparison between lymphoglobulin- and thymoglobulin-based immunosuppressive therapy as first-line treatment for patients with aplastic anaemia[J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45(suppl 2): S25.
- [8] SCHEINBERG P, WU C O, NUNEZ O, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 2009, 144: 206-216.
- [9] TICHELLI A, SOCIE G, HENRY-AMAR M, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia[J]. Ann Intern Med, 1999, 130: 193-201.
- [10] SCHREZENMEIER H, MARIN P, RAGAVACHAR A, et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment[J]. Br J Haematol, 1993, 85: 371-377.

(收稿日期:2011-07-22 修回日期:2011-10-22)