

• 知识更新 •

贫血治疗的进展

上海医科大学华山医院 丁训杰

除缺铁性贫血、维生素B₁₂或叶酸缺乏引起的巨幼细胞贫血等有特异治疗方法外,其它贫血大多依赖肾上腺皮质激素、睾酮或其合成的衍生物、输血以及脾切除等综合措施,疗效都不够理想。近年来随着免疫学和分子生物学的进展,不少新的抗贫血疗法正在临床实践中陆续采用。骨髓移植和某些生物制品的疗效尤令人振奋,兹择要介绍如下。

一、骨髓移植

1. 重症再生障碍性贫血(重再):重再预后恶劣,病死率较高,2年内生存率仅20%。自1972年西雅图第一例重再骨髓移植获得成功以来,骨髓移植对重再的疗效已为多数学者所公认。Camitta(1977年)分析110例重再用各种疗法的结果:睾酮的有效率为22.2%而异基因同种骨髓移植的有效率达57.4%,一般长期生存率为40~50%;同基因(同卵双生供髓)骨髓移植有效率则高达88.5%,长期无病生存率高达84.6%。西雅图移植中心异基因骨髓移植有效率已达75%,中数生存期超过5年。最近报告异基因骨髓移植治疗重再的生存率已可达80%,最长生存期也已有12年^[1]。

影响异基因骨髓移植的主要因素有移植物排斥作用和移植物抗宿主病。排斥约占30%,主要原因是移植前多次输血,导致患者对输入血细胞抗原的过敏。排斥患者的病死率高达80%,而持久植入者仅25%。年龄因素与移植物抗宿主病有关,>45岁的发生率较高,病死率也高。目前多主张在移植前应用环磷酰胺和小剂量全身放射治疗以减少排斥率,用抗胸腺细胞球蛋白或环孢素A以预防移植物抗宿主病。

2. 先天性再生障碍性贫血(Faconi贫血):文献报告8例患者骨髓移植后有7例生存达81~610天。移植成功与否与移植前预处理方法有关。较小剂量环磷酰胺和胸、腹部放射5Gy较为合适。

3. 阵发性睡眠性血红蛋白尿^[2]:4例患者经环磷酰胺、甲基苄肼、抗胸腺细胞球蛋白或马利兰等预处理后进行同种异基因骨髓移植获得成功,3例异常细胞株在5年内未再出现,所有患者都恢复正常造血功能,仅一例有移植物抗宿主病。

4. 海洋性贫血:1932年,Thomas首先报告1

例16月龄重症 β 海洋性贫血患儿,经马利兰及环磷酰胺预处理后进行异基因骨髓移植,取得成功。近年来报告1~5岁患儿,移植后生存率超过57.5%。一般认为争取早期移植为好。

二、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或抗淋巴细胞球蛋白(ALG)

ATG(或ALG)是用入胸腺(淋巴)细胞免疫家兔、马、山羊、猪等动物获得的抗胸腺(淋巴)细胞血清,经层析提取免疫球蛋白而成。所以ATG(ALG)是一种对免疫活性细胞具有特异性的免疫抑制剂。自ATG或ALG用于重再以来,近半数有效,预后也见改善。与骨髓移植相比,近期疗效相仿,但危险性小。缺点是治愈率低,易复发,且多数造血功能恢复不完全。ATG(ALG)一般疗程为4~5天,也有超过一周者。有效患者通常在1~3月出现临床和血象改善。不同作者报道的有效率为37~67%,其中ALG治疗233例,总有效率为48%,一年生存率为61%;ATG治疗163例,总有效率为44%,一年生存率为60%。所以免疫马所制备的ALG或ATG,其临床疗效并无区别。Rothmann用ATG治疗重再11例,认为大剂量用药并未能提高疗效。Cosimi采用长疗程(28天)ATG使9例重再疗效提高,有效率达78%。ATG可单独用,也可与睾酮或骨髓移植并用。一般认为联合用药作用更快,并有较高生存率。Speck等用ALG、睾酮及甲基强的松龙治疗16例重再,15例获得缓解,有效率达94%。

Marsh在1980~1985年用ALG治疗64例再生障碍性贫血(再障)^[3],生存期在5年以上的轻型再障达79%,而重再有36%。治疗前病程较短者生存期较长,治疗前后血小板和中性粒细胞的改善对贫血的疗效也有影响。

发热、寒战、皮疹、肌痛是ATG治疗期间常见的副作用;发生血清病者30~50%,多在疗后8~12天。ATG可加速血小板破坏并易致感染,疗程中要加强积极支持疗法。兔ATG较马ATG的副作用为明显。

ATG(ALG)治疗再障的机理还不很清楚。再障的发病机制之一可能是T细胞介导的干细胞免疫抑

制,系一种自身免疫的骨髓衰竭。ATG可能破坏患者的抑制T淋巴细胞,从而使造血功能得以恢复。真正的作用机理尚有待深入研究。

三、红细胞生成素(EP)

EP是一种糖蛋白,起源于肾脏,为骨髓所利用,对红细胞系列的增殖、成熟与释放有重要调节作用。长期来由于所获得EP的数量有限,未能应用于临床。近年通过DNA重组技术的开展,已具备条件使EP开始试用于贫血治疗。

Winearls⁽⁴⁾及 Eschbach等⁽⁵⁾先后报道以EP治疗慢性肾功能衰竭所致贫血35例。Eschbach试用EP 50~500u/kg每次在血液透析后静脉注射,每周3次,直至红细胞压积增至35%,以后再逐渐减少剂量。疗效与剂量有关。当剂量达50u/kg,患者红细胞压积有持续升高,以后大多不需输血,待治疗达22~29周后,红细胞压积自 $21 \pm 3\%$ 增至 $32 \pm 5\%$ (平均±标准差)。应用最高剂量500u/kg静脉注射,2~3次剂量后网织红细胞即见增多,3周后红细胞压积增加10%,铁动力学较基础值提高3.6倍,疗效似更为显著。曾有17例应用EP达3~7月(剂量为25~100u/kg),并未发见心、肺、肝等重要器官的功能紊乱。但EP治疗后可见功能性缺铁现象,红细胞压积>30%时,患者可发生高血压,原有高血压者则病情加重,一例曾发生抽搐。由于EP治疗后红细胞的迅速增加和血粘度增高,提高了周围小动脉的阻力而引起高血压。2例肾功能衰竭患者,贫血纠正后发生高钾血症,也许与透析减少或进食剧增有关。通过今后不断实践,如EP能较安全、普遍地应用于临床,将对再障及各种慢性系统疾病的贫血(如感染、肿瘤、结缔组织病等)治疗有一较大跃进。

四、5-氮杂胞苷(5-azacytidine, 5-Aza-c)⁽⁶⁾

海洋性贫血是由于血红蛋白中 β 珠蛋白基因转录、转录后加工及翻译缺损或基因缺失,致使 β 珠蛋白合成量明显减少或缺乏,由此血红蛋白中 α 珠蛋白链过剩,即发生 β 海洋性贫血。该病系遗传性溶血疾患,除输血、铁络合剂及脾切除外,别无其它特效疗法。1982年Ley等发表利用5-Aza-C治疗 β 海洋性贫血取得初步成功,为基因研究工作的一项重大进展。5-Aza-C能使基因及其调节序列中胞嘧啶去甲基化,所以特异地使 γ 珠蛋白基因开放,其所合成的 γ 珠蛋白能与过剩的 α 珠蛋白结合成多量的胎儿血红蛋白(HbF),后者持续升高后并无临床和明显血液学异常。所以产生过量 γ 以代偿 β 缺乏,可达到减轻症状,部分缓解疾病的目的。5-Aza-C治疗后可见HbF增多,红细胞生成趋

向正常并适当减轻贫血,可不输或减少输血量。但停止5-Aza-C注射后21天 γ 珠蛋白合成能力即迅速下降。

五、达那唑(Danazol)⁽⁷⁾

达那唑是一种杂环固醇,化学名17 α -娠烷-2,4-二烯基(2,3d)异噁-17-醇。1971年临床首先试用治疗子宫内膜异位症等妇科疾病。近年来报道对难治性血小板紫癜的应用有良好效果。1985年Ahn等曾报道用达那唑治疗15例温抗体型自身免疫溶血性贫血,其中12例获得较好效果;开始治疗一月内,红细胞膜上吸附的IgG及C₃都明显降低。作者建议对严重患者本药可与皮质激素联合应用,轻度患者单用达那唑,一旦血象改善,减量维持,估计至少应用一年。药物副作用有多毛、声粗、脱发、乏力、肌痛、经期不规则及皮脂溢出症。少数有血清转氨酶轻度上升。停药后副作用可消失。治疗机理认为本药能与类固醇结合的球蛋白相结合以游离出有活性的皮质激素,或作用于抑制T细胞从而促使B细胞产生的抗体减少。总之肯定机理也尚有待进一步阐明。

六、红细胞输注

近年来成分输血正在逐渐替代传统的输全血。所谓成分输血,即将全血中的不同成分,用物理或物理化学方法加以分离提纯,制成单独的血液制品,例如红细胞制剂,为现代输血技术重大发展。红细胞输注有以下几种制剂:(1)以全血离心或沉淀而得的浓集红细胞,主要用于血容量正常的各种贫血患者,对伴有心功能不全的贫血患者尤为适用;(2)少白细胞的浓集红细胞适用于经反复输血而屡有发热反应者或检出有白细胞及血小板抗体的贫血患者;(3)洗涤红细胞,反复用生理盐水洗涤,也适用输入全血或血浆后屡次发生过敏反应的贫血患者,更适用于器官移植及阵发性睡眠性血红蛋白尿者;(4)冰冻红细胞应用冰冻剂(如甘油),在-80℃下可冰冻保存多年,适于保存稀有血型或患者红细胞,以备自身输血之用;也可适用于有粒细胞或血小板抗体,准备器官移植或对血浆有过敏反应的贫血患者。

七、其它

此外尚有应用大剂量丙种球蛋白静脉输注以封闭巨噬细胞IgG-Fc受体,以治疗严重型自身免疫溶血性贫血。国内试用胎肝输注或移植治疗各种难治性贫血等都尚在试验探索阶段。对海洋性贫血,除探索有效治疗方法外,国内外正在从分子水平上寻找灵敏、可靠和安全的产前诊断方法,杜绝患婴出生,以控制和消灭遗传基因传播和扩散。国内已从孕妇羊水进

(下转22页)

讨 论

只要是足够功率的激光器,就能产生危害的漫反射^[1]。本次调查以长期接触中功率激光器的漫反射为主,其对眼睛的损害与急性损害迥然不同;患者无视力突然丧失现象,有时只有一般神经衰弱症状,工作后有视疲劳、眼痛、视物模糊等非特异性症状。

临床上主要发现是晶体周边部混浊。此种晶体混浊尽管检查中明确可见,由于分布于周边部,故对视力无大影响。关于其形成机制,可能与激光束慢性长期照射,使低分子 β -晶体蛋白质的亚基发生凝集,成为大分子量的难溶性类蛋白有关,这种凝集,扰乱了晶体中胶原纤维的超微结构,降低晶体透明度,增加了光的散射作用^[1]。

近有报道以固体 YAG 连续激光持续低剂量照射视网膜后,眼底镜检查发现有浅灰色凝固块;用扫描电镜观察到视网膜外节及色素上皮可见微绒毛脱失、视感受器碎片、灼伤洞及火山口状病灶等多种损伤表现^[2]。激光对视网膜的损伤,以一个或多个视锥细胞群最先受累,且难以再生,后视杆细胞也受损^[3]。本调查未发现视网膜有损伤表现,可能与接触剂量较低,检查器械不够精密有关。

激光对人体健康的危害报道较多的为眼睛资料^[4],对人体其他部位的影响报道较少。本次调查显示激光能使血红蛋白下降,红细胞数减少,但未见白细胞数降低,血脂未见改变。有人报道,1.06 μ m 的脉

冲激光可引起人体红细胞超微结构损伤^[5],并提出能量密度达 $2.6 \times 10^4 \text{ J/cm}^2$ 时的脉冲激光,就有可能穿透体壁(脑壳)并损伤深部细胞,是否有可能损伤神经细胞尚待研究。另有报告认为,激光可引起植物神经功能紊乱早于晶体混浊^[6,7]。

本次调查尝试测定了作业环境的激光辐照剂量,虽大部分作业点的激光剂量在容许范围之内,但接触时间在5年左右,各种晶体混浊已达42.5%,应引起足够重视。

参 考 文 献

1. 金锡鹏. 激光的危害及其卫生问题. 见: 王稼兰, 顾祖维, 主编. 劳动卫生学进展. 第1卷. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1983:172~182.
2. 徐碣敏. 激光视网膜损伤的扫描电镜观察. 中华眼科杂志 1987;23:129.
3. Marshall J. Eye hazards associated with lasers. Ann occup Hyg 1978; 21:69.
4. WHO. Environmental health criteria 23, lasers and optical radiation. Geneva, WHO, 1982, 55.
5. 关崇文. 1.06微米脉冲激光对人体的损伤与安全防护问题. 激光 1982;9:739.
6. 张基美. 122例激光作业人员健康调查. 职业医学 1987;14:5.
7. Komapoba AA (胡宗连摘译). 应用激光的钟表工业工人健康调查. 国外医学卫生学分册 1979;6:43.

(上接35页)

行快速微量DNA分子杂交,进行产前 α 海洋性贫血的基因诊断。近年又试用绒毛细胞,利用DNA多态性及双亲与胎儿内切酶谱多态特点以诊断胎儿是否患有 β 海洋性贫血。

参 考 文 献

1. Anaesetti C. Marrow transplantation for severe aplastic anemia, "in 50 cases of transfused patients". Ann Intern Med 1986; 104:461.
2. Antin JH. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1985; 66:1247.
3. Marsh JCW, et al. Survival after antilymphocytic globulin therapy for aplastic anemia depends on disease severity. Blood 1987; 70:

1046.

4. Winearls CG, et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. Lancet 1986; 22:1175.
5. Eschbach JW, et al. Correction of the anemia of end stage renal disease With recombinant human erythropoietin. N Engl J Med 1987; 316:73.
6. Ley TJ, et al. 5-Azacytidine selectively increases r-globulin synthesis in a patient with β thalassemia. N Engl J Med 1982; 307: 1469.
7. Ahn YS, et al. Danazol therapy for autoimmune hemolytic anemia. Ann Intern Med 1985; 102:298.