

国内免疫抑制剂治疗苯中毒性再生障碍性贫血的现状

徐希娴

(北京大学第三医院, 北京 100083)

随着再生障碍性贫血(简称再障)发病机制研究的不断进展, 新药不断问世, 免疫抑制剂治疗原发性再障已取得显著疗效。研究还发现, 苯中毒性再生障碍性贫血(简称苯中毒再障)存在与原发性再障相似的免疫功能异常, 那么苯中毒再障中免疫抑制剂的应用和疗效如何? 现就近 10年来国内生物医学期刊上发表的有关文章作一简要回顾。

1 免疫抑制剂种类和应用情况

1.1 抗淋巴细胞球蛋白/抗胸腺细胞球蛋白(ALG/ATG)

ALG/ATG是一种对免疫活性细胞及造血细胞具有多种作用的多克隆抗淋巴细胞血清, 具有免疫抑制、免疫刺激和直接刺激造血干/祖细胞三方面作用的综合效应。是无匹配供体重型再障的首选药物, 有效率 40%~80%, 与肾上腺皮质激素、雄激素、环孢霉素 A 等联合有协同作用。

ALG/ATG常用治疗剂量为 15 mg/kg 共 5 d 的治疗方案。副作用有发热、寒战、皮疹、过敏反应以及出血倾向加重。联用糖皮质激素及血小板输注可减轻上述反应。用药 1 个疗程的复发率为 30%, 再次应用仍有半数有效。治疗中约有 20% 患者因感染、出血等原因在 3 个月内死亡, 因此支持治疗是 ALG/ATG 疗程中的不可忽视的重要环节。极少数患者(约 4.3%)在治疗数月或数年后出现克隆性疾病。苯中毒再障治疗中有关 ALG/ATG 治疗的报道很少^[1], 费用昂贵, 所需支持治疗的条件较高, 用药不及环孢霉素 A 方便, 可能是 ALG/ATG 较少使用的原因。

1.2 环孢霉素 A(CsA)

自 1984 年 Finlay 首次报道应用 CsA 治疗重型再障 SAA 获得成功, CsA 已广泛用于各种不同类型的再障治疗。其治疗机制主要是选择性抑制 T 淋巴细胞增殖和生成白介素 2(IL-2)和 γ 干扰素等造血负调控因子以及阻止 IL-2 受体的表达。对 ALG/ATG 治疗无效的部分患者应用 CsA 仍有效。目前国内外已将 CsA 作为一线药用于重型再障的治疗。王沁馨^[2]等汇总了国内外有关应用 CsA 治疗 368 例再障的报道, 总有效率为 57%, 其中重型再障(SAA)为 60%, 慢性再障(CAA)为 59%, 单用 CsA 有效率为 51%, 与一种或两种药物(Adr、ATG、rhG-CSF、EPO 等)合用有效率为 53%, 与 3 种或 3 种以上的药合用, 有效率为 69%。CsA 的疗效除与 SAA 的严重程度有关外, 日本学者发现与 HLA-II 类基因有关, 属于 HLA-II 类 DRB1*1501 等位基因者对 CsA 有效率达 92%, 并对 CsA 有依赖性, 其他患者有效率为 50%。

常用剂量以 3~6 mg/kg 为宜, 一般不超过 8 mg/kg 口服。剂量最好根据血药浓度调整, 一般控制在 200~400 μ g/L。疗程不应少于 3~6 个月, 待血象稳定后再维持 1 个月, 然后逐渐减量、停用。停药后复发者仍可按初始剂量给药。副作用主要是肝肾毒性, 其他如多毛症、牙龈肿胀、震颤、末梢感觉异常、腹泻、厌食以及低镁血症引起的癫痫发作, 减量或停药后上述症状可减轻或消失。

苯中毒再障治疗中联用 CsA 治疗病例较多, 对其疗效以及是否需要联用则有不同的报道, 归纳如下。

其一, 联用 CsA 治疗苯中毒再障取得良好效果。郝凤桐^[3]等报道用 CsA 与十一酸睾酮联合治疗慢性重度苯中毒 11 例, 其中 6 例为苯中毒再障, 均获得满意疗效。治疗方案是 CsA 200 mg/d 分 2 次口服, 持续服用 3 个月, 周围血象取得明显改善后每月减量 50 mg 至少服用 6 个月。十一酸睾酮 80 mg/d 分 2 次口服, 3 个月后剂量减半, 共服用 6 个月。对白细胞、血小板减低有出血症状者辅以支持治疗。结果所有患者血液学指标有不同程度的改善, 3 个月时接近正常。其他一些研究也认为 CsA 联合十一酸睾酮治疗再障是一种疗效高、毒副反应小、特别是肝损害小、药物依从性好的治疗方案。沈丹^[4]等用糖皮质激素与 CsA 联合治疗苯中毒再障, 认为使用 CsA 可减少糖皮质激素的用量, 从而避免其副作用。景传红^[5]报道 48 例苯中毒再障中 20 例为重型再障(SAA), 其中 4 例 SAA 和 28 例慢性再障(CAA)选用雄激素为主的治疗方案, 另 16 例 SAA 加用 CsA 治疗。48 例总有效率为 66.7%。SAA 总有效率 70%, 其中单用雄激素为主的治疗方案有效率为 50%, 加用 CsA 有效率为 75%, 表明以雄激素为主联用 CsA 治疗可明显提高疗效。

其二, 对是否需要联用 CsA 存有疑问, 少数联用 CsA 后病情加重。一些研究认为在苯中毒再障治疗中无论采用雄激素为主的治疗方案或联用免疫抑制剂的治疗方案, 只要治疗得当, 均可获得满意疗效。孙琬玲^[1]等报道 15 例苯中毒再障 T 细胞亚群均显示有免疫异常, 具有免疫抑制治疗的指征。将其中 9 例(5 例为 SAA, 4 例为 CAA)采用雄激素、CsA 造血生长因子治疗, 另 6 例(CAA)采用雄激素及造血生长因子, 结果 15 例均在住院后 15 d 到 6 个月外周血象显著改善, 并认为大部分患者在免疫抑制剂未起效前已得到血液学改善, CsA 的使用均未超过 2 个月。认为无论是否使用免疫抑制剂治疗, 均于不同时间达到治愈。建议对年龄较轻且无染色体改变的继发于苯中毒的再障患者, 在及时中止有毒物质接触并接受合理的对症支持治疗后, 可暂缓免疫抑制剂治疗, 密切观察病情变化, 其骨髓造血有自行恢复的可能。杨云芳^[6]等报道 2001 年 10 月至 2002 年 3 月收治的 46 例苯诱发的急慢性再障, 其中 19 例属于 SAA, T 亚群检测 30 例, 27

收稿日期: 2007-06-22

作者简介: 徐希娴(1944—), 女, 主任医师, 主要从事职业病临床工作。

例 $CD_4/CD_8 < 1.0$ 常规采用丙酸睾酮或十一酸睾酮治疗, 其中 8 例加用 CSA 每天 $3 \sim 4 \text{ mg}$ 结果 7 例 SAA 加用 CSA 后, 1 例死于肺部感染, 其余平均住院 91.1 d 未用 CSA 的 12 例 SAA 除死亡 3 例外, 9 例的平均住院日为 74.3 d 陈甦生^[7]报道 13 例苯中毒再障, 在雄激素治疗基础上, 1 例 SAA 和 4 例 CAA 加用 CSA 结果加用后 SAA 和 CAA 中各有 1 例出现恶化, 未加用 CSA 的 SAA 者无死亡, 在治疗时间上无论 SAA 还是 CAA 均较加用 CSA 的时间短, 故提出 CSA 对苯中毒再障的确切疗效仍有疑问。

从上述不同的报道推测除与苯中毒再障的类型、疾病的严重程度、个体差异、应用前是否具备采用免疫抑制剂治疗的条件以及统计样本的数量、齐同条件等因素有关外, 是否还反映苯中毒再障与原发性再障在骨髓损伤程度上或免疫抑制程度上可能存在某些差别?

一些研究指出苯中毒再障时骨髓损伤程度较原发再障轻。原因包括: (1) 苯中毒再障是由于工作中接触苯而诱发的再障, 属于继发性再障范畴。从苯的毒性作用机制看, 苯对骨髓中分裂活跃早期幼稚细胞有明显毒作用, 致使造血干细胞处于有丝分裂停滞状态。由于处于静止期的干细胞对苯相对不敏感, 因此骨髓仍保留一定的造血功能。(2) 苯再障中骨髓涂片和骨髓活检结果常不一致, 也说明骨髓内存在一些局灶性增生灶。(3) 骨髓象方面的研究表明, 苯中毒的骨髓改变好于原发性再障的骨髓象, 并具有不同于原发性再障的特点。叶玲丽等^[8]对 33 例慢性苯中毒再障 (CBPAA) 与同期收治的 29 例非苯中毒再障 (NCBPAA) 的骨髓象进行了比较, 结果见两组病例除巨核细胞显著减少改变相一致外, CBPAA 具有以下特点: 其骨髓象呈现骨髓增生减低或活跃的比例是 $1:1$ 而 NCBPAA 则是 $3:1$ CBPAA 69.7% 为红系增生活跃, 尤以中晚幼红为主, 红系增生减低仅占 30.3% , 而 NCBPAA 中红系增生减低占 89.7% ; CBPAA 半数有红系病态造血, 而 NCBPAA 中无红系病态造血改变。此外在 CBPAA 近 $2/3$ 病例淋巴细胞不一定增高, 而 NCBPAA 则 100% 增高, 动态观察的结果还见 CBPAA 骨髓改变有逆转可能。汤孝优^[9]等对 1989 年至 2004 年收治的 39 例有苯接触史的急性再障给予雄激素为主的治疗, 与 7 例原发性再障进行比较, 结果有苯接触史的急性再障在骨髓造血指标或疗效上都好于原发性再障。潘敬新^[10]对 68 例慢性苯中毒致严重再障的患者进行随访, 其中 CAA 26 例, 急性再障 (AAA) 42 例, 与同期收治的 58 例 (其中含 10 例为 SAA -II 的 CAA 50 例, AAA 8 例) 原发性再障的骨髓象进行比较, 结果见苯中毒 SAA 与原发性再障相比, 骨髓仍保留一定的造血潜力, 这可能是大部分苯中毒再障较原发性再障对单采用以雄激素为主的治疗方案就可获得良好反应的原因之一。还发现治疗有效组的骨髓好于无效组, 治疗无效组的苯中毒再障的骨髓象与原发性再障组相同, 这反映的是苯中毒骨髓损伤程度上的一种量的不同, 还是个体骨髓本身就存在造血缺陷, 而苯仅仅是其发病的诱因, 甚至是本质上的差别, 本身不属于苯中毒, 尚有待进一步研究。

研究还表明在免疫抑制程度上苯中毒再障也优于原发性

再障。张凯竟^[11]等对 18 例慢性苯中毒再障患者的免疫指标进行了测定, 与对照组相比, T 淋巴细胞检测 CD_4 细胞减少、 CD_8 细胞增高、NK 细胞活性增加。但 $IL-2$ $sIL-2R$ TNF 正常, 认为可能活化的 CD_8 细胞还未释放 $IL-2$ $sIL-2R$ TNF 避免了对骨髓造血因子的进一步抑制, 故对细胞免疫功能的损害不及原发性再障严重。陈赛^[12]等对 100 例苯中毒再障、30 例原发性再障和 20 例正常对照患者的免疫细胞和免疫相关因子进行检测, 结果见苯中毒再障与原发性再障免疫指标上存在不同, 造血负调控因子 TNF $sIL-2$ 增加, $L-3$ 正调控因子减少, 但在程度上原发性再障更为明显, 认为免疫因素在苯中毒再障中具有一定的作用, 但并不是苯中毒再障的主要原因, 苯中毒再障患者大部分并不需要免疫抑制剂治疗。

孙琬玲^[13]等对可以预测再障患者免疫抑制疗效的指标进行了研究, 作者对 36 例特发性再障和 16 例苯中毒继发性再障 (CAA 10 例, SAA 6 例) 治疗前后作为造血负调控因子的骨髓单个核细胞中 $IFN-\gamma$ 基因的表达和涉及自身免疫性疾病病理过程的外周血单个核细胞中 $HSP72$ 基因的热诱导性的研究结果可见, 特发性再障和苯中毒 SAA 中两个基因的表达均显著高于其他一些血液病组, 但 $IFN-\gamma$ 基因阳性率及 $HSP72$ 基因的热诱导性在免疫抑制剂治疗有效的特发性再障患者中显著升高, 可作为特发性再障患者免疫抑制剂疗效预测的指标, 而与继发性苯再障疗效无关。从以上预测指标研究上也表明两种再障存在某些差异。

1.3 大剂量甲基泼尼松龙 (HDMP)

1979 年意大利学者 Bacigalupo 受肾移植中 HDMP 的明显免疫作用启发, 首先对 6 例 SAA 患者单用 HDMP 治疗并获完全缓解, 此后小儿先天性纯红再障的治疗获得成功。HDMP 治疗 SAA 的免疫效应可能与抑制 T 细胞分化增殖和去除自体杀伤细胞 (NK 细胞) 对骨髓的抑制作用有关。在再障的治疗中多数学者主张应与其他药物联用。常用剂量为每天 $20 \sim 30 \text{ mg/kg}$ 或 1000 mg/d 连用 2 d 以后每隔 $4 \sim 7 \text{ d}$ 减量一半, 至 1 mg/kg 后, 用强的松维持治疗至逐渐停药。HDMP 治疗中可出现一些较为严重的急性毒副作用, 长期生存患者易导致股骨头坏死, 应用中需加注意。

阮春慧^[14]等报道于 1994 年 4 月至 1998 年 2 月共收治 33 例苯中毒急性再障, 随机分为 2 组。甲组 18 例, 应用 HDMP 方法是第 1~3 天 1.0 g 第 4~6 天 0.5 g 第 7~9 天 0.25 g 第 10 天改用强的松 40 mg/d 口服, 有效后逐渐减量, 直至停用。乙组使用康力龙联合左旋咪唑、一叶秋碱等治疗。结果甲组的总有效率为 83.4% , 乙组的总有效率为 60.0% , 并见使用 HDMP 治疗组血象开始恢复时间和骨髓增生程度与乙组比较差异均具有显著性。沈丹等^[14]报道使用 HDMP 联合雄激素或雄激素加 CSA 治疗出血症状较为严重的 2 例苯中毒再障获得成功, 并认为联合 CSA 可减少糖皮质激素的用量, 从而减少其副作用。

有些研究主张使用小剂量糖皮质激素以减少大剂量激素的副作用。肖青^[15]等应用雄激素、复方皂矾丸、参麦及小剂量激素 (强的松 $30 \sim 40 \text{ mg}$) 治疗 110 例继发性再障 (有苯接

触史者 91例), 有效率 45.16%, 并见有效者骨髓中红系比例 >0.26 无效者骨髓中淋巴细胞比例 >0.46 陈甦生等^[7]使用糖皮质激素治疗 12例苯中毒再障, 认为对苯中毒无论是其直接毒性还是免疫作用, 应用糖皮质激素治疗均有益处, 特别是对重度苯中毒有出血倾向的患者尤为有益。治疗剂量为强地松 60 mg/d, 轻、中度苯中毒疗程 20 d, 重度苯中毒疗程 30 d, 随后逐渐减量, 开始减量至停用不少于 30 d。

1.4 大剂量免疫球蛋白 (HD-IVG)

近些年来应用 HD-IVG 静脉滴注治疗免疫性疾病, 如免疫性血小板减少性紫癜、系统性红斑狼疮伴严重血小板减少等获得成功, 推测其治疗机制可能是 IVG 可封闭抑制性 T 淋巴细胞, 恢复 CD_4/CD_8 比值, 与 $IFN-\gamma$ 等一类淋巴因子结合, 以减轻对造血干细胞的免疫抑制作用。临床研究见单用 IVG 治疗 SAA 疗效不及 ATG/ATG 和 CSA, 因此不宜作为首选治疗药物, 主要用于 SAA 伴严重感染, 或同时有肝、肾功能损害而暂无条件应用免疫抑制剂者。IVG 还特别适合于 SAA 伴严重血小板减少, 可迅速提高血小板水平, 使患者度过危险期。常用剂量为每天 0.4 g/kg $\times$ 5 d 或 1.0 g/kg $\times$ 2 d 为维持疗效, 常需间断反复应用。不良反应较少, 主要有过敏反应、溶血反应、病毒感染、肾脏损害及无菌性脑膜炎等, 其中某些不良反应随着工艺改革是可以预防的。李丽敏等^[16]报道使用丙种球蛋白、G-CSF、EPQ、地塞米松、雄激素联合治疗苯中毒 4 例, 其中 2 例为 SAA, 丙种球蛋白采用小剂量疗法, 0.25 g/d, 连用 5 d, 取得满意疗效。

2 存在的问题

随着再障治疗的进展, 引入免疫抑制剂治疗苯中毒再障已取得一些疗效和经验, 同时也促进了苯中毒再障发病机制的深入研究。但再生障碍性贫血是具有特异质的, 至今仍是治疗难度大、疗程长的一类疾病。在治疗上苯中毒再障是否完全等同于原发性再障还有待探讨。免疫抑制剂在苯中毒再障中治疗的确切疗效尚缺乏一些多中心的、统一设计的前瞻性研究资料, 特别是对苯中毒再障的分型治疗、联用免疫抑制剂的指征以及疗效预测指标等都有待进行更深入的研究。

参考文献:

- [1] 孙琬玲, 张茂宏. 慢性苯中毒再生障碍性贫血 16 例临床分析 [J]. 临床内科杂志, 2006, 23 (1): 41-43.
- [2] 王沁馨, 刘国卿. 再生障碍性贫血的发病机制与临床治疗的研究进展 [J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2000, 21 (1): 30-32.
- [3] 郝凤桐. 环孢霉素 A 与十一酸睾酮联合治疗慢性重度苯中毒 11 例 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2003, 21 (6): 474-475.
- [4] 沈丹, 尹衍玲. 苯致再生障碍性贫血的救治体会 [J]. 中国工业医学杂志, 2000, 13 (2): 99-100.
- [5] 景传红. 苯中毒性再生障碍性贫血 48 例临床观察 [J]. 邯郸医学高等专科学校学报, 2002, 15 (1): 61-62.
- [6] 杨云芳. 苯中毒致再生障碍性贫血 46 例 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2003, 21 (3): 238.
- [7] 陈甦生. 苯中毒致再生障碍性贫血 13 例分析 [J]. 中国职业医学, 2002, 29 (6): 34-35.
- [8] 叶玲丽, 胡理明. 慢性苯中毒与非慢性苯中毒再生障碍性贫血骨髓象比较分析 [J]. 实用医学杂志, 2002, 18 (5): 478.
- [9] 汤孝优. 有苯接触史的急性再生障碍性贫血 39 例临床分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25 (4): 366-367.
- [10] 潘敬新. 42 例苯中毒致严重再生障碍性贫血患者的临床特征 [J]. 中华血液学杂志, 1995, 16 (8): 411-413.
- [11] 张凯竟. 35 例慢性重度苯中毒致再生障碍性贫血的临床特点 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2002, 20 (3): 218-219.
- [12] 陈赛, 张凯竟. 苯中毒性再生障碍性贫血患者免疫细胞及免疫相关因子的检测 [J]. 现代实用医学, 2006, 18 (1): 18-20.
- [13] 孙琬玲. 再生障碍性贫血免疫抑制治疗疗效预测 [J]. 临床内科杂志, 2004, 21 (6): 383-385.
- [14] 阮春慧. 大剂量甲基泼尼龙治疗苯中毒急性再生障碍性贫血 18 例 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2000, 18 (6): 370-371.
- [15] 肖青. 再生障碍性贫血 276 例临床分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15 (23): 3602-3604.
- [16] 李丽敏, 张建梅. 丙种球蛋白、G-CSF、EPQ、地塞米松、雄激素联合治疗苯中毒 4 例报告 [J]. 伤残医学杂志, 2003, 11 (2): 46-47.

(上接第 400 页)

- [12] Redmond H P, Stapleton P P, Neary P, et al. Immunonutrition: the role of taurine [J]. Nutrition, 1998, 14: 599.
- [13] Ida S. Antisera against taurine: Quantitative characterization of the antibody specificity and its application to immunohistochemical study in the rat brain [J]. J Neurosci Res, 1988, 18: 626-631.
- [14] Crawford M A. The role of essential fatty acids in neural development in implications for perinatal nutrition [J]. Am J Clin Nutr, 1993, 57: 703S.
- [15] 韩晓滨. 牛磺酸对人脑神经细胞增殖、分化影响的研究 [J]. 生理科学进展, 1992, 23: 339-342.
- [16] Aczmarek L. Molecular biology of vesicular release from neurons [J]. J Neurosci Res, 1993, 34: 377-381.
- [17] Novoselova N Y, Sapronov N S, Fedotova Y Q, et al. The effect of taurine derivative on lipid peroxidation and interhemispheric asymmetry of phospholipids from the brain synaptosomes in rats after immobilization stress [J]. Adv Exp Med Biol, 2000, 483: 313-319.

- [18] 邱服斌. 补充牛磺酸对大鼠脂质代谢及神经递质作用的研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2003, 4 (1): 44-46.
- [19] 沈芳兰, 陈蕾, 张秀珍, 等. 牛磺酸对大鼠脑内 β -内啡肽及精氨酸加压素含量的影响 [J]. 营养学报, 1995, 17 (1): 69-71.
- [20] 官志中, 杨沛施. 氟中毒大鼠血清和红细胞中脂质过氧化物水平及抗氧化物含量变化 [J]. 中国地方病学杂志, 1990, 9 (1): 426.
- [21] 白雪涛, 包克光. 锌锰钼对大鼠小肠吸收的影响 [J]. 中国地方病学杂志, 1996, 15 (4): 205-207.
- [22] 陈军, 陈学敏. 氟致大鼠脑细胞 DNA 损伤及硒锌对氟的拮抗作用研究 [J]. 中国公共卫生, 2002, 18 (7): 774-775.
- [23] 岑小波, 王瑞淑. 锌在细胞凋亡中的调控作用及其分子机制 [J]. 国外医学卫生学分册, 1999, 26 (1): 22-25.
- [24] Valee B L, Auld D S. Zinc coordination function and structure of zinc enzymes and other proteins [J]. Biochemistry, 1990, 29: 5647-5659.