

## 强化免疫抑制治疗儿童再生障碍性贫血疗效分析

黄 科,黄绍良,方建培,钟凤仪,周敦华,李栋方,岑丹阳

(中山大学附属第二医院儿科,广东 广州 510120)

**摘 要:**【目的】探讨强化免疫抑制治疗儿童再生障碍性贫血的疗效及毒副作用的防治。【方法】总结我科 1996—2003 年儿童再障 32 例,均采用强化免疫抑制治疗(IIST),根据免疫抑制药物的不同组合分为 2 组:4 种药物联合组和 2~3 种药物联合组。【结果】总有效率为 71.88%,4 种药物联合组、2~3 种药物联合组有效率分别为 72.2% 及 71.33%,差别无显著性。治疗过程中,致命的合并症为败血症,尤其潜伏病毒激活及深部真菌感染。随访中没有病例发展为阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH),骨髓异常增生综合征(MDS)或急性粒细胞性白血病(AML)。【结论】CSA 与 ALG/ATG、HDIVIG、HDMP 有良好的协同作用,IIST 有利于更进一步提高儿童 SAA 的疗效。

**关键词:**贫血;再生障碍性;强化免疫抑制治疗

中图分类号:R725.565

文献标识码:A

文章编号:1672-3554(2004)05-0486-03

## Intensive Immunosuppressive Therapy for Children with Severe Aplastic Anemia

HUANG Ke, HUANG Shao-liang, FANG Jian-pei, ZHONG Feng-yi, ZHOU Dun-hua,  
LI Dong-fang, CEN Dan-yang

(Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

**Abstract:** 【Objective】To study the efficacy and side effects of intensive immunosuppressive therapy(IIST) in children with severe aplastic anemia(SAA). 【Methods】From January 1996 to January 2003, 32 patients with SAA were treated in our hospital by IIST, mainly consisted of cyclosporin(CSA), antilymphocyte globulin(ATG/ALG), high dose immunoglobulin(HDIVIG) and high dose prednisone (HDMP). They were divided into two groups: group A with 4 immunosuppressive agents, group B with 2 or 3 immunosuppressive agents. 【Results】The total response rate was 71.88%. No significant difference between the two groups was found. The fatal complication was septicemia, which was caused especially by the activation of latent virus and deep fungal infection. At present, no patient developed diseases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), myelodysplastic syndromes(MDS) or acute myelogenous leukemia(AML). 【Conclusion】CSA combined with ALG/ATG, HDIVIG and HDMP can increase the response rate in SAA. IIST can further improve the efficacy of SAA in children.

**Key words:** anemia; aplastic; intensive immunosuppressive therapies

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci) 2004, 25(5): 486-488]

近年来,随着对再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)发病机制研究的深入,提示异常免疫介导的造血抑制是重型再障(severe aplastic anemia, SAA)最常见的病理生理机制<sup>[1]</sup>。因此,不断有治疗 AA 的各种免疫抑制剂问世,使儿童 SAA

的疗效有了很大的提高<sup>[2,3]</sup>。本文作者已对强化免疫抑制治疗(intensive immunosuppressive therapies, IIST)进行对照研究,肯定了 CSA 基础上加用 ATG、HDIVIG、HDMP、G-CSF/GM-CSF 的 IIST 有效率较传统基础治疗、单用 CSA 治疗均有提高。本文

收稿日期:2003-09-15

作者简介:黄科(1968-),女,广东湛江人,博士生,主治医师;黄绍良,导师,教授。

在此基础上,继续随访并扩大病例数,对1996年至2003年本科应用IIST治疗儿童AA的疗效进行回顾分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

住院AA患儿48例,其中能坚持治疗并随访的有32例,男20例,女12例;年龄1.5~14岁(平均7.61岁)。其中急性AA(SAA-I型)26例,SAA-II型4例,慢性AA(CAA)2例。随访时间6~60个月。所有病例诊断或分型均符合1987年全国再障会议修订的再障诊断和分型标准。

### 1.2 治疗方法

(1) IIST方案:①环孢素(CSA)口服,开始予4~10 mg/(kg·d),分2~3次,连续服6~12个月,检测CSA血药浓度(全血浓度400~800 μg/L,或血浆浓度200~400 μg/L),酌情调整药物剂量,待血象改善,不需输血,稳定1个月后再缓慢减量至小剂量[0.5~2 mg/(kg·d)]维持3~6个月以上,达缓解时缓慢减量至停药,总疗程1.5~2年。定期检测肝、肾功能情况;②抗胸腺细胞球蛋白(ATG),兔-ATG 2.5 mg/(kg·d)或马-ATG 10 mg/(kg·d),连续5天静滴;③甲基强的松龙冲击治疗(HDMP),与ATG同时应用,以防治ATG副作用,首剂20~30 mg/(kg·d),连用3d减一半量,然后每2d减半量,至1 mg/(kg·d)改口服,14d后无血清病发生则停药。用药其间注意高血压等副作用;④大剂量丙种球蛋白(HDIVIG),每次1 g/(kg·d),静滴,每3~4周1次,共3~4次。

以上药物根据患者病情及经济状况有5种组合:①(CSA+ATG+HDIVIG+HDMP)4种药物联合组,共18例;②(CSA+HDIVIG+HDMP)7例;③(CSA+ATG)3例;④(CSA+HDIVIG)3例;⑤(CSA+HDIVIG+ATG)1例。②~⑤组分别为2~3种药物联合,统计时归为一组。

对白细胞较低者加用重组粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)或粒细胞集落刺激因子+促红细胞生成素(EPO),先予G-CSF或GM-CSF 3~5 μg/(kg·d)皮下注射,共1~2周或更长时间,使白细胞上升,维持中性粒细胞绝对值(ANC) $> 1.0 \times 10^9/L$ ; EPO 4 000 IU/d或100~720 IU/(kg·d)皮下注射,每周3次,用3~6个月。

(2)基础治疗:所有患者均同时接受基础治疗,康力龙1~3 mg/(kg·d)(或达那唑10~15 mg/(kg·d);654-II 0.5~2 mg/(kg·d);左旋咪唑2.5 mg/(kg·d),每周用3d停4d;部分病例加用复方皂矾丸或骁悉。

### 1.3 支持治疗

积极防治感染,高度警惕真菌感染,如出现发热,经验性使用抗生素,并同时做血培养,根据结果予针对性治疗,真菌感染者静脉使用二性霉素B抗真菌。血小板 $< 20 \times 10^9/L$ ,予输注机采血小板;血红蛋白 $< 80 g/L$ 时,予输注浓缩红细胞。

### 1.4 疗效判断

按照1987年全国再障会议修订的再障疗效评价标准。疗效等级标准分为基本治愈,缓解,明显进步,无效。前3项判定为有效。判定有效者均应3个月以上不需输血。

### 1.5 统计学方法

采用确切概率检验。

## 2 结果

### 2.1 疗效

32例中,基本治愈15例(46.75%),缓解5例,明显进步3例,总有效率71.88%。无效9例(28.12%),其中3例死亡(均与感染有关)。起效时间1.5~6个月,平均3.5个月(表1)。

### 2.2 4种药物联合组与2-3种药物联合组疗效

4种药物联合组与2-3种药物联合组疗效无显著差异。 $P > 0.05$ (表2)。

表1 强化免疫抑制治疗不同类型儿童再障有效率  
Table 1 The response rate of IIST in children with aplastic anemia

	n	Cure	Lysis	Progress	Efficiency
SSA	30	14	4	3	70.0%
SAA-I	26	13	4	2	73.1%
SAA-II	4	1		1	50%
CAA	2	1	1		

表2 不同药物联合对儿童再障疗效比较

Table 2 The results of different groups				
	n	Effective	Noneffective	Efficiency
A group	18	13	5	72.2%
B group	14	10	4	33%
Total	32	23	9	71.88%

### 2.3 毒副反应

本文 CSA 治疗血浆药物浓度控制在 400 ~ 800  $\mu\text{g}/\text{L}$ , 但有 1 例患儿 CSA 用量达 10  $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , 血浆浓度仍低于 200  $\mu\text{g}/\text{L}$ , 现已观察 12 个月, 临床未见明显效果。3 例出现轻度转氨酶升高, 予减量并加强护肝后好转, 未见明显肾功能损害。应用 HDIVIG 未出现明显副作用。HDMP 治疗时监测血压、防治感染, 及时对症处理。应用 ALG 或 ATG 同时予 HDMP 冲击治疗, 未出现明显血小板减少和血清病。

### 2.4 转归

基本治愈的病例未见有复发。随访 6 ~ 60 个月, 无 1 例进展发生 PNH、克隆性血液系统疾患。3 例患者 (占 9.4%) 于治疗早期 (4.5 个月内, 平均 108 d) 死于感染, 均为 SAA-I 型患者。其中 1 例为肝炎后 AA, 合并带状疱疹, IIST 后潜伏病毒激活, 可能并发病毒性脑炎, 死于颅内出血; 2 例死于败血症并深部真菌感染。

## 3 讨论

近年大量实验及临床研究结果表明免疫介导的造血抑制是 AA 最主要的病理机制。自从免疫抑制剂 (IS) 治疗开展以来, 儿童 AA, 尤其 SAA 的疗效有了明显提高。IIST 更可进一步提高 SAA 的治疗效果<sup>[4, 5]</sup>。本文在原有研究的基础上, 进一步证实 IIST 的优势。

由于 AA 的免疫介导致病机制复杂并存在个体差异, 各种 IS 药物作用机制不同, 理论上 IIST 更有利于发挥各种药物的协同作用并增加 IS 的治疗效果<sup>[6]</sup>。

CSA 通过阻断 IL-2R 来防止 CTL 的活化, 抑制活化的 CTL 分泌过量的 IL-2 及 IFN- $\gamma$  等造血负调控因子, 无抑制骨髓及使感染机会增加的负作用, 使用安全。本研究亦未见其明显毒副作用。ATG/ALG 具免疫抑制及免疫刺激两极效应, 有强的致丝裂原作用, 可刺激造血干细胞生长。MP 抑制 T 淋巴细胞增殖分化及机体免疫应答, 单用效果不佳, 长期大量使用易致严重感染。本文中 1 例 SAA 患儿入院前在外已经持续 3 个月皮质激素治疗, 并发感染难以控制, 后并真菌感染死亡。HDIVIG 有报道单用治疗 SAA 取得满意效果者, 特别适用于合并感染, 尤其肝炎相关性 AA。本研究在临床上证实了 CSA 与 ATG、MP、HDIVIG 的良好协同效应。1 例肝

炎后 SAA 患者在 IIST 其间转氨酶一直正常, 无黄疸等肝功能损害表现, 已观察 21 个月仍处于缓解状态。在 4 种药物联合组, 12 例加用了 G-CSF/GM-CSF, 其中 9 例表现出积极反应, 促进造血, 白细胞明显提高, 感染率下降。

4 种药物联合组与 2 ~ 3 种药物联合组比较, 未发现 4 种药物联合的优势。但临床上倾向于对较重患儿、骨髓极度增生不良者采用 4 种药物联合治疗。病情严重者易感染, 影响疗效, 本文 3 例死亡均属于此种情况, 死亡与感染有关, 其中 2 例合并深部真菌感染。

所有患儿在治疗前或治疗早期均有感染, 轻者为上呼吸道感染, 严重的为败血症, 甚致真菌血症。严重感染抑制骨髓造血恢复, 使病情加重, 病程延长, 形成恶性循环。固在治疗 AA 过程中, 应高度重视防治感染, 尤其潜伏病毒和真菌感染。

本文应用 IIST 治疗儿童 SAA 疗效接近国内先进水平, 部分病例随访 5 年, 目前未见有再障复发或发生 PNH、MDS、白血病的病例。但关于远期疗效、IS 药物组合的个体化、副反应的防治、感染的控制等问题上仍需进一步深入研究, 以期取得更满意的效果。

### 参考文献:

- [1] Nakao S. Immune mechanism of aplastic anemia[J]. *Int J Hematal*, 1997, 66(2):127-34.
- [2] Rosenfeld S J, Kimball J, Vining D, *et al*. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia[J]. *Blood*, 1995, 85(1):3058-65.
- [3] Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, *et al*. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia[J]. *Blood*, 2000, 96(6):2049-54.
- [4] 郑以州, 储榆林, 邵宗鸿, 等. 两种免疫抑制疗法治疗儿童重型 AA 的比较 [J]. *中华儿科杂志*, 2000, 38(2):86-8.
- [5] 谢晓恬, 王耀平, 石 苇, 等. 免疫抑制疗法治疗儿童再生障碍性贫血的研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2001, 39(8):484-7.
- [6] 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):177-81.

(编辑 张恩健)