

· 临床研究 ·

抗胸腺球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白治疗重型 再生障碍性贫血的疗效及其并发症

于芳, 唐锁勤, 王建文

(解放军总医院小儿内科, 北京 100853)

[摘要] 目的 目前重型再生障碍性贫血的主要治疗手段之一是免疫抑制治疗, 而抗胸腺球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白(ATG/ALG)是其中重要的药物。该文通过回顾性分析临床资料, 探讨ATG/ALG治疗重型再生障碍性贫血的疗效及其并发症的防治。**方法** 对1994年12月至2005年9月收治的28例诊断为重型再生障碍性贫血并接受ATG/ALG治疗的患儿的临床资料进行分析。**结果** 28例患儿中, 基本治愈2例(7.1%), 缓解4例(14.3%), 进步12例(42.9%), 总有效率64.3%。19例出现血清病样反应, 主要表现为发热9例, 皮疹12例, 关节痛7例, 肌肉痛7例, 关节肿胀3例。发生时间为用药后5~17 d, 持续时间1~15 d, 平均4.4 d。3例轻症者未经处理自行缓解。其余16例给予甲基泼尼松龙每日10 mg/kg, 静脉推注每天1次, 连用3~5 d, 症状均消失。3例于停用甲基泼尼松龙2~4 d后再次出现血清病症状, 再次给予甲基泼尼松龙后症状消失。无血清病及血清病反应轻微者ATG/ALG疗效明显优于血清病反应重者($P < 0.05$)。**结论** ATG/ALG治疗重型再生障碍性贫血疗效肯定, 血清病为治疗中常见的不良反应, 应用甲基泼尼松龙3~5 d可较好控制血清病症状。

[中国当代儿科杂志, 2006, 8(6): 479-481]

[关键词] 抗胸腺球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白; 血清病; 再生障碍性贫血; 儿童

[中图分类号] R556.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)06-0479-03

Therapeutic effect of antithymocyte / antilymphocyte globulin on severe aplastic anemia and therapy-related complications

YU Fang, TANG Suo-Qin, WANG Jian-Wen. Department of Pediatrics, General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100853, China (Tang S-Q, Email: suoqin@yahoo.com)

Abstract: Objective Immunosuppressive therapy is a major therapy for severe aplastic anemia, and antithymocyte / antilymphocyte globulin (ATG/ALG) is usually used. This study investigated the therapeutic effect of ATG/ALG on severe aplastic anemia and explored the management of therapy-related complications. **Methods** Clinical data of 28 children with severe aplastic anemia who received ATG/ALG treatment from December, 1994 through to September, 2005 were analyzed retrospectively. **Results** Of the 28 patients, 2 were nearly cured (7.1%), 4 were relieved (14.3%) and 12 were improved (42.9%) based on a hemoglobin/white blood cell/platelet count. These results represented an overall effective rate of 64.3%. Clinical evidence of serum sickness developed in 19 patients, manifesting as fever ($n = 9$), cutaneous eruptions ($n = 12$), arthralgias ($n = 7$), myalgia ($n = 7$) and arthrocele ($n = 3$). Serum sickness occurred 5-17 days after ATG/ALG administration and lasted for 1-15 days (mean 4.4 days). Three children with mild serum sickness symptoms recovered without any treatment. The symptoms of the other 16 patients disappeared after 3-5 days of methylprednisolone treatment (10 mg/kg daily). However, 3 patients had relapses at 2-4 days after termination of methylprednisolone therapy. Another course of methylprednisolone therapy was administered to the 3 patients until the symptoms disappeared. The patients with no serum sickness or with mild serum sickness had a better response to ATG/ALG therapy than those who had severe serum sickness (100% vs 60%; $P < 0.05$). **Conclusions** ATG/ALG therapy for severe aplastic anemia is effective. Serum sickness is a common complication in children with severe aplastic anemia following ATG/ALG therapy, but can be improved by methylprednisolone application.

[Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(6): 479-481]

Key words: Antithymocyte/antilymphocyte globulin; Serum sickness; Aplastic anemia; Child

[收稿日期] 2006-07-31; [修回日期] 2006-09-10

[作者简介] 于芳, 女, 硕士研究生, 医师。主攻方向: 小儿血液肿瘤疾病。

[通讯作者] 唐锁勤, 教授, 中国人民解放军总医院小儿内科。邮编: 100853

重型再生障碍性贫血(SAA)是由多种原因所致的一种难治性疾病,尤其在儿童,表现为起病急骤,进展迅速,多属于SAA I型,1年生存率仅16%^[1]。大量临床及实验研究表明,多数再障的发生是由免疫机制介导的,Th1细胞异常激活及功能亢进在重型再障疾病的演进过程中起重要作用^[2,3]。近年来,随着免疫抑制治疗(IST)的广泛开展,SAA的预后有了极大改善。抗胸腺球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白(ATG/ALG)是其中重要的药物,但ATG/ALG是异种免疫球蛋白,应用过程中易出现血清病反应。我科28例接受ATG/ALG治疗的重型再生障碍性贫血患儿中有19例出现血清病反应,给予甲基泼尼松龙和对症处理后使患儿症状得以控制,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

对我科1994年12月至2005年9月收治的28例诊断为重型再生障碍性贫血并接受ATG/ALG治疗的患儿进行回顾性分析。28例中男22例,女6例,年龄1~12岁。按2001年中华医学会儿科学会制定的诊断标准^[4],SAA I型24例,SAA II型4例。

1.2 治疗方法

1.2.1 马或兔血清ATG/ALG治疗 均采用静脉滴注,马血清每日10 mg/kg × 5 d共治疗10例,兔血清每日5.0 mg/kg × 5 d共治疗18例。

1.2.2 辅助及支持治疗 整个治疗过程中患儿全部在隔离室内进行。患儿入室前严格做好口腔、皮肤、肛周、会阴部护理,口服肠道不吸收抗生素,进无菌饮食,将患儿的血红蛋白提高到80 g/L,血小板维持在 $20 \times 10^9/L$ 以上。做ATG/ALG皮试,皮试阴性后接受治疗。治疗前建立两条静脉通道,一条缓慢静滴ATG/ALG,另一条同时缓慢静滴氢化可的松每日5 mg/kg。用药前1 h肌注盐酸异丙嗪1次,静注前地塞米松5 mg加入莫非氏管。

1.3 疗效标准

参照文献^[4],按血常规恢复情况分为:基本治愈、缓解、进步和无效。前3项计为有效。

1.4 统计学方法

采用DHSS(奇思)统计软件包,四格表资料用精确概率检验。

2 结果

28例患儿中,基本治愈2例(7.1%),达到缓解

4例(14.3%),明显进步12例(42.9%),总有效率64.3%,死亡3例(10.7%)。

19例出现不同程度的血清病反应,发生率67.9%。主要表现为发热9例,皮疹12例,关节痛7例,肌肉痛7例,关节肿胀3例。发生时间为ATG/ALG后5~17 d,持续时间1~15 d,平均4.4 d。3例轻症者未给予处理自行缓解。其余16例给予甲基泼尼松龙每日10 mg/kg,一次静脉推注,连用3~5 d,症状均消失,3例于停用甲基泼尼松龙2~4 d后再次出现血清病症状,再次给予甲基泼尼松龙后症状消失。

16例接受甲基泼尼松龙治疗的患儿中,出现高血压5例次,中上腹不适4例次,低钾血症3例次,高血糖1例次,分别给予复方降压片降压,甲氧咪胍抑酸,补钾及胰岛素降糖治疗后缓解。

血清病反应程度与疗效的关系见表1。无反应和轻度血清病反应者12例,其中有效12例,无效0例,有效率100%;重度血清病反应者16例,有效6例,无效7例,死亡3例,有效率60%,两组比较间差异有显著性, $P < 0.05$ 。

表1 28例注射ATG/ALG者血清病反应程度与疗效的关系

项目	有效			无效		有效率 (%)
	治愈	缓解	进步	无效	死亡	
无反应及轻度血清病	2	3	7	0	0	100
重度血清病	0	1	5	7	3	60

两组比较 $\chi^2 = 9.103$ $P < 0.05$

表2 28例发生血清病的情况

项目		例数	发病例数	发生率(%)
性别	男	22	16	72.7
	女	6	3	50.0
年龄(岁)	<5	7	5	71.4
	>5	21	13	61.9
ATG/ALG 类型	马血清	10	8	80.0
	兔血清	18	11	61.1
治疗前 T 淋巴细胞亚群	异常	11	6	54.5
	正常	5	3	60.0
治疗时淋巴细胞变化	明显下降	13	9	69.2
	无明显下降	11	6	54.5

注:明显下降:疗程1周内淋巴细胞绝对数比治疗前下降1/3以上者

血清病与再障患儿治疗前其他临床特征的关系见表2。按年龄、性别、治疗前T淋巴细胞亚群分布(CD4/CD8)正常与否,ATG/ALG类型以及ATG/ALG治疗后短期内外周血淋巴细胞是否明显减少

等,各作单项资料比较,均表明与血清病的发生差异无显著性,均 $P>0.05$ 。

3 讨论

根据国外较大样本资料报道,应用 ATG 治疗重型再生障碍性贫血的有效率 28%~67%^[5~8]。本组治疗的总有效率为 64.3%,与国外资料相仿。

血清病是一种由血循环免疫复合物(circulating immune compound, CIC)引起的全身Ⅲ型变态反应性疾病^[9]。机体对进入体内的异种血清各抗原成分或作为半抗原的某些药物与体内蛋白结合形成的抗原性复合蛋白,均可产生抗体。当形成的抗体量略少于体内尚未消失的抗原时,可形成沉积于血管壁上的免疫复合物,继而激活补体系统,生成血管性物质、中性粒细胞趋化因子等,造成局部充血与水肿,中性粒细胞的浸润和溶酶体内蛋白分解酶的释放,导致组织的炎症与损伤。构成血清病免疫复合物的抗体球蛋白主要是 IgG,但如 IgE 较多,则发病时血清通透性的增加更加明显。而且可有喉头水肿、低血压甚至过敏性休克表现。凡抗原刺激下较易产生 IgG 与 IgE 这两类抗体者,也较易发生血清病。

本组资料提示再生障碍性贫血患儿用完 ATG/ALG 5~17 d 后出现发热、关节肿痛及皮疹,考虑为 ATG/ALG 致血清病,给予甲基泼尼松龙,症状很快消失,诊断及时准确,及时处理,疗效显著。因此,凡用 ATG/ALG 治疗第 1 周末至第 3 周出现上述发热、关节肿痛、皮疹症状者,应想到血清病的可能,马上使用激素治疗,因而可避免不必要的检查及治疗,免致贻误病情。应用甲基泼尼松龙过程中可能出现高血压、高血糖、应激性胃炎、电解质紊乱及感染加重等情况,需要注意观察,及时处理。

有人认为^[10]血清病期间产生造血刺激因子可促进造血干细胞增殖。而 Bielory^[11]观察到 ATG/ALG 治疗后发生血清病者血中免疫复合物增加,血清补体降低,其血常规并无改善,而未发生血清病者无免疫复合物,全部获得血液学恢复,因而认为治疗后有血清病者不利于造血恢复。本组结果表明,无血清病及反应轻微者疗效明显优于反应重者($P<0.05$),支持 Leoward 的观察结果。

ATG/ALG 可使血小板明显下降,因此在治疗前要将血小板提升到较高水平并在治疗过程中随时监测血小板。

Tipping^[12]研究发现皮质激素治疗血清病的机制并不是减少免疫复合物的形成或沉积,而是减少巨噬细胞在炎症部位积聚。

[参 考 文 献]

- [1] 张之南,杨天楹,郝玉书. 血液病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003,619-633.
- [2] Yong NS. Hematopoietic cell destruction by immune mechanism in acquired aplastic anemia[J]. Semin Hematol, 2000, 37(1): 3-14.
- [3] 和虹,邵宗鸿,何广胜,刘鸿,施均,付蓉,等. TH1 细胞在再生障碍性贫血发病机制中的作用[J]. 中华血液学杂志, 2002, 23(9): 574-577.
- [4] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 小儿再生障碍性贫血的诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(7): 422-423.
- [5] Ahn MJ, Choi JH, Lee YY, Choi IY, Kim IS, Yoon SS, et al. Outcome of adult severe or very severe aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy compared with bone marrow transplantation: multicenter trial[J]. Int J Hematol, 2003, 78(2): 133-138.
- [6] Kim I, Yoon SS, Park S, Kim BK, Kim NK. The treatment of severe aplastic anemia: outcomes of bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy in a single institution of Korea[J]. J Korean Med Sci, 2003, 18(3): 365-371.
- [7] Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H; German Aplastic Anemia Study Group. 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.
- [8] 郑以州,储榆林,邵宗鸿,张益枝,陈桂彬. 抗淋巴细胞球蛋白联合环孢霉素 A 治疗重型再生障碍性贫血的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 1999, 20(4): 175-177.
- [9] 龚非力. 医学免疫学[M]. 第 2 版. 北京:科学出版社, 2004. 307-310.
- [10] Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, 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(6): 1931-1934.
- [11] Bielory L, Gascon P, Lawley TJ, Frank MM, Young NS. Serum sickness and haematopoietic recovery with antithymocyte globulin in bone marrow failure patients[J]. Br J Haematol, 1986, 63(4): 729-736.
- [12] Tipping PG, Holdsworth SR. The mechanism of action of corticosteroids on glomerular injury in acute serum sickness in rabbits[J]. Clin Exp Immunol, 1985, 59(3): 555-563.

(本文编辑:吉耕中)