

# 抗胸腺细胞球蛋白治疗儿童再生障碍性贫血 8 例疗效分析

赵晓莉 杜莉 潘凯丽

(第四军医大学西京医院儿科, 陕西 西安 710032)

[中图分类号] R556.5 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2011)09-0760-03

再生障碍性贫血(aplastic anemia), 简称再障, 是一种与免疫密切相关、主要由 T 淋巴细胞介导的骨髓衰竭性疾病, 多数患儿经过造血干细胞移植或免疫抑制治疗可获得长期生存。因为异基因造血干细胞移植(allo-SCT) 供体选择困难、治疗费用昂贵、临床风险更高等限制, 目前免疫抑制治疗(immunosuppressive treatment, IS) 被作为一线治疗手段。本研究对 8 例重症再障患儿使用抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG) 进行治疗, 疗效较为满意, 现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

我科 2008 年 3 月至 2010 年 9 月收治的 8 例重症再障患儿, 男 3 例, 女 5 例。年龄 1.8 ~ 13 岁, 中位年龄 4 岁。重型再障 4 例, 超重型再障 4 例。病程 12 ~ 153 d。随访时间 3 ~ 36 个月。患儿一般临床资料见表 1。

表 1 8 例患儿临床资料

病例	性别	年龄(岁)	诊断	病程(d)	ATG 用量(mg)	随访时间(月)	治疗效果
1	男	11	SAA	16	75	36	基本治愈
2	女	13	SAA	20	125	31	基本治愈
3	女	3.8	VSAA	12	50	18	无效
4	女	4	VSAA	153	75	19	无效
5	女	6.7	VSAA	24	75	3	缓解
6	男	1.8	SAA	15	50	4	缓解
7	女	2.4	SAA	100	50	4	缓解
8	男	4	VSAA	39	50	4	缓解

注: SAA 重型再障; VSAA 超重型再障

### 1.2 诊断标准

8 例患儿均符合再障国际诊断标准<sup>[1]</sup>: (1) 血常规检查至少满足以下 3 条中的 2 条: ①血红蛋白 < 100 g/L; ②血小板计数 <  $50 \times 10^9/L$ ; ③中性粒细胞绝对值 <  $1.5 \times 10^9/L$ 。(2) 重型再障: 在满足上述条件下, 另需满足以下 3 条中的 2 条: ①中性粒细胞绝对值 <  $0.5 \times 10^9/L$ ; ②外周血网织红细胞绝对值 <  $40 \times 10^9/L$ ; ③血小板计数 <  $20 \times 10^9/L$ 。若中性粒细胞绝对值 <  $0.2 \times 10^9/L$  则诊断为超重型再障。(3) 骨髓涂片及活检均符合再障的诊断。(4) 进行

病毒系列抗体检测, 包括人细小病毒 B19 及乙肝病毒抗体均正常。

除外其他引起全血细胞减少的疾病, 如骨髓浸润、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)、骨髓增生异常综合征(MDS)、自身抗体介导的全血细胞减少、急性造血功能停滞、急性白血病及骨髓纤维化等。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 治疗前准备 8 例患儿在行 ATG 治疗前无发热、咳嗽、腹泻等感染征象。治疗前检查肝肾功能、血糖、血电解质等正常。外周血血红蛋白

[收稿日期] 2011-02-16; [修回日期] 2011-05-18

[作者简介] 赵晓莉, 硕士研究生。现工作单位: 西安市阎良铁路医院, 邮编 710089。

>60 g/L, PLT > 30 × 10<sup>9</sup>/L (低于此标准给予输注红细胞或血小板使之升至治疗标准)。用药前3 d开始给予黄连素或庆大霉素口服预防肠道感染至ATG治疗后2~3周,给予口腔护理及高锰酸钾坐浴。6例治疗期间进行单人单间保护性隔离。每天紫外线消毒病房1次。

**1.3.2 治疗方案** ATG针剂(兔抗胸腺细胞免疫球蛋白,即复宁,法国赛达药厂生产)每日3~5 mg/kg 静脉滴注,共5 d。应用ATG前30 min,给予异丙嗪1 mg/kg 肌肉注射;氯雷他定糖浆口服(2~5岁儿童5 mL,6岁以上儿童10 mL);静注地塞米松4~5 mg。ATG首次使用先予2.5 mg + 0.9%氯化钠注射液100 mL,60 min内静滴完成,如无不良反应,余量ATG + 0.9%氯化钠注射液500 mL,于11 h内输液泵均匀泵入;在静滴ATG的同时另外建立静脉通道滴注氢化可的松(每日5 mg/kg)。第2~5天,ATG总量加入0.9%氯化钠注射液500 mL中,于12 h内输液泵均匀泵入,异丙嗪、氯雷他定糖浆、地塞米松、氢化可的松的用法、用量不变。治疗期间继续服用环孢素每日5~8 mg/kg。

ATG治疗期间每天监测血常规、血糖及电解质,当Hb < 60 g/L, PLT < 20 × 10<sup>9</sup>/L时给予输注血小板或/和红细胞,白细胞总数 < 1.0 × 10<sup>9</sup>/L时使用重组人粒细胞刺激因子。治疗后每3个月复查骨髓常规一次直至基本正常。治疗结束后继续使用环孢素及司坦唑醇、甲泼尼龙片长期治疗。

### 1.4 疗效标准

按全国统一标准进行疗效评估<sup>[2]</sup>: (1)基本治愈:贫血、出血基本消失。Hb > 110 g/L, WBC > 4.0 × 10<sup>9</sup>/L, PLT > 80 × 10<sup>9</sup>/L, 随访1年以上无复发。(2)缓解:贫血、出血症状消失, Hb达治愈指标, WBC > 3.5 × 10<sup>9</sup>/L, PLT有一定程度恢复,随访3个月病情稳定或继续进步者。(3)明显进步:贫血、出血症状明显好转,不输血,血红蛋白比治疗前1个月中位值上升 > 30 g/L,维持3个月不下降。(4)无效:经充分治疗后,症状和血象无明显改善者。

基本治愈、缓解和明显进步计入有效率,其中基本治愈和缓解相当于国际疗效标准的“完全反应(CR)”,明显进步相当于“部分反应(PR)。”<sup>[2]</sup>

## 2 结果

### 2.1 疗效

除病例5治疗后3个月血象基本恢复,但因重症肺炎于治疗后半年死亡,终止随访外,余7例随访

时间4~36个月。8例患儿中,基本治愈2例,缓解4例,无效2例,有效率75%。见表1。病例1分别在用药后3个月、9个月两次骨髓均穿刺提示正常骨髓象。病例2治疗后2年半骨髓穿刺示正常骨髓象。

### 2.2 血象恢复时间

血象恢复标准为: Hb > 110 g/L, WBC > 4.0 × 10<sup>9</sup>/L, PLT > 60 × 10<sup>9</sup>/L, N > 0.5 × 10<sup>9</sup>/L。患儿外周血象恢复平均时间为: WBC 44 ± 27 d, N 20 ± 18 d, Hb 78 ± 35 d, PLT 78 ± 57 d。见表2。

表2 ATG治疗后外周血象恢复时间 (d)

病例	WBC	N	Hb	PLT
1	22	-	40	22
2	12	4	140	168
5	42	20	78	80
6	53	3	53	53
7	46	33	66	28
8	90	39	90	120

### 2.3 不良反应

ATG治疗过程中低热、轻微皮疹5例(63%),无严重过敏反应及严重不良反应。关节痛3例(38%),观察2~3 d,症状消失。1例(13%)尿中出现红细胞,持续2 d消失。1例(13%)出现呼吸急促,经短暂吸氧,持续5 d后,呼吸恢复正常。例7在用药后2周内出现高热,体温最高达40℃,皮疹、高血压(最高180/100 mm Hg)、口腔溃疡,经地塞米松5 mg 静脉注射,抗过敏,心痛定4 mg 含服联合马来酸依那普利5 mg 口服降压及对症处理,2 d后体温控制,4 d后皮疹消失,15 d后血压恢复正常、口腔溃疡痊愈。1例出现短暂头痛,1例出现轻微腹痛,均未用药物而自行缓解。例8在2岁时曾经患过中耳炎,此次用药7 d后出现耳痛、耳闷,经抗感染治疗5 d后症状消失。随访1年以上4例,其中例1随访3年,例2随访2年半,无复发,未发展为急性髓细胞白血病(AML)、MDS、PNH等。

## 3 讨论

儿童再障中,除少数先天性再障外,绝大多数均为后天获得性再障;而在获得性再障中,绝大多数为原发性再障,发病原因不明。虽然病因不明,但是再障的免疫介导发病机制,目前国内外已基本达到共识:再障是由于多种致病因素所致,以细胞免疫异常为主所导致的造血干细胞免疫损伤<sup>[3]</sup>。再障患者T

淋巴细胞数量相对增多, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、Th1/Th2、Tc1/Tc2 细胞比例失调, 活化的效应细胞相对增多<sup>[4]</sup>。某些造血负调控因子如 IL-2、IL-8、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  表达增强, 诱发免疫排斥反应, 导致造血系统和造血干细胞的免疫损伤, 从而引发再障。

现今对儿童再障治疗主要有支持治疗、免疫抑制治疗、丙种球蛋白静脉输注及造血干细胞移植治疗等方法。而对重型再障有确定性疗效的是免疫抑制剂和造血干细胞移植治疗。亲缘提供的造血干细胞移植治疗重型再障治愈率可达 90% 以上<sup>[5]</sup>。但是只有 20% ~ 25% 的患儿能找到人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 相合的亲缘供者; 进行骨髓移植的患者有 30% 发生慢性移植物抗宿主病, 需要进行长期治疗<sup>[6]</sup>。欧洲骨髓移植协作组曾报道 500 余例重型再障患者分别应用骨髓移植和 ATG 治疗, 5 年生存率分别为 63% 和 61%, 结果差异无显著性<sup>[7]</sup>。上海罗成娟等<sup>[8]</sup>通过对 125 例儿童再障患者进行疗效分析报道, 免疫抑制疗法总有效率为 58.3%, 造血干细胞移植治疗再障的治愈率 86.4%。所以免疫抑制治疗仍然是主要的治疗重型再障的手段。

本组 8 例重型再障患儿经 ATG 治疗后成分输血明显减少, 造血系统明显恢复, 有效率达 75%, 与国内外公认的 60% ~ 80% 的有效率基本一致<sup>[9-10]</sup>。先有网织红细胞上升, 然后红细胞、粒细胞上升, 血小板上升最慢。在行 ATG 治疗前全面的体格检查、严格的感染控制是保证治疗成功的前提。治疗过程中严格遵守消毒隔离措施及过敏反应、血清病预防是治疗成功的关键。通常再障患者行 ATG 治疗需经严格消毒后进层流病房保护性隔离, 本研究严格进行隔离措施在普通病房取得同样治疗效果。本组最小患儿 1.8 岁, ATG 治疗过程顺利, 尝试了该药在幼儿治疗的可能性。

国内周翊等<sup>[11]</sup>应用 ATG 联合环孢素治疗 7 例儿童重型再障, 2 例严重感染病例中 1 例死亡, 提示严重感染者病死率较高。治疗前合并较明显感染者在治疗后更易发生严重感染, 从而增加早期病死率。对治疗前存在明显感染的患儿做好感染防治工作, 可以增加缓解率。本组病例 5 在缓解 3 个月, 白细胞及血红蛋白恢复正常, 血小板  $> 70 \times 10^9/L$  后因上呼吸道感染, 迅速进展为严重肺部感染而死亡, 提示再障患儿经过 ATG 治疗, 虽然外周血细胞恢复, 但是因免疫功能恢复正常需要较长时间, 以及 ATG 后继续服用环孢素等免疫抑制剂治疗等因素, 预防感染对于重型再障患者始终不能忽视。有关重型再障

免疫治疗后免疫功能恢复时间, 目前研究较少。

Scheinberg 等<sup>[9]</sup>和 Frickhofen 等<sup>[12]</sup>报道在使用 ATG 治疗后再障患儿发展为 AML、MDS、PNH 等克隆性病变的风险增大, 同时也面临高复发风险, 接受 IST 治疗的再障患儿 10 年的复发率高达 30% 以上, 而克隆性疾病转化率达 8.5% ~ 25%, 本组病例数偏少, 观察时间较短, 没有发现复发及克隆性病变。

目前, 国内外公认, 重型再障患儿应首选 HLA 相合同胞骨髓移植, 但我国多为独生子女, 缺少同胞供体, 因此, ATG 治疗可以作为一线治疗手段。

### [参 考 文 献]

- [1] Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, Gordon-Smith EC, Keidan AJ, Martin A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2003, 123(5): 782-801.
- [2] 中国小儿血液与肿瘤杂志编辑委员会. 小儿再生障碍性贫血诊疗建议 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2007, 12(5): 236-240.
- [3] 谢晓恬. 儿童再生障碍性贫血的诊断与治疗 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(3): 234.
- [4] Giannakoulas NC, Karakantza M, Theodorou GL, Pagoni M, Galanopoulos A, Kakagianni T, et al. Clinical relevance of balance between type 1 and type 2 immune responses of lymphocyte subpopulations in aplastic anemia patients [J]. *Br J Haematol*, 2004, 124(1): 97-105.
- [5] Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia [J]. *Blood*, 2007, 110(4): 1397-1400.
- [6] 李军, 刘革修. 再生障碍性贫血治疗中有待解决的主要问题 [J]. *广东医学*, 2009, 30(3): 476.
- [7] Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party [J]. *Br J Haematol*, 1988, 70(2): 177-182.
- [8] 罗成娟, 陈静, 薛惠良, 汤静燕, 潘慈, 江华, 等. 125 例儿童再生障碍性贫血患者疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(8): 534.
- [9] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine [J]. *J Pediatr*, 2008, 153(6): 814-819.
- [10] Ganapiev AA, Golubovskaia IK, Zalizov IuR, Estrina MA, Afanas'ev BV. The use of allogeneic bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy in the treatment of patients with acquired aplastic anemia [J]. *Ter Arkh*, 2010, 82(7): 48-52.
- [11] 周翊, 吴润晖, 段彦龙. 抗胸腺球蛋白联合环孢素治疗儿童重型再生障碍性贫血 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(15): 1178.
- [12] 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.

(本文编辑: 邓芳明)