

· 临床研究 ·

大剂量丙种球蛋白与环孢素 A 治疗儿童再生障碍性贫血的疗效分析

邱奕宁,白燕,余慧,周东风,张志泉,肖燕,金润铭

(华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科,湖北 武汉 430022)

[摘要] **目的** 阶段性总结大剂量丙种球蛋白(HDIG)联合环孢素 A(CsA)、小剂量泼尼松(P)、雄激素等治疗儿童再生障碍性贫血(AA)的疗效,同时探讨初诊时血常规、外周血淋巴细胞亚群百分比、骨髓 CD34⁺ 细胞等各项实验室指标与疗效的相关性。**方法** 对该院 46 例应用大剂量丙种球蛋白与环孢素 A 治疗的 AA 患儿进行临床回顾分析及追踪随访。**结果** HDIG + CsA 治疗 46 例 AA 患儿,总有效率 67.4% (31/46)。经二分类 logistic 回归分析,中性粒细胞计数降低($B = 4.703, P < 0.05$)是 AA 治疗效果不良的危险因素。外周血淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺ 分布百分比值以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值与 HDIG + CsA 方案的疗效显著相关,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值正常患者治疗有效率显著高于比值降低患者($P < 0.01$)。而 CD8⁺ 比值正常患者治疗有效率显著高于 CD8⁺ 比值增高患者($P < 0.05$)。AA 患儿 CD34⁺ 细胞/有核细胞比值均低于正常水平,但其比值对疗效无显著影响($P > 0.05$)。**结论** 中性粒细胞计数、外周血淋巴细胞 CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值是影响 AA 治疗效果的重要因素。HDIG + CsA + P 联合治疗儿童 AA 有效率较高,安全经济,是目前治疗儿童 AA 的理想方案,值得临床推广。

[中国当代儿科杂志,2009,11(1):33-36]

[关键词] 免疫治疗;丙种球蛋白;环孢素 A;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(2009)01-0033-04

Therapeutic effects of a combination of high-dose immunoglobulin and cyclosporine A in children with aplastic anemia

QIU Yi-Ning, BAI Yan, YU Hui, ZHOU Dong-Feng, ZHANG Zhi-Quan, XIAO Yan, JIN Run-Ming. Department of Pediatrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong Science and Technology University, Wuhan 430022, China (Jin R-M, Email: jinrunm@public.wh.hb.cn)

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effects of a combined immunotherapy, high-dose immunoglobulin (HDIG) plus cyclosporine A (CsA) plus prednisone (P), in children with aplastic anemia (AA) and to explore the association of peripheral blood lymphocyte subsets, peripheral blood cells and marrow CD34⁺ cells with therapeutic effects in AA. **Methods** The clinical data of 46 children with AA and who received the combined immunotherapy of HDIG + CsA + P were retrospectively studied. **Results** Of the 46 children with AA, 31 (67.4%) were responded to the combined immunotherapy. The binary logistic regression analysis showed low absolute neutrophil count ($B = 4.703, P < 0.05$), low percentage of peripheral blood CD4⁺ cells ($B = 0.142, P < 0.05$) and low ratio of peripheral blood CD4⁺/CD8⁺ ($B = 2.945, P < 0.05$) were associated with poor therapeutic effects. The ratio of CD34⁺/karyocytes of bone marrow in children with AA was lower than that in normal individuals, but it was not significantly related to the therapeutic effect. **Conclusions** The combined immunotherapy (HDIG + CsA + P) was effective in children with AA. The absolute neutrophil count, the percentage of peripheral blood CD4⁺ and the ratio of peripheral blood CD4⁺/CD8⁺ were important prognostic factors in AA.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11(1):33-36]

Key words: Immunotherapy; Immunoglobulin; Cyclosporine A; Aplastic anemia; Child

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是儿童难治性血液病之一。目前认为多数 AA 的发病主要是由免疫因素介导,随着 AA 免疫抑制治疗的广泛开展,本病的预后有了极大改善。本院在 2004 年 1 月至 2007 年 9 月期间对 46 名儿童 AA 患者进行了大剂量丙种球蛋白联合环孢素 A 的治疗,取得了较

[收稿日期]2008-05-09;[修回日期]2008-06-27
[作者简介]邱奕宁,女,硕士,医师。主攻方向:儿科血液疾病。
[通讯作者]金润铭,男,教授,华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科,邮编:430022。

好的效果,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本组 46 例 AA 患儿,男 24 例,女 22 例;年龄 1~14 岁,中位年龄 8.14 岁。其中重型 AA I 型(SAA-I)10 例,重型 AA II 型(SAA-II)13 例,慢性 AA(CAA)23 例。所有病例均符合 2001 年全国再生障碍性贫血会议修订的再生障碍性贫血诊断和分型标准^[1]。随访时间 0.5~3.5 年。

1.2 治疗

1.2.1 免疫抑制药物 ①大剂量丙种球蛋白(HDIG):首次 2 g/kg,此后每次 1 g/kg,每 21 日 1 次,共 6~8 次;②环孢素 A(cyclosporine, CsA):每日 5~10 mg/kg,分早晚 2 次口服。根据血清药物监测浓度调整剂量,使 CsA 血药浓度谷值维持在血清浓度 200~400 ng/mL。明显起效后缓慢渐减为小剂量每日 0.5~2 mg/kg 维持,继续服药时间至少 6~12 个月以上;③糖皮质激素(glucocorticosteroid, GC):泼尼松(prednisone, P),每日 0.5~1 mg/kg,分次口服或清晨顿服,疗程 3~6 个月或以上。

1.2.2 辅助治疗 免疫治疗的同时,所有患儿均给予安雄或安特尔(十一酸睾酮,每日 1 mg/kg)刺激骨髓造血,疗程 6 个月以上。部分患儿加用各类补血中药如复方皂矾丸、益血生胶囊或中药汤剂等。酌情成分输血维持血液功能。有条件者给予促进造血功能的细胞因子。

1.3 疗效评价

依照 2001 年中华医学会儿科学分会血液学组制定的小儿再生障碍性贫血的疗效标准^[1],分为基本治愈、缓解、明显进步和无效,前 3 项归为有效。

2 结果

2.1 疗效

10 例 SAA-I 患儿基本治愈 1 例,缓解 2 例,明显进步 2 例,有效率 50.0%;13 例 SAA-II 患儿基本治愈 3 例,缓解 2 例,明显进步 4 例,有效率 69.2%;23 例 CAA 患儿基本治愈 6 例,缓解 6 例,明显进步 5 例,有效率 73.9%。达进步或治愈者中均无复发病例。

2.2 AA 患儿疗效影响因素分析

2.2.1 血常规与疗效的关系 采用二分类 logistic 回归分析,分析药物治疗是否有效以及性别、年

龄、外周血细胞计数包括白细胞(WBC)、中性粒细胞(ANC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)、网织红细胞百分比(Ret%)、网织红细胞绝对计数(Ret)之间的多因素相关性。结果显示,药物治疗的疗效与中性粒细胞数值相关($B=4.703, P<0.05$)。中性粒细胞数低为疗效不良的危险因素(偏回归系数 $B>0$)。患儿的年龄、性别、外周血其他血细胞计数指标与疗效无明显关系(均 $P>0.05$)。

2.2.2 外周血淋巴细胞亚群分布与疗效的关系 共 31 例病儿在免疫治疗前进行了外周血淋巴细胞亚群分布百分比的流式细胞仪检测。外周血淋巴细胞亚群分布百分比结果对照各年龄段正常比值范围显示,32.3% 患儿的 $CD3^+$ 比值升高,12.9% 患儿的 $CD4^+$ 比值降低,29.0% 患儿的 $CD8^+$ 比值升高;32.3% 患儿的 $CD4^+/CD8^+$ 比值倒置,19.4% 患儿的比值低于正常范围(0.9~3.6);41.9% (13/31) 患儿的 NK 细胞比例降低,19.4% (6/31) 患儿的 $CD3-CD19^+$ 比值异常,其中 4 例下降,2 例增加。

采用二分类 logistic 回归分析,低 $CD4^+$ 比值($B=0.142, P<0.05$)以及低 $CD4^+/CD8^+$ 比值($B=2.945, P<0.05$)均为疗效不良的危险因素。按照外周血淋巴细胞亚群百分比值正常与否分组进行单项对比卡方检验(表 1),同样表明, $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值与疗效明显相关。 $CD4^+$ 比值正常者治疗有效率显著高于 $CD4^+$ 降低者(77.8% vs 25.0%, $\chi^2=6.446, P<0.05$)、 $CD4^+/CD8^+$ 比值正常者治疗有效率也显著高于比值降低者(81.0% vs 50.0%, $\chi^2=6.213, P<0.05$)。而 $CD8^+$ 比值升高者,有效率则明显低于正常者(81.8% vs 44.4%, $\chi^2=8.451, P<0.01$)。其他指标与疗效差异无显著性(均 $P>0.05$)。

表 1 外周血淋巴细胞亚群分布异常对疗效的影响

项目	分组	例数	有效例数	有效率(%)
CD3 ⁺	1	21	16	76.2
	2	10	6	60.0
CD4 ⁺	1	27	21	77.8
	2	4	1	25.0 ^a
CD8 ⁺	1	22	18	81.8
	2	9	4	44.4 ^b
CD4 ⁺ CD8 ⁺	1	21	17	81.0
	2	10	5	50.0 ^a
CD3-CD19 ⁺	1	25	18	72.0
	2	6	4	66.7
CD16 ⁺ CD56 ⁺	1	18	14	77.8
	2	13	8	61.5

注:组 1 为淋巴细胞亚群分布百分比在正常范围组,组 2 为外周血淋巴细胞亚群分布百分比为异常范围组, a:与淋巴细胞亚群分布在正常范围组比较, $P<0.05$; b: $P<0.01$ 。

2.2.3 骨髓 CD34⁺细胞/有核细胞比值与疗效的关系 共检测42例AA患儿的CD34⁺细胞/有核细胞比值,所有病例的检测结果均低于正常范围(0.5%~1.5%),检测的平均比值为0.19%±0.12%。采用二分类logistic回归分析表明CD34⁺细胞/有核细胞比值对疗效无显著影响。两组 t 检验表明有效组与无效组之间的CD34⁺细胞/有核细胞比值差异也无显著性意义。

3 讨论

AA是多种原因引起的骨髓造血衰竭伴全血细胞减少性疾病^[2~4]。骨髓CD34⁺细胞检测是反映AA造血干细胞/祖细胞较为直接的方法。本实验的统计结果表明AA患儿的CD34⁺细胞数较正常值显著减少,但其值的高低与AA的预后并无相关性。外周血是反映骨髓造血的间接指标,统计显示中性粒细胞数值低是AA治疗效果不良的危险因素,此与其他报道一致^[5]。其他因素的相关性暂未证实,可能与分析例数不足有关。

近20年来,机体免疫调节系统紊乱在AA发病中的重要性越来越受到关注。目前研究焦点主要在于重型AA(SAA)的免疫介导致病机制,且大多集中于细胞免疫紊乱方面。许多学者指出T细胞功能亢进是SAA发病机制中的主要环节,并建议对无法进行异基因造血干细胞移植的SAA患儿以抗淋巴细胞球蛋白(ALG)或抗胸腺细胞球蛋白(ATG)为主的强效免疫抑制疗法(IIST)作为首选治疗^[6]。虽然SAA患儿采用强效免疫抑制治疗显著提高了治疗有效率(50%~70%)^[7],但仍有相当一部分患儿无反应,寓示着SAA的发病并非都以T细胞功能亢进为主。体液免疫紊乱也可参与AA的发生,部分AA患儿血浆中发现存在有抗造血细胞的抗体^[8~10]。细胞免疫和体液免疫紊乱均可导致造血细胞增殖调节异常。SAA与CAA患儿之间免疫紊乱状态有无差别、相同疾病的不同患儿之间有无免疫差别,目前暂无定论。

HDIG是偏重抑制B淋巴细胞的免疫抑制疗法,其治疗纯红细胞再障以及联合小剂量泼尼松治疗免疫性血小板减少性紫癜已获得较成功的经验。本科室近年来采用HDIG+CsA+P联合免疫疗法结合雄激素及输血等对症支持治疗AA,也取得了较理想的治疗效果,总有效率67.4%,对SAA的治疗有效率也达到60.9%。这一结果提示了体液免疫紊乱在儿童AA发病中的重要性。因此,相当部

分SAA尤其SAA-II患儿,IIST治疗并非唯一的首选疗法。我们对AA患儿的外周血淋巴细胞亚群分布检测表明,确切出现显著T细胞亚群紊乱的患儿只占1/3左右,SAA与CAA患儿之间的外周血淋巴细胞亚群分布不存在显著差异性($P<0.05$)。而HDIG+CsA+P疗法总有效率67.4%,其中正是对CD4⁺降低、CD8⁺增加、CD4⁺/CD8⁺比值倒置者,疗效较差。这些结果提示了体液免疫紊乱在儿童AA发病中的重要性。近年来,邵宗鸿^[11]提出了免疫相关性全血细胞减少症(immune-related pancytopenia, IRP)的概念,其发病主要为树突状细胞2(DC2)亢进导致B淋巴细胞功能亢进、亚群失调,产生骨髓未成熟造血细胞的自身抗体所致。所以,HDIG结合糖皮质激素对IRP的疗效突出。本研究的结果也支持B淋巴细胞功能紊乱是部分骨髓衰竭的主要发病原因。但在我们所统计的病例中,其骨髓细胞学、骨髓活检、骨髓CD34⁺细胞计数和血常规(包括网织红细胞和中性粒细胞百分比)均支持AA的诊断,而与IRP的诊断标准^[11]并不相符。因而,本研究认为细胞免疫与体液免疫紊乱均可导致造血细胞增殖调节异常,均是儿童AA的重要发病原因。两者可在一个患儿身上不同程度地同时存在,也可单独存在于不同患儿。在目前诊断的儿童AA中很可能存在着B细胞免疫功能紊乱为主的骨髓衰竭性疾病,其临床特征及诊断指标有待今后更多病例的总结。

临床治疗上,根据发病原因针对性地选择药物是理想的个体化治疗方式,对于以细胞免疫亢进为主的AA患儿适于ATG/ALG及CsA为主的治疗;而对于体液免疫亢进为主者,则可以静脉免疫球蛋白和糖皮质激素为常规治疗药物。但是临床上暂无特异性实验指标可用于准确反映发病机制以指导临床用药,给治疗带来一定盲目性。鉴于此,我们联合运用大剂量免疫球蛋白、糖皮质激素和环孢素A治疗儿童AA,取得了较好的临床疗效。但统计结果也表明这种疗法用于CD4⁺/CD8⁺比值显著倒置者,治疗有效率仍有限。提示对于这类T细胞显著亢进的AA患儿,尤其是SAA患儿,可能更适合采用ATG/ALG为主的治疗。

综上所述,HDIG+CsA+P联合治疗儿童AA有效率较高,安全经济,是目前治疗儿童AA的理想方案,值得临床推广。中性粒细胞计数、外周血淋巴细胞CD4⁺百分比及CD4⁺/CD8⁺比值是影响AA治疗效果的重要因素。

[参 考 文 献]

[1] 中华医学会儿科学会血液组,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.

[2] 张国成,苏国平,孙新,许东亮,陈彩平,汤雪晴. 我国再障患儿血清中人细小病毒 B19NS 基因序列测定及变异分析[J]. 中国当代儿科杂志,2003, 5(1):5-7.

[3] 黄永兰,黄绍良,黄科,蔡耘. 再生障碍性贫血患儿骨髓间充质干细胞体外生物学特性及其与免疫抑制疗效的关系[J]. 中国当代儿科杂志,2008,10(1):9-13.

[4] 谢晓恬,王耀平,石苇. 联合免疫抑制治疗儿童重型和难治型再生障碍性贫血[J]. 中国当代儿科杂志,2004,6(6):492-496.

[5] Erickhofen 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.

[6] Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socié G, Korthof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. Haematologica, 2007, 92(1): 11-18.

[7] Kennedy-Nasser AA, Leung KS, Mahajan A, Weiss HL, Arce JA, Gottschalk S, et al. Comparable outcomes of matched-related and alternative donor stem cell transplantation for pediatric severe aplastic anemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2006, 12(12):1277-1284.

[8] Saracco P, Quarello P, Iori AP, Zecca M, Longoni D, Svahn J, et al. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up [J]. Br J Haematol, 2008, 140(2):197-205.

[9] Jeffrey KD, Eva CG. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children [J]. Br J Haematol, 2007, 136(4): 549-564.

[10] Howard SC, Naidu PE, Hu XJ, Jeng MR, Rodriguez Galindo C, Rieman MD, et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children [J]. Pediatr Blood Cancer, 2004, 43(5):545-551.

[11] 邵宗鸿. 免疫性全血细胞减少症的分类及治疗原则[J]. 中国实用内科学杂志, 2006, 26(4):481-483.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

全国胎儿、婴幼儿发育新进展与早期干预学习班报名通知

随着医学模式的转变及儿童保健意识的增强,儿童保健学作为一门新生边缘学科,无论从学术或医疗市场发展的角度来展望,都是儿科领域不可忽视的重要部分。《全国胎儿、婴幼儿发育新进展与早期干预学习班》有助于适应儿保发展的新趋势——由既往的预防接种、合理营养的“保”健型,进展到强体健身益智的全面型。中南大学湘雅二医院儿科教研室是湖南省重点学科、博士点,该学习班利用大型综合医院多学科之优势,集胎儿、婴幼儿保健,心理卫生,高危儿监测,脑潜能开发及早期干预于一体,具有系统性;且注重理论联系实际、可操作性与实用性。学习班安排了婴幼儿智测、婴儿 52 项神经运动检查、婴儿抚触与体操、婴儿神经发育疗法等操作示范,学员可见习、实习及对综合医院儿保康复运作模式进行探讨。学习结束后授 I 类学分 10 分(国家级医学继续教育项目编号:2008-06-04-033)。该学习班将于 2009 年 6 月 16~23 日在长沙市举办,面向全国从事儿科、儿保、妇幼保健工作的中高级医护人员。详情另见《通知书》,可通过 E-mail、手机短信、书信等方式获取。

E-mail: min127910@ sina. com;
通信地址:湖南省长沙市人民中路 86 号,湘雅二医院 15 号信箱,刘继红收,邮编 410011;
联系电话:0731-5295026(儿保康复专科);
联系人:刘继红、李介民;手机:13875991997、13974877513。