· 继续教育园地 ·

免疫介导的造血抑制与骨髓衰竭

麻 柔

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA, 以下简称再障) 是一组以造血干/祖细胞损伤、外周全血细胞减少, 临床以贫血、出血、感染为主要表现的骨髓造血功能衰竭性疾病 (骨髓衰竭)。先天性或遗传性骨髓衰竭的发病机制研究近年来获得不少新进展。本文主要讨论获得性再生障碍性贫血。我国再障的年发病率为 $7.4/10^5$, 高于欧美国家, 其中急性再障 (AAA) 的发病率为 $1.4/10^5$, 慢性再障 (CAA) 的发病率为 $6.0/10^5$ 。再障的发病机制有造血干/祖细胞减少或缺陷、造血微环境缺陷和免疫异常。目前再障的临床治疗, 国外主要用免疫抑制剂抗胸腺球蛋白 (ATG) 或/和环孢菌素 A (CsA) 及骨髓移植, 雄激素已极少应用, 仅作为“补救”或“替代”治疗措施; 国内主要是免疫抑制剂、雄激素和补脾肾中药。

1 免疫介导的造血抑制

免疫介导的造血抑制是再障目前研究最多的发病机制。异常细胞毒性 T 细胞 (CTL) 的激活分泌大量造血负调控因子 (细胞因子风暴) 导致骨髓内造血干/祖细胞耗竭是目前主要的再障发病机制^[1]。国内外研究^[2-4]都证实重型再障 SAA 患者体内存在异常的免疫功能状态, 呈活化状态的 T 淋巴细胞的异常增多 (CD_{25}^+T 、 $HLA-DR^+T$ 、 $CD_{45}RO^+T$ 、 $CD_8^+ \gamma\delta T$ 增高), 活化的 CTL 可分泌多种造血负调控因子, 包括 γ 干扰素 ($IFN-\gamma$)、肿瘤坏死因子- α ($TNF-\alpha$) 等, 患者体内高水平的 $IFN-\gamma$ 及 $TNF-\alpha$ 可上调 CD_{34}^+ 细胞 Fas 抗原表达, 介导造血细胞凋亡, 最终导致了骨髓造血功能衰竭。这些研究结果是导致免疫抑制剂 (ATG or/and CsA) 在再障治疗中应用的理论依据, 并取得了较好的临床疗效。

2 再障有无造血干/祖细胞损伤?

20~40 年前再障研究主要集中于造血干/祖细胞减少或缺陷; 证实再障存在造血干/祖细胞数量和质量的缺陷。2008 年中国医学科学院血液研究所郑以州教授等^[5]综述了国外有关再生障碍性贫血造血干/祖细胞缺陷新认识, 再障造血干/祖细胞缺陷包括: 造血干/祖细胞数量减少, 造血干/祖细胞增殖缺陷, 造血

干/祖细胞凋亡增加, 缺陷的造血干/祖细胞克隆性演变。数十年来的研究充分说明再障确实存在造血干/祖细胞减少或缺陷。这种造血干/祖细胞减少或缺陷是骨髓衰竭的基础。

3 免疫介导的造血抑制与骨髓衰竭的关系

数十年来研究证实再障确实是一种骨髓衰竭性疾病。近十年来免疫介导的造血抑制是再障目前研究最多的发病机制。在再障的发病机制过程中, 各种抗原刺激 $\rightarrow Th1$ 增多 $\rightarrow IFN-\gamma$ 和 $IL-2$ 分泌增加 $\rightarrow CD_8^+$ 增殖、 TNF 分泌增加 $\rightarrow Fas$ 与 $FasL$ 介导造血细胞凋亡 $\rightarrow$ 骨髓造血功能衰竭。“细胞因子风暴”可能存在于再障病程的始终, 但从时间序列上来说, 对于大部分中后期再障患者, 异常免疫状态不再是主要矛盾, 而骨髓衰竭已转化为主要矛盾。也可以理解为: 再障的发生发展过程大致可分为以异常免疫为主和以骨髓衰竭为主两个阶段, 急性再障或重型再障以异常免疫为主; 而慢性再障以骨髓衰竭为主; 两个阶段之间可能存在过渡或交叉阶段。

4 再障的两种分型哪一种好?

中国传统文化重视时间观念, 重视疾病的发生、发展过程。国内中国医学科学院血研所前辈杨崇礼教授等依据的再障病程和轻重程度将再障分为两型: 急性再障 (AAA) 和慢性再障 (CAA)。欧美国家重视空间观念, 以一个固定点的检查结果代表和覆盖了再障整个病程, 将再障分为: 重型再障 (SAA)、非重型再障 (NSAA)^[6], 此后又加入一型极重型再障 (VSAA)。两种分型各有优点, 国内一般交混使用, 急性再障相当于重型再障 I (SAA-I), 慢性再障相当于非重型再障或重型再障 II (SAA-II)——慢性再障病程中病情变化, 临床表现、血象及骨髓象与急性再障相同。

5 是否所有再障患者都用免疫抑制剂治疗 (IST)?

IST 目前主要包括抗胸腺球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白 (ATG/ALG) 和环孢菌素 A (CsA)。ATG/ALG 常作为极重型再障的治疗措施, 有效率 40%~70%, 可使 40%~80% 的患者脱离输血, 3~5 年生存率为 60% 左右^[7]。CsA 治疗 SAA 的有效率一般为 15%~75%。联合使用 ATG 和 CSA 的效果比单用任何一种的结果都好。20 世纪 60~70 年代, 国内用补脾肾中

作者单位: 中国中医科学院西苑医院血液病中心 (北京 100091)

Tel: 010-62874101, E-mail: xyxyys@ yahoo. com. cn

药加雄激素治疗慢性再障取得 70% ~ 80% 疗效;而在 ATG、ALG 出现以前,用补肾中药加雄激素治疗 VSAA,绝大多数患者因感染和/或出血死亡。ATG、ALG 出现之后,用 ATG 治疗 VSAA,有效率 40% ~ 70% (本单位有效率 70% ~ 80%)。ATG、ALG 的应用为大多数 VSAA 患者争取了用补脾肾中药加雄激素治疗时间。因此,急性再障(相当于 VSAA、SAA)应采用 IST;而大部分慢性再障患者应采用补脾肾中药加雄激素治疗。近年来随着 IST 及骨髓移植(BMT)的应用,大部分 SAA 患者获得了较为满意的临床疗效。但病情的缓解并不能纠正患者的造血干/祖细胞缺陷,也不能阻止其发展为克隆性疾病,仍有相当比例的患者 IST 无效。

6 为什么仍有相当比例的患者 IST 无效?

应用 IST 无效的再障患者可能包括 3 大部分:(1)发病机制为免疫介导的造血抑制以外的极重型再障(VSAA)及重型再障(SAA)患者。(2)以骨髓衰竭为主的慢性再障患者。(3)大部分重型再障患者在用 ATG 治疗后相当长一段时间内造血功能尚不能恢复,说明 IST 可能抑制体内异常的免疫反应,截断再障发病机制链条,而骨髓造血功能恢复仍需补肾中药加雄激素促进。其中第 1、2 部分患者不适宜应用 IST;第 3 部分患者应加用后续治疗促进骨髓造血功能恢复。

7 什么情况下应用雄激素?

雄激素作为慢性再障的有效治疗药物已得到充分证明。国外 60 年代以丙酸睾酮丸酮为主治疗慢性再障的疗效为 50% 左右(20.0% ~ 68.6%),70 年代改用康力龙及羟甲雄酮为主疗效提高到 60% 左右(34.9% ~ 81.0%)^[8,9]。国内临床研究也证实了雄激素治疗慢性再障的疗效^[10,11]。中国医学科学院血液学研究所还观察到:治疗前血清睾酮降低不明显者疗效较好;骨髓细胞雄激素受体阳性率 >4% 者几乎均有效,符合率达 93.6%^[12]。因此以骨髓衰竭为主的患者或慢性再障患者应使用雄激素。但 2003 年英国血液病学标准委员会发布的获得性再障的诊治指南、近几年美国血液学年会文献及其教育文集表明:再障的治疗主要用免疫抑制剂(ATG or/and CsA)和骨髓移植,雄激素已极少应用,仅作为“补救”或“替代”治疗措施;欧美国家近年过分强调免疫介导的造血抑制,完全忽视了已形成的造血功能衰竭。我们接诊的欧美地区的慢性再障患者,在当地除给以输血治疗外无其他治疗,常年需要输血。在接受我们的补肾中药加雄激素治疗治疗后迅速脱离输血,此后外周血逐渐达到正常水平。

8 补肾中药在再障治疗中应发挥何种作用?

以补肾为核心的中医药治疗再障的研究始于 20 世纪 60 年代,中国中西医结合学会血液专业委员会于 1986 年在大连召开的全国中西医结合血液病学术会议上提倡以肾为中心将再障分为肾阴虚、肾阳虚和肾阴阳两虚三型,得到全国中医血液界的认可并普遍应用,统一了国内对 AA 中医辨证分型的认识。国内对补肾中药的实验研究已证明其具有促进骨髓造血干/祖细胞的增殖分化、促进骨髓造血恢复、改善造血微环境、调节机体免疫功能的作用。国内报道中西医结合治疗再障的疗效(有效率 80% ~ 95%)明显优于单纯西医疗法(50% ~ 70%)^[11,13]。国内研究证实:肾阳虚组主要为 CAA 患者,肾阴虚组主要为 AAA 患者。肾阴虚患者多半处于以异常免疫为主阶段,肾阳虚患者多半处于以骨髓衰竭为主阶段。肾阳虚型疗效明显高于肾阴虚型,CAA 疗效明显高于 AAA^[3,13,14]。

9 个体化和分型治疗

个体化治疗对于再障患者极端重要。不应一见到再障患者即用 IST,也不应该 VSAA 仅用补肾中药加雄激素治疗。再障治疗首先应确定分型。慢性再障(CAA)一般用补肾中药、雄激素等治疗,而急性再障(VSAA, SAA I)及慢性重型再障(SAA II)则需采用骨髓移植(BMT)、抗淋巴细胞球蛋白/抗胸腺细胞球蛋白(ALG/ATG)、环孢菌素 A(CsA)等方法。应以发展变化的观点看待再障的病程,以异常免疫为主至以骨髓衰竭为主是在不断发展变化的。所谓异常免疫状态是指:在 AA 的发病过程中,各种抗原刺激→造血负调控因子分泌增多→骨髓造血功能衰竭。在“骨髓衰竭”阶段之前,发生的免疫学和分子生物学的变化,是以“细胞因子风暴”为典型特征的“异常免疫”阶段,它直接导致了 AA 患者免疫指标的变化,并直接引起骨髓干/祖细胞的破坏加剧。“细胞因子风暴”可能存在于 AA 发生发展过程的始终,但造血负调控因子分泌的多寡与强度,以及它们造成的骨髓衰竭程度是不断变化的。因此应检测这些“异常免疫”指标用于指导治疗^[3,13,14]。

10 发挥中西医结合优势

发挥中医优势与西医特长共同研究与治疗再障一直是本领域的热点。现代分子生物学与免疫学的最新观点和技术应用于再障的研究,诸多学者对中医证型的客观化、补肾中药治疗机制的深入探讨不断充实着中医现代化的科学内涵。在治疗策略上,我们强调应中西医结合治疗,以异常免疫为主阶段应以免疫抑制治疗加中药补肾活血解毒为主治疗;以骨髓衰竭为主

阶段应以雄激素加补肾中药为主治疗。补肾中药治疗慢性再障的作用已得到充分证明,而对于补肾中药来不及发挥作用的急性或重型再障应不失时机地应用 IST 或 BMT 治疗^[15]。

参 考 文 献

- [1] Andrea B. Aplastic anemia: pathogenesis and treatment [M]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2007: 23-28.
- [2] 姚佳峰,徐述,许勇钢,等. 急性再生障碍性贫血免疫发病机制探讨[J]. 国际输血及血液学杂志, 2008, 31(4):324-326.
Yao JF, Xu S, Xu YG, et al. Immunological study of acute aplastic anemia[J]. Intern J Blood Transfus Hematol, 2008, 31(4):324-326.
- [3] 唐旭东,张姗姗,麻柔,等. 再生障碍性贫血选用免疫抑制剂或雄激素治疗预测指标的初步研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(2):106-110.
Tang XD, Zhang SS, Ma R. Preliminary study on predictors for selection of immunosuppressive therapy or androgens in treating aplastic anemia[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2009, 29(2):106-110.
- [4] Judith M. Making therapeutic decisions in adults with aplastic anemia[M]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2006: 79-85.
- [5] 李英梅,杨舟,郑以州. 再生障碍性贫血造血干/祖细胞缺陷新认识[J]. 国际输血及血液学杂志, 2008, 31(1):29-32.
Li YM, Yang Z, Zheng YZ. New knowledge on defect of hematopoietic stem cell/progenitor of aplastic anemia[J]. Internat J Blood Transu Hematol, 2008, 31(1):29-32.
- [6] Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. Blood, 1979, 53(3): 505-514.
- [7] Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. Blood, 2003;101:1236-1242.
- [8] Pizzuto J, Conte G, Sinco A, et al. Use of androgens in acquired aplastic anaemia. Relation of response to etiology and severity[J]. Acta Haematol, 1980, 64(1):18-24.
- [9] Najean Y. Long-term follow-up in patients with aplastic anemia. A study of 137 androgen-treated patients surviving more than two years[J]. Am J Med, 1981, 71(4):543-551.
- [10] 储榆林,杨崇礼,杨天楹,等. 再生障碍性贫血的治疗研究——三十年治疗经验回顾[J]. 中华血液学杂志, 1987, 7(4):193-196.
Chu YL, Yang CL, Yang TY, et al. Therapy research on aplastic anemia——experience for thirty years[J]. Chin J Hamatol, 1987, 7(4):193-196.
- [11] 周儒祥,王天恩,杨经敏,等. 益肾生血片为主治疗再生障碍性贫血的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(10):603-605.
Zhou AX, Wang TE, Yang JM, et al. A clinical study on treatment aplastic anemia with Yishen Shengxue Tablet. Chin J Integr Tradit West Med, 1998, 18(10):603-605.
- [12] 储榆林,邵宗鸿,郑以州,等. 110 例慢性再生障碍性贫血的疗效分析. 中华血液学杂志, 1994, 20(4):192-193.
Chu YL, Shao ZH, Zheng YZ, et al. An effect analysis of 110 cases with chronic aplastic anemia[J]. Chin J Hamatol, 1994, 20(4):192-193.
- [13] 唐旭东,麻柔,刘锋,等. 再生障碍性贫血患者 T 细胞 CD₄₅RA/RO 表达与中医辨证分型的相关性[J]. 中医杂志, 2006, 47(3):212-214.
Tang XD, Ma R, Liu F, et al. A study on correlativity of expression of T-cell CD₄₅RA/RO with TCM syndrome types in the patients of aplastic anemia[J]. J Tradit Chin Med, 2006, 47(3):212-214.
- [14] 唐旭东,麻柔,刘锋,等. 再生障碍性贫血中医辨证分型的客观量化与临床意义[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(9):780-784.
Tang XD, Ma R, Liu F, et al. Study on objective quantization of TCM differentiation type for aplastic anemia and its clinical significance [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2008, 23(9):780-783.
- [15] Ma R. Treatment of bone marrow failure syndromes with integrated traditional and Western medicine[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2007, 13(3):85-89.

(收稿:2010-01-04)