

获得性纯红细胞再生障碍32例临床分析

陈剑芳 康健民 张耀方 王梅芳 董春霞 王黎媛 郭丽萍 杨林花

Clinical analysis of 32 patients with acquired pure red cell aplasia Chen Jianfang, Kang Jianmin, Zhang Yaofang, Wang Meifang, Dong Chunxia, Wang Liyuan, Guo Liping, Yang Linhua

Corresponding author: Kang Jianmin, Department of Hematology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China. Email: kangjm@aliyun.com

纯红细胞再生障碍(PRCA)是一种单纯红细胞生成障碍的,以正细胞正色素性贫血、网织红细胞减低和骨髓幼红细胞显著减少或缺如为特征的疾病,包括先天性和获得性,获得性PRCA又分为原发性和继发性,继发性PRCA常见继发于胸腺瘤、淋巴细胞增殖性疾病、病毒感染、自身免疫性疾病及ABO血型不合的异基因造血干细胞移植等^[1]。我们回顾性分析32例获得性PRCA患者的临床资料并进行文献复习,以提高对该病病因、诊断及治疗的认识。

病例与方法

1. 病例:以2002年6月至2016年11月我院诊断明确的32例PRCA住院患者为研究对象,男14例,女18例,中位年龄66.5(30~88)岁。诊断均符合文献^[2]标准。

回顾性分析患者临床资料,包括病因、初诊时血常规(WBC、RBC、血细胞比容、HGB、PLT、网织红细胞)、骨髓象(增生程度、粒系、红系比例,巨核细胞计数)、免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)、T细胞亚群(CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺)、风湿系列(抗ENA、AMA-M2、核糖体P蛋白等抗体检测)、贫血系列(铁蛋白、叶酸、维生素B₁₂、红细胞生成素)、溶血系列(Ham试验、Coombs试验、单特异性抗C3、单特异性抗IgG)、肿瘤系列(CA19-9、NSE、CEA、SCC、 β -HCG、AFP、CA72-4、c-PSA、CA125、CA153、CK19、CA242)、病毒系列(EBV、CMV)、CD55/CD59、胸部CT。

2. 治疗方案及随访:32例患者中24例接受免疫抑制治疗(免疫抑制组),8例仅接受输血、雄激素等治疗(支持治疗组)。免疫抑制治疗主要包括泼尼松、环孢素A、环磷酰胺,

疗效判定参照文献^[2]标准,治愈及缓解均为缓解,明显进步与无效为未缓解。随访截止时间为2017年1月31日,中位随访时间为12(3~36)个月,主要随访方式为门诊及电话随访,无失访病例。

3. 统计学处理:采用SPSS 18.0软件进行统计分析。计量资料数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组样本均数比较采用独立样本 t 检验。计数资料的比较采用Fisher确切概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。双变量相关分析采用Spearman秩相关, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病因:32例获得性PRCA患者中,原发性PRCA 15例;继发性PRCA 17例,包括胸腺瘤相关7例(胸腺瘤4例、胸腺瘤切除术后3例)、宫颈癌术后2例、前列腺癌1例、类风湿性关节炎2例、干燥综合征2例、淋巴结边缘区淋巴瘤(nodal marginal zone lymphoma, NMZL)1例、伴阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆1例、ABO血型不合异基因造血干细胞移植术后1例。

2. 血常规比较:比较原发性与继发性PRCA患者血常规结果,两组间差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表1)。

3. 免疫球蛋白及T细胞亚群比较:13例获得性PRCA患者进行免疫球蛋白检测,其中IgG、IgA、IgM表达异常9例,正常4例。28例获得性PRCA患者进行了外周血T细胞亚群检测,结果显示原发性与继发性PRCA组间T细胞亚群差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表2)。

4. 其他实验室指标及检查比较:21例PRCA患者进行风湿系列检测,其中8例异常。25例PRCA患者检测溶血系列,其中2例阳性,1例为胸腺瘤切除术后合并PRCA及自身免疫性溶血性贫血,1例为伴PNH克隆(Ham试验阳性,粒细胞及红细胞CD55/CD59阳性)。26例PRCA患者检测肿瘤系列,2例阳性(宫颈癌、前列腺癌各1例)。32例PRCA患者检测病毒系列,初发均为阴性,治疗后随访3例阳性,其中EBV阳性1例,CMV阳性2例。32例PRCA患者均进行胸部CT检查,9例正常,23例异常,其中4例合并胸腺瘤,19例合并肺部感染。

5. 治疗结果:免疫抑制组与支持治疗组缓解率分别为62.5%(15/24)和0(0/8),差异有统计学意义($P=0.003$)。分析24例接受免疫抑制治疗患者疗效,同时接受2种及以上免疫抑制剂患者的缓解率(91.7%, 11/13)高于仅接受1种免疫抑制剂组(33.3%, 4/12)($P<0.05$)。对其中14例接受免疫抑制治疗患者进行随访,全部14例均合并感染,9例复发,复发后再次给予免疫抑制治疗后3例缓解。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.017

基金项目:卫生行业科研专项(201202017);山西省科技创新团队专项(2014131014)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第二医院血液科

通信作者:康健民,Email:kangjm@aliyun.com

表1 原发与继发获得性纯红细胞再生障碍(PRCA)患者血常规比较($\bar{x}\pm s$)

分组	例数	WBC($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	Hct(%)	HGB(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
原发获得性PRCA	15	5.22 \pm 2.05	1.41 \pm 0.34	0.14 \pm 0.04	48.76 \pm 11.62	232.03 \pm 118.03
继发获得性PRCA	17	5.91 \pm 1.64	1.52 \pm 0.54	0.14 \pm 0.05	48.82 \pm 16.54	253.00 \pm 97.61
t值		-1.057	-0.698	<0.001	0.012	0.550
P值		0.299	0.491	1.000	0.991	0.586

注:Hct:血细胞比容

表2 原发与继发获得性纯红细胞再生障碍(PRCA)患者外周血T细胞亚群检测结果(% , $\bar{x}\pm s$)

分组	例数	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	CD3 ⁺	CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺
原发获得性PRCA	12	34.39 \pm 15.19	37.60 \pm 20.81	79.37 \pm 18.05	10.29 \pm 16.14
继发获得性PRCA	16	28.97 \pm 11.84	39.46 \pm 19.20	76.59 \pm 17.03	13.28 \pm 9.30
t值		1.062	-0.245	0.417	-0.619
P值		0.298	0.808	0.680	0.541

讨 论

PRCA是一种以正细胞正色素性贫血、网织红细胞减低和骨髓幼红细胞显著减少或缺如为特征的疾病^[1]。根据病因分为先天性PRCA(Diamond-Blackfan syndrome, DBA)和获得性PRCA^[3]。获得性PRCA又分为原发性和继发性,原发性PRCA可能与自身免疫有关,继发性PRCA中最常见的病因为胸腺瘤。本研究中32例获得性PRCA患者中,原发性15例,继发性17例,胸腺瘤相关占21.88%(7/32),与文献^[4]一致。Kiykim等^[5]研究显示PRCA与多种淋巴细胞增殖性疾病有关。本研究中合并NMZL患者,PRCA发生于NMZL,与上述文献一致。本研究中继发性PRCA病因中除胸腺瘤、淋巴瘤外,还包括结缔组织病、实体瘤、伴PNH克隆及ABO血型不合异基因造血干细胞移植术后。相关实验室指标及检查结果示风湿系列、溶血系列、粒细胞及红细胞CD55/CD59均有异常结果。

获得性PRCA发病机制具有异质性,包括体液免疫和细胞免疫功能紊乱。Fisch等^[3]报道PRCA患者血清可检测到针对幼红细胞IgG抗体。IgG抗体能够直接破坏幼红细胞或与红细胞生成素结合形成免疫复合物导致功能障碍,从而导致血红蛋白生成受抑^[6]。本研究中13例获得性PRCA患者检测免疫球蛋白,其中IgG、IgA、IgM表达异常9例,提示体液免疫功能紊乱参与获得性PRCA发病。T淋巴细胞及NK细胞介导的细胞免疫功能紊乱是获得性PRCA发病的主要机制^[7]。Masuda等^[8]研究报道胸腺瘤合并PRCA患者外周血CD3⁺CD8⁺细胞比例明显增高,同时抑制红系造血。本组患者中,原发性与继发性PRCA组间T细胞亚群差异均无统计学意义,与上述文献不一致,考虑与样本量小有关。

获得性PRCA治疗主要为病因治疗,如药物相关性PRCA应停用相关药物,胸腺瘤所致行胸腺切除术,结缔组织病、实体瘤应积极治疗原发病。其次为免疫抑制治疗,包括糖皮质激素、环磷酰胺、环孢素A、抗胸腺/淋巴细胞球蛋白、利妥昔单抗等^[9]。免疫抑制治疗中首选糖皮质激素,联合细胞毒性药物治疗为有效的治疗方法^[10],环孢素A相较糖皮质激素

治疗效果更好。细胞毒性药物如环磷酰胺用于联合免疫抑制治疗,由于其骨髓抑制作用较强限制了其长期使用^[10]。文献报道,利妥昔单抗治疗B淋巴细胞增殖性疾病合并PRCA有效,治疗后PRCA及原发病均缓解^[11]。

本组32例获得性PRCA患者中24例接受免疫抑制治疗,8例仅接受输血、雄激素等治疗,两组缓解率差异有统计学意义(62.5%对0, $P=0.003$),提示免疫抑制治疗为有效治疗。同时接受两种以上免疫抑制剂患者的缓解率(91.7%, 11/13)高于仅接受1种免疫抑制剂患者(33.3%, 4/12),提示同时接受两种及以上免疫抑制剂能提高缓解率。14例接受免疫抑制治疗患者有随访资料,全部14例患者均合并感染,9例复发,复发后二次免疫抑制治疗后3例缓解。13例PRCA患者检测病毒系列,初发均为阴性,治疗后随访3例阳性。上述结果提示获得性PRCA患者长期使用免疫抑制剂治疗致免疫功能低下,易合并各种感染。Hirokawa等^[12]报道PRCA患者初始免疫抑制治疗缓解率显著高于复发后二次免疫抑制治疗缓解率。本研究中24例接受免疫抑制治疗患者初始治疗缓解率为62.5%,9例患者复发,复发后二次免疫抑制治疗后仅3例缓解,由于病例数少,未进行统计学比较。

综上所述,继发性PRCA最常见病因为胸腺瘤,明确获得性PRCA病因诊断时需行风湿系列、肿瘤系列、溶血系列、粒细胞及红细胞CD55/CD59、胸部CT、病毒系列等相关检查。治疗主要包括病因治疗及针对发病机制的免疫抑制治疗,同时接受两种以上免疫抑制剂能显著提高缓解率,长期使用免疫抑制治疗极易合并各种感染。

参 考 文 献

- [1] Djaldetti M, Blay A, Bergman M, et al. Pure red cell aplasia--a rare disease with multiple causes [J]. Biomed Pharmacother, 2003, 57(8):326-332.
- [2] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 获得性纯红细胞再生障碍诊断与治疗中国专家共识(2015年版)[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(5):363-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.05.002.
- [3] Fisch P, Handgretinger R, Schaefer HE. Pure red cell aplasia [J].

- Br J Haematol, 2000, 111 (4):1010-1022. DOI:10.1111/j.1365-2141.2000.02429.x.
- [4] Means RT. Pure red cell aplasia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016, 2016 (1):51-56. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.51.
- [5] Kiykim AA, Arici M, Altun B, et al. Pure red cell aplasia preceding malignant lymphoma in a renal transplant patient [J]. Nephron, 2002, 92(1):232-234.
- [6] Messner HA, Fauser AA, Curtis JE, et al. Control of antibody-mediated pure red-cell aplasia by plasmapheresis [J]. N Engl J Med, 1981, 304 (22):1334-1338. DOI: 10.1056/NEJM198105283042205.
- [7] Casadevall N, Cournoyer D, Marsh J, et al. Recommendations on haematological criteria for the diagnosis of epoetin-induced pure red cell aplasia [J]. Eur J Haematol, 2004, 73(6):389-396. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2004.00348.x.
- [8] Masuda M, Arai Y, Okamura T, et al. Pure red cell aplasia with thymoma: evidence of T-cell clonal disorder [J]. Am J Hematol, 1997, 54(4):324-328.
- [9] Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment [J]. Br J Haematol, 2008, 142(4):505-514. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07216.x.
- [10] Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Acquired pure red cell aplasia associated with malignant lymphomas: a nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group [J]. Am J Hematol, 2009, 84 (3):144-148. DOI: 10.1002/ajh.21354.
- [11] Narra K, Borghaei H, Al-Saleem T, et al. Pure red cell aplasia in B- cell lymphoproliferative disorder treated with rituximab: report of two cases and review of the literature [J]. Leuk Res, 2006, 30(1):109-114. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.05.017.
- [12] Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group [J]. Br J Haematol, 2015, 169(6):879-886. DOI: 10.1111/bjh.13376.
- (收稿日期:2017-02-24)
(本文编辑:刘爽)

沉痛悼念钱林生教授

我国知名血液病专家、中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)原血液内科主任钱林生教授,因病医治无效,于2017年10月23日5时辞世,享年76岁。

钱林生教授1941年12月出生于江苏省常熟市,1963年毕业于南京医学院医疗系医疗专业,在中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)血液内科工作至今。他从事医、教、研工作40余年,对于各种贫血、急慢性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤及疑难血液病的诊断治疗具有较全面的临床经验,尤其是慢性髓性白血病等骨髓增殖性疾病的中西医结合治疗及个体化治疗方面具有丰富的实践经验。

1966年以来,他坚持走中西医结合道路,深入研究慢性髓性白血病的中医治则,从采用中成药当归芦荟丸取得治疗成功后,拆方研究,证实了其中的青黛及其靛玉红对慢性髓性白血病的疗效。1978年至1979年他作为主要参与者组织全国50家医院验证靛玉红对慢性髓性白血病的疗效。首创了双吡啶类药物治疗肿瘤的新方法。1983年后又负责研究靛玉红的衍生物——甲异靛全国性临床试验。目前甲异靛已成为国家级新的一类抗肿瘤药物。

他曾承担和参加国家自然科学基金、卫生部基金、医科院基金等8项课题研究工作,发表学术论文180余篇,主编《血液内科主治医师450问》,参与编写《血液病实验诊断学》、《血液病学》、《贫血》等15部血液病专著。

钱林生教授在1981年、1995年获国家级发明三等奖;1991年获卫生部科技进步二等奖;2001、2003、2005年获天津市科学技术奖4项。1986年获天津市优秀共产党员,1989年获天津市“七五”立功奖章,1992年享受政府特殊津贴,1997年获天津市“九五”立功先进个人称号,1997年获卫生部有突出贡献的中青年专家。

钱林生教授曾任天津医学会血液学分会副主任委员、中国医学科学院中国协和医科大学第五届学术委员会委员、《中华血液学杂志》第五、六、七届编辑委员会副总编辑、《中国实用内科杂志》资深编委、《临床血液学杂志》及《肿瘤防治杂志》编委、中华医学会医疗事故技术鉴定专家库成员。

钱林生教授的逝世,是我国血液学界的重大损失,我们永远怀念他的不朽功绩和高尚品德。

本刊编辑部