

重点专病专科系列丛书

中西医结合治疗 再生障碍性贫血

ZHONGXIYI JIEHE ZHILIAO
ZAISHENG ZHANG'AIXING PINXUE

周永明 朱文伟 主编



科学出版社

重点专病专科系列丛书

中西医结合治疗再生 障碍性贫血

周永明 朱文伟 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书以中西医诊断和治疗为重点,介绍再生障碍性贫血中西医基础理论和研究进展,立足中医临床,侧重治疗方法和临床经验的系统总结。编写注重先进性,反映近年来国内外研究的最新进展,同时注重实用性,遵循临床诊疗思维的程序,结合作者的心得体会,体现再生障碍性贫血治疗的经验与特色。内容包括再生障碍性贫血的西医发病机制与分型、诊断与鉴别诊断、治疗方法和最新研究进展;再生障碍性贫血的中医相关理论、病因病机及辨证分型、治疗原则及辨证治疗、历代名医对于再生障碍性贫血的论述与治疗、当代名医对于再生障碍性贫血的论述与治疗经验、再生障碍性贫血治疗常用中药、再生障碍性贫血并发症的中医结合诊治及护理等。本书可作为从事中医、中西医结合血液病专业医师及有关研究人员的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

中西医结合治疗再生障碍性贫血 / 周永明, 朱文伟
主编. —北京: 科学出版社, 2016. 5
(重点专病专科系列丛书)
ISBN 978-7-03-048220-4

I. ①中… II. ①周… ②朱… III. ①再生障碍性贫血—中西医结合疗法 IV. ①R556.5.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 097453 号

责任编辑: 潘志坚 黄金花
责任印制: 谭宏宇 / 封面设计: 殷 靓

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

南京展望文化发展有限公司排版

苏州市越洋印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 5 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2016 年 5 月第一次印刷 印张: 12

字数: 267 000

定价: 80.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《中西医结合治疗再生障碍性贫血》

编委会

主 编 周永明 朱文伟

副主编 胡明辉 陆嘉惠 王 婕 申小惠

编 委 (按姓氏笔画排序)

王 婕	王运律	邓剑青	甘欣锦	石 岭
申小惠	朱文伟	刘 敏	许 鸣	许 毅
孙伟玲	李 艳	李昌桂	沈 伟	张红玉
陆嘉惠	陈海琳	罗梅宏	周永明	周晨晨
周韶虹	郑丹丹	胡 琦	胡令彦	胡明辉
侯文沛	侯鸿燕	崔乐乐	曾 庆	鲍计章

序 言

再生障碍性贫血(简称再障)是多种病因或未明原因引起骨髓造血功能衰竭,导致全血细胞减少为主要特征的血液系统常见疑难病,其发病率国外为(1.4~4.8)/10万,国内20世纪80年代统计年发病率为7.4/10万,近年随着现代工业的发达、医学科学的发展、诊断水平的提高,再障患者的发现增多,再障的发病率有逐年增高趋势,青壮年发病率较高,临床以慢性为多见,一般病程较长,治疗难度高,半数患者生活质量很差,部分患者可因继发感染、并发严重出血而危及生命。

近20年来在临床实践的中西医结合治疗方面,有关再障的病因、发病机制、免疫学研究、分子生物遗传学研究和中医药的诊治研究有了很大的进展和新的发现,而目前国内尚缺乏一本能系统介绍其中西医理论和诊治方法的参考书。上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院血液科系国家临床重点专科、国家中医药管理局重点学科、国家中医药管理局重点专科和上海市中医特色专科,长期开展中医药治疗再障等血液病的临床和实验研究,积累了丰富的临床经验,获得了丰硕的科研成果。由周永明教授、朱文伟主任医师主编的《中西医结合治疗再生障碍性贫血》内容丰富新颖,充分利用专科的良好医疗条件及海派血液学科的专家资源,系统地总结了再障的发病机制和具体治疗方法,主要论述了中医药治疗再障的认识和发展,总结和归纳了海派中医有关再障具有独特经验的学术思想和辨证治疗的临床经验,体现了海派中医的学术特点和优势特色,重点突出了本书的专业性、前瞻性和学科优势性,对于再障的临证实践、科学研究及临床教学具有实用意义和指导价值。此书的出版无疑为从事中医、中西医结合血液病专业的医师提供了一本有价值的参考专著,可在短时间内提高其临床诊疗水平和研究水平。

全国名中医、上海中医药大学教授
中华中医药学会血液病专业委员会第一、第二届主任委员
黄振翘

2015年8月

前 言

再生障碍性贫血(简称再障)为血液系统常见病,其发病机制尚未完全明了,多数学者认为再障发病与免疫机制异常、造血微环境缺陷、造血干/祖细胞数量和(或)功能缺陷及基因水平异常有关。针对各种机制研发的靶向药物在治疗再障患者的各种临床试验中取得了一定的疗效,但仍很难取得实质性突破。中医学研究再障的历史悠久、内容丰富。近年来中医、中西医结合血液病工作者根据中医理论,运用现代科学的先进技术和方法,深入开展了中医药治疗血液病的临床和实验研究,取得了良好的成效,积累了丰富的经验,体现了中医药治疗再障的临床优势。为了进一步提高再障的科学研究和临床诊治水平,总结中医药治疗再障的研究成果,推广中医药治疗再障的临床经验,我们组织海派中医血液病专家和临床高年资医师共同编写了《中西医结合治疗再生障碍性贫血》一书以供同道们参考和应用。

本书以中西医诊断和治疗为重点,介绍再障的中西医基础理论和研究进展,立足中医临床,侧重治疗方法和临床经验的系统总结。编写注重先进性,即反映近年来国内外再障研究的最新进展,同时注重实用性,即遵循临床诊疗思维的程序,结合作者的心得体会,体现中医治疗再障的经验与特色。本书内容包括再障的西医发病机制与分型、最新研究进展、诊断与鉴别诊断、治疗方法或特殊治疗;再障的中医相关理论、病因病机及辨证分型、治疗原则及辨证治疗、历代名医对于再障的论述与治疗、当代名医对于再障的论述与治疗经验、再障治疗常用中药(包括中草药、中成药及中药制剂);再障并发症的中西医结合诊治及再障的护理等。故本书是从事中医、中西医结合血液病专业的医师研究和诊治再障的一本实用、全面、系统的参考书。

限于编者的水平,再障的进展又十分迅速,中医药资料浩如烟海,加之时间所限,故书中肯定还存在不足之处,望广大专家和读者予以指正,便于我们再版时修订补充。

编 者

2015年8月于上海

目 录

序言

前言

第一章 再生障碍性贫血的定义与历史	1
一、再生障碍性贫血的定义	1
二、再生障碍性贫血的历史	1
第二章 再生障碍性贫血的发病率及流行病学	3
一、发病率与地区分布	3
二、性别和年龄	4
三、可能的诱发因素	4
第三章 再生障碍性贫血的病因与发病机制	8
一、发病因素	8
二、发病机制	9
第四章 再生障碍性贫血的病理生理	23
一、造血器官与造血调控	23
二、再障的病理生理学改变	28
第五章 再生障碍性贫血的诊断及治疗	33
一、再障诊断标准	33
二、重型再障	33
三、非重型再障	39
第六章 再生障碍性贫血免疫抑制治疗	45
一、再障的免疫发病机制	45
二、再障的免疫抑制治疗药物	47

三、再障免疫抑制治疗的协同治疗	49
四、免疫抑制治疗的疗效因素	50
五、免疫抑制治疗的不良反应和并发症	51
六、肝炎相关再障的免疫抑制治疗	52
七、免疫抑制治疗的展望	52
第七章 再生障碍性贫血相关中医理论	56
一、血液与脏象的相关性	56
二、血液的生理	57
第八章 再生障碍性贫血病因病机及辨证施治	67
一、古代认识	67
二、病因病机	76
三、辨证要点	81
四、治疗原则	85
五、辨证施治	86
六、辨病施治	89
七、同病类治	90
第九章 再生障碍性贫血治疗常用中药	92
一、中草药应用	92
二、中成药应用	95
三、中药有效成分提取物应用	97
第十章 历代名医治疗再生障碍性贫血经验	102
一、历代名医论述再障	102
二、历代名家治疗再障的经验	105
第十一章 当代沪上名医治疗再生障碍性贫血经验	111
一、吴翰香	111
二、黄振翘	114
三、吴正翔	115
四、姚乃中	118
五、周永明	119
六、王运律	123
七、甘欣锦	125

八、陆嘉惠	127
第十二章 再生障碍性贫血并发症的中西医诊治	130
第一节 贫血	130
一、概述	130
二、病因病机	130
三、治疗方案	131
第二节 出血	134
一、概述	134
二、病因病机	134
三、治疗方案	134
第三节 发热	137
一、概述	137
二、病因病机	137
三、治疗方案	137
第四节 贫血性心脏病	141
一、概述	141
二、病因病机	141
三、治疗方案	142
第五节 继发性铁过载	144
一、概述	144
二、病因病机	144
三、治疗方案	145
第十三章 再生障碍性贫血的护理与防治	146
一、医院护理	146
二、养生防治	149
第十四章 中医药治疗再生障碍性贫血的机制研究	156
一、再障的研究概况	156
二、中医药治疗再障的机制研究	157
三、评述与展望	163
第十五章 再生障碍性贫血典型医案	169
一、医案 1	169
二、医案 2	171

三、医案 3	172
附录	175
再生障碍性贫血常用饮食疗法	175
一、饮食宜忌	175
二、常用饮食疗法	175
中药新药治疗慢性再生障碍性贫血的临床研究指导原则	177
一、病例选择	177
二、观察指标	178
三、试验方法要点	179
四、疗效判定	179

第一章 再生障碍性贫血的定义与历史

一、再生障碍性贫血的定义

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA, 简称再障)是由多种病因、多种发病机制引起的一种骨髓造血功能衰竭症,主要表现为骨髓有核细胞增生低下、全血细胞减少及由其导致的贫血、出血和感染。再障可分为先天性和获得性两大类,先天性再障罕见,主要为范可尼(Fanconi)贫血(常染色体隐性遗传)、先天性角化不良(DKC)、Diamond-Blackfan 贫血(DBA)、Shwachmann-Diamond 综合征(SDS)等。先天性再障在儿童再障中占绝大多数,但发病年龄跨度很大,有些患者直到成人期才出现临床症状,年幼患者应更多考虑先天性再障;Fanconi 贫血患者多数有家族史,可能与胎儿时期受某些因素影响有关。获得性再障又分为原发性(特发性)和继发性两类,前者病因不明,后者有诱因可寻。通常再障指的是获得性的,本书主要论述获得性再障。

中医学文献中并无“再障”病名,但根据重型(急性)再障所表现出的显著贫血、严重出血,伴发高热及发病急骤等特点,多将其归属为“急劳”“热劳”“髓劳”“血证”“血溢”等范畴。非重型(慢性)再障多以贫血证候为主要临床表现,如头晕乏力、面色㿔白、心慌气短、失眠多梦等,并时有发热和出血证候,因而将其归属为“虚劳”“血虚”“血证”等范畴。近年来根据其病性及病位特点,已将再障的中医病名标化为“髓劳”,髓代表病位,劳代表病性,更为具体、直接地反映了再障的疾病本质。因此“髓劳”是指因先后天不足,精血生化无源,或因有毒药物及理化因素损伤正气,邪毒瘀阻,新血不生,以出血、血亏、全血细胞减少、易染邪毒为主要表现的劳病类疾病。急性患者病势凶险,常因邪毒炽盛、严重出血而危及生命,称为“急髓劳”;慢性患者病势较缓,病程较长而不易治愈,称为“慢髓劳”。

二、再生障碍性贫血的历史

关于再障的最早记载见于1888年 Paul Ehrlich 的病例报道,患者是一位妊娠妇女,有严重贫血、白细胞减少、血小板减少、发热、齿龈溃疡和月经过多,死后尸检发现大部分骨髓呈黄色脂肪髓,缺乏有核红细胞,从此引起了学者们的重视;1904年 Chauffard 正式将该病命名为再生障碍性贫血;此后文献屡有报道,学者们逐渐认知接触某些化学或物理因素可导致与 Ehrlich 报告相类似的病例;1959年 Wintrobe 提出再障是因骨髓造血功能衰竭所致;1961年, Till 和 McCulloch 第一次用实验方法证实了造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的存在,随后学者们发现再障发病时 HSC 减少;1971年, Knospe 和 Crosby 提出再障是造血微环境病变所致;1976年, Camitta 等将再障分为重型和非重型,并通过实验室研究发现再障是由淋巴细胞介导的免疫机制异常使 HSC 受到抑制所产生的一种疾病,从而开启了骨髓移植及抗淋巴细胞球蛋白/抗胸腺细胞球蛋白

(ALG/ATG)治疗再障的新纪元,提高了再障的治愈率和缓解率。

根据起病缓急和血常规、骨髓象的异常程度,国外学者将再障分为轻型再障(或非重型再障,NSAA)和重型再障(SAA)两种类型。还有学者又将重型再障再分出极重型(VSAA)这一亚型者。我国学者于1964年提出了急性再障和慢性再障的再障分型方法。1987年全国再障学术会议将急性再障称为SAA-I型,慢性再障急性进展称为SAA-II型。2010年中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组在广泛征求国内有关专家意见的基础上,参考英国血液病学标准委员会(BCSH)《再障诊断治疗指南》,达成了我国再障诊断治疗专家共识,提出再障属于骨髓衰竭(BMF)性疾病,按疾病严重程度分为重型再障和非重型再障。

再障在我国并非少见,过去本病被认为属于“不治之症”,病死率很高。20世纪50年代,中医学引用了再障的病名及诊断方法,开始对再障进行中西医结合研究,但中医辨证仍多沿用“气血辨证”法,治疗从补益气血着手。其后经过10余年的探索,辨证方法逐步由气血辨证过渡到脏腑辨证。20世纪60年代,根据中医“脾为后天之本,气血生化之源”及“中焦受气取汁,变化而赤,是为血”等理论,治疗再障时以“脾”为中心,多采用健脾益气生血的治疗方法。自20世纪70年代以后,根据“肾藏精,主骨生髓”“血为精所化”“精足则血旺,精亏则血亏”的理论,开始应用补肾为主,或脾肾双补的辨治方法,并逐渐在业界达成共识,临床疗效也有了进一步地提高。1982年在哈尔滨召开的全国首届中西医结合血液病学术会议拟定了全国统一的再障中医分型标准,将急性再障辨证为急劳温热型,慢性再障辨证分为肾阴虚型、肾阳虚型和阴阳两虚型;1987年第四届全国再障学术会议参考国内对再障诊断及疗效标准多次讨论意见,修订了再障的诊断标准和疗效标准,并在全国试行。这两次会议所形成的标准在再障的中医规范化诊治方面迈出了重要一步,沿用至今。

综上所述,中医药治疗再障的历史可分为三个阶段。第一阶段(20世纪50年代以前):按气血辨证,以“气血双补”为主,多用八珍汤、当归补血汤、补中益气汤等治疗,具有一定疗效;第二阶段(20世纪60~70年代):按脏腑、阴阳辨证,以“双补脾肾”为主,疗效明显提高;第三阶段(20世纪70年代至今):按脏腑辨证,以“补肾法”为主,或健脾补肾为基础,或结合“清肝”“化痰”“解毒”“化痰”等治法,使再障的治疗法则日趋完善,治愈率不断提高,病死率不断下降。

(胡明辉 周永明)

第二章 再生障碍性贫血的发病率及流行病学

再障是血液系统常见疑难病。根据其起病情况及病程缓急分为急性再障(重型再障)和慢性再障(非重型再障),急性再障病死率较高。再障的确切病因尚未明确,已知再障发病与化学药物使用、放射线接触、病毒感染及遗传因素等有关。各年龄组均可发病,但以青壮年多见;男性发病率略高于女性。随着近年现代工业的发展、环境污染的加重、医学科学的进步、诊断水平的提高,再障的发病有逐渐增多的趋势。认识再障的发病率及流行病学研究对于探讨再障的发病原因具有重要意义,现就国内、外血液学工作者对再障的发病率、地区分布、性别和年龄差别及其可能的发病诱发因素所进行的研究分析如下。

一、发病率与地区分布

世界各国和地区对再障发病率的报道并不一致,总体来说,亚洲国家的发病率高于欧美国家。在亚洲国家中,对再障流行病学研究较多的国家为中国和泰国。我国曾于1986~1988年组织全国21个省(自治区、直辖市),共44个调查点进行全国再障发病情况调查,调查人口52 095 047人,年发病率为0.74/10万,其中急性再障发病率为0.14/10万,慢性再障发病率为0.60/10万。再障的发病可能存在地区差异,煤矿地区再障发病率明显高于全国年均发病率,发病率高达1.12/10万,提示再障发病可能与环境卫生条件有一定关系。近20多年来,我国尚未有全国范围的发病率调查,但各地区仍有相关调查和报道。宁夏地区统计1995~1996年的再障年发病率为0.36/10万。山西省运城市报道2001~2004年再障年发病率为0.59/10万,重型再障发病率为0.15/10万,非重型再障发病率为0.44/10万。复旦大学附属华山医院对2004~2006年上海市6个区(静安区、徐汇区、黄浦区、长宁区、普陀区、杨浦区)的调查报告显示,再障的年发病率为0.33/10万,其中52.6%为重型再障,其年发病率为0.17/10万;2004年、2005年、2006年发病率分别为0.41/10万、0.21/10万、0.36/10万,其中18~34岁、35~59岁和>60岁人群的年发病率分别为0.40/10万、0.14/10万和0.64/10万,这三年数据与往年数据相比上海市成人再障的发病率有所下降,但重型再障比例无明显变化。

泰国再障的发病率低于我国,Issaragrisil等报道泰国Bangkok地区再障发病率为0.37/10万。Mary等于1984年5月~1987年4月组织全法国83个医学中心对法国城市地区再障发病率进行了调查,结果显示法国再障年发病率为0.15/10万。国际再障和粒细胞缺乏研究组(IAAAS)于1980~1984年对欧洲和以色列再障的发病率进行了调查,这次调查被认为是全世界最大最著名的再障流行病学调查,结果显示欧洲和以色列地区再障的发病率是0.20/10万。西班牙巴塞罗那的再障流行病学研究是IAAAS的一部分,所报道的年发病率是0.23/10万,其中83.8%为重型再障。在欧洲国家,儿童再障与成人再障发病率无明显差异,Clausen等于1982年1月1日~1993年12月31日对北欧

5 国(丹麦、芬兰、冰岛、挪威和瑞典)15 岁以下儿童重型再障的发病率进行了调查,结果表明 3 年间共诊断重型再障 101 例,平均每年儿童人口为 431 106 人,重型再障发病率为 1.95/100 万。Baslar 等从 1992 年开始,历时 3 年对土耳其具有代表性的不同地区的 9 所大学医院对 14 岁及以上的成人住院病例构成比进行调查,结果表明 3 年间共诊断再障 73 例,89% 的病例为重型,平均每年占同期住院病例的 1.14/100 万,且在土耳其不同地区无明显差别。

综上所述,从文献报道分析,亚洲国家的再障发病率高于西方国家,具体原因不详,推测可能与暴露环境有关,包括病毒、药物、理化因素、遗传背景等。

二、性别和年龄

再障发病在性别方面存在明显差别。我国既往调查男性 27 142 309 人,再障发病率为 0.8/10 万;女性 24 952 738 人,再障发病率 0.68/10 万,男性发病率高于女性,男女之比为 1.18:1。重型再障的发病年龄、性别及发病率波动较大,非重型再障发病率男性高于女性。在某些地区,如广东省清远市再障发病率男女性别差异不明显,而天津地区、新疆石河子地区男性再障患者少于女性患者(男女比为 0.61:1)。土耳其、韩国、泰国再障患者男女比分别为 1.6:1、2.4:1 和 1.9:1;美国也是男性再障发病率高于女性;北欧国家儿童再障发病率男性多于女性(男女发病率分别为 0.24/10 万和 0.15/10 万);法国再障发病率性别比无明显差异,而其他欧洲国家和以色列女性再障发病率高于男性。

大多数报道认为再障是一种老年性疾病,而且发病年龄存在一定的规律性。我国再障男性发病率在中年期有较明显的下降,女性在青春期有较明显上升;男、女非重型再障发病率在老年期均存在明显高峰,男性高峰在 60 岁以后,而女性高峰在 50~59 岁年龄段。宁夏报道 20~29 岁及 60 岁以上年龄段为 2 个发病高峰。山西运城调查显示男性在 10~24 岁出现第一个发病高峰,女性在 20~34 岁出现第一个高峰,而男女分别在 55~69 岁和 45~64 岁出现第二个发病高峰,无论男女,非重型再障发病率均高于重型再障。男性重型再障发病率为 0.16/10 万,男性非重型再障发病率为 0.52/10 万;女性重型再障发病率为 0.15/10 万,女性非重型再障发病率为 0.35/10 万,男性再障发病率高于女性。随着年龄变化,重型再障发病率整体波动较大,特别是在 35 岁以后发病率显著下降;而非重型再障发病率虽然存在 2 个高峰,但整体随年龄变化波动较小。近年来上海调查提示有 2 个(18~34 岁和 ≥ 60 岁)年龄发病高峰段。在土耳其再障平均发病年龄为 30 岁,男、女在发病年龄上存在差别,女性发病时平均年龄小于男性,且男、女发病均存在 2 个高峰,女性为 20~24 岁和 55~59 岁,男性为 30~34 岁和 55~59 岁。巴塞罗那地区的中位发病年龄为 53 岁,2 个发病高峰为 15~24 岁和 > 65 岁。法国男性发病有 2 个高峰,即 15~30 岁和 60 岁以上,而女性只有 1 个发病高峰,即 60 岁以上。

三、可能的诱发因素

再障的发病机制至今尚不十分明确,可能的诱发因素也非常复杂,但一致认为后天获得性再障的发生与遗传因素无关,可能与生物因素、化学因素及物理因素等有关,还有一些原因不明。在各种理化因素引发的再障中,有些致病因素与其剂量有关,即接受了足够的剂量,一般人都可能发生再障;有些致病因素与其剂量关系不大,而与个体敏感性有关,

后果一般较为严重。

(一) 生物因素

生物因素多为病毒感染、烧伤等。常见的如病毒性肝炎、各种严重感染。肝炎病毒与再障的发病关系一直是人们争论的话题。至于何种肝炎病毒易致再障,学者的意见并不统一。Issaragrisil 等对肝炎与再障之间的关系进行了研究,结果表明乙型肝炎和丙型肝炎与再障的发生无明显关系,但与甲型肝炎,特别是 25 岁以下的曾经患甲型肝炎,且 IgG 降低、近期无甲型肝炎病毒感染征象者有明显的关系。Mary 等报道,法国 74% 的再障患者为无可能诱发因素的原发性再障,13% 的患者与药物毒性有关,5% 的患者与肝炎有关。我国元阿萍等发现再障的发病与丙型肝炎病毒有关,而林果等为对肝炎和再障发病的关系进行了研究,同时对临床确诊为肝炎相关性再障患者进行肝炎病毒的血清学分析,结果表明甲型肝炎与肝炎相关性再障的发病无明显关系,14 例肝炎相关性再障中 2 例系由乙型肝炎引起,大多数肝炎相关性再障可能由非甲非乙型肝炎引起。也有报道再障的发生与人类微小病毒 B19、腮腺炎病毒感染有关。

(二) 化学因素

引起再障的常见药物及化学物质见表 2-1。

表 2-1 引发再障的化学及物理因素

1. 与剂量有关的致病因素
 - (1) 苯及其衍生物
 - (2) 电离辐射: X 射线、放射性核素、原子弹等
 - (3) 烷化剂: 氮芥及其衍生物
 - (4) 抗代谢药: 抗叶酸、巯嘌呤等
 - (5) 抗核分裂药: 秋水仙碱等
 - (6) 某些抗生素: 柔红霉素、丝裂霉素、多柔比星等
 - (7) 其他: 无机磷、雌激素等
2. 偶尔引起再障的因素
 - (1) 抗生素: 主要为氯霉素及合霉素,偶联链霉素、青霉素、四环素等
 - (2) 有机砷
 - (3) 磺胺类: 磺胺噻唑、磺胺异噻唑等
 - (4) 抗癫痫药物: 苯妥英钠、三甲双酮等
 - (5) 抗糖尿病药物: 氯磺丙脲、甲苯磺丁脲
 - (6) 抗甲状腺药: 甲硫咪唑、甲硫氧嘧啶等
 - (7) 抗风湿药: 保泰松、阿司匹林、氨基比林等
 - (8) 镇静剂: 氯丙嗪、甲丙氨酯、氯氮草等
 - (9) 抗组胺药: 异丙嗪
 - (10) 抗结核药: 对氨基水杨酸钠、异烟肼等
 - (11) 抗疟药: 氯喹
 - (12) 杀虫剂: DDT
 - (13) 其他: 金制剂、染发剂、铋、水银、氯化银、四氯化碳、有机溶剂等

1. 药物 药物与再障的发病关系是人们密切关注的问题,一部分主要是一些可以引起骨髓抑制的药物,由药物直接损伤骨髓所致,多与药物剂量相关,即只要积累到一定程度就会造成骨髓的损伤,如各种化疗药物。另一部分与药物的剂量、疗程关系不大,主要是由于过敏所致,多于服药后数周至数月后发病,年发病率很低,国外文献报告为 1/6 万~1/2.4 万。有报道氯霉素、磺胺类药物、氨苄西林、雷尼替丁可引起再障。殷德厚等对牡丹江地

区3个县再障发病调查结果表明,发病与药物有关者占45%,其中与氯霉素有关者占31%。Issaragrisil等对多种药物,包括噻嗪类利尿药、驱虫药(甲苯达唑)、磺胺类药物、氯霉素、非激素类抗炎药物、抗惊厥类药物、地西泮和口服避孕药的使用与再障发病的关系进行了研究,结果表明再障的发生与使用噻嗪类利尿药、驱虫药有明显关系,也与磺胺类药物的使用有关,使用此3类药物者再障发病率为0.9/10万~1.2/10万,但与氯霉素、非激素类抗炎药物、抗惊厥类药物、地西泮和口服避孕药无关。在泰国,药物引起的再障发病率为5%,明显低于欧洲和以色列(25%)。

2. 工业化学药品 工业化学药品主要有苯及其衍生物,其次是油漆、农药、杀虫剂等。苯的影响最大,其在工业上应用广泛,如被用作橡胶的溶剂、染料、炸药、人造革及机械清洗剂等。苯主要由呼吸道侵入人体,抑制骨髓细胞合成DNA和RNA,并可导致染色体异常,从而抑制造血功能。Guiguet等依据病例对照研究,自1984年起对法国登记新发再障98例,其他病例181例和72例再障患者的邻居进行病因调查,年龄在18~70岁,追踪调查15年的工作史,每一工种至少持续1年以上,结果表明再障的发生与溶剂、电离辐射、煤、石油和油脂无关,而与黏合剂有明确的关系,同时发现接触油漆是诱发再障的高危因素。Kaufman等对泰国的Bangkok市和其他两个农村地区的253例再障患者和1174例其他患者进行了流行病学调查,旨在明确家用杀虫剂(包括有机磷、除虫菊素、有机氯)和再障的发病是否具有相关性,结果发现54%的再障患者和61%的其他疾病患者发病之前1~6个月接触过家用杀虫剂,研究结果表明家用杀虫剂的应用没有增加再障的发生率。

(三) 物理因素

物理因素主要是电离辐射。放射线是最先报道的再障诱发因素。Mary等验证了再障的发生与接触苯和放射线有关。电离辐射中的X线、 γ 射线或中子能够穿透、进入细胞,影响有重要生物作用的大分子,破坏DNA和蛋白质,所有细胞都能被电离辐射破坏。但不同的种属、不同的组织对电离辐射的敏感性不同,其损伤程度与放射线的剂量和细胞的增殖能力有关,分裂越快的细胞对电离辐射的损伤越敏感。骨髓细胞中红细胞系对照射最为敏感,其次为粒细胞系,再次为巨核细胞系。由于意外事件或放射性核素引起的再障时有报道。例如,日本原子弹爆炸后4~7年共发现再障156例,其中幸存者16例,他们距离爆炸中心为1500~3800 m。

(四) 其他因素

其他因素如环境因素、职业因素等。Issaragrisil等采用病例对照研究方法,对泰国Bangkok市及其附近的农村地区进行了社会地位,包括接受教育的年限、总的家庭收入、出生地(农村或城市),与再障发病率的相关性进行了研究。结果表明社会经济地位越低,即接受教育的程度越低,家庭总收入越少,其再障发病的机会越大,每月家庭总收入<1500泰铢(约合60美元)的家庭成员再障发病率几乎是每月家庭总收入至少5000泰铢(约合200美元)的家庭成员的4倍,这可能与社会经济地位低的居民生活在穷困的居住地区、暴露在有毒的环境(如工业污染)之中、易发生病毒或其他微生物感染有关。国内山西运城对粗略划分的职业人群的患病率进行了统计,结果发现,工人再障发病率最高,农民次之,干部发病率最低,说明不同职业环境与再障发病关系密切。其中,农民发病率仅次于工人可能与运城市果业发达,农民长期使用农药有关。环境污染对再障发病的影响在各地已有较多证据。从地区分布看,河津市、闻喜县、盐湖区等工业发展水平较高的县

(市、区),其再障发病率明显高于工业发展水平较低的县(市),提示伴随着工业发展,特别是伴随着以煤、焦、铝、铁为代表的工业经济的发展而导致的环境污染,确是再障发生的重要因素之一。

近年来,随着临床治疗方案的不断优化与改进,再障的病死率明显下降。进一步深入了解再障的发病特点和发病规律,尽可能避免可能的诱发因素,有利于降低再障的发病率。

(许毅)

【参考文献】

- 陈桂彬,邵宗鸿,储榆林. 1999. 再生障碍性贫血流行病学研究现状. 中华血液学杂志, 4(22): 1-4.
- 邓家栋,杨崇礼,杨天楹,等. 2001. 邓家栋临床血液学. 上海: 上海科学技术出版社, 463-465.
- 李杰,牛俊杰,崔晓萍,等. 2012. 运城市 2001~2004 年再生障碍性贫血流行病学调查. 实用医技杂志, 2(19): 131.
- 舒天慈,吕沐天. 2010. 再生障碍性贫血的流行病学特征. 中国实用乡村医生杂志, 17(8): 5-6.
- 王蔚,王小钦,李佩,等. 2011. 上海市成人再生障碍性贫血发病率调查. 中华内科杂志, 50(4): 284-286.