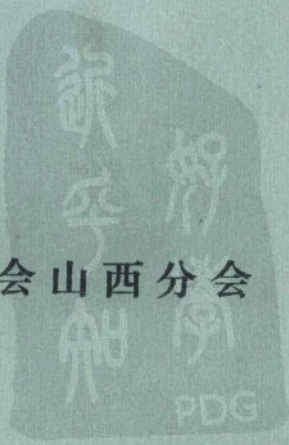


儿科新知识讲座

中华医学会儿科学会主编

中华医学会山西分会



儿 科 新 知 识 讲 座

中华医学会儿科学会主编

中华医学会儿科学会山西分会

PDG

前 言

为迎接第九届全国儿科学术会议的召开，和满足广大儿科医生对知识更新的要求，中华医学会儿科学会于1985年8月在山西省太原市举办《儿科新知识讲座》。讲座邀请在北京和山西的一部分有专业特长的儿科专家和中年儿科医生介绍了九个专业共37个课题，其中不少同志最近刚从国外进修回国，因此把他们从国外学到的新知识向国内同行作介绍是有益的。讲座取得良好的效果。

这次学习班得到了中华医学会李德霖同志，中华医学会山西分会，山西省儿童医院的领导和全体同志的大力支持。最近，山西分会又不辞辛苦地把这次学习班的材料编印出版，以满足广大儿科医生的需要，对此，我们表示衷心的感谢。

儿科医学和其他医学学科一样，近年来有了突飞猛进的发展。作为一个中国儿科医生，我们不但要继承几千年来祖国医学遗产，还要不断吸取世界儿科学医学的新技术，新经验，提高我们的诊断治疗水平，使我国的儿科学医学尽快赶上世界先进水平，这就要求每个儿科工作者不断学习，更新自己的知识，以便更好地为全中国儿童服务，为保障祖国第二代的健康服务。这次举办的《儿科新知识讲座》是一次尝试，从内容到组织安排可能还有不足之处。我们希望能把它坚持下去，不断创新，为提高我国儿科学医学水平而继续努力！

中华医学会儿科学会主任委员

中华儿科杂志总编辑

中国协和医科大学儿科教授

一九八六年四月

儿科新知识讲座

目 录

特发性血小板减少性紫癜·····	杨士元 (1)
小儿白血病研究进展·····	杨士元 (11)
小儿智力低下·····	张宗昊 (26)
小儿神经系统的遗传代谢病·····	张宗昊 (37)
新生儿惊厥·····	鲍秀兰 (46)
新生儿行为能力和检查方法·····	鲍秀兰 (51)
新生儿感染·····	鲍秀兰 (55)
药代动力学在临床的应用·····	李大维 (63)
小儿医疗保健在加拿大——从小儿呼吸系疾病的防治谈起·····	李大维 (69)
小儿心力衰竭治疗的进展·····	李万镇 (73)
先天性心脏病诊断及其进展·····	李万镇 (81)
婴幼儿神经系统检查·····	林 庆 (85)
小儿癫痫的临床类型和治疗·····	林 庆 (91)
遗传与先天畸形·····	穆 莹 (96)
染色体畸变与染色体病·····	穆 莹 (105)
染色体不稳定性综合征·····	穆 莹 (110)
儿童糖尿病·····	温学兰 (112)
性分化异常·····	温学兰 (117)
钙、甲状旁腺、维生素D和其相关疾患·····	温学兰 (122)
新生儿窒息和复苏以及合并症的诊断处理·····	赵时敏 (130)
新生儿黄疸·····	赵时敏 (137)
小儿急救医学的进展·····	臧 晏 (146)
弥漫性血管内凝血·····	臧 晏 (152)
小儿肾病综合征·····	卢义侠 (160)

96-6-2-442

98

肾小管酸中毒·····	卢义侠 (168)
免疫缺陷病的进展·····	冯 雷 (171)
儿童支气管哮喘·····	陈育智 (185)
儿童慢性咳嗽·····	陈育智 (195)
高频通气·····	董声焕 (201)
肺表面活性物质·····	董声焕 (210)
急性呼吸道病毒感染免疫·····	孙国贤 (223)
肺炎支原体感染的免疫特点·····	孙国贤 (229)
双维超声心动图在儿科的应用·····	秦柔嘉 (234)
心脏声学造影和多普勒技术对小儿先天性心脏病的诊断价值·····	秦柔嘉 (241)
儿童保健的世界趋向·····	张佩瑛 (248)
心律失常的诊疗进展·····	魏秀勤 (253)
小儿心血管疾病近代重要科研项目·····	魏秀勤 (268)
血液酸碱度和血气分析的临床应用·····	胡仪吉 (370)
单克隆抗体在白血病和骨髓移植上的应用·····	邵立恩 (279)
再生障碍性贫血的诊断治疗现状·····	邵立恩 (289)

特发性血小板减少性紫癜

北京儿童医院 杨士元

特发性血小板减少性紫癜 (Idiopathic thrombocytopenic purpura, 简称ITP), 是小儿最常见的一种出血性疾病。其特点是出血呈紫癜性质, 末梢血中血小板减少 (<10 万), 骨髓中巨核细胞增多, 血小板生成增加, 血小板寿命减短, 70~90%的病人可以查到血小板抗体, 排除已知可以引起血小板减少的疾病。目前倾向于认为这是一种免疫性血小板减少性紫癜 (Immunologic thrombocytopenic purpura)。

发病情况: 特发性血小板减少性紫癜, 国内各地均有较多报导, 北京儿童医院30年中共收住院治疗1594例, 占同期住院病人的4%, 约占同期血液病住院人数的1/6, 占出血性疾病的1/4。足见ITP是小儿常见的血液病。

疾病分型: 通常根据病程把ITP分为二型, 即急性型 (病程不足6个月) 和慢性型 (病程超过6个月), 二型的发病年龄、临床表现不尽相同, 更主要的是预后不同, 前者80%于6个月内自然痊愈, 后者多数疾病迁延难于恢复。

发病季节: 一年四季均可患病, 以北京儿童医院统计的材料看, 春夏之交 (4、5、6月) 发病最高, 占全年发病数的37.5%, 秋冬之交 (10、11、12月) 发病最少, 占15.8%。其它地区的材料也说明发病高峰与病毒感染高峰平行。

疾病诱因: 急性ITP约50~80%患者病前1~6周有病毒感染史, 北京儿童医院811例急性ITP中, 397例(49.0%)有诱因可查, 最多见的诱因是上呼吸道感染 (占72.3%), 其次为肠炎、肺炎、风疹、水痘、腮腺炎、麻疹、疫苗接种等病毒性感染。其他报道有传染性单核细胞增多症, 传染性肝炎, 巨细胞病毒感染。病毒可通过多种途径使血小板减少, 如减少血小板产生, 增加血小板破坏。但ITP常常是在病毒感染后2~3周发生。从北京儿童医院的材料可以清楚地看出: 上呼吸道感染后发生血小板减少有2个高峰, 一个是在上感1~3天, 另一个是在7~14天, 前者可能是病毒直接作用于血小板或免疫反应。后者被认为是免疫反应。慢性ITP发病较缓, 诱因较急性少 (25.6%), 同样也是以病毒性感染为主。

病因及发病机理: 对于病因有过各种各样的推测, 直到1951年Harrington首先把病人血输给正常人产生血小板减少性紫癜, 其后证明约60%慢性ITP病人血清中存在血小板抗体, 确立了本病与免疫有关。经过近30年的研究, 现在对ITP的发病已经有了比较深入的了解。认为ITP的发病是通过体液免疫产生血小板抗体, 很多报告ITP病人血小板抗体阳性率约在80~90%, 这种抗体大多数属IgG, 也可能是IgM或IgA或是共同存在。北京儿童医院测得急性ITP的PA (血小板) IgG阳性率为80%, 慢性ITP的阳性率为86.5%。目前认为血小板抗体产生部位主要是在脾, 其次是骨髓。

血小板破坏的机理: ①主要是血小板抗体与血小板相关抗原结合后其Fc片段与巨

噬细胞的Fc受体结合和血小板表面被激活的补体与巨噬细胞的C3b受体起作用,而被巨噬细胞吞噬;②严重病例也可通过被激活的补体使血小板溶解;③此外,病毒感染时,巨噬细胞的Fc或C3b受体增加,亲和力增高。因此它与Coomb's阳性的自身免疫性溶血性贫血是同一道理。通过同位素标记血小板进行监测血小板破坏部位,发现主要是在脾脏,其次为肝、骨髓和肺。这是因为脾脏是产生抗体器官,正常情况下体内1/3血小板阻留在脾内,而脾内又有大量巨噬细胞。所以血小板在脾内易与抗体结合,易于破坏。肝、骨髓、肺内部都有大量巨噬细胞,肝内可少量阻留血小板,但不产生抗体,骨髓内阻留血小板,切脾后也可产生血小板抗体,故这些部位都可为血小板破坏场所。骨髓内巨核细胞也可与血小板抗体结合,影响血小板生成,而且使生成的血小板大部在骨髓内破坏。

现在还不清楚ITP病人引起产生血小板抗体的相关抗原究竟是什么?但是从这种抗原能耐受多次洗涤、凝胶、过滤和血小板溶解,说明可能是一种天然的血小板膜分子或与膜紧密粘附的分子。另一方面从ITP病人血小板抗体能与正常人血小板结合,而不能与血小板衰弱症人血小板结合,故认为血小板抗体针对的抗原是在血小板膜上糖蛋白的Ⅱb/Ⅲa上。另外从同一ITP病人血小板抗体与不同正常人血小板结合,敏感度不同,说明血小板相关抗原可能不只一种。至于相关抗原如何促发产生自身抗血小板抗体,也不清楚。可能是病毒感染使血小板相关抗原发生改变,引起免疫反应;也可能是免疫功能失调,抑制性T淋巴细胞活性减低的结果。也有人认为与遗传有关。ITP病人有的有家族史,HLA检查发现为DRW₁基因遗传。

小儿急性ITP多在感染后发生,其发病机理不象慢性ITP那样肯定,大体上也属免疫性质,有些病人与慢性ITP机理相同,是由自身抗体直接作用在血小板抗原上。也有些病人是由感染产生的抗原抗体复合物非特异的吸附到血小板上,引起发病。因为急性ITP免疫复合物阳性率高,慢性ITP免疫复合物阳性率低。

由于包被抗体的血小板很快被单核巨噬细胞系统(特别是脾)吞噬,血小板寿命很短,血小板减少引起骨髓代偿增生巨核细胞,增加血小板产生,但是,即便如此,仍不能提供足够抵消血小板破坏的量,这种结果与不能代偿的急性自家免疫溶血性贫血机理相同,发生血小板减少。

性别:多数报导认为急性ITP与性别无关,慢性ITP中女>男,成人慢性ITP男女之比为1:3,北京儿童医院统计,急性ITP男女之比为1.7:1,慢性ITP男女之比为1.3:1,不同年龄男女之比无统计学差异。

发病年龄:ITP可以发生在各年龄,以小儿最多见,大宗病例统计结果,约半数以上发生在15岁以下,北京儿童医院974例的发病年龄见附图1,可见年幼儿比年长儿发生数高,急性比慢性多。急性ITP2~5岁是高峰,7岁以后明显减少。慢性ITP1岁以内发生者极少,3~9岁发生最多。由于年长儿急性ITP减少,所以慢性ITP相对较多。但有人认为4个月以内小儿免疫低下,此时期发病的小儿不属ITP。从北京儿童医院材料分析,4个月以下发病占1岁内病人的71/161,其中11例变为慢性,说明在ITP病因未明之前,这个时期发病的小儿仍应属ITP。

临床表现:ITP最显著的表现是皮肤紫癜,紫癜的大小从针尖大到米粒大出血点,

到大片出血，出血多少与发病时间、血小板多少有关，出血颜色依出血新旧而不同，新出血是紫红色，以后变暗红色，大片出血则由青紫变黄绿色，而后吸收留有棕色斑，任何部位都可以发生出血，但以下肢较多。

此外常伴轻重不同的其它器官出血，最常见的是鼻衄、牙龈出血，黑便或外伤后出血不止，大女孩子月经过多（慢性ITP），最危险的是颅内出血，发病数约2~4%，死亡率约为1%，多发生在暴发性ITP的早期或慢性ITP的任何时候。颅内出血除有神经系统异常外，遇有头痛、咽后壁、视网膜出血就应警惕颅内出血。但眼结膜或软腭出血与颅内出血无关。血尿少见、外伤渗血不止也是血小板减少的特点，但是止血后又出血不是血小板减少的表现。

病人除出血外，多无其它症状，严重出血，可有血压下降、休克或局部压迫症状。

急性ITP多突然自发皮肤紫癜、鼻衄粘膜紫癜和血疱，紫癜多于2周内消退，血小板慢慢回升，没有一种指征预示病人什么时候可恢复，但80%病人在6个月内完全缓解。实际上多数病人在6周内缓解。有前驱病的急性ITP，易于早期完全缓解，而无前驱病者病程可能拖延，甚至成为慢性。

慢性ITP，发病潜隐，过程较轻，常无先驱疾病，出血依血小板减少程度而不同。轻症者可能没有出血，只有易出血倾向，重者可发生青斑、血肿。小儿与成人不同，慢性ITP可自然恢复，如北京儿童医院265例慢性ITP平均随访9.9年，90例自然恢复占36.6%，其中3年内恢复占2/3，5年内恢复占3/4，另有一组152例小儿ITP远期观察，36例变为慢性，其中23例于3 $\frac{1}{2}$ 年内自然恢复，自然缓解率为64%。

实验室检查：主要包括血常规、出血常规、骨髓检查、血小板抗体和排除其它引起血小板减少疾病的检查。

1、血常规及出血检查：一般ITP除血小板减少外，红细胞及白细胞正常。出血重者可伴贫血，白细胞于感染期或出血后可增高。血小板减少与出血程度多成正比，>5万一般无出血，<2.5万可有自发出血，<1万出血严重。血小板<2.5万时，血涂片中血小板大而分散。此外出血时间延长，血块收缩不良，束臂试验阳性，凝血酶原消耗试验缩短，但凝血时间正常。上述试验异常在血小板>5万时可正常，急性ITP凭临床表现及血小板检查即可诊断，但慢性ITP，有的病人有血小板质的异常，出血时间对确定血小板质的异常有帮助。血小板>5万，出血时间延长时应考虑血小板质异常。

2、骨髓检查：增生活跃，粒红系统正常，急性期巨核细胞多正常（约占60%）或增高，慢性ITP巨核细胞多增高（约占75%）或正常，巨核细胞分类：急性ITP各期比例可正常，但胞体小，胞浆多，有空泡变性。慢性ITP成熟未释放血小板型增高可达80%，易见裸核。

3、血小板抗体检查：自1975年Dixon应用绵羊红细胞的溶解抑制试验直接测定血小板表面结合IgG以来，这方面研究进展极快，到目前为止，检查血小板抗体的方法有补体溶解抑制试验、Fab-抗Fab试验、放射同位素Coomb's试验、酶联抗IgG法、免疫扩散法、葡萄球菌蛋白A法等，各种检查方法及结果见表：

表: PAIgG检测方法及数值

测 定 方 法	正 常 对 照	I T P 病 人	
	ug\10 ⁹ 血小板	阳 性 率	ug\10 ⁹ 血小板
补体溶解抑制试验			
Dixon	300 ± 50	100	500 ~ 3400
Kelton	4.7 ± 3.1	91	41.6 ± 32
儿童医院	2.2 ± 1.2	85.3	18.1 ± 125
Fab—抗Fab试验	1.2 ± 0.4	94	4.8 ± 3.8
同位素Coomb's试验	2.4 ± 2.5	90	5 ~ 48
酶联抗IgG法			
NeI和stevens	8.4 ± 3.5	78	100 ~ 405
葡萄球菌蛋白A法			
Hymes	11.4 ± 7.4	92	150 ± 145
免疫扩散法			
Morse	3.8 ± 1.9	100	8.4 ~ 54.5
瑞金医院	7.3 ± 2.4	92	35.4 ± 21.3

但PAIgG增高也可见于其它免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、Evans综合症、慢性活动性肝炎、IgG型多发性骨髓瘤、淋巴增生性疾病以及伴有IgG或免疫复合物增高的患者,因此PAIgG增高不是ITP病人的特异性诊断,但非免疫性血小板减少,PAIgG不高。此外系统观察PAIgG变化对ITP的预后和指导意义。如急性ITP,当PAIgG下降时血小板上升,慢性ITP切脾后也是PAIgG下降,血小板上升,若切脾后PAIgG恢复正常,则预后好,切脾后PAIgG仍明显高于正常,预示切脾无效;如果切脾前PAIgG极高,预示切脾和激素治疗效果均不好。

此外还可测血清中血小板抗体,即用ITP病人的血浆或血清孵育正常“O”型人血小板,然后测PAIgG,结果证明54~57%病人血清中抗体增高。有人同时检测一组免疫性血小板减少病人血小板抗体和血清中游离的血小板抗体,前者68%阳性,后者57%阳性,说明血清中血小板抗体与血小板表面结合的IgG并不完全平行。

4、血小板寿命时间,应用同位素⁵¹Cr或¹¹¹In标记血小板,输给ITP病人,检测血小板寿命或用非同位素法测定血小板中间代谢产物丙二醛 malondialdehyde (简称MDA),测定血小板寿命,ITP患者血小板寿命明显缩短,甚至只有几小时。(正常为9~10天),而且用体表计数法,可以测出血小板阻留和破坏部位(脾、肝、肺、骨髓),以往有人认为脾破坏血小板为主者切脾效果好,肝破坏者切脾效果不好,北京儿童医院进行7例检查,看不出有何差异。

根据血小板生存时间和开始回收率可以计算出血小板转换率:

血小板转换率(血小板/μl/天) =

$$\frac{\text{血小板计数} / \mu\text{I}}{\text{生存时间}} \times \frac{90\%}{\text{开始回收率}}$$

ITP患者血小板转换率增高。

5、血小板功能检查：慢性ITP病人可有血小板功能异常。出血程度与血小板减低不平行时当作血小板功能检查，包括血小板粘附试验、血小板聚集试验。

6、其它检查：

由于血小板减少可为其它自家免疫性疾病的首发症状，几个月甚至一年后才出现其它症状，这种病人开始多诊断为ITP（约占ITP病人的3%），因此在诊断ITP时应排除其它伴有血小板减少的免疫性疾病，如系统性红斑狼疮Evan's综合征、类风湿性关节炎、肾炎和甲状腺功能亢进等，而作相应的化验检查，如检查红斑狼疮细胞、抗核抗体、Coomb's试验等。

此外败血症的早期、DIC、Bernud Solder巨大血小板综合征、灰色血小板综合征、Wiskott--Aldrich综合征等都伴有出血和血小板减少，怀疑时应作相应实验室检查，以排除诊断。

ITP预后，北京儿童医院对811例入院时诊为急性ITP的远期随访（平均随访时间5.9年）结果是：79.0%于6个月内痊愈（内有0.7%切脾），0.7%于6个月内死亡，19.9%转为慢性。811例中226例只经一般对症治疗，其结果可以代表一般急性ITP在自然转归，84.3%于6个月内恢复，2.8%于6个月内死亡，而在6个月内恢复的病人中，发病后第1周内恢复占6.7%（占总数的5.5%），2周30.2%（25%），3~4周18.2%（15%），1~2月12.7%（10%），3~4月16.0%（13%），5~6月15.9%（13%）。各科治疗对预后的影响见表。

入院时属急性ITP811例的治疗和转归

	一般治疗	激素	中药	联合	合计
病例数	226	328	136	121	811
出院时痊愈数	99 (43.8%)	192 (58.5%)	73 (53.7%)	50 (41.3%)	414※ (51.0%)
随访到例数	178 (78.8%)	266 (81.1%)	113 (83.1%)	107 (88.4%)	664 (81.9%)
住院死亡	5 (2.8%)	1 (0.4%)	0	0	6 (0.7%)
发病6个月内痊愈数	150 (84.3%)	220 (82.7%)	92 (81.4%)	58 (54.2%)	520 (78.2%)
6个月内切脾数	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0	1 (0.9%)	6 (0.7%)
转为慢性或反复	22 (12.3%)	41 (15.4%)	21 (19.6%)	48 (44.9%)	132 (19.9%)

※ 追踪发现其中6例转为反复性（其中激素组3例，一般中药、联合组各1例）。

265例慢性ITP的远期随访(平均9.9年)结果是:34.0%自然痊愈,12.1%自然好转,3.4%死亡,23.4%未愈,27.2%切脾治疗,切脾治疗中72.9%痊愈,14.6%好转,12.5%无效。

因此,总的来说,急性ITP约80%于6个月内痊愈,20%转为慢性,此20%中约1/3可经药物或自身恢复,未恢复病例经脾切除约70~75%得到完全治愈,脾切除无效的病例(不足总数的5%)再用免疫抑制剂治疗,仍可使部分病例缓解,最终只有约3%最初诊为急性ITP的患者未愈,其中约1%死亡。

ITP的治疗,通常血小板 >5 万可维持正常止血,一般不需特殊处理。血小板 <5 万特别是 <2 万,才发生自发出血。ITP的治疗主要是针对血小板较低,发生出血或急需手术的小儿。ITP最危险的症状是颅内出血和外伤后出血不止,暴发性出血或有咽后壁、视网膜出血者易发生颅内出血。

ITP治疗包括两大类:①对症支持疗法,②特效治疗,包括肾上腺皮质激素,免疫抑制剂,脾切除和输血小板等。

急性ITP的治疗:此型多发病突然,出血明显,病初常伴发热感染,发病1~2周出血最重,死亡多在此时发生,3~4周以后多数病人病情好转,根据北京儿童医院材料,2周内恢复者约占30%,1个月内恢复者约占45%,2个月内恢复者约占60%。因此急性ITP的治疗主要是对症支持治疗,包括①限制小儿活动直到紫癜消退,出血严重者应卧床休息,避免外伤,特别是头部外伤。②给与软而易嚼饮食。防止鸡骨、鱼刺、硬果、壳核等扎伤。③保持室内湿度、温度。④尽快控制感染。⑤局部止血。⑥给予大量维生素C及P,以增强毛细血管,减少疏漏,⑦急性失血性贫血给予输血,慢性贫血应用铁剂治疗等。

激素治疗:以往对急性ITP应否用激素治疗存在两种相反意见,反对用激素的理由是:激素治疗既没有提高总的缓解率,又没有减少转为慢性。但是主张应用激素的人认为:激素可以减轻出血。经过大量病例统计,目前已普遍认为激素对急性ITP有效,激素能使血管通透性减低、减少抗体生成,防止包被抗体的血小板阻留在脾脏、抑制单核巨噬细胞的Fc和C₃受体、阻止包被抗体的血小板粘附于单核巨噬细胞被吞噬破坏,此外,激素还抑制单核巨噬细胞的趋化作用,抑制迟发型超敏反应。在这些作用中,激素对ITP的疗效主要是抑制了单核巨噬细胞系统(特别是脾脏)吞噬血小板。北京儿童医院材料分析结果是:激素治疗后,第1~2周出血好转和第3~4周血小板恢复正常均较对照组明显增高($P<0.01$),但是在1个月时,两组恢复率即无统计学差别,从上表中激素治疗对提高出院痊愈率和减少住院期死亡都比对照组好,也说明激素对急性ITP的疗效。但是激素治疗没有改变急性ITP的转化率。

所以,目前主张对突发紫癜的新病人应给肾上腺皮质激素治疗,通常在发病1个月内应用,特别是在发病2周内应用,因为死亡多在这个时期发生。一般用强地松 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ (即 $2\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$),清晨1次口服,若出血严重,强地松可用至 $120\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$,或用氢化可地松 $240\sim400\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 或地塞米松 $10\sim15\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$,静脉滴注,待出血好转改为强地松 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 口服。一般用药2~3周停药,最长不超过4周,若用2周停药,可以骤停,不须逐渐减量再停。停药无需血小板恢复正常,主要

依据病人出血消失，因为60%急性ITP在2个月内自然恢复，80%在6个月内恢复，所以即便停激素后血小板下降，只要病人出血不明显，就可以继续观察，等待自身恢复。只有停激素后即再发生严重出血者，才再用激素治疗，此后出血好转可隔日用小量激素，维持没有出血即可。决不要长期大量应用，因为长期大量激素治疗将引起副作用，也可抑制血小板生成。

小儿ITP的主要死因是颅内出血，其发生数约为1%，多发生在发病1月内（或入院1~2周内），北京儿童医院材料说明激素治疗对预防颅内出血起到一定作用，但是对已经发生颅内出血的病人，激素治疗并未减少死亡。因此发生颅内出血者不能仰仗激素治疗。

脾切除：只适用于威胁生命的严重出血（如颅内出血）或急需外科手术的时候，北京儿童医院6例急性期切脾的病人中，手术后近期（6个月以内）3例恢复，1例好转，2例无效，远期随访好转的1例也完全恢复。

输血浆或血小板：因为急性ITP血浆中存在抗血小板抗体，它使输入的血小板很快被破坏，因此输新鲜血，血浆或血小板并不是治疗ITP的常规方法。如果病人没有急性大失血，不主张输血或血浆。输血小板（富含血小板血浆）只限于危及生命的严重出血，同时用大量激素和免疫抑制剂，或与脾切除或换血浆治疗同时应用。在没有过多血小板破坏的情况下，输入500ml血中的血小板/ m^2 能提高血小板 $1万/m^2$ ，因此每12小时需输2500~5000ml血的血小板/ m^2 才能达到有效止血。

其他免疫抑制剂：急性ITP通常不用其它免疫抑制剂治疗，但是在切脾仍不能控制严重出血的病人，可试用免疫抑制剂，如：环磷酰胺、长春新碱，azathioprine等，用法见下节。

最近研究输入大量两种球蛋白（ $0.4g/kg/日$ ），连用5天，可以使血小板暂时上升，机理还不清楚，可能为高浓度免疫球蛋白IgG干扰单核巨噬细胞清除包被抗体的血小板。因此对严重出血病人可以应用，以渡过危险期。

在治疗过程中预防感染（特别是上呼吸道感染）十分重要，因为轻微感染即可使已经恢复的病人再发生血小板减少或者已经减轻的病人再度加重。

急性ITP病程若超过6个月，即属慢性。改用慢性ITP治疗。

慢性ITP治疗：小儿慢性ITP的预后比成人好，北京儿童医院的材料34%患儿可以不经切脾完全恢复，其中2/3在3年内，3/4在5年内恢复。Lammi报道36例由急性转为慢性的ITP患儿中，4年内自然恢复者达68%。因此对小儿慢性ITP的治疗也应采取药物、对症和支持治疗，耐心等待而不急于脾切除；10岁以下、血小板 >5 万的病人，预后更好，尽量避免长期大量激素治疗，但是10岁以上，出血较重，激素治疗无效者，应考虑脾切除。

1、对症支持治疗同急性ITP，学龄期患者，尤当注意避免外伤，北京儿童医院死亡15例中7~14岁共9例，说明年长儿活动量大更易造成死亡。预防和治疗感染对慢性ITP亦极重要。

2、激素治疗，激素治疗可使出血减轻，部分病人得到完全缓解，1982年Goude-mand等报导66例慢性ITP应用强地松 $1.5\sim 2mg/kg/日$ ，连用3周后减量，再用2

周停药,结果51例(77%)得到缓解,但是1年后仍然缓解者只有9例(14%),Mimillan总结253例激素治疗,血小板完全恢复正常者占19%,用药期间血小板正常后又下降或血小板上升未近正常者占34%。激素治疗效果常与剂量有关,首选强的松prednisone,剂量为 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$,连用3~4周,待血小板上升平稳后激素减量,每1~2周减量 $1/4$,隔日清晨一次给药,以减少激素副作用,然后以小剂量维持,达到症状消失,但不一定血小板正常。治疗3周无效病例,应该停用激素,改用其他治疗。

3、免疫抑制剂,激素治疗无效时可用免疫抑制剂,脾切除后对免疫抑制剂更敏感,故脾切除无效病人可试用免疫抑制剂,成人约30%可得长期缓解。免疫抑制剂主要有长春新碱、环磷酰胺、硫唑嘌呤。

长春新碱(VCR),缓解率达55~75%,用量为 $1.5\sim 2\text{mg}/\text{m}^2/\text{次}$ (总量不超过2mg),每周1次,静脉注射连用4~6周,注射后血小板于短期内很快上升,但是多数病人停药后血小板又下降,只少数可长期缓解,故VCR疗效不持久,用作手术前准备,此药最理想。

环磷酰胺(CTX):缓解率30~40%,剂量 $2\sim 3\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 口服或 $300\sim 600\text{mg}/\text{m}^2/\text{W}$,一般2~6周后才见效,8周无效则停用,有效者可继续用药4~6周。

硫唑嘌呤,缓解率20~30%,常与激素合用,成人有效率达40%,但也有报告完全缓解者极少,小儿疗效比成人差,剂量为 $1\sim 3\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 口服,用药1~数月才见效,疗程可达1年以上。由于此药有明显副作用,在治疗期间,应严密监测,故儿科少用。

联合用药:用于出血严重,发生血小板危象的病例,如VCP方案:VCR $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{次}$,每周1次,静脉注射、环磷酰胺 $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 口服或 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 每周静脉注射1次,强的松 $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 口服。以上治疗连用4周为1疗程。

4、脾切除:小儿慢性ITP脾切除的完全缓解率为70~75%,一般认为脾切除的指征是,病程6月~1年以上,出血较重应用激素治疗无效或需大量激素维持,年龄 >5 岁,骨髓中巨核细胞增多。现在还没有预知切脾疗效的确实指标:有人认为激素治疗有效者切脾效果好,但大多数研究未能证实。有的作者术前用同位素标记血小板,然后经体表检测血小板阻留和破坏部位,认为脾阻留者切脾效果好,肝阻留者切脾效果不好。北京儿童医院与721医院进行11例检查,7例成功,3例肝型,2例脾型,2例肝脾型,切脾后5例完全缓解,2例无效,看不出破坏部位与疗效间有何规律,其他作者也有同样报告。

1975年Dixon得出成人慢性ITP切脾与血小板PAIgG的关系,认为PAIgG显著升高者多数切脾无效。1983年北京儿童医院对20例小儿慢性ITP进行切脾和PAIgG观测,得出同样结论,9例PAIgG中度增加的病人,脾切除后全部痊愈,8例PAIgG重度增加的病人只2例痊愈,3例好转,3例无效。尚有3例PAIgG不增高者,术后只1例痊愈,2例好转,说明PAIgG不增高者切脾也应慎重。

鉴于小儿慢性ITP在发病4~5年内约25~65%可以恢复,因此对小儿切脾时间应

该尽可能推迟，要严格选择病例，认真考虑手术是否必要。

切脾前应用激素治疗的病人，切脾时仍应给予激素治疗，以防发生肾上腺功能不全综合征。激素的用法是：

1)、切脾当时用激素治疗的病人，在诱导麻醉时用氢化考地松 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉注射，手术过程中再用氢化考地松 $100\text{mg} + 5\%$ 右旋糖酐，慢慢静脉点滴。术后，恢复病人以前激素用量，暂时胃肠道外给药，直到可以进食，改为口服。

2)、切脾以前用过激素治疗的病人，术前12小时静脉注射氢化考地松 $50\text{mg}/\text{m}^2$ ，术前1小时再静脉注射氢化考地松 $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，术中氢化考地松 $100\text{mg}/\text{m}^2 + 5\%$ 右旋糖酐内，慢慢静脉点滴，术后回到病房再给静脉注射氢化考地松 $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，以后第1、2天每12小时静脉注射氢化考地松 $50\text{mg}/\text{m}^2$ ，第3、4天，每12小时口服强地松 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 或用与之相当剂量的氢化考地松静脉注射，第5~7天停药，不须再递减量。

脾切除时，多数病人于脾蒂一夹住，出血即见减轻，术后几小时即见血小板上升，术后24小时血小板即可达 $20\text{万}/\text{mm}^3$ ，此时出血时间早已正常，约于4~10天血小板达最高峰，一般在 $30\text{万} \sim 90\text{万}$ ，最高可达 $100\text{万} \sim 200\text{万}$ ，然后逐渐下降，经数周至2月渐趋正常，一般认为术后血小板升的越高，最后越稳定，术后达50万以上者可永久缓解。有些病例术后血小板上升缓慢，其中多数达不到正常就又下降，也有的病例切脾后血小板持续不升，即使这样，临床出血症状也有好转。术后血小板不升或升后又降者，可能由于副脾增生关系，应进行血涂片检查和CT扫描，去脾病人血涂片中易见异常红细胞，如郝氏小体，pappenheimer小体，变性珠蛋白小体、靶形红细胞及棘细胞等，因为这些细胞内残留物质或变形细胞都由脾脏清除，脾切除后理应增多，若有副脾增生，血片中即不见这些现象。

脾切除后经长期随访。少数病人术后反应不好，但最终完全恢复，也有的病人手术反应良好，于感染时再次复发，感染过后又恢复，个别术后近期痊愈者，以后又复发。

脾切后血小板抗体的变化与血小板上升正成反比，即切脾有效者，血小板抗体很快降至正常，若血小板抗体仍继续增高，则血小板不升或升的很少。见图2。

婴幼儿脾切除后易发生败血症，特别是肺炎双球菌等感染，singer等总结了1973年前489例脾切除中有10例发生败血症（占2.05%）其中7例死亡。发生败血症时间自术后13天至14年。5岁以下小儿特别是1岁以下者切脾危险性更大，因此脾切除应拖至病人5岁以后。若必须在5岁内切脾，则切脾后应给用长效青霉素和多价肺炎球菌疫苗注射，预防感染。

若切脾无效，再试用免疫抑制药治疗。

5、其他治疗：

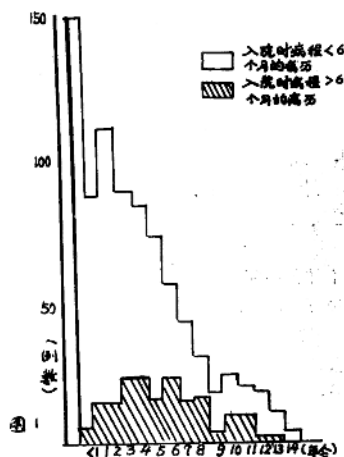
1)、静脉注射经长春新碱（VCR）或长春花硷（VZB）孵育的血小板，用以选择性破坏巨噬细胞，用于治疗无效的病例。27例中9例有效，6例缓解达7个月。

2)、免疫调整剂：这是基于认为ITP是免疫失调，因此应用免疫调整剂以提高抑制性T细胞，如用Frentgole。

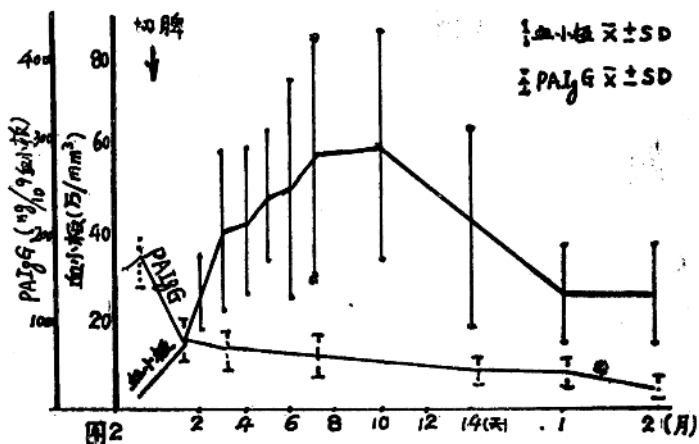
3)、大量免疫球蛋白注射，见急性ITP治疗。

4)、血浆置换疗法, 暴发性紫癜血浆中有大量血小板抗体时可用换血浆办法使抗体减少。

5)、输血小板, 见急性ITP治疗。



图一 974例 ITP不同年龄发病数



小儿白血病研究进展

北京儿童医院 杨士元

三十多年前,小儿白血病还是不治之症,急性白血病的生存期不足半年,慢性白血病也少长期存活,自从1948年发现氨基嘌呤开创白血病化疗以来,特别是近20年白血病的研究进展迅速,在病因、诊断及治疗方面取得很大成绩。当前先进国家最好治疗效果已使小儿急性淋巴性白血病5年完全缓解率达到80%以上,急非淋的5年缓解率也达30~40%。我国白血病研究起步较晚,但是从去年召开的第二届全国血液病会议材料看,不管是在基础理论还是在临床诊治中,提高都很快,如:已经建立十几株动物模型,进行了人(单核)鼠杂交瘤,线粒体基因,诱导分化,白血病细胞生长动力学,染色体、超微结构,骨髓细胞培养等检查,在治疗方面,北京儿童医院从1978年开始研究治疗小儿白血病,至今7年中共收治小儿急淋215例,诱导完全缓解(CR)率为95.4%,5年存活率达69%,5年完全缓解(CCR)率为50.6%。有的地方对急非淋白血病应用HQAP方案取得75%缓解,有的单位已使急非淋诱导缓解的病人3年持续完全缓解率达30%。

一、白血病的发病情况:

白血病是小儿恶性肿瘤中最多种的一种,约占各年龄组恶性肿瘤的22~40%,成为年长儿死亡的重要原因。世界各地的发病率不完全一致,而且有逐年增多趋势,如:1969年美国为3.45/10万,其中以1~5岁最多,3~4岁是高峰,英国1968年发病数与此相仿,而1979年报告南非白血病发病率为9.1/10万,此与美国纽约州的发病率8.9/10万相近。日本1962年为3.16/10万,1967年为6.7/10万,我国多数地区发病率为2~4/10万之间,高发区可达6.6/10万。从苏州医学院1970~1975年统计的材料看,后三年(1158例)比前三年(665例)约高1倍。也说明我国白血病有增多趋势。

小儿白血病的发病情况与成人不同,见表1

表1: 小儿与成人白血病的发生情况:

	成 人	小 儿
急性:慢性	80:20	95~97:3~5
急淋:急粒	25~40:55~65	国外: 80:20 国内: 50+:25~30
漫淋:慢粒	1:20(成人型)	只见慢粒(成人型及婴儿型)

二、白血病的原因:

目前对白血病的病因还没有完全清楚,但已肯定电离辐射,化学物质或药物可以引

起白血病，见表2。病毒感染经过近些年研究已有极大突破。遗传因素与白血病的关系也有新的发现。

电离辐射和致癌化学物质可致白血病；除去以往证据外，近些年采用放射治疗和化学药物治疗各种恶性肿瘤后发生继发性白血病，非肿瘤性疾病应用大量免疫抑制剂治疗也有发生急性白血病，进一步说明放射线、化学药物包括免疫抑制剂可引起白血病。

病毒感染与白血病的关系：早在本世纪初期就已发现鸡的白血病滤过夜可以引起鸡发生白血病，五十年代发现小鼠白血病病毒，把它注射到同系小鼠可以发生白血病，其后相继从猫、猪、牛、猴等多种动物的白血病也证实白血病可由病毒引起，但是人类白血病的病毒研究长期未能得到进展，1980年以来，同时在日本和美国成功的从T淋巴细胞白血病病人的外周血和淋巴结取材建立了白血病细胞株，其后从中分离出C型逆转录病毒，称之为成人T淋巴细胞白血病病毒(Human T cell Leukemia Virus, HTLV)，通过血清流行病学调查，约90%成人T淋巴细胞白血病和淋巴瘤的血清中含有HTLV的抗体而且在这种白血病高发地区，正常人血清中也有这种抗体，说明感染后不一定都发病，但是可以带有病毒。目前在我国天津、上海、福州也发现成人T淋巴细胞白血病。南京有一个正常成人血清呈阳性，提示我国也可能有HTLV流行，需进一步调查。总之，目前已经证明病毒可以引起人的白血病，这是人类白血病病因研究中一大突破。

表2：不同因素的白血病发病数

因 素	发 病 率
15岁以下正常小儿	1/2880
同卵双胎1人发病	1/5
兄弟姐妹中有1人发病	1/270
染色体异常疾病：	
21三体	1/95
Fanconi贫血和其同胞	1/60
Bloom综合症	1/8
运动失调毛细血管扩张症	1/100
过量放射	
真性红细胞增多用 ³² P或放射线治疗后	1/6
距原子弹爆炸1000米	1/60
强直性脊柱炎	1/270
接触致癌化学物质，如：	
二甲苯苯并意	
乙烯碳酸盐	?
抗癌药治疗	

遗传因素：小鼠中有些种系易发生白血病，有些不易发生，已说明白血病的发生与遗传有关。人类白血病与遗传的关系已从家族发病、特别是同卵双胎发病、染色体异常者发病高，以及最近对癌基因的研究得到越来越多的证据，说明二者有关。近几年癌基因在国外研究进展很快，认为它与肿瘤发病有关，如慢性粒细胞白血病为9号染色体上的癌基因abl转移到22号染色体上，22号染色体上的sis基因转移到9号染色体上。

三、白血病分类。

白血病实为造血系统各种细胞恶性增生的一个综合征。病因、表现、治疗反应和预后都很不同，为了便于对它深入了解和治疗，曾提出多种分类方法，如以往依其自然病程转归为急性（不经治疗6个月内死亡）、亚急性（6个月~1年死亡）和慢性（1年以上死亡）。依末稍血中白细胞高低和有无幼稚细胞分为白血期和白血期，依发病年