

姚尔固 编著



特殊血液病

TESHU XUEYEBING ZHENDUAN YU ZHILIAO

诊断与治疗

科学技术文献出版社

特殊血液病诊断与治疗

姚尔固 编著

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

图书在版编目(CIP)数据

特殊血液病诊断与治疗/姚尔固编著. - 北京:科学技术文献出版社, 2002.2

ISBN 7-5023-3828-4

I. 特… II. 姚… III. 血液病:疑难病-诊疗 IV. R55

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 038374 号

出 版 者:科学技术文献出版社

地 址:北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038

图书编务部电话:(010)68514027, (010)68537104(传真)

图书发行部电话:(010)68514035(传真), (010)68514009

邮 购 部 电 话:(010)68515381, (010)68515544-2172

网 址:<http://www.stdph.com>

E-mail:stdph@istic.ac.cn; stdph@public.sti.ac.cn

策 划 编 辑:李 鹏

责 任 编 辑:聂翠蓉

责 任 校 对:唐 炜

责 任 出 版:刘金来

发 行 者:科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者:三河市富华印刷包装有限公司

版 (印) 次:2002 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

开 本:850×1168 32 开

字 数:288 千

印 张:11.5

印 数:1~4000 册

定 价:18.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

(京)新登字 130 号

内 容 简 介

本书主要对难治血液病如难治性血小板减少性紫癜、难治性白血病、难治性多发性骨髓瘤、难治性淋巴瘤等,以及一般专著中很少或未阐述的一些血液病如再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿综合征、自身免疫性淋巴增殖综合征、输血相关性急性肺损伤、噬血细胞综合征、 Ph^+ 血小板增多症等的诊断与治疗作了介绍。参考文献以近年为主并有2000年发表的,并结合了作者及河北医科大学第二医院血液科的诊治经验。

本书能反映目前国内外对这些难治血液病的诊治水平,弥补目前血液病专著中的不足,治疗着重药物治疗,可在国内推广,实用性强。

我们所有的努力都是为了使您增长知识和才干

科学技术文献出版社是国家科学技术部所属的综合性出版机构,主要出版医药卫生、农业、教学辅导,以及科技政策、科技管理、信息科学、实用技术等各类图书。

前 言

近年来,血液病学专著已有多部出版,内容全面,充分反映了当前国内外血液学研究的新成果和新进展,对促进我国血液学发展有极其重要的作用。但有些较少见的血液病或对鉴别诊断有意义的血液病或难治的血液病等叙述不多或未能涉及。有感于此,特撰写《特殊血液病诊断与治疗》,聊补遗缺。所谓特殊亦不过是一些难治的常见血液病和虽少见但可能有机会诊治的血液病。学海浩瀚无涯,毕一生精力也仅得其皮毛。因此,不求全面,力求实用。个人学识浅薄,经验有限,有些观点仅是个人意见,有待商讨。如难治的标准包括高危因素、慢性粒细胞白血病标志 Ph 染色体需重新评价等。本着百家争鸣、百花齐放的精神,抒发己见,仅供参考,希同道不吝指教,以便修正。

姚尔固

目 录

第一章	重型再生障碍性贫血	(1)
第二章	再生障碍性贫血—阵发性睡眠性血红蛋白尿综合征	(10)
附录	MDS-PNH 综合征	(14)
第三章	自身免疫性溶血性贫血	(16)
第一节	分类	(16)
第二节	温抗体 AIHA	(17)
第三节	冷抗体 AIHA	(28)
第四节	兼有温冷抗体的 AIHA	(35)
第五节	药物诱发的免疫性溶血性贫血	(36)
第四章	难治性急性白血病	(43)
第五章	慢性粒细胞白血病	(81)
第六章	骨髓增生异常综合征的诊断与治疗	(107)
第一节	诊断与分型	(107)
第二节	特殊类型 MDS	(120)
第三节	儿童 MDS	(133)
第四节	MDS 的治疗	(135)
第七章	淋巴增殖性疾病	(156)
第一节	意义不明的单克隆 B 淋巴细胞增多症 ..	(156)
第二节	持续性多克隆 B 淋巴细胞增多症	(157)
第三节	毛细胞白血病	(160)
第四节	血循环毛淋巴细胞脾淋巴瘤	(166)

第五节	慢性淋巴细胞白血病·····	(169)
第六节	大颗粒淋巴细胞白血病·····	(181)
第七节	难治/复发淋巴瘤的治疗·····	(187)
第八节	几种特殊表现淋巴增殖性疾病的治疗·····	(192)
第八章	自身免疫性淋巴增殖综合征·····	(208)
第九章	难治性多发性骨髓瘤的诊断与治疗·····	(215)
第十章	Waldenström 巨球蛋白血症·····	(233)
第十一章	难治性特发性血小板减少性紫癜的 诊断与治疗·····	(238)
第一节	难治性 ITP 的诊断·····	(238)
第二节	难治性 ITP 的治疗·····	(239)
第三节	有关治疗中特殊问题·····	(250)
第十二章	肝素相关性血小板减少症·····	(259)
第十三章	血栓性微血管病·····	(266)
第一节	分类·····	(266)
第二节	血栓性血小板减少性紫癜(TTP)·····	(267)
第三节	继发性 TTP 及相关性疾病·····	(278)
第十四章	抗磷脂综合征·····	(292)
第十五章	组织细胞病·····	(302)
第一节	分类·····	(302)
第二节	噬血细胞综合征·····	(304)
第三节	朗格罕细胞组织细胞病·····	(312)
第四节	恶性组织细胞病·····	(321)
第十六章	肥大细胞增生症·····	(330)
第十七章	输血相关性急性肺损伤·····	(341)
附录 1	世界卫生组织(WHO)关于造血系统 恶性病分类方案·····	(346)
附录 2	书中英文缩写、全称和中文对照表·····	(355)

第一章 重型再生障碍性贫血

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是较常见的血液系统疾病之一,是多病因引起的骨髓增生减低,外周血全血细胞减少的骨髓造血衰竭综合征。根据临床表现、血细胞减少程度、骨髓增生状态将 AA 分为重型(急性, severe AA, SAA)与轻型(慢性)。轻型或慢性 AA 经中、西结合治疗有效率 90% 左右,基本治愈率 30% 左右,而 SAA 仍然疗效欠佳,病死率高,为目前血液病中难点之一。本章重点讨论有关 SAA 的一些问题。

一、诊断

1. 国内诊断标准 1987 年第四届全国 AA 学术会议修订的 SAA 诊断标准如下:

临床表现:发病急,进行性贫血加重,常伴严重感染,内脏出血。

血象:除血红蛋白下降较快外,须有下列中两项:①网织红细胞 $<1\%$,绝对值 $<15 \times 10^9/L$;②白细胞明显减少,中性粒细胞绝对值 $<0.5 \times 10^9/L$;③血小板 $<20 \times 10^9/L$ 。

骨髓象:①多部位增生减低,三系造血细胞明显减少,非造血细胞增多,如增生活跃有淋巴细胞增多;②骨髓小粒中非造血细胞及脂肪细胞增多。

发病即为急性为 SAA I 型;由慢性 AA 病情恶化与 SAA 相似,则为 SAA II 型。

2. 国外 SAA 诊断标准 1979 年 Camita 提出的 SAA 诊断标

准,一直沿用至今。骨髓细胞增生程度 $<$ 正常的25%,如 $<$ 正常的50%,则造血细胞应 $<30\%$;血象须具备下列三项中两项:①粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$;②网织红细胞 $<1\%$,或绝对值 $<4 \times 10^9/L$;③血小板 $<20 \times 10^9/L$ 。

如中性粒细胞绝对值 $<0.2 \times 10^9/L$,为极重型SAA。

由于低增生白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓纤维化、阵发性血红蛋白尿症(PNH)、噬血细胞综合征等血象和骨髓象可类似AA。因此,诊断AA骨髓象应无异常细胞,无病态造血现象,骨髓活检无纤维化;有关PNH试验、Ham试验、蛇毒溶血试验阴性、CD₅₅(衰变加速因子,DAF)和CD₅₉(反应性溶血膜抑制素,MIRL)阳性。

二、治疗

唯一能治愈SAA的方法为异基因造血干细胞移植,60%~80%SAA可完全恢复。SAA患者常多次输血和成分输血,发生移植排斥较高,移植失败率约10%~40%。造血干细胞移植在国内尚难推广,除强化支持治疗外,治疗SAA多用以下方法。

1. 免疫抑制治疗 AA患者有CD₈⁺、HLA-DR⁺T细胞增加,CD₄⁺/CD₈⁺比值小,IFN γ 和IL-2增加,骨髓中单个核细胞表达IFN γ 基因,揭示AA发病的免疫机制。为此,免疫抑制剂是目前治疗SAA的主要药物。抗淋巴细胞球蛋白/抗胸腺细胞球蛋白(ALG/ATG)、环孢霉素A(CsA)、甲泼尼龙(MP)等疗效较好,免疫治疗反应与AA血清中生长因子如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)浓度相关。

(1)ALG/ATG 是一种对免疫活性细胞及造血细胞有多种作用的多克隆抗淋巴细胞血清,其作用有:①去除CD₈⁺、Tac⁺、HLA-DR⁺及 δ TCSI⁺、 $\gamma\delta$ TCR⁺等活化的抑制性T细胞对骨髓造血的抑制;②有类似植物血凝素(PHA)但更强的致丝裂原作用,促进淋巴细胞增殖,增加IL-3、GM-CSF、G-CSF的合成及释放;③

作用于造血干/祖细胞表面受体如 CD₄₅, 直接刺激造血干/祖细胞生长, 提高其对造血生长因子(HGF)的敏感性。由于 ALG/ATG 不但具有免疫抑制、免疫刺激, 还能直接刺激造血干/祖细胞生长, 为无条件进行异基因造血干细胞移植的 SAA 患者首选治疗。多与皮质激素、雄激素、CsA、HGF 等联合应用, 有效率 40%~80%, 复发率 30%。

Tichelli 等以 ALG 40mg/kg·d, 4d, 15mg/kg·d, 5d, 于 d5 加乙诺酮(norethandrolone, 诺乙雄龙)0.5~1mg/kg·d 直至血象有所恢复后逐渐减量, 或甲泼尼龙 1g/d, 1 次, 以后 2mg/kg·d 和 CsA 5mg/kg·d 至少 1 年, 治疗 139 例 SAA, 69 例(49.6%)完全缓解(CR), 20 例(14.3%)部分缓解(PR)。Dincol 等以 ALG 15mg/kg·d, d1~5, 甲泼尼龙 2mg/kg·d, d1~5 后减量, G-CSF 5mg/kg·d, d1~90, CsA 5mg/kg·d, d1~120 治疗 9 例 SAA, 4 例 CR, 2 例 PR, PR 者继续用 CsA 6 个月, 而 CR 用 G-CSF, 在第 1 周其中性粒细胞逐渐增加, 在 3 个月内稳定者多有效, 可作为预测疗效的早期可靠指标。

Shao 等以 ALG 12mg/kg·d, 5d, 泼尼松 1mg/kg·d, 15d, 同时用丙酸睾酮 250mg, 1 周 2 次, 维生素 B₁₂ 500μg, 1 周 1 次, 叶酸 30mg/d 治疗 11 例 SAA, 1 年 CR 率 36.4%, 1 年生存率 54.5%。又用同样剂量 ALG, 于 d31 加 GM-CSF(300μg, 第 1 月每周 1 次, 第 2 月每周 2 次, 第 3 月每周 1 次)和 Epo(6000 U, 第 1 月每周 3 次, 第 2 月每周 2 次, 第 3 月每周 1 次)治疗 11 例 SAA, 1 年 CR 率 90.9%, 1 年生存率 100%。

ALG/ATG 治疗取得疗效后, 血红蛋白恢复正常, 应继续用雄激素或加 CsA 维持治疗直至患者血象、骨髓象、骨髓活检甚至造血祖细胞培养完全恢复正常为止。

ALG/ATG 治疗 7~10 天后可发生血清病(发热、皮疹、关节痛、支气管哮喘、浆膜炎、液体滞留、肝功能异常等), 如与皮质激素

合用则很少发生。

(2)CsA CsA 治疗 AA 机制为:①抑制 T 淋巴细胞生成 IL-2、IFN γ 等造血负调控因子;②阻止 IL-2 受体的表达。对 ALG/ATG 治疗无效者仍可有效,也是治疗 SAA 的一线药物。剂量以 3~6mg/kg·d,一般不超过 8mg/kg·d,疗程不少于 3~6 个月,待血象改善,不需输血,血象稳定持续 1 个月后缓慢减量。复发后以原剂量治疗仍然有效。有的患者出现 CsA 依赖性(需继续应用小量 CsA 维持血液学缓解)。CsA 依赖性与 HLA-DRB1*1501-DQA1*1012-DQB1*0602 密切相关。有此表型者更支持 AA 为免疫机制所致。有此表型的人群在美国为 3.3%,德国 7.4%,法国 0.1%,意大利 4.0%,日本 5.6%。

山东省 12 所医院同期 80 例 SAA,42 例单用 CsA,38 例单用 ATG,3 个月的有效率分别为 42.9% 和 44.8%;1 年时各为 64.7% 和 65.5%,两组疗效无明显差异。

Shao 等以 CsA(5mg/kg·d, d1~90)治疗 8 例,1 年 CR 率 12.5%,1 年生存率 37.5%;d1 加 GM-CSF(300 μ g/d,第 1 月 1 周 1 次,第 2 月 1 周 2 次,第 3 月 1 周 1 次)和 Epo(6000U/d,用法同 GM-CSF)治疗 8 例,1 年 CR 率 37.5%,1 年生存率 50%。疗效不如用 ALG 者,以 ALG-HGF 者最好。

Maschan 等单用 CsA 4~5mg/kg·d 治疗儿童 SAA34 例,16 例(47%)CR,4 年生存 50%;极重型 AA19 例中仅 3 例(16%)CR,4 年生存率 32%。停或减量 CsA,复发者 10 例,再用 CsA,6 例又 CR;而轻型 AA13 例,11 例(85%)CR,4 年生存率 85%。

有发现 AA 患者热休克蛋白 72(HSP-72)表达者对 CsA 治疗有效,而正常人与对 CsA 耐药者不表达。

(3)大剂量皮质激素 众所周知,皮质激素有强力免疫抑制作用,可用于治疗 SAA。常用有甲泼尼龙,一般用量为 20~30mg/kg·d,1~3d,10~15mg/kg·d,4~6d,5~8mg/kg·d,7~9d,3~

4mg/kg·d, 10~12d, 2mg/kg·d, 13~15d, 1mg/kg·d, 16~30d, 有效率 50% 左右。河北医科大学第二医院血液科曾用氟美松 30~40mg/d, 4d, 15~20mg/d, 3d, 10mg/d, 3d, 5mg/d, 4d, 加参麦注射液 20~40ml, d1~10~14 治疗 5 例 SAA 也有一定疗效。

(4) IVIG IVIG 用于治疗特发性血小板减少性紫癜和自身免疫性溶血性贫血有较好的疗效, 对其他免疫性疾病也有一定效果。目前, 免疫机制在 AA 发病中的重要作用已被认识。IVIG 可用于治疗 SAA, 其根据为: ①可封闭抑制性 T 淋巴细胞; ②恢复 CD_4^+ / CD_8^+ 细胞比值; ③与 $IFN\gamma$ 结合减轻对造血干细胞的免疫抑制。适用于: ①SAA 有严重感染, 又有肝肾功能障碍, 暂无条件应用免疫抑制剂; ②SAA 有重度血小板减少 ($<10 \times 10^9/L$) 发生危及生命的颅内出血以及反复输注血小板产生同种抗体使血小板输注无效, IVIG 可迅速提升血小板; ③病毒性肝炎相关性 SAA, 肝功能尚未恢复, 暂不宜用免疫抑制剂。常用剂量方案有 2: ① 0.4g/kg·d, 5d; ② 1.0g/kg·d, 2d, 常需反复应用以维持疗效。

(5) 大剂量环磷酰胺 Brodsky 等以环磷酰胺 (45mg/kg·d, 4d) 有的加 CsA (5mg/kg·d, iv, d4~9, 3.75mg/kg·d, d10~20, 2.5mg/kg·d, d21~27, 1.5mg/kg·d, d28~32, 并 5mg/kg·d, 口服, 28~32d, 10mg/kg·d, d33~56, 7.5mg/kg·d, d57~100 停药) 治疗 SAA 和极重 AA 各 5 例。CR 分别为 4 例和 3 例, 此 7 例 CR 者, 单用环磷酰胺 5 例, 加 CsA 者 2 例。其中 1 例于 44 个月后死于 MDS 并感染, 余 6 例仍 CR。

免疫抑制剂治疗远期副作用有发生造血干细胞克隆性疾病, 平均 3 年发生阵发性睡眠性血红蛋白尿症 3%~10%, 4.6 年发生 MDS 可高达 42%, 发生非血液系统恶性病 18.8%。欧洲骨髓移植——重型再生障碍性贫血工作组统计, 860 例用免疫抑制剂治疗 SAA 随访 1 月至 14 年, 发生 MDS 19 例 (中数 52 个月), 急性白血病 15 例 (中数 47 个月), 非霍奇金淋巴瘤 1 例 (中数 33 个

月),其他实体瘤 7 例(中数 52 个月)。用骨髓移植治疗 SAA 748 例,仅 2 例发生急性白血病,7 例发生实体瘤。Socie 等总结下列 5 种因素明显影响免疫抑制剂治疗后发生造血克隆性病:①ALG+甲泼尼龙+雄激素;②老年患者;③治疗时间长;④脾脏切除;⑤2 个疗程以上免疫抑制剂治疗。按危险性高低依次为:脾脏切除,治疗时间长,2 个疗程以上,加雄激素和老年。单用 CsA 治疗不增加克隆性疾病发生。加造血生长因子,生存>2 年者,14.3% 发生克隆性疾病。

免疫抑制治疗,骨髓造血功能恢复缓慢,3 个月后骨髓恢复者 37.5%~100%,1 年后骨髓增生减低者为 0~45%。为此,SAA 经免疫抑制治疗有所改善者,仍应继续用其他药物治疗。

2. 脾脏切除 脾脏切除可作为免疫抑制剂治疗的辅助,以加快骨髓造血功能的恢复。Speck 等 132 例 SAA 用免疫抑制治疗,切脾者 80 例,无一因脾切除死亡。血象恢复较快,网织红细胞于切脾后 2 周,粒细胞于 24 周,血小板于 30 周恢复正常。由于骨髓无改善全血细胞持续减低在 6 个月内死亡者,切脾组为 19%,未切脾组为 31%。其后发生克隆性病者,切脾组与未切脾组均为 21%。也有紧急切脾治疗 SAA 者。

3. 造血生长因子 AA 患者不缺乏造血因子,血清 GM-CSF、G-CSF、Epo、Tpo 均增加,SCF 减低。将 AA 患者骨髓基质细胞于体外培养产生 IL-6、G-CSF、GM-CSF 增加,而这些因子和 IL-1、SCF 的 mRNA 表达正常或增高。加用细胞因子可增强免疫抑制剂疗效。临床上常用的细胞因子有 Epo、Tpo、GM-CSF、G-CSF。适用于:①促进异基因骨髓移植造血功能的恢复;②缩短 SAA 患者在免疫抑制剂治疗后血细胞减低期的时间,减少危及生命的严重感染或出血;③单用细胞因子可使部分 SAA 血象缓解,出现远期克隆性疾病机会少。细胞因子治疗 SAA 的疗效与剂量和应用时间、治疗后转铁蛋白受体(TfR)上升值、治疗后 CFU-E、

CFU-GM增加呈正相关,与治疗前 Epo 水平呈负相关。治疗时间最少不短于 3 个月。

Hashimoto 等单用 G-CSF $250\mu\text{g}/\text{d}$, 1 周后中性粒细胞上升,停药后又下降,以后用 $125\mu\text{g}/\text{d}$, 不到 2 周三系血细胞均上升,用药 8 周白细胞为 $3.0 \times 10^9/\text{L}$, 改为 $250\mu\text{g}$, 每周 2~3 次,白细胞维持在 $(4 \sim 10) \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白和血小板逐渐恢复正常,骨髓细胞增生及分类正常,骨髓细胞培养 CFU-Mix 轻度增加,CFU-GM、BFU-E、CFU-Meg 仍较低。该例以 G-CSF $100\mu\text{g}$, 一周 3 次维持。

Bassho 等用 G-CSF $400\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$, Epo $200 \sim 400\text{U}/\text{kg} \cdot \text{d}$, 每周 3 次用 12 周治疗 79 例 SAA, 20 例(25%)有红系反应,5 例三系均有反应;单用 G-CSF 者 31 例,4 例(13.9%)有红系反应。

有用 PIXY 321(GM-CSF/IL-3 融合蛋白)皮下注射,剂量自 $250\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$, 渐增至 $750\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$, 一日 2 次,连续 21 天,治疗骨髓衰竭综合征 14 例(3 例 SAA, 无巨核细胞血小板减少症 6 例,纯红 AA 2 例,其他 3 例),均有中性粒细胞增加。治疗前不依赖输血及血小板者有 3 系血细胞反应;不依赖输血者,红细胞压积上升;不依赖输血血小板者血小板增加;而依赖输红细胞和血小板者无改变。

Kaito 等回顾性分析 48 例 SAA 和 24 例慢性 AA 用 G-CSF 和免疫抑制剂治疗 12~20 个月后发现 MDS 者分别为 4 例和 1 例,各 1 例转为急性白血病,转为 PNH 者各 1 例。用 G-CSF 持续时间 17~21 个月。发生 MDS 者均有染色体异常单体性 7(-7), 均无 Ras 基因和 P53 基因突变。发生 MDS 者 G-CSF 平均用量,持续天数明显高于未发生 MDS 者。1~3 年为发生克隆性病的危险时期。认为下列情况易发生克隆性病:①用 G-CSF + CsA;②用 G-CSF > 1 年;③有 -7 者。

4. 雄激素 用雄激素治疗 AA 已有 30 余年,其机制为促进肾脏产生 Epo,并使干细胞自 Go 期转入 Epo 反应期而增殖恢复造血,主要用于治疗慢性 AA。治疗 SAA 应与免疫抑制剂和细胞因

子合用,有效率可达 70% 左右(50%~72.7%)。

参考文献

1. 郑以州,储榆林,邵宗鸿,等. 抗淋巴细胞球蛋白联合环孢霉素 A 治疗重型再生障碍性贫血的临床研究. 中华血液学杂志,1999,20:175
2. 储榆林,张茂宏,吴梓梁,等. 再生障碍性贫血的药物治疗. 中华血液学杂志,1999,20:208
3. 余永卫,方咏红,邵虹,等. 病毒性肝炎与再生障碍性贫血关系的临床分析. 中华血液学杂志,1999,20:213
4. Hattori H, Machii T, Ueda E, et al. Increased frequency of somatic mutations at glycophorin A loci in patients with aplastic anaemia, myelodysplastic syndrome and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol, 1998, 98: 384
5. Tichelli A, Passweg J, Nissen C, et al. Repeat treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. Br J Haematol, 1998, 100:393
6. Dufour C, Maher J, Murray N, et al. An unusual case of familial aplastic anaemia in vitro and in vivo evidence for a multipotent progenitor responsive to G-CSF. Eur J Haematol, 1998, 60:209
7. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Long-term administration of G-CSF for aplastic anaemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults. Br J Haematol, 1998, 103:297
8. Brodsky RA, Sensenbrenner LL, and Jones RJ. Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation. Blood, 1996, 87:491
9. Hashimoto, K, Kanakura Y, Yagura H, et al. Early trilineage recovery by granulocyte colony-stimulating factor in a patient with aplastic anemia. Acta Haematol, 1995, 93:110
10. Raghavachar A, Kolbe K, Hoffken K, et al. Standard immunosuppression is superior to cyclosporin/filgrastem in severe aplastic anaemia. Br J Haematol, 1998, 102:154

11. Dincol G, Nalcaei M, Yavuz As, et al. Intensive immunosuppression with anti-lymphocyte globulin (ALG), cyclosporin A (CyA) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) as treatment for acquired and severe aplastic anaemia (SAA). *Br J Haematol* 1998, 102:305
12. Shao Z, Chu Y, Zhang Y. Treatment of severe aplastic anemia with an immunosuppressive agent plus recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor and erythropoietin. *Am J Hematol*, 1998, 59:185
13. Bassho M, Hirashima K, Asano S, et al. Treatment of the anemia of aplastic anemia patients with recombinant human erythropoietin in combination with granulocyte colony-stimulating factor: a multicenter randomized controlled study. *Eur J Haematol*, 1997, 58:265
14. Schrezenmeier H, Griesshammer M, Hornkohl A, et al. Thrombopoietin serum levels in patients with aplastic anaemia: correlation with platelet count and persistent elevation in remission. *Br J Haematol*, 1998, 100:571
15. Young NS. Immune pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Eur J Haematol*, 1998, 100:571
16. Speck B, Tichelli A, Widmer E, et al. Splenectomy as an adjuvant measure in the treatment of severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*, 1996, 92:818
17. Takani A, Nakao S, Tatsuni Y, et al. High inducibility of heat shock protein 72 (hsp 72) in peripheral blood mononuclear cells of aplastic anaemia patients: a reliable marker of immune-mediated aplastic anaemia responsive to cyclosporin therapy. *Br J Haematol*, 1999, 106:377
18. Maschan A, Bogatcheva N, Kryjanovokii O, et al. Results at a single center of immunosuppression with cyclosporin A in 66 children with aplastic anaemia. *Br J Haematol*, 1999, 106:967

第二章 再生障碍性贫血—阵发性 睡眠性血红蛋白尿综合征

再生障碍性贫血(AA)是造血干细胞病,其特点为骨髓造血功能衰竭、增生减低、外周血全血细胞减少,临床上以贫血、出血和感染为特征。阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)也是造血干细胞病,为获得性、慢性持续性血管内溶血,红细胞对补体溶血敏感,表现为血红蛋白尿、溶血性贫血、可有全血细胞减少,Ham 试验、蛇毒溶血试验、糖水溶血试验、尿含铁血黄素试验等阳性;分子水平检测,位于染色体 Xp22.1 位上的磷脂酰肌醇聚糖 A 基因(phosphatidylinositol glycan class A, PIG-A)突变,导致血细胞糖化磷脂酰肌醇(glycosyl phosphatidylinositol, GPI)锚连蛋白合成障碍而缺失,使 PNH 细胞上缺乏抗补体蛋白如衰变加速因子(decay accelerating factor, DAF, CD₅₅)和反应性溶血膜抑制素(membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL, CD₅₉)以致对补体溶血敏感。临床上见到 AA 患者病程中转为 PNH、PNH 患者病程中转为 AA,也有发病时兼有 AA 和 PNH 特征。众所周知,AA 患者(特别是用免疫抑制治疗)10%~13%可进展为 PNH;25% PNH 可演变为 AA、MDS 或急性白血病。顾名思义,AA-PNH 综合征即在病程中先后出现或同时发现 AA 和 PNH 特征的病征。