

再 生 障 碍 性 貧 血

资 料 汇 编

武汉市科学技术情报研究所
武 汉 市 第 五 医 院

一九七九年五月

前 言

武汉市第五医院再障科研组对《再生障碍性贫血》的研究工作进行了八年，取得了积极效果，受到有关部门的重视。为了推进这项科研成就的深入发展，我们汇编了和它有关的资料。由于我们的水平所限，和时间的仓促，错误很多，希望得到批评指正。

武汉市科学技术情报研究所

武 汉 市 第 五 医 院

一九七九年五月

目 录

(一) 再障的发病因素·····	(1)
(二) 7年来治疗76例慢性再障疗效观察及随访·····	(12)
(三) 再障100例临床分析·····	(24)
(四) 再障抗碱血红蛋白测定·····	(35)
(五) 再障中性粒细胞碱性磷酸酶测定·····	(41)
(六) 再障血浆结合珠蛋白测定·····	(49)
(七) 64例再障增生型骨髓象分析·····	(56)
(八) 接触农药及苯类物质工人淋巴细胞微核观察·····	(65)
(九) 52例再障1054次输血观察及护理·····	(73)
(十) 慢性再障口腔观察及处理——摘要·····	(78)
(十一) 64例再障眼底观察——摘要·····	(80)
(十二) 慢性再障扁桃体切除的探讨——摘要·····	(81)

再生障碍性贫血的发病因素

(101例调查结果)

张锐发、桂兰华、陈泽锦、毛 萍、卞晓薇、任 红

再生障碍性贫血(以下简称再障)可分为先天性再障(如Fanc oni's综合征)及后天获得性再障。但获得性再障的原因有的仍不明,有的是因某一因素所引起,还有的是存在着可能的致病因素,学者们往往将第一种称为原发性再障,而后者称为继发性再障。关于原发性及继发性再障发生的频率各家报道十分悬殊。有的报道原发性者占90%以上,有的报道只占25.8%, Mohler氏综合11家报道共302例中原发性者平均占78.5%。了解再障的发病因素对于再障的防治研究是有重要意义的。为此我组于1977年—1978年对再障的发病因素作了专门调查,现将结果报道如下。

材 料 与 方 法

一、设计专用再障病因登记卡,指定专人按表格内容逐项仔细询问每例病人。

二、调查对象均参考1964年全国血液学学术会议拟定之诊断标准确诊为再障者(包括原发性和继发性者)。(注:以后各篇文章中之诊断标准均按此,不另列出)。101例中大部分为我组住院治疗之患者,少部分为门诊病例及湖北省沔阳县彭场医院经过筛选符合标准之病例。

三、按性别，年龄，职业等选择条件相同之101例其他科（内、外、儿、妇等科）住院之病人，如上述再障表格内容逐项仔细询问，作为对照组，以与再障病例作配对调查。

结 果

一、101例再障患者中，21例在发病之前未能询问出服用任何药物或接触任何毒物，也未能追问出任何可疑发病因素，属于原发性。其余80例中，除一例明确为肝炎后再障外，另79例均曾服用或接触一种以上的药物。接触因素至发病时间，用药剂量及例数见表1。

表1 79例再障接触或服用药物时间及剂量

药 名	末次接触药物至再障发病间隔时间(年)						接触剂量或频度		接 触 或 服用时间	
	半年内	半年—1年	1年—2年	2年—5年	5年以上	共计	最小量(克)	最大量(克)	最短(天)	最长(天)
氯(合)霉素	19例	6例	4例	5例	2例	36例	0.5	24.0	1	30
抗疟药	15例	4例	1例	5例	2例	27例	氯喹 0.5	奎宁18.0 伯喹1.69 氯喹16.0	1	72
农药及杀虫药	4例	6例	2例	3例	2例	17例	一次	7年内经常接触	同前	同前
解热镇痛药	7例	7例	3例	3例	0	20例	0.5	4.5	1	5
土霉素或四环素	5例	5例	1例	2例	0	13例	0.75	16.25	1	21
磺胺类	1例	3例	0	0	1例	5例	1.5	30.0	1	20
驱虫药	5例	1例	0	0	0	6例	驱虫灵 2.0	驱虫灵6.5	1	2
保太松	2例	1例	0	0	0	3例	/	0.6	/	2
苯	0	1例	0	0	0	1例	/	间断	/	5年期间
TNT	1例	0	0	0	0	1例	/	经常接触	/	5月期间

二、79例曾于发病前服用或接触药物的病例中多数曾先后服用或接触一种以上药物，单纯一种者较少。例如单纯用过氯(合)霉

素者13例,其中7例在发病前半年内用药。3例在1年内用药,3例在发病前二年以前用过药。以氯霉素及以氯(合)霉素与其他药联合者占比例最大,79例中有36例(占45.6%),其中又以氯(合)霉素与抗疟药联合者占第一位,39例联合因素中有12例(占30.8%)。其次为抗疟药及抗疟药与其他药联合者。见图I。

三、配对调查结果:

1、再障101例在发病前半年内与对子101例中调查前半年内同时有服用或接触药物者10例,两者皆无接触者44例,单再障有接触者41例,单对子有接触者6例,两者差异非常显著($X^2 = 24.6$, $P < 0.01$),而半年以后有接触者差异均不显著($P > 0.05$),此外可见再障较对子接触药物的相对危险性是随接触间隔时间的缩短而增高。见表2

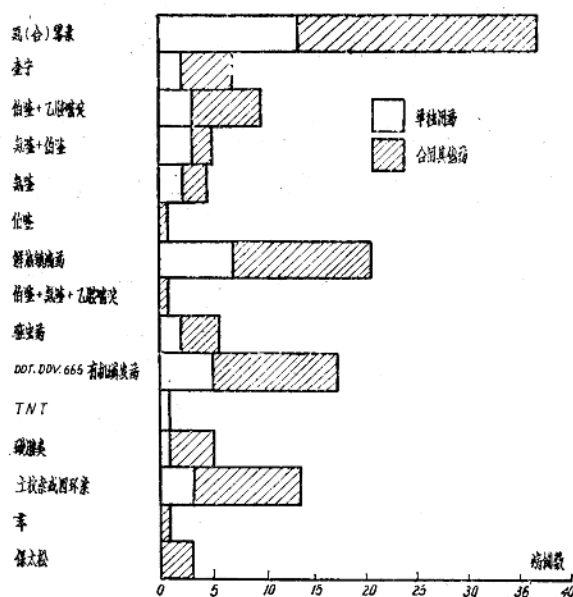


图1. 79例再障药物接触因素分析

2、再障101例中在发病前半年内与对子101例中在半年内同时服用过氯(合)霉素者未见。同时未服者有81例,单再障服用者19例,单对子服用者1例,两者相较差异非常显著($X^2 = 14.45$, $P < 0.01$)。一年内、二年内、五年内曾服用者差异均显著。而五年

表 2

再障发病前及对子调查前接触药物比较

		再 生 障 碍 性 贫 血									
		半 年 内		1 年 内		2 年 内		5 年 内		5 年 以上	
		有 *	无 *	有	无	有	无	有	无	有	无
对 子	有 *	10	6	38	18	49	23	61	17	65	17
	无 *	41	44	23	22	18	11	15	8	14	5
统计学处理		$P < 0.01$		$P > 0.05$		$P > 0.05$		$P > 0.05$		$P > 0.05$	
		RR = 6.83 **		RR = 1.28		RR = 0.78		RR = 0.88		RR = 0.82	

* 有, 无: 指有或无服用或接触药物, 表内数字均为病例数, 以下各表皆同。

** RR指再障较对子接触药物的相对危险性, 即配对中仅再障有接触药物的例数与仅对子有接触药物的例数之比。以下~皆同。

以前曾服用者差异不显著 ($P > 0.05$)。此外可见相对危险性是随接触间隔时间的缩短而增高的。见表 3。

表 3

再障发病前及对子调查前服用氯(合)霉素比较

		再 生 障 碍 性 贫 血									
		半 年 内		一 年 内		二 年 内		五 年 内		五年以上	
		有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
对 子	有	0	1	3	5	3	8	6	11	11	15
	无	19	81	22	71	26	64	28	56	25	49
统计学处理		$P < 0.01$		$P < 0.01$		$P < 0.01$		$P < 0.05$		$P > 0.05$	
		RR = 19		RR = 4.40		RR = 3.25		RR = 2.54		RR = 1.67	

3、再障101例中在发病前半年内与对子101例中在半年内同时服用过抗疟药者未见, 同时未服者有85例, 单再障服用者15例, 单对子服用者1例, 两者相比较差异非常显著 ($X^2 = 9.6$, $P < 0.01$)。而半年以前曾服用者差异皆不显著 ($P > 0.05$)。此外可见相对危险性是随接触间隔时间的缩短而增高的。见表 4。

表 4

再障发病前及对子调查前服用抗疟药比较

		再 生 障 碍 性 贫 血									
		半 年 内		一 年 内		二 年 内		五 年 内		五 年 以 上	
		有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
对 子	有	0	1	1	13	3	14	8	18	11	18
	无	15	85	18	69	17	67	17	58	16	56
统计学处理		RR = 15		RR = 1.38		RR = 1.21		RR = 0.94		RR = 0.89	
		P < 0.01		P > 0.05		P > 0.05		P > 0.05		P > 0.05	

4、再障101例中在发病前半年内与对子101例中在半年内同时服用过土霉素或四环素者1例，同时未服用者94例，单再障服用者4例，单对子服用者2例，两者差异不显著 ($P > 0.05$)。但半年以前曾服用过者对子远较再障为多，差异十分显著 ($P < 0.01$)。此外，可见相对危险性是随接触药物间隔时间的缩短而增高的。见表5。

表 5

再障发病前及对子调查前服用土霉素及四环素比较

		再 生 障 碍 性 贫 血									
		半 年 内		一 年 内		二 年 内		五 年 内		五 年 以 上	
		有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
对 子	有	1	2	3	32	4	38	5	41	5	43
	无	4	94	7	59	8	52	8	47	8	45
统计学处理		P > 0.05		P < 0.01		P < 0.01		P < 0.01		P < 0.01	
		RR = 2.0		RR = 0.22		RR = 0.21		RR = 0.19		RR = 0.18	

5、在服用解热镇痛药或接触农药上，再障与对子之间不论半年内或半年以前均差异不显著 ($P > 0.05$)，但可见相对危险性是随接触药物间隔时间的缩短而增高的。见表6及表7。

表 6

再障发病前及对子调查前服用解热镇痛药比较

		再 生 障 碍 性 贫 血									
		半 年 内		一 年 内		二 年 内		五 年 内		五年以上	
		有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
对 子	有	1	3	3	17	6	19	7	22	7	22
	无	6	91	11	70	11	65	13	59	13	59
统计学处理		$P>0.05$		$P>0.05$		$P>0.05$		$P>0.05$		$P>0.05$	
		RR = 2.0		RR = 0.64		RR = 0.58		RR = 0.59		RR = 0.59	

表 7

再障发病前及对子调查前接触农药比较

		再 生 障 碍 性 贫 血									
		半 年 内		一 年 内		二 年 内		五 年 内		五年以上	
		有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
对 子	有	1	1	3	7	4	8	5	8	6	8
	无	3	96	7	84	8	81	10	78	11	76
统计学处理		$P>0.05$		$P>0.05$		$P>0.05$		$P>0.05$		$P>0.05$	
		RR = 3		RR = 1		RR = 1		RR = 1.25		RR = 1.37	

6、驱虫药，磺胺等服用史由于例数较少，统计学处理差异不显著，但再障发病前半年内服用者较对子调查前半年内服用者为多。例如，再障有服驱虫药史者 6 例，5 例均在发病前二个月内服用，只一例在发病前一年服用。而对子中无一例在调查前半年内服用者。再障有服磺胺类史者 7 例，其中 2 例在发病前半年内服用，对子中无一例在调查前半年内服用者。再障服用保太松者 3 例，2 例均在发病前半年内服用，1 例为一年左右。而对子中无服用保太松史者。再障接触 TNT 及苯者各一例，分别在发病前半年及一年内经常及间断接触，对子中无接触 TNT 者及苯者。

讨 论

后天获得性再障中原发性与继发性所占比例各家报导悬殊(见表8)。这原因可能是多方面的。有些再障病例发病前可发现比较直接的因素,例如服用某些药物后迅速发生全血细胞减少,有些病例则虽也服用了某些药物,但由于服药时间与发病时间间隔较长,既考虑是可能的发病因素,又不能肯定其关系。此外,一般临床询问既往史时不是每个临床工作者都仔细询问了这方面的病史。因此,对于过去服用或接触药物与再障发病的关系如何是值得深入探讨的。

表 8 再 障 病 因 资 料

作 者	年 代	例 数	原发性 (例)	继发性 (例)
Thompson等	1934	13	10	3
January等	1940	19	13	6
Bomford等	1941	66	49	17
Uaughan	1942	34	24	10
Davidson等	1943	16	12	4
Boon等	1951	25	18	7
Spast等	1951	19	15	4
Adams等	1951	27	24	3
Loeb等	1953	7	7	0
Tsai等	1957	26	22	4
Mohler等	1957	50	43	7
Welch等(综合)	1954	607	299	308
张之南	1962	122	117	5
Sanchez—Medel	1963	83	31	52
Lewis	1965	60	32	28
Vincent	1967	43	14	29
Frederick	1972	58	31	27
西苑医院	1975	84	55	29
王立等	1978	100	91	9
平顶山血液病防治研究组	1976	50	26	24

本组101例中，发病前有肯定病因或服用和接触过可能为致病因素者有80例，占79.2%。其中一例肯定为黄疸型肝炎后再障（潜伏期2月），另79例可能因素均为药物。101例在发病前一年内有药物接触史者61例，占60.4%，在发病前二年内有药物接触史者67例，占66.3%，在发病前5年内有药物接触史者76例，占75.2%。

在近代化学治疗药物普遍应用及广泛使用农药的情况下，接触药物的人群是十分广泛的，这自然可能是再障发病的一个潜在因素，但这些药物对绝大多数人并不引起再障，所以再障患者曾有药物接触史就怀疑此药物即为致病因素也似乎过于武断。本组进行配对调查结果为此方面的分析探讨提供了一定的依据。

首先，在发病前接触药物至发病的间隔时间对于考虑该药是否为可疑致病因素是有一定价值的。在配对的调查中发现，再障病人较对子接触药物的相对危险性均随接触药物间隔时间的缩短而增高。又如发病前半年内接触药物的病例较对子显著增多，而半年以上者则差异不显著，说明这些半年内接触的药物是与发病有相当密切关系，不是偶然的事。而半年以上者虽不能否定与发病有关，但其属于偶然的可能性却是较大的。在服用氯（合）霉素及抗疟药的病例中同样存在这个现象。在发病前半年内服用过氯（合）霉素或抗疟药者远较对子为多，差异十分显著。在服用氯（合）霉素者中甚至在发病前二年内服用过者也较对子显著增多，五年内服用过者也较对子增多，而5年以上服用过者与对子差异就不显著了。这既说明了氯（合）霉素与发病的密切关系，也说明了服用时间过长也存在着偶合关系。抗疟药在发病前服药间隔时间超过半年者则与对子差

异不显著了，这也说明在半年内者抗疟药是致病的较可能因素，在半年以上服用者偶合的机会就显著增多了。

其次，某些药物是否与发病关系密切也是值得怀疑的。例如配对调查中发现土霉素或四环素在对子中服用者远较再障为多。从表5可见，在发病前半年内服药者与对子差异不显著，而超过半年以上者都远较对子为少，这说明土霉素或四环素虽然仍然可能是致病因素，但其属于偶合的可能性却要大得多，这与氯（合）霉素形成鲜明的对比，与gussoff等的试验相符。他曾以双盲法给予有慢性肝、肾疾病的病人分别口服氯霉素及四环素各3克/天，共二十一天。其中用氯霉素者10例，有5例发生明显红系统造血障碍，停药后可恢复，而用四环素者无一例出现明显的造血障碍。

第三、有些药物配对调查中两组差异不显著，但在调查中发现该药与再障发病直接有关。例如农药接触史两组差异不显著。但我们遇到发病前仅仅接触过农药的一些病例，也见到接触农药后立即发病的病例。病例中有一女青年在发病前四年内每年要在生产队打有机磷农药四个月，每天工作八小时以上，接触农药非常密切。患者发病前非常健康，几乎未害过病，否认病前服用过任何药物。另一例患者为32岁男性，发病前无不适。发病当天黄昏因薰蚊子（薰烟内含666及1059有机磷农药蒸气）后感觉不适，入晚则咽干喉痛畏寒发烧，在诊所当“感冒”诊治，次日出现头昏，乏力，牙龈出血，皮肤见出血点，病情逐日加重，转至我院，检查发现全血细胞减少，网织红细胞0%骨髓呈增生重度减低，髓象符合“再障”，而酸溶血试验，抗人球蛋白试验及血红旦白电泳等检查均可排除溶血性疾病，住院后虽经多次输血及积极抢救治疗，病情急剧恶化

于起病后第47天死于颅内出血，符合急性再障。

至于驱虫药，磺胺类，保太松，苯，TNT等，调查组服用或接触者显较对照组易见，但因例数太少，不便比较。

此外，解热镇痛药引起粒细胞缺乏症是较常见的，这类药物是肯定可以引起造血系统障碍的。但本组配对调查结果两组差异不显著。这固然是因为药物引起再障与个体敏感性有密切关系，也可能与此类药物在人群中应用较广泛有关，特别是对对照组均为除血液病外之各科病人，服用此类药的机会当然较多。

综上所述，在考虑再障的发病因素时既要注意发病前服用或接触药物至发病的间隔时间，也应当注意药物的种类。例如氯(合)霉素就比土霉素，四环素的可能性大。服用药物至发病的间隔时间愈短可能性也就愈大。

我们试以发病前接触药物至发病的间隔时间长短将本组病例分成关系十分密切(半年内)，关系密切(1年内)，关系比较密切(2—5年内)，关系不密切(5年以上)及无关系(不接触药物)五组，结果101例中关系十分密切者52例(包括黄疸型肝炎后再障)，占51.5%，关系密切者10例，占9.9%，关系较密切者15例，占14.8%，关系不密切者3例，占2.9%，无关系者21例，占20.7%，若以5年内曾服用或接触药物者考虑为继发性再障，则继发性者有77例，占76.2%，因此原发性者仅占23.8%，远较mohler氏综合报道302例中原发者占78.5%为低，也较以往各家报道为低。

国内外学者经过临床及实验室研究证实氯(合)霉素，苯，农药，抗疟药等确实可引起再障，并对药物引起再障的原理作了不少研究。初步认为：一类是由于药物的药理性质所决定，其发病与药物剂量

有关，例如药物可抑制DNA合成，影响有丝分裂，引起染色体畸变等，从而影响干细胞的增殖，分化，成熟。另一类是与个体对药物的敏感性有关，而与药物剂量无关。在人们逐渐认识化学因素等对造血系统的影响后，继发性再障的比例是可能逐渐增高的。Sanchez—Medal等追述说在1955年以前他们未发现杀虫药可引起再障之前，他们的病例中原发性者占78.0%，而当1955年发现杀虫药引起再障后，他们的病例中原发性者就由78.0%降至25.8%了。甚至目前许多我们在发病前完全追问不出有关发病因素的病例有不少也是继发于我们尚未发现的某些因素的。例如，外国某牧场数年来一直用提油后的大豆作为畜牛的蛋白质补充物，结果在部分畜群中暴发了致死性再障，后来研究证明是用来提油的三氯乙烯和大豆的半胱氨酸反应生成了骨髓毒性物质二氯乙烯半胱氨酸所引起的。这就说明在工业生产过程中许多已知或未知的有害物质都可能是再障的发病因素。因此深入研究再障的发病因素及发病原理，对于保障广大工农兵的健康及加速实现“四个现代化”是有其重要而现实的意义。（本文调查设计及统计学蒙延吉市肿瘤防办金元植医师大力协助，特此致谢！）

七年来治疗76例慢性再生障碍性 貧血疗效观察及随访

张锐发 陈泽锦 桂兰华 徐丽萍 任 红

我组自1970年起试用硝酸士的宁治疗慢性再生障碍性贫血（以下简称慢再），至1971年9月共治疗17例，采用间断疗法，有效率为58.8%。1971年9月后我们改用连续疗法，提高了疗效，以后又试用一叶萩硷，转移因子，中西医结合及手术切脾等方法，共治疗76例，现将治疗结果及随访观察情况报道如下。

材 料 与 方 法

一、病例选择：76例均为1971年9月以后至今住院治疗之患者。分型标准参考孔氏及张氏等讨论标准。76例均为入院时无严重加杂症并经住院治疗一月以上者。

76例中男性52例，女性24例，男：女为2.17：1，年龄最小为9岁，最大为57岁，中位数为25.2岁。大多数为青少年。治疗前病程自2个月至204个月，中位数为14.4个月，其中半年内者25例，7个月至1年者18例，1年以上者33例。

二、治疗方法：治疗中有单用一种方法者，也有同时用二种或二种以上方法者，也有用一种方法治疗效果不佳而改用另一种以上方法者。治疗中除应用特异的再障治疗方法外，尚给予必要的辅助治疗，如间断输血，给予利血生，维生素等，部分病例于恢复过程

中加用维生素B₁₂及叶酸等。主要治疗方法有以下数种：

1、士的宁连续疗法：每周肌肉注射硝酸士的宁五天，休息二天，周而复始，直至缓解停药。剂量为第一天1毫克，第二天2毫克，第三及第四天各3毫克，第五天4毫克（小孩剂量略减，第一至第五天分别为1毫克，1毫克，2毫克，2毫克，3毫克）。

2、中医辨证施治：按病情分为肾阳虚，肾阴虚，脾肾阳虚，肝肾阴虚及气血两虚型进行以补为主的辨证施治，个别病例采用活血化淤方法施治。

3、中药制剂一叶萩硷：每天肌注一叶萩硷8毫克或穴位注射（每日一次，每次三穴，交替进行，穴位为肾俞，脾俞，足三里，大椎穴）。

4、转移因子（TF）：开始用扁桃体提出的TF，以后均用再障病人脾脏提出的TF。每毫升约含相当于 10^8 的淋巴细胞的TF。每周注射1—2次，十周为一疗程。

5、丙酸睾丸素：50—100mg肌注每天一次，至少注射三个月以上。个别用甲基睾丸素病例归此丙睾治疗方法统计。

6切脾：切脾前后均用上述至少二种以上的治疗方法进行综合治疗。

三、随访：本省病人出院后每半年至1年约来本院复查，少数不能来者，则就近检查血相进行通讯联系。外省病人多采用通讯联系。

治 疗 结 果

一、近期疗效标准：基本按1964年全国血液学学术会议拟定之标准（以下简称全国标准）。出院时或统计时临床及血象符合基本

治愈及缓解者，均定为完全缓解。明显进步，稳定及无效者均按全国标准。

二、治疗结果：76例中除5例只有贫血症状外，其余病例均有不同程度之皮肤粘膜出血或鼻衄，22例女性中就有16例月经过多，5例有过短暂消化道出血，1例有过较长时间泌尿系出血。住院过程中无明显感染发烧者7例，其余病例均有过感染发烧现象，其中有46例多次发生感染高烧，多为上呼吸道感染。一般病情均较重。血红蛋白1.0—9.8克%，平均4.7克 $\pm$ 2.17克%，白细胞600—4900/立方毫米，平均2835/立方毫米 $\pm$ 991/立方毫米，血小板0.6—10.2万/立方毫米（其中1例10.2万者入院后降至10万以下）中位数为1.17万/立方毫米，网织红细胞0—3.0%，中位数为0.73%。

经1月至5年零2个月（中位数为1年，1月）的治疗，完全缓解30例（占39.3%），明显进步15例（占19.7%），稳定14例（占18.4%），无效14例（占18.4%），死亡3例（占3.9%）。有效者共59例，有效率为77.6%，显效者共45例，显效率为59.1%。见表I

士的宁组有效率及士的宁加中药组有效率均较士的宁加丙睾组高（ $P < 0.05$ ），而士的宁组及士的宁加中药组之间有效率有所差异，但统计学处理差异无显著意义。其他各组病例尚少，有待进一步积累资料。此外，以士的宁与一叶萩硷相较，用过士的宁者共62例，有效者49例，占79%，而用过一叶萩硷者10例，有效者6例，占60%，有效率有所差异，但经统计学处理差异均无显著意义（ $P > 0.05$ ）。

三、治疗前可能影响疗效的因素分析：

1、病因与疗效：疗效与病因无明显关系（ $P > 0.05$ ）见表2

2、疗前病程与疗效：疗前病程低于二年者有效病例较长于2