

论著·临床研究

16例儿童单纯红细胞再生障碍性贫血临床分析

王忠健 邱奕宁 余慧 谈玲芳 瞿萍 金润铭

(华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科, 湖北 武汉 430022)

[摘要] **目的** 探讨儿童单纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)的临床特点、治疗及预后。**方法** 回顾性分析16例PRCA患儿的临床资料,并对比分析泼尼松联合槐杞黄颗粒与单纯泼尼松治疗PRCA的疗效及预后等情况。**结果** 16例患儿均以面色苍白、面色苍黄等贫血症状为主诉。12例进行了病原体检查,7例(58%)存在病原体感染,以人巨细胞病毒最常见。7例行淋巴细胞亚群检查,5例(71%)存在淋巴细胞免疫紊乱。6例患儿行免疫球蛋白及补体检查,均存在异常。泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗组($n=8$)的中位随访时间为21.5个月,基本治愈1例,缓解1例,明显进步6例,中位起效时间1个月,药物减量或停药过程中出现复发2例。单纯泼尼松治疗组($n=8$)的中位随访时间为34个月,基本治愈4例,缓解0例,明显进步4例,中位起效时间为2.5个月,药物减量或停药过程中出现复发4例。**结论** PRCA患儿一般以贫血相关症状为主诉就诊;部分患儿存在病原体感染,多数患儿伴有机体免疫功能紊乱。糖皮质激素治疗效果较好,但部分患儿在药物减量或停药过程中复发,其中泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗起效可能更快、复发可能性更小。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(8): 772-776]

[关键词] 单纯红细胞再生障碍性贫血; 临床特点; 槐杞黄颗粒; 治疗; 预后; 儿童

Pure red cell aplasia in children: a clinical analysis of 16 cases

WANG Zhong-Jian, QIU Yi-Ning, YU Hui, TAN Ling-Fang, QU Ping, JIN Run-Ming. Department of Pediatrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China (Jin R-M, Email: jinrunm@qq.com)

Abstract: Objective To study the clinical features, treatment, and prognosis of pure red cell aplasia (PRCA) in children. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 16 children with PRCA. The outcome and prognosis of patients treated with prednisone combined with Huaiqihuang granules versus prednisone alone were evaluated. **Results** All the 16 children complained of symptoms of anemia including pale or sallow complexion. Of 12 children undergoing pathogen test, 7 (58%) were found to have pathogen infection, among which human cytomegalovirus was the most common. Lymphocyte subsets were measured for 7 children, among whom 5 (71%) had lymphocyte immune disorder. Six children were found to have abnormalities in immunoglobulin and complement. The 8 children treated with prednisone combined with Huaiqihuang granules had a median follow-up time of 21.5 months, among whom 1 was almost cured, 1 was relieved, and 6 were obviously improved; the median onset time of treatment was 1 month, and 2 children had disease recurrence in the course of drug reduction or withdrawal. The 8 children in the prednisone alone treatment group had a median follow-up time of 34 months, among whom 4 were almost cured, and 4 were obviously improved; the median onset time of treatment was 2.5 months, and 4 children had recurrence during drug reduction or withdrawal. **Conclusions** Children with PRCA usually complain of anemia-related symptoms. Laboratory tests show pathogen infection in some children with PRCA, and most of children have immune disorders. Glucocorticoids have a good therapeutic effect, but some children relapse in the course of drug reduction or withdrawal. Combined treatment with prednisone and Huaiqihuang granules may have a faster onset of action and less possibility of recurrence.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(8): 772-776]

Key words: Pure red cell aplasia; Clinical feature; Huaiqihuang granule; Treatment; Prognosis; Child

[收稿日期] 2019-01-16; [接受日期] 2019-05-05

[作者简介] 王忠健, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 金润铭, 男, 主任医师。Email: jinrunm@qq.com。

单纯红细胞再生障碍性贫血 (pure red cell aplasia, PRCA) 是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综合征, 仅有红系的发育障碍。PRCA 可分为先天性 PRCA 和获得性 PRCA 两种。获得性 PRCA 又可分为原发性和继发性两种^[1]。本文回顾性分析了在我院住院部及门诊诊治的 16 例 PRCA 患儿的临床资料, 并对相关文献进行复习, 以加强对儿童 PRCA 临床特点、治疗和预后的认识。另外, 由于槐杞黄颗粒具有独特的免疫调节作用, 且其在难治性免疫性血小板减少症等疾病治疗中有增强皮质激素疗效的作用^[2], 本组 PRCA 病例中部分患者使用了槐杞黄颗粒。本研究旨在探讨儿童 PRCA 的临床特点, 并比较泼尼松联合槐杞黄颗粒与单纯泼尼松治疗 PRCA 的疗效、预后等情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2013 年 11 月至 2017 年 3 月在我院诊治的 16 例 PRCA 患儿的临床资料。16 例患儿均符合《血液病诊断及疗效标准》中 PRCA 的诊断标准^[3], 其中先天性 PRCA 6 例, 获得性 PRCA 10 例。16 例患儿中, 男 12 例 (75%), 女 4 例 (25%), 男女比例为 3:1。发病年龄 2 个月至 6 岁, 中位发病年龄 7.5 个月, 其中 <1 岁者共 10 例 (62%)。

1.2 实验室检查结果的收集

收集初诊时患儿主要实验室检查结果, 包括

血常规 [白细胞 (WBC)、血红蛋白 (Hb)、血小板 (PLT)、中性粒细胞计数 (ANC)、网织红细胞计数 (RET)]、血生化 (肝肾功能、电解质等指标)、病原体检查 [巨细胞病毒 (CMV) 及 EB 病毒抗体或 DNA 检查、支原体及衣原体抗体、细小病毒 B₁₉ 抗体、病毒全套]、甲状腺功能五项 [游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离甲状腺素 (FT4)、促甲状腺激素 (TSH)、抗甲状腺过氧化物酶抗体 (Anti-TPO)、抗甲状腺球蛋白抗体 (Anti-TG)]、自身免疫全套 (ENA 全套、免疫球蛋白及补体)、淋巴细胞亚群 (CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD4⁺CD8⁺、B 淋巴细胞、NK 细胞)、骨髓细胞学、贫血相关检查 (铁蛋白、血清铁、总铁结合力、叶酸、维生素 B₁₂、Coombs 试验、PNH 全套、溶贫全套)、染色体及相关基因检查等。

1.3 治疗

采用泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗和单纯泼尼松治疗的患儿各 8 例, 两组患儿性别、年龄、贫血程度等差异无统计学意义 ($P>0.05$), 其基本情况见表 1。泼尼松口服初始剂量为 1~2 mg/(kg·d), 病情稳定后逐渐减量。槐杞黄颗粒 (商品名还尔金, 启东盖天力药业有限公司生产, 批准文号: 国药准字 B20020074) 用法: 每次 0.5 g/kg, 每天口服两次。根据患儿病情不同, 辅以其他治疗药物如钙剂、骨化三醇胶丸、左甲状腺素钠片 (优甲乐)、赖氨肌醇维 B₁₂ 口服溶液、叶酸片等。酌情予以输注红细胞支持治疗。

表 1 16 例患儿初诊时基本情况

项目	联合治疗组								单纯泼尼松治疗组							
	病例 1*	病例 2	病例 3*	病例 4	病例 5	病例 6	病例 7	病例 8*	病例 9*	病例 10	病例 11*	病例 12*	病例 13	病例 14	病例 15	病例 16
性别	男	男	男	男	男	男	男	男	女	男	男	女	女	女	男	男
年龄 (月)	2	12	60	8	7	12	12	3	3	72	9	3	3	3	36	3
贫血程度	重度	重度	轻度	重度	重度	中度	中度	重度	重度	重度	重度	重度	中度	中度	重度	中度

注: * 示先天性 PRCA 患儿。

1.4 随访

(1) 随访观察点: 用药后 3 个月、6 个月、9 个月、1 年、1.5 年、2 年、2.5 年、3 年、3.5 年、4 年。截止时间为 2018 年 7 月。

(2) 随访内容: 有无相关症状或体征 (如头

晕、心慌、乏力、皮肤黏膜苍白等)、一般情况、血常规、血生化、甲状腺功能五项、自身免疫全套、淋巴细胞亚群、用药情况、不良反应等。

(3) 随访方法: 门诊或住院随访、电话或网络随访。

1.5 疗效判定标准

参照2015年版PRCA诊断及治疗专家共识^[1]。

(1) 基本治愈：贫血症状消失，Hb达同年龄组正常水平。WBC计数及PLT计数正常。骨髓象恢复正常。停药随访1年以上无复发。

(2) 缓解：症状消失。Hb达同年龄组正常水平。WBC计数及PLT计数正常。骨髓象恢复正常。停药随访3个月稳定或继续进步。

(3) 明显进步：症状好转，不输血。Hb较治疗前增加30 g/L以上，维持3个月不下降。

(4) 无效：治疗后Hb不增加，或增加不到30 g/L。

1.6 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。正态分布的计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用配对样本 *t* 检验或独立样本 *t* 检验；计数资料采用例数和百分率 (%) 表示，组间比较采用 Fisher 确切概率检验。等级资料的比较采用秩和检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

16例患儿均以面色苍白、面色苍黄等贫血症状为主诉入院。16例患儿中，6例(38%)有肝脏增大，其中1例同时伴有脾脏增大；6例(38%)合并先天畸形，其中3例为先天性心脏病(房间隔缺损合并二尖瓣关闭不全、房间隔缺损、室间隔膜部瘤合并缺损)，2例伴有拇指畸形，1例伴有先天性斜颈。

2.2 实验室检查

(1) 血常规：16例患儿均间断多次进行血常规检查。初次就诊时血常规中Hb波动范围为31~95 g/L，平均63 g/L，表现为重度贫血10例(62%)，中度贫血5例，轻度贫血1例。RET波

动于 $(2\sim 14) \times 10^9/L$ ，平均 $6 \times 10^9/L$ 。

(2) 血生化：16例患儿均常规进行血生化检查，初诊时伴有肝功能不良6例(38%)。肾功能、电解质均正常。

(3) 病原学检查：16例患儿中，初诊时有12例进行了相关病原学检查，共有7例(58%)存在病原体感染。其中CMV感染5例(CMV-IgM阳性者2例、CMV-DNA阳性者3例)，微小病毒B₁₉-IgM阳性合并EB病毒-IgM阳性1例；衣原体IgM阳性1例。

(4) 淋巴细胞亚群：16例患儿中，初诊时7例行淋巴细胞亚群检查，2例患儿淋巴细胞亚群基本正常，另5例(71%)患儿存在淋巴细胞免疫紊乱，其中CD3⁺轻度降低1例，CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺基本正常，CD4⁺/CD8⁺轻度升高1例，B淋巴细胞升高4例，NK细胞降低2例。

(5) 自身免疫全套：16例患儿中，初诊时6例行自身免疫全套检查，其中2例ENA全套异常，这2例患儿均有抗核抗体弱阳性、抗心磷脂抗体弱阳性，其中1例还同时伴有抗SSA抗体弱阳性、抗Ro-52抗体阳性。免疫球蛋白及补体结果中，6例患儿均存在异常：IgG升高3例，IgG降低1例，IgA升高3例，IgM升高1例，C3降低5例，C4降低3例。

(6) 甲状腺功能：16例患儿中，14例在初诊时或治疗过程中行甲状腺功能检测，Anti-TPO或Anti-TG阳性共4例，发现甲状腺功能减退3例，甲状腺功能减退予以口服优甲乐后逐渐恢复正常。

2.3 随访结果

2.3.1 治疗前后血常规检查结果对比 截至2018年7月，随访时间16~56个月，中位随访时间32.5个月。末次随访时血常规中Hb波动范围为70~131 g/L，平均114 g/L。两个治疗组组内治疗前后血常规部分指标的比较结果如表2所示，两组治疗后Hb均较治疗前明显上升(*P* < 0.05)。

表2 两组治疗前后血常规部分指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	单纯泼尼松治疗组 (n=8)				联合治疗组 (n=8)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
WBC ($\times 10^9/L$)	6 ± 3	8 ± 4	-0.965	0.367	9 ± 5	8 ± 4	0.457	0.661
Hb (g/L)	65 ± 13	114 ± 19	-6.215	<0.001	62 ± 20	114 ± 14	-6.578	<0.001
PLT ($\times 10^9/L$)	369 ± 164	288 ± 93	1.353	0.218	452 ± 209	393 ± 104	0.375	0.718
ANC ($\times 10^9/L$)	2.3 ± 1.9	4.0 ± 2.8	-1.325	0.227	2.0 ± 1.3	4.2 ± 2.8	-1.579	0.158

2.3.2 疗效及预后 16例患儿泼尼松治疗至红细胞压积(HCT)达到35%且稳定后逐渐减量至停用,停药后继续随访。截至2018年7月,16例随访时间为16~56个月,中位随访时间32.5个月,其中基本治愈5例,缓解1例,明显进步10例。在泼尼松减量或停药过程中出现复发6例,其中4例再次激素治疗有效,另2例无效,调整为其他方法治疗。这些患儿起效时间(治疗后达到明显进步所需的时间)不一,最长10个月,最短1个月,有7例(44%)患儿1个月起效。其中泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗组中位随访时间21.5个月,基本治愈1例,缓解1例,明显进步6例,起效时间1~9.5个月,中位起效时间1个月,治疗过程中出现复发2例。单纯泼尼松治疗组中位随访时间34个月,基本治愈4例,缓解0例,明显进步4例,起效时间1~10个月,中位起效时间2.5个月,治疗过程中出现复发4例。

所有患儿随访结束时均存活,其中6例已停药,10例(62%)继续药物维持,无输血维持者。其中泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗组中,2例已停药,5例药物维持治疗,维持治疗时间已达9~39个月;单纯泼尼松治疗组中,4例已停药,3例药物维持治疗,维持治疗时间已达15~44个月。两组各有1例复发后继续激素治疗,仍无效后调整治疗方法。

2.3.3 不良反应 16例患儿在治疗过程中,出现甲状腺功能减退者3例,其中联合治疗组2例,单纯泼尼松治疗组1例;出现肝功能异常者2例,两治疗组各1例;出现库欣综合征者6例,其中联合治疗组5例,单纯泼尼松治疗组1例;出现身材偏矮(身高位于正常同龄儿童的第3~25百分位数)者4例,其中联合治疗组3例,单纯泼尼松治疗组1例,两组均无矮小症患儿出现。随着泼尼松的逐渐减量及对症药物的使用,甲状腺功能减退、肝功能异常均恢复正常,库欣综合征相关症状逐渐消失,身材偏矮者继续随访。

3 讨论

PRCA是以红系发育障碍为主的临床综合征。其中先天性PRCA是一组少见的遗传性疾病,临床表现上除了贫血相关症状或体征外,30%~50%的患者可合并躯体畸形如先天性心脏病、多指畸

形、肾缺如等^[4-5]。而后天性(获得性)PRCA有原发性和继发性之分,原发性PRCA一般认为与自身免疫功能紊乱相关,继发性PRCA常常继发于胸腺瘤、血液系统肿瘤、病毒感染、结缔组织疾病、促红细胞生成素(EPO)等治疗、妊娠、造血干细胞移植等。本研究16例患儿中,先天性PRCA 6例,这6例患儿有5例伴有发育异常,主要表现为先天性心脏病、拇指畸形;后天性PRCA 10例,其中原发性和继发性PRCA各5例,5例继发性PRCA均未见明显免疫缺陷,也未见胸腺瘤、血液系统肿瘤、自身免疫性疾病,未使用EPO或其他特殊药物,未行干细胞移植等,主要考虑为病原体感染引起,其中3例继发于CMV感染,1例继发于衣原体感染,1例继发于微小病毒B₁₉合并EB病毒感染。

PRCA患者主要辅助检查的改变在于血常规,尤其Hb的变化和免疫功能指标的变化。本研究显示,治疗后Hb较治疗前明显上升。原发性PRCA及某些继发性PRCA患者多存在免疫功能紊乱。本研究16例患者中,7例行淋巴细胞亚群检查,5例存在细胞免疫紊乱;6例行免疫球蛋白及补体检查,均存在体液免疫紊乱。另外,本研究中6例患儿行ENA全套检查,2例异常,这2例患儿均有多种自身免疫相关抗体阳性。15例在初诊或治疗过程中行甲状腺功能检测,发现Anti-TPO或Anti-TG阳性4例。多种组织器官抗体的出现可能与PRCA患者体液免疫紊乱有关。

糖皮质激素是先天性PRCA的首选治疗药物,反应率可达80%^[4];输注红细胞主要是支持治疗,多用于1岁以内严重贫血者;造血干细胞移植是唯一可治愈先天性PRCA的方法,通常用于激素等治疗无效及输血依赖者^[6]。获得性PRCA的首选治疗药物也是糖皮质激素,有效率30%~62%,或者糖皮质激素联合环孢素,有效率65%~87%^[11];对于肾衰竭患者可选择他克莫司作替代药物,其他治疗药物包括环磷酰胺、丙种球蛋白、单克隆抗体、硼替佐米等^[7]。对于多种治疗方法无效的患者,可考虑骨髓移植。本病复发率高,国内有报道,24例接受免疫抑制治疗患者中9例(38%)复发^[8];中途停药复发率更高,一般需要维持治疗,维持治疗时间通常至少持续1~2年,病情稳定后再逐渐减量^[6]。糖皮质激素可作用于免疫反应的各

期,抑制免疫反应的多个环节,也可提高异常红系祖细胞对EPO的敏感性,刺激骨髓造血。本研究中16例患儿主要予以糖皮质激素或糖皮质激素联合槐杞黄颗粒治疗,基本治愈5例,缓解1例,明显进步10例;在糖皮质激素减量或停药过程中出现复发6例(38%),其中4例再次激素治疗有效,2例无效。本研究中治疗有效率较高,提示糖皮质激素治疗儿童PRCA疗效较好;而复发率与国内相关报道^[8]结果一致,达38%,因此治疗过程中药物减量需谨慎,防止复发,若复发,可尝试再次激素治疗。本研究中所有随访患儿均存活,其中6例达缓解或基本治愈的停药患儿其药物维持治疗时间为5~36个月,其中4例患儿维持时间>1年,故建议药物维持治疗1年以上。

另外,本研究显示,泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗组中位起效时间为1个月,单用泼尼松治疗组中位起效时间为2.5个月,且联合用药组中途复发仅2例,而单独用药组中途复发4例,初步比较发现泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗PRCA起效更快,复发可能性更小,但因病例数较少,无法行统计学分析。泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗PRCA的优势现象可能与槐杞黄颗粒能增强糖皮质激素的疗效或免疫调节作用有关。槐杞黄颗粒是一种由槐耳、枸杞子、黄精组成的真菌类药物。已有研究显示槐耳具有调节多种免疫细胞平衡的作用;枸杞子能促进免疫细胞活性,改善机体的免疫功能;而黄精具有一定的抗感染和抗病毒作用^[9-11]。槐杞黄颗粒对细胞免疫和体液免疫均具有调节作用。既往也有研究报道槐杞黄颗粒联合经典方案治疗儿童免疫性血小板减少症,起效更快,且可缩短疗程^[2]。

PRCA患者由于长期口服激素类药物,需严密监测有无不良反应的发生。本组病例随访中定期复查肝肾功能、电解质、血糖等,并监测血压、身高、体重,同时予以钙剂、赖氨肌醇维B₁₂口服溶液等辅助治疗。16例随访患者中共有11例(69%)出现甲状腺功能减退、肝功能异常、库欣综合征、身材偏矮等不良发应,多数患者予以相关处理后逐渐好转,仅身材偏矮者需继续干预并监测身高。国内外学者普遍认为,1岁内患者使用激素可能影响生长发育。本组病例激素开始使用时间与患儿发病年龄基本一致,小于1岁患者共

10例,使用前均无身材矮小,使用后才2例出现身材偏矮,其可能与使用激素有关,但也可能与贫血影响生长发育有关。

总之,PRCA临床表现主要是贫血相关症状或体征,先天性PRCA可伴有先天性发育异常。实验室指标中血常规检查均提示Hb减少,粒系及巨核系正常,淋巴细胞亚群、自身免疫全套、甲状腺功能检查多提示免疫功能紊乱。糖皮质激素仍然是PRCA最经典、性价比最高的治疗药物,治疗效果良好,但大部分仅为明显进步,部分患儿在药物减量或停药过程中复发,且多数患儿需要药物小剂量维持。泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗PRCA,可能起效更快,复发可能性更小,但还需要更多的临床研究加以证实。另外,由于PRCA患儿药物维持治疗时间通常较长,必须密切监测可疑不良反应,并及时预防和处理。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] 杨玉瑶, 韩娟, 林鸣, 等. 槐杞黄颗粒联合经典方案治疗儿童免疫性血小板减少症的疗效观察[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2016, 21(3): 122-126.
- [3] 沈梯, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第4版. 北京: 科学出版社, 2018: 25-29.
- [4] Vlachos A, Blanc L, Lipton JM. Diamond Blackfan anemia: a model for the translational approach to understanding human disease [J]. Expert Rev Hematol, 2014, 7(3): 359-372.
- [5] 竺晓凡. 先天性纯红细胞再生障碍性贫血的诊断与治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(3): 170-172.
- [6] Fagioli F, Quarello P, Zecca M, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: a report from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology Registry[J]. Br J Haematol, 2014, 165(5): 673-681.
- [7] Balasubramanian SK, Sadaps M, Thota S, et al. Rational management approach to pure red cell aplasia[J]. Haematologica, 2018, 103(2): 221-230.
- [8] 陈剑芳, 康建民, 张耀方, 等. 获得性纯红细胞再生障碍32例临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(11): 981-983.
- [9] 李红梅, 何庆南, 李晓燕, 等. 槐杞黄对哮喘大鼠Th1/Th2/Th17细胞因子及肺泡巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(9): 747-750.
- [10] 金世杰, 饶花平, 丁姐, 等. 槐杞黄颗粒辅助GINA方案治疗支气管哮喘患儿疗效观察[J]. 中医儿科杂志, 2012, 8(3): 20-22.
- [11] 戴路露, 吴玉斌, 吴惠颖. 槐杞黄颗粒对原发性肾病综合征患儿免疫状态调节作用研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(6): 446-448.

(本文编辑: 邓芳明)