DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.04.027

3 讨论

原发性血小板减少性紫癜发病过程中,由于致病因子或自身血小板抗原作用于脾脏,致脾脏功能紊乱、亢进,其结构成分发生相应改变。多数认为本病脾脏特征性改变在白髓[1],而红髓改变缺乏特异性;表现为白髓淋巴小结数量增加,面积扩大,且出现高度反应性生发中心,边缘带面积扩大[2]。但对脾脏病理形态的定性描述,不能确切反应脾脏功能改变的形态学基础。本文应用形态计量方法测得,ITP 脾脏白髓面积扩大,其中淋巴小结面积扩大,生发中心数目及面积增加,而 PALS 面积缩小。表明 ITP 脾脏白髓免疫功能紊乱、亢进的结构基础改变,是由于自身血小板抗原刺激,使脾脏白髓 T、B 淋巴细胞大量激活、增殖。结果 B 细胞大量转化为浆细胞合成自身血小板抗体,同时 T 淋巴细胞亚群数量比例失调,功能紊乱。

近年来随着类固醇激素的广泛应用,有报道 ITP 脾脏白髓生发中心不明显或缺乏[3],可能是由于类固醇激素抑制了淋巴细胞的增殖,使其活性低下,细胞变性破坏而造成。对已形成明显生发中心者,也有人认为类固醇激素不影响其大小[4]。本组病例术前虽大都应用了类固醇激素,但手术前均已停用3月以上,故可见较明显生发中心。

ITP 脾脏单个淋巴细胞的特征及其分布,已有免疫组化研究报道,多数患者 T、B 淋巴细胞增生,T 淋巴细胞以 T_H 增生为主[5]。本组应用图象分析技术发现脾脏各区域淋巴细胞数密度无明显改变,但淋巴细胞平均面积扩大。表明 ITP 脾脏淋巴细胞以成熟及大中型淋巴细胞和淋母巴细胞为主,提示淋巴细胞功能活跃,合成分泌抗体功能增强。而淋巴细胞数密度无改变,提示脾脏内激活增生的淋巴细胞不仅在脾内堆积导致白髓面积扩大,同时又通过再循环进入循环池和边缘池内充分与血小板接触,加重血小板破坏。因而 ITP 病变时不仅脾脏本身免疫功能紊乱,还涉及全身免疫系统功能紊乱,而脾脏在整个过程中又起极为重要的作用。因此我们认为当机体某方面功能增加时,与此相应的结构成分就增加。反之亦然,所以构成某成分增加的始动因素是机体的功能需要。测定 ITP 脾脏白髓的定量特征能揭示脾脏的功能状态,以阐明脾脏在 ITP 的发病和病程中的作用,为采用脾切除治疗 ITP 提供更合理的理论依据。

关键词 紫癜,血小板减少性;脾/病理学

中图法分类号 R511.1

参考文献

1 神山隆一,石川雄一,北川昌伸.血液疾患と脾臓.病理と臨床,1988,6:1423

2 Kristensen J, Jensen DM. Spleen pulp, plasma cell and foamy histiocytes in immune thrombocytopenia: Combined morphometric immunohistochemical and ultrastructural studies. Scand J Hemat,1985,34:340

3 Hassan NM, Neiman RS. The pathology of the spleen in steroid immune thrombocytopenic purpura. Am J Clin Pathol,1985,84:433

4 Hasyes MM, Jacobs P, Woad L, et al. Splenic pathology in immune thrombocytopenia. J Clin Pathol,1985,38:985

5 Van Krieken JHJM, Tevelde J. Immunohistology of the human spleen: an inventory of the localization of lymphocyte subpopulations. Histopathol,1986,10:285

(收稿:1993-07-28;修回:1994-06-07)

米托蒽醌联合阿糖胞苷治疗急性白血病的临床观察

Clinical observation of combined treatment with mitoxantrone and cytarabine in acute leukemia

夏顺中 张一军 张 勇 阎书印 谢锦西 (第三军医大学西南医院血液科) 630038

自1990年3月至1992年11月,我们用浙南制药厂产的米托蒽醌联合阿糖胞苷治疗13例急性白血病,获得了一定疗效。现将我们观察的结果报告如下:

1 病例与方法

1.1 一般资料

1.1.1 白血病类型:13例急性白血病均经血象、骨髓细胞形

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

态、细胞化学染色及骨髓活检证实。按FAB分型，急性淋巴细胞白血病(ALL－L_1)1例，急性非淋巴细胞白血病(ANLL)12例，其中包括急性粒细胞白血病(M_2a)7例，急性早幼粒细胞白血病(M_3)2例，急性粒、单核细胞白血病(M_4)1例，急性单核细胞白血病(M_5a)2例。13例急性白血病中，11例为初治，2例为复治。

1.1.2　性别、年龄：男性6例，女性7例，年龄18～47岁，平均年龄26.3岁。

1.1.3　治疗前外周血象，见表1。

表1　米托蒽醌联合阿糖胞苷治疗前、后各病例血象变化

例序	性别	白血病类型	白细胞(×10^9/L)		血红蛋白(g/L)		血小板(×10^9/L)	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
1	男	M_{5a}	3.4	1.3	98	65	≤10	18
2	男	M_{2a}	9.8	1.4	59	59	42	70
3	女	M_4	8.4	1.9	85	63	124	68
4	女	ALL	12.4	1.7	73	57	22	10
5	女	M_3	3.0	0.5	80	60	20	14
6	女	M_{2a}	18.7	2.2	49	49	50	12
7	男	M_{2a}	230.0	2.7	82	51	90	224
8	女	M_{2a}	24.0	1.8	78	49	24	14
9	女	M_{2a}	4.8	0.6	63	46	60	24
10	男	M_{2a}	227.2	2.4	62	61	52	4
11	男	M_3	18.2	0.8	133	78	56	30
12	女	M_{2a}	14.1	1.5	54	70	10	20
13	男	M_{5a}	118.0	0.8	80	64	40	14

1.1.4　治疗前骨髓象：本组骨髓中有核细胞均为增生明显活跃或极度活跃。骨髓中原始十早/幼稚细胞占35.5%～95.5%。

1.2　方法

采用MxA方案：米托蒽醌(Mitoxantrone，Mx)5 mg加入生理盐水或等渗糖盐水250 ml中，持续静脉点滴1～4 h，每日一次，第1～3天(有2例分别为5 d和7 d)，阿糖胞苷(Ara-c)100 mg加入生理盐水或等渗糖盐水250 ml中，持续静脉点滴3～6 h，每日一次，连续用药5～7 d为一疗程，间歇2～3周。如治疗两疗程无效或疗效不显者，改用HOA或HOAmP方案继续治疗。化疗中每天/隔日查血象一次，化疗第4天及/或结束时作骨髓穿刺检查，以后每周作骨穿1次，查血象2～3次。

1.3　疗效标准

采用1987年全国血液病化学治疗讨论会所提出的急性白血病疗效标准。

2　结果

2.1　疗效

13例急性白血病患者中，完全缓解(CR)6例(46.1%)，部分缓解(PR)3例(23.1%)，无效(NR)4例(30.8%)，见表2。

表2　MxA对各型急性白血病的疗效

型别	病例数	有效例数	CR	PR
M_{2a}	7	5	3	2
M_3	2	2	2	
M_4	1			
M_{5a}	2	1	1	
ALL	1	1		1
合计	13	9	6	3

在4例NR的病例中，2例M_2改用HOA或者HOAmP方案治疗后CR，2例死亡。死亡病例中，1例M_5用Mx 10 mg/d，Ara－c 200 mg/d，静滴，连用5 d停药，化疗结束时骨髓处于重度抑制，停药7 d即第11天死亡时骨髓均呈急性再障表现。另1例M_4为复治病例，先用COHP方案治疗二疗程无效，再换用本方案化疗，停药时骨髓中原、幼细胞均较化疗前有明显下降，白细胞降至1.9×10^9/L，但很快又上升，第二疗程结束时原、幼细胞均较化疗前明显增高，最后死于继发感染、脑出血。

2.2　副作用

骨髓受抑制最常见，本组除1例复治病例外，其他病例骨髓

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

均在不同时间受到抑制，从化疗前的增生明显活跃或极度活跃到化疗后后增生低下至重度低下。血象改变见表1。其他副作用：恶心、呕吐、食欲减退10例，腹胀4例，粘膜炎3例，巨幼样变3例，心电图T波低平2例，心肌酶谱异常2例，肝功能损害1例。

3 讨论

米托蒽醌是一种合成氨基蒽醌，它是一种广谱的抗肿瘤新药，通过嵌入到DNA分子中发挥抗白血病作用，在动物实验中Mx抗白血病活性比阿霉素、柔红霉素、氨甲喋呤等药物强。单用Mx的疗效，徐氏等报告19例ANLL病例，CR 31.6%，PR 15.8%，总有效率47.4%[1]，Bezwoda等报告80例难治性和复发性急性白血病CR率达40%[2]。Mx和常用抗癌药都有一定的协同作用，我们用MxA方案，因为在体外试验中看到，当有阿糖胞苷存在下Mx杀灭肿瘤细胞的作用增强了100倍，我们经临床用药证实，MxA方案治疗急性白血病，CR 46.1%，PR 23.1%，总有效率69.2%，明显高于单用Mx的疗效，也高于国外Shenkenberg等报告有效率38%～53%，而低于Arlin等CR率63%[3]，可能与我们所用Mx剂量较小有关。国内外临床研究证实以Mx为主的联合治疗方案，不仅对初治及复治的急淋、急非淋，慢粒急变有效[4,5]，而且对恶性淋巴瘤，多发性骨髓瘤亦有较好的疗效[6,7]。在用药中我们观察到不但可使初治成人急性白血病完全缓解，还可使部分难治性，复发性白血病获得第二次缓解，因此，我们认为Mx和Ara－c联合应用，可作为急性白血病患者的第一线化疗药物。用Mx持续静滴抗白血病效果较相同剂量分次给药好，在Mx持续输注期间血浆药物浓度较稳定，停止输注后24 h即不能在血浆中测到该药[8]。我们亦体会到延长Mx静脉输注时间，持续4 h较1 h在相同天数内白细胞、骨髓中原、幼细胞下降速度稍快一些，如持续静滴达12～24 h，其疗效可能会更好。本组2例复治病例，ALL用Mx 5 mg/d×7 d，M_4用Mx 5 mg/日×3 d，均化疗二疗程，前者PR，后者NR，疗效欠佳。因此，复治的病例Mx用量应适当加大，而每疗程延长到5～7 d为宜，对初治的病例第1疗程剂量不宜太大，在化疗第3或第4天作骨髓检查，如骨髓中有核细胞增生活跃，原＋幼细胞比例仍较高，可延长Mx的用药天数。

我们观察到血中原、幼细胞比例高，用药后白细胞数下降速度就快，最快于化疗第2天开始下降，多数在一周内下降；血小板有7例降至20×10^9/L以下；一般停药后14 d左右血象回升，最快的第3天开始上升，最晚达4周。本组绝大多数病例均有较重骨髓抑制及血象降低，因而均有不同程度的继发细菌及/或霉菌感染，消化道出血。

我们认为在Mx用量较大时，应注意防治感染及消化道出血，及时予以支持治疗。另外，据文献报道[3]Mx主要在肝脏代谢，分解产物为一羧基酸和二羧基酸，经胆道和肾脏排泄，肝功能异常发生率约为20%。本组个别病例有肝功能损害，未发现有肾功损害，在用MxA方案时应注意防治。

综上所述，国产米托蒽醌有较好的抗肿瘤作用，单用或与Ara－c联合用都有疗效，后者高于前者，可作为急性白血病初治、复发及难治性病例的一线化疗药物。静脉持续输注可使体内维持稳定的药物浓度，时间应＞4 h。用药期间应密切观察血象，注意药物对骨髓抑制及对心、肝功能等损害。

关键词 米托蒽醌；阿糖胞苷；白血病/药物疗法

中图法分类号 R733.71

参考文献

1 徐功敕，吴谨绪，羊裔明，等。米托蒽锟治疗急性非淋巴细胞白血病。临床血液学杂志，1990，3(4)：174～175

2 Bezwoda WR, Bernasconi C, Hutchinson RM, et al. Mitoxantrne for refractory and relapsed acute leukemia. Cancer, 1990, 66(3): 418～422

3 Berman E. New drugs in acute myelogenous leukemia: A review. J Clin Pharmacol, 1992, 32(4): 296～309

4 Lejeune C, Tubiana N, Gastaut JA, et al. High－dose cytosine arabinoside and mitoxantrone in previously－treated acute leukemia patients. Eur J Haematol, 1990, 44(4): 240～243

5 卢家祥，张一骏，邵 力。米托蒽醌治疗白血病的初步临床疗效。中华血液学杂志，1990，11(3)：124～126

6 张应潮，王桃仙，蔡晓虹，等。国产米托蒽醌治疗21例恶性淋巴瘤Ⅱ期临床报告。中华血液学杂志，1992，13(7)：367～368

7 Wisloff F, Gimsing P, Hedenus M, et al. Bolus therapy with mitoxantrone and vincristine in combination with high－dose prednisone (NOP－bolus) in resistant multiple myeloma. Eur J Haematol, 1992, 48(2): 70～74

8 Kaminer LS, Choi KE, Daley KM, et al. Continuous infusion mitoxantrone in relapsed acute nonlymphocytic leukemia. Cancer, 1990, 65(12): 2619～2623

(收稿：1993-11-05；修回：1994-05-20)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net