DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.04.006

胎肝细胞悬液输注治疗某些血液病前后血象及临床观察

汪坤镕 滕本秀 王庆余 彭贤贵 高全杰 刘 林 武大林（第二附属医院 血液科）

提 要 用自身对比法分析观察血液病46例，FLI 30例次治疗前后血象及临床疗效。化疗组FLI后两周WBC及BPC上升20%以上者分别为75%及70.3%；与自身单纯化疗相比相差非常显著（$P<0.001$），但Ret改变不明显。升血药组中急性粒缺疗效显著迅速；纯红再障一例经自身FLI后缓解两年未复发。AMF一例FLI17次仅有短暂血象改善，后加用维生 D_3 治疗后缓解15个月。慢性再障，难治性贫血及ITP疗效不显著不持久。FLI的细胞数量与疗效无明显相关、供受者ABO血型不同的FLI无不良反应。FLI疗效机制中体液因素比细胞因素似更重要。

关键词 血液病一药物疗法；肝，胎儿；粒细胞缺乏症一治疗；贫血，再生障碍性一治疗

骨髓造血功能障碍性疾病目前治疗尚有一定困难，用胎肝细胞液输注（FLI）或移植（FLT）治疗虽有30余年历史，但临床实际意义如何，意见不一，近几年国内外又取得一些新的认识并正向深度及广度探讨[1][2][12]。我院1985～1986两年中以FLI辅助治疗血液病46例，共130例次，各病种有不同疗效，初步小结如下：

材料与方法

住院血液病病人46例（男30例，女16例，年龄为17～64岁，平均42.4岁）。凡血象有白细胞、红细胞或血小板减少，和/或骨髓增生低下，和/或病态造血，经常规方法治疗疗效不显者均选为FLI对象。用自身对比方法，对比常规治疗后及其加FLI后对近期血象的改变。病例分两大组，一组为血液系统恶性病，其中急性白血病（AL）17例（ALL 4例，ANLL13例），恶性淋巴瘤（ML）及多发性骨髓瘤（MM）各3例；均先用化疗1～4疗程，大多在血象明显减低和/或骨髓抑制时，化疗方案及剂量不改变的条件下加FLI，此统称为化疗组。另一组为造血障碍性或原发性血液病，其中再生障碍性贫血（AA）8例（CAA 5例，PRCA 3例），骨髓异常增生的难治性贫血（RA）5例（其中含铁粒幼细胞贫血2例），急性骨髓纤维化（AMF）1例，原发性血小板减少性紫癜（ITP）5例及急性药物性粒细胞缺乏症（AG）4例。除AG入院一周后即加FLI外，均先用常规治疗2～8周后不显效时再加FLI，此统称升血药组。入院即查骨髓，每周查全血象两次，必要时由专人复查。因红细胞数及Hb量受出血及输血因素影响未列入近期分析。自身对比常规治疗后及其加FLI后两周内，与治疗前比较时超过20%者属“上升”或“下降”；未超过20%者属“无改变”。

胎肝细胞悬液的制备及静脉输注方法与文献[1-11]介绍基本相似，105例次未用任何药物预防仅见三次低热、一次高热反应，大部分在FLI后2～3天精神好转。99例次悬液细胞计数为$0.63\sim12\times10^9$/200ml（$1.26\times10^7\sim2.4\times10^8$/kg）平均为$4.38\pm2.7\times10^9$/200ml（$8.76\times10^7$/kg），活细胞率为62～100%，平均为88.7%。曾加肝素抗凝的悬液29份，细胞数减少（$0.18\sim6.3\times10^9$/200ml），且有时可见絮块状物但活细胞率不少（78～96%）。

结 果

化疗组化疗后与加FLI后比较，WBC（白细胞）及BPC（血小板）的改变均相差非常显著（$P<0.001$），而Ret（网织红细胞）的改变相差不显著（$P>0.05$）见（表1）。结果表明化疗后如加FLI在近期有提升WBC及BPC的作用，但对Ret不明显。

升血药组在常规治疗无效时加FLI后WBC，BPC及Ret上升率见（表2），提升幅度为40～280%。其中AG的疗效最好，WBC回升快，回升幅度最大，除一例因脑出血死亡外，3例均在三周内痊愈出院，比过去无FLI者恢复快。AA 8例中7例FLI

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

表1　化疗组化疗加FLI与否三个血象指标改变的比较

诊断	例数	次数	治疗情况	WBC 上升	WBC 无改变	WBC 下降	BPC 上升	BPC 无改变	BPC 下降	Ret 上升	Ret 无改变	Ret 下降	Ret 未查
AL	17	56	化疗后	2 (3.6)	4 (7.1)	50 (89.3)	1 (1.8)	13 (23.2)	42 (75.0)	3 (8.3)	13 (36.1)	20 (55.6)	20
			加FLI后	41 (73.2)	5 (8.9)	10 (17.9)	38 (67.8)	3 (3.4)	15 (26.8)	12 (33.3)	8 (22.2)	16 (44.4)	20
ML	3	5	化疗后	0	1 (20.0)	4 (80.0)	0	3 (60.0)	2 (40.0)	0	2 (66.6)	1 (33.3)	2
			加FLI后	4 (80.0)	1 (20.0)	0	4 (80.0)	0	1 (20.0)	2 (66.7)		1 (33.3)	2
MM	3	3	化疗后	0	1 (33.3)	2 (66.7)	0	0	3 (100.0)		1 (100.0)		2
			加FLI后	3 (100.0)	0	0	3 (100.0)	0	0	1 (100.0)			2
合计	23	64	化疗后	2 (3.1)	6 (9.4)	56 (87.5)	1 (1.6)	16 (25.0)	47 (73.4)	3 (7.5)	16 (40.0)	21 (52.5)	24
			加FLI后	48 (75.0)	6 (9.4)	10 (15.6)	45 (70.3)	3 (4.7)	16 (25.0)	15 (37.5)	8 (20.0)	17 (42.5)	24

表2　升血药组加FLI后三个血象指标的改变

诊断	例数	次数	WBC 上升	WBC 无改变	WBC 下降	BPC 上升	BPC 无改变	BPC 下降	Ret 上升	Ret 无改变	Ret 下降	Ret 未查
AA	8	24	16 (66.7)	1 (4.2)	7 (29.1)	11 (45.8)	1 (4.2)	12 (50.0)	8 (66.7)	0	4 (33.3)	12
RA	5	9	4 (44.4)	0	5 (55.6)	3 (33.3)	0	6 (66.7)	2 (28.6)	0	5 (71.4)	2
AMF	1	17	11 (64.7)	2 (11.8)	4 (23.5)	10 (58.8)	3 (17.7)	4 (23.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	9
ITP	5	11	6 (54.5)	1 (9.1)	4 (36.4)	6 (54.5)		5 (45.5)	4 (66.7)		2 (33.3)	5
AG	4	5	5 (100.0)	0	0	3 (60.0)	0	2 (40.0)	2 (66.7)		1 (33.3)	2
合计	23	66	42 (63.6)	4 (6.1)	20 (30.0)	33 (50.0)	4 (6.1)	29 (43.9)	19 (52.8)	2 (5.5)	15 (41.7)	30

* 括号内为百分率

后血象短暂回升，但1～2月后又复原状；仅一例22岁孕妇，妊娠5月，重度贫血4月，骨髓呈单纯红细胞性再生障碍性贫血，常规治疗输血无效。经自身FLI后一周即见血象回升，三月内Hb达正常，骨髓红系回升至11～20%随访25个月已参加劳动。AMF，RA及ITP经FLI后仅部份血象短暂轻度上升，15～40天后又复原状。

讨　论

FLI或FLT目前为国内外实验及临床研究的重要课题，临床应用广[1-12]。本组临床研究体会如下：

一、FLI的疗效

本组化疗后血象下降和骨髓抑制经FLI后有明显加速恢复的效果与文献报道一致[3][4]。但多数病人继续化疗血象又复下降，FLI对化疗过多的晚期患者疗效较差。但对两例难治性急淋患者给大剂量甲氨喋呤冲击性治疗，配合用四氢叶酸钙解毒及FLI

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

获得缓解，FLI对恢复骨髓造血起了辅助作用。药物性AG加FLI后血象及髓象恢复比过去无FLI者更快可能起了特异性治疗效果。本组再障疗效差，可能与未加强免疫抑制剂的使用有关[5]，病例少，未严格分型也影响疗效判断。但一例纯红再障亦未加大免疫抑制药而经自身FLI获得较长期缓解，与文献[6]报道结果很吻合，说明自身FLI刺激造血功能恢复更为有效，但不能排除妊娠本身对骨髓造血的影响。AMF经FLI17次仅有短暂升血效果，加用维生素D_3治疗后很快缓解达15个月[7]，证明FLI配合其它有关治疗疗效可能更好更稳定。RA及ITP经FLI的疗效差可能与RA及ITP本身特殊发病机理有关。

二、胎肝细胞数及ABO血型与疗效的关系

FLI的疗效机理目前认为除胎肝造血细胞植入外，还可能有刺激造血的因子及非特异性免疫机制[1][2]。就FLT来说大多认为输入细胞越多，植入的机率就越大。Storb等要求在3×10^8/kg以上，而严文伟等认为5×10^7/kg以上即有移植成功的机会[5]。而对FLI尚无统一要求。本组输入细胞数虽基本达到要求，但观察分析细胞数多少与疗效并非直接相关。我们观察悬液涂片中细胞几乎一半是破碎退化细胞。雷伦等报道无细胞全胎注射液治疗再生障碍性贫血的基本治愈率为41.7%，总有效率为91.7%[8]。楼方定等也认为输入细胞数与疗效之间似无明显相关[9]。我们同意FLI疗效的主要机制中，体液因素比细胞因素似更重要。文献多强调FLT或FLI要求ABO血型相同[9][10]。本组FLI供受者血型相同24例次（27.3%），不相同者64例次（72.7%）临床无不良反应，升血效果也无明显差别与文献报道相似[4][11]。胎肝悬液中红细胞很少，胎肝细胞的A、B凝集原也很弱，虽血型不同，但临床应用还是安全的。我们体会FLI对许多血液系统疾病有强力辅助治疗作用，有的还起主要治疗作用。胎肝来源、悬液制备、输注方法均较方便，副反应很少，值得临床推广应用并进一步研究提高疗效。

参考文献

1. 楼方定，等。胎肝造血细胞临床应用近况。中华内科杂志 1986；25(7)：433
2. 吴祖泽，等。胎肝细胞移植研究的进展。中华血液学杂志 1987；8(2)：120
3. 纪树荃，等。胎肝细胞髓内输注对再障及化疗后血细胞抑制的疗效观察。北京医学 1984；6(1)：6
4. 薛来凤，等。胎肝细胞输注在恶性肿瘤化疗及部分血液病治疗中的应用。中华肿瘤杂志 1986；8(5)：367
5. 严文伟，等。胎儿造血细胞移植治疗再生障碍性贫血的初步报告。中华血液学杂志 1981；2(5)：279
6. 张桂如，等。自身胎儿造血组织治疗再生障碍性贫血二例报告。中华内科杂志 1984；23(2)：111
7. 汪坤镕，等。维生素D_3治疗急性骨髓纤维化获得缓解。第三军大学学报 1987；9(1)：40
8. 雷伦，等。全胎注射液治疗24例再生障碍性贫血疗效观察。中华内科杂志 1984；23(9)：564
9. 楼方定，等。胎肝细胞悬液短期内多次输注治疗再生障碍性贫血15例报告。中华内科杂志 1985；24(2)：65
10. 吴祖泽。胎肝细胞在临床应用的几个问题。中华血液学杂志 1981；2(5)：284
11. 钱凤伟，等。胎肝细胞治疗某些血液病的报告。中华血液学杂志 1985；6(6)：355
12. Izzi T, et al. Fetal liver transplantation in aplastic anemia and leukemia. Second International Symposium on FLT 1984. Alan R Liss Inc, New York

（收稿日期：1987年4月21日，修回日期：1988年5月31日）

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

Hemogram and Clinical Observation before and after Fetal Liver Cell Suspension Infusion in the Treatment of Some Hematological Diseases

Wang Kunrong, et al (Department of Hematology, Second Teaching Hospital, Third Military Medical College)

Recent change of blood pictures by self-control and clinical observation before and after fetal liver cell suspension infusion (FLI) in the treatment of 46 patients with hematological diseases for 130 person-times in recent two years were reported.

There were 64 episodes fo FLI in chemotherapy group. Two weeks after FLI, WBC and BPC rose quickly to more than 20% in 75% and 70% of cases respec- were significant differences of WBC and BPC when compared to the self-control group with chemotherapy only ($P<0.001$), but the change of reticulocytes tively. There was mild. The clinical condition, hemogram and marrow picture of two patients with refractory ALL in the late improved by FLI after the lash-chemotherapy with high dosage (1000mg) of MTX. FLI could also rise blood pictures in the group of hematic tonic diseases after no cure of conventional treatment. Among those, the therapuetc effect of FLI for acute, agranulocytosis was dramatic and rapid. It is possible that FLI play a role of peculiar effect.

One out of 3 cases with pure red cell aplasia returned to remission for 25 months after self-FLI. It seems the autogenic FLI is more efficient than allogenic FLI. A patient with acute myelofibrosis was treated with routine cure and FLI of 17 times for 20 months, his blood picture revealed mild temporary improvement, while he returned to marked remission after the treatment with vitamin D_3. It showed that FLI cooperate with relative cure would make more efficienty.

The response of FLI in aplastic anemia, refractory anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura was not marked and persistent. This results may relate to their special pathogenesis.

The number of infusion cells and ABO blood group were not relate to therapuetic effect. The different blood group between the donor and recipient for FLI is safe and no side effect. We infer that hormonal factors are seemingly more important than cell factors in the major mechanism of FLI effect.

Key words: Hematological diseases/drug therapy; Liyer, fetal; Agranulocytosis/therapy; Anemia, aplaslic/therapy

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