DOI:10.16016/j.1000-5404.1987.01.011

维生素D_3治疗急性骨髓纤维化取得缓解——附一例报告

汪坤镕 滕本秀 关华军 王庆余 武大林 彭贤贵（第二附属医院 内科）

提 要 本文报道一例急性骨髓纤维化（AMF），男、52岁，严重贫血（Hb19g/L）经多种升血药物、胎肝细胞悬液输注等治疗20个月无明显好转；靠输血维持生命。经肌注维生素D_3（VD_3）后两个月病情显著缓解，不需输血，Hb稳步升至93g/L出院。随访9个月生活自理，Hb114g/L，髓象及骨髓活检均明显好转，无副反应。VD_3治疗AMF是一新进展，此病人是国内取得临床成功的首例。据文献证明VD_3在体内羟化为$1,25(OH)_2D_3$活性物质能抑制异常巨核细胞增生，减少促进MF的PDGF，并诱导髓细胞向单核细胞、巨噬细胞和粒细胞方向成熟，释放胶原酶促进胶原裂解，因而MF改善。

关键词 急性骨髓纤维化；维生素D_3

骨髓纤维化（MF）是一种骨髓纤维组织增生伴造血功能异常的疾病。临床可分急性和慢性两种类型。急性骨髓纤维化（AMF）较少见，国外1984年综合报道67例[1]，国内仅报道4例[2-5]；大多迅速恶化死亡，治疗缓解者极少。近期我院用维生素D_3（VD_3）治疗AMF一例取得缓解。随访9个月临床、血象及髓象均稳定好转。兹报道讨论如下：

病 例 报 告

李某，教师，男，52岁，因严重贫血，少量皮下及牙龈出血半年余于1984年12月6日入院。当年6月底住某医院重度全血细胞减少（Hb49g/L，WBC 1×10^9/L，BPC 46×10^9/L），骨髓穿刺“干抽”，血片易见有核红细胞，中幼粒细胞及网状细胞。骨髓活检病理诊断MF。临床诊断AMF[6]。用雄激素及强地松等中西药治疗半年，输血32次共9600ml，贫血进行加重（Hb27g/L）反复发热。转我院时，极度衰弱，苍白、气促，阵发心动过速，下肢少许瘀点，巩膜无黄染，表浅淋巴结无肿大，胸肋骨无压痛，肝刚触及，脾肋下1cm。血象除Hb19g/L外WBC，BPC，血象分类均相似，浓缩血片有裸核巨核细胞。髂骨三次穿刺均“干抽”。复查骨髓活检造血细胞甚少，纤维组织增生符合MF。骨髓涂片增生低下，各系统造血细胞均很少。胸部及骨盆X线片无骨密度及破坏性改变，其它肝肾功能、血生化试验、钙磷测定等均正常，有关溶血试验、出凝血试验、血脂、血尿酸等均属正常。血清铁34.4μmol/L，总铁结合力57.94μmol/L，血清铁饱和度59.4%，血清铁钙蛋白300～900ng/ml。入院后按再障用雄激素强地松，多种维生素B、C等，每周输血1～2次，每次300ml，2月后又每1～3周输注胎肝细胞悬液一次，共17次，病况无改善。85年9月因发热，右侧大量草黄血性胸水，但未发现特异病灶及细菌，按结核治疗4个月胸水消失。一度SGPT升高，仍靠输血维持生命，（Hb 42g/L）。入院前后共输血87次25,800ml。患者过去无特殊病史及理化因素损害。

1986年2月27日开始肌注VD_3，每次30万单位，每周一次。三周后Hb即稳定于74～93g/L，未再输血，六周后起床室外散步，4月29日出院诊断原发性AMF，阵发性心动过速，结核性胸膜炎，药物性肝损害，铁负荷过重。出院后继续VD_3治疗，半年后再次住院全面复查，活动自如，生活自理，血象恢复正常，Hb102～114g/L，WBC $3.1\sim4.5\times10^9$/L，BPC $94\sim114\times10^9$/L。髂骨穿刺顺利易抽，髓象血细胞增生活跃，粒红系统明显好转，巨核细胞易见。骨髓活检与前几次比较，血细胞明显增多，纤维组织明显减少，巨核细胞可见。血清铁、铁蛋白明显减少，血钙磷，肝、肾功能，血尿酸，血糖，血沉，心电图均正常。1987年1月随访精神体力更充沛，血象正常。

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

讨　论

MF是骨髓网硬蛋白（Reticulin）与胶原增生伴造血功能异常的疾病[7][8]。MF可继发于化学药物，放射线损伤，慢性感染及癌肿转移[9]。McCarthy综合有MF的疾病可分两大类：一类为恶性疾病，如各类型白血病、骨髓增生性疾病、骨髓瘤、何杰金氏病及癌肿等；另一类为非恶性病，如肾性骨发育不全，维生素D缺乏，甲状旁腺功能亢进或低下，灰色血小板综合征，红斑狼疮、硬化症，二氧化钍中毒等[10]。本例符合Bearman的AMF诊断标准[6][7][8]，本例诊断已详细讨论[6]，系病因不明的原发性AMF。大多认为AMF治疗困难，预后极差，迅速恶化死亡。用皮质类固醇、雄激素、化疗、放疗及脾切除者多不满意[1-2]。国内仅一例经中西药治疗后缓解[2]。故有人主张骨髓移植为AMF的主要治疗方法，并有成功的报道[7]，但要承担一定的风险。我们搜索文献，近有用VD治疗MF的报道[10][11]。Yetgin等报道11例佝偻病合并MF的儿童用VD治疗4例，血象及脾脏恢复正常，用 $1,25(OH)_2D_3$ 治疗2例，临床及血液学均获改善。Arlet等[11]用 $1,25(OH)_2D_3$ 治疗MF三例均有效，尤其第3例为AMF合并难治性贫血者，靠输血等治疗9个月无改善，经 $1,25(OH)_2D_3$ 治疗三个月即获血象及髓象明显好转，血尿钙正常[11]。与本文报道病例极相似，本例为AMF合并严重骨髓再生障碍性贫血，按再障积极治疗20个月无好转，并发症多，一度垂危，靠输血维持生命；经用 VD_3 后三周即不需输血，Hb稳定上升，二月后即缓解出院，继续治疗随访9个月临床、血象及髓象进一步好转，MF逆转。如此明显疗效提示 VD_3 起了主要作用，正如Arlet所说 VD_3 治疗AMF是一新进展[11]。据所查文献本例是国内首次采用 VD_3 治疗AMF取得临床成功。此疗法方便简易、有效、无明显副作用，值得推广试用和进一步研究。

AMF的本质是什么？还不十分明确。由于AMF有三系造血细胞异常增殖及形态改变，有人认为系具有MF的急性骨髓异常增生；有认为系某种类型的急性白血病的表现，更多认为AMF骨髓中异常增殖的细胞属巨核细胞系，甚至认为AMF就是急性巨核细胞白血病[1][3][6][7]。国内近期报道AMF并发急性巨核细胞白血病病例提示两者关系密切。这些异常的巨核细胞含有血小板过氧化酶及血小板抗原，还有血小板源性生长因子（Platelet-derived growth factor PDGF）。Groopman指出PDGF能刺激纤维母细胞产生和分泌胶原而形成纤维化；血小板释放的能够抑制胶原酶的血小板Ⅳ因子也能抑制胶原的裂解有助纤维化[1][7][10]。AMF有巨核细胞及其前体数目增多，释放PDGF也增多是AMF的重要原因。本例初几次骨髓活检有巨核细胞增多，以后并不增多，分析与MF进展组织结构变化有关，MF由细胞期进展为胶原形成期及硬化期，细胞成份则逐渐减少[12]；也可能与检查部位不同有关。

VD是一类抗佝偻病物质常用 VD_2（骨化醇）与 VD_3（胆骨化醇）。VD_3 在肝肾中经羟化酶作用形成 $1,25(OH)_2D_3$。$1,25(OH)_2D_3$ 是 VD_3 活性最强的代谢物，其主要作用是调节钙磷代谢，促进骨骼生长发育；且对细胞生长、分化和功能也有重要影响[13][14]。近年McCarthy及Moore等[15]证实 $1,25(OH)_2D_3$ 可抑制巨核细胞的增生，并诱导髓细胞（Myeloid cell）向单核细胞、巨噬细胞及粒细胞方向成熟，因前者可促进胶原形成，而后者可释放胶原酶使胶原裂解，因而 $1,25(OH)_2D_3$ 间接调理了胶原的新陈代谢，抑制纤维组织的形成，改善了骨髓造血微环境而有利正常造血功能的恢复。这可能是VD治疗AMF取得缓解的理论依据。

参考文献

1. Truong LD, et al. Acute Myelofibrosis—A Report of Four Cases and Review of the Literature. Medicine 1984; 63(3):182

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

2. 张国和。 原发性骨髓纤维化一例报告。中华血液学杂志 1984；5(6)：420
3. 黄隆安，等。AMF一例报告及文献复习。第二军医大学学报 1981；2(3)：231
4. 周建国，等。恶性骨髓纤维化（附二例报告）。输血及血液学1978；2(4)：82
5. 达万明。AMF一例报告。输血及血液学 1978；2(3)：62
6. 罗运彬，等。AMF一例报告及文献复习。重庆医科大学学报 1986；11(2)：115
7. 彭孝廉。急性骨髓纤维化（综述）。中华血液学杂志 1986；7(4)：247
8. 陈捷先。骨髓纤维化的若干进展(综述)。福建血液学资料 1980；11：98
9. 丁训杰。骨髓纤维化。中国医学百科全书——血液病学，第1版，上海科技出版社 1985：123
10. McCarthy DM. Fibrosis of the Bone Marrow. Brit J of Hematology 1985; 59: 1～7
11. Arlet PH, et al. Clinical evidence for 1,25 hydroxycholecalciferol action in myelofibrosis. Lancet 1984; 1:1013
12. 陈辉树，等。骨髓纤维化临床与病理分析—关于分型问题的讨论。天津医药 1985；13(12)：722
13. 郑少雄，等。维生素D及其活性代谢物的研究进展。中华内科杂志 1986；25(2)：111
14. Bar-Shavit Z, et al. Induction of monocytic differentiation and bone resorption by 1,25 dihydroxyvitamin D_3. Cell Biology 1983; 80:5907
15. McCarthy DM, et al. A role for 1,25 dihydroxyvitamin D_3 in control of Bone-Marrow collagen Deposition? Lancet 1984 i, 14:78
16. 夏乐三，等。急性巨核细胞白血病与AMF。中华血液学杂志 1986；7(11)：663

（上接39页）

PAR一样，随着病情加重逐渐降低。这些变化均可能与其体内血小板活化有关。

参 考 文 献

1. 忻伟钧，等。一种改进的自动平衡血小板聚集仪。中华物理医学杂志 1983；12(4)：227
2. Rubin MH, et al. Abnormal platelet function and ultrastructures in fulminant hepatic failure. Q J Med 1977; 46(183):344
3. Rubin MH, et al. Platelet function in chronic liver disease. Dig Dis Sci 1979; 24(3):197
4. Thomas DP. Abnormalities of platelet aggregation in patients with alcoholic cirrhosis. Ann NY Acad Sci 1972; 201:243
5. Owen J, et al. Platelet lipid composition and platelet aggregation in human liver disease. J Lip Res 1981; 22:423
6. Levy AL, et al. The pathobiology of viral hepatitis and immunologic activation of the coagulation protease network. Semin Liver Dis 1984; 4(1):67
7. Jorgensen B, et al. Decreased blood platelet volume and count in patients with liver disease. Scand J Gastroenterol 1984; 19(4):494
8. Capel P. Platelet involvement in the haemostatic failure of liver disease. In: Fondu P, Thijs O, eds. Haemostatic failure in liver disease. 1eds. Boston: MNP, 1984: 69～80
9. Ingeberg S, et al. Platelet aggregation and release of ATP in patients with hepatic cirrhosis. Scand J Gastroenterol 1985; 20 (3):285

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

also studied to serve as controls.

It was found that PAR decreased markedly in SVH patients, which was marked in the early stage of SVH, more marked in the intermediate stage, and most marked in the late stage. The changes of PAR were in negative correlation with those of serum total bilirubin, and in positive correlation with those of prothrombin activity. The reduction of PAR in SVH patients might be ascribed to the defect of platelets themselves as revealed by cross-over experiments. The results of this study indicate that PAR may be useful in judging the severity of SVH patients since the degree of PAR reduction parallels closely with the severity of liver damage. Finally the conditions of platelets in vivo and in vitro in SVH were discussed.

Key words: Severe viral hepatitis; Platelet; Platelet aggregation

(p.37)

Remission of Acute Myelofibrosis after Vitamin D_3 Therapy: A Case Report

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

This article is to report the successful treatment of a case of acute myelofibrosis(AMF) with vitamin D_3. A male, aged 52, was admitted because of severe anemia(hemoglobin 19 g/L) for more than 6 months. He had been treated with various antianemic agents and fetal liver infusion for more than 20 months without any effects. He still had to live on repeated blood transfusions. After 2-month-treatment with vitamin D_3 injections, remarkable remission was obtained and his hemoglobin level steadily rose to 93 g/L without transfusion. In the follow-up period of 9 months, the patient did well. He took care of his own daily life and the hemoglobin level continued to rise to 114 g/L. The findings of the bone marrow improved correspondingly. No side reaction against vitamin D was observed. This is the first case of AMF treated successfully with vitamin D reported in our country.

It is known that vitamin D_3 can be converted in vivo through hydroxylation into $1,25(OH)_2D_3$. This active hormonal metabolite can inhibit the proliferation of abnormal megakaryocytes, decrease the synthesis of platelet-derived growth factor which can promote the genesis of myelofibrosis, and induce the maturation of myeloid cells towards monocytes, macrophages and granulocytes which can release collagenase to decompose collagen in the marrow aod improve myelofibrosis.

Key words: Acute myelofibrosis; Vitamin D_3 (p.40)

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