

• 临床检验研究 •

美罗华治疗老年自身免疫性溶血性贫血的临床研究

陈 婷, 张 曦, 张 诚[#], 刘 耀, 高 蕾, 高 力, 文 钦, 罗晓庆, 陈幸华[△]

(第三军医大学新桥医院血液科/重庆市医学重点学科, 重庆 400037)

摘要:目的 观察美罗华治疗老年自身免疫性溶血性贫血(AIHA)的作用。方法 采用常规方法和美罗华两种方法,对该科收治的老年 AIHA 患者进行治疗,观察美罗华的治疗效果。结果 美罗华治疗组血红蛋白水平较常规方法回升快($P < 0.05$),两种方法均未见严重的不良反应。结论 美罗华治疗老年 AIHA 患者安全、有效。

关键词:老年人; 贫血,溶血性,自身免疫性; 利妥昔单抗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)11-1199-01

Study on the clinic effectiveness of mabthera on treatment for autoimmune hemolytic anemia in senile

Chen Ting, Zhang Xi, Zhang Cheng[#], Liu Yao, Gao Lei, Gao Li, Wen Qin, Luo Xiaoping, Chen Xinghua[△]

(Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To observe the effects of Mabthera on the treatment of elderly patients with autoimmune hemolytic anemia (AIHA). Methods Elderly patients with AIHA were enrolled and treated with normal method (control group) or with Mabthera (experimental group). The effectiveness and adverse effect for both groups were observed. Results The recovery of hemoglobin was faster in Mabthera group than that in control group, and no serious adverse effect was observed in both groups. Conclusion Mabthera was safe and effective for the treatment of elderly patients with AIHA.

Key words: aged; anemia, hemolytic, autoimmune; Rituximab

目前,老年自身免疫性溶血性贫血(AIHA)的发病率越来越高,AIHA患者多合并有糖尿病、高血压、骨质疏松等疾病,激素作为治疗 AIHA 的一线药物,影响血糖及血压,导致骨质疏松,增加感染概率等,所以限制了激素在老年 AIHA 患者中的应用,增加了治疗难度。而美罗华作为一种针对 B 细胞的靶向治疗新药,针对免疫性疾病的治疗是有效的,并在老年患者的使用过程中安全、可靠^[1]。目前有关美罗华治疗老年 AIHA 的相关报道较少见,本科进行了美罗华治疗老年 AIHA 的研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2005~2010 年本科住院 21 例老年 AIHA 患者,年龄 62~89 岁。其中男 13 例,女 8 例,诊断均符合《血液病诊断及疗效标准》。21 例患者中,常规使用激素治疗者 12 例,另有 9 例使用美罗华治疗。

1.2 方法 本院 21 例老年 AIHA 患者中,12 例按常规方法治疗,给予激素 1 mg/kg 治疗,3 周后观察疗效。其中 9 例均因合并各种疾病不能使用激素,所以均给予美罗华 375 mg/m²,使用 4 周,每周 1 次,使用时监测血压、心率变化情况,使用美罗华前常规予异丙嗪及地塞米松抗过敏治疗,4 周后观察疗效^[2-5]。

1.3 指标观察 (1) 完全缓解:症状完全消失,红细胞、血红蛋白、网织红细胞计数、胆红素水平均在正常范围内,抗人球实验转为阴性。(2) 部分缓解:临床症状基本消失,血红蛋白大于 80 g/L,网织红细胞小于 5%,胆红素小于 34 μmol/L,抗人球实验阴性或仍呈阳性,但疗效较治疗前明显降低。(3) 无效:治疗后仍有不同程度贫血或溶血症状,实验室检查结果未能达到部分缓解标准。

1.4 副作用 观察常规激素及美罗华治疗过程中有无恶心、呕吐、畏寒发热、皮疹、心慌胸闷等情况,并在用药中监测血压、

血糖变化情况。

2 结果

2.1 常规激素治疗显示,完全缓解 2 例,占 16.7%;部分缓解 4 例,占 33.3%;无效 6 例,占 50.0%,常规激素治疗的总缓解率 50.0%。美罗华治疗组中,完全缓解 2 例,占 22.2%;部分缓解 5 例,占 55.5%;无效 2 例,占 22.2%;美罗华治疗组总缓解率 77.8%。

2.2 不良反应 12 例常规激素治疗患者中,有 9 例老年患者血压及血糖均受影响,占 75.0%。但 9 例老年 AIHA 患者使用美罗华时监测生命体征平稳,其中 1 例在用药中出现畏寒、发热,占 11.1%;其余 8 例患者均无恶心、呕吐、畏寒、发热、皮疹、皮肤瘙痒及其他不良反应出现。

3 讨论

AIHA 的发病机制主要是由免疫紊乱引起,由于 B 细胞产生破坏性自身抗体,最终使红细胞破坏,导致贫血。美罗华作为一种靶向治疗新药,能够与大多数 B 细胞表面的 CD20 特异性结合,通过补体依赖的细胞毒作用和抗体依赖的细胞毒作用诱导细胞凋亡^[6],从而清除 B 细胞,减少破坏性自身抗体的产生,最终纠正机体的免疫内环境平衡,发挥治疗免疫性疾病的疗效^[7]。

国内外主要还是采用激素及免疫抑制剂治疗各种免疫性疾病,但是激素及免疫抑制剂针对老年患者确实存在不同的不良反应,导致患者不能耐受。目前,新药美罗华在免疫性疾病的治疗中越来越被认可,但国内采用美罗华对老年 AIHA 患者治疗的相关报道较少^[8-11]。本科采用美罗华治疗老年 AIHA 患者的研究中发现,其疗效较好,使用过程安全、可靠。

因此,美罗华在治疗 AIHA 患者,特别是合并其他疾病以及不能使用激素及免疫抑制剂的老年患者中是有效、安全、可靠的,在临床治疗上值得推广。(下转第 1202 页)

[△] 通讯作者, E-mail: xhchen888@yahoo.com.cn. [#] 共同第一作者。

患者($P<0.05$),可认为胰岛素抵抗在 NAFLD 发病中具有独立地位。胰岛素抵抗导致 NAFLD 的可能机制为:胰岛素抵抗时,游离脂肪酸(FFA)增高,FFA 主要是由皮下和内脏脂肪的脂解产生的,其升高及降低主要受脂肪组织中的激素敏感性脂肪酶(HSL)和脂蛋白脂肪酶(LPL)两种酶作用。胰岛素抵抗时,HSL 的活性增强,LPL 的活性降低,这两种变化导致 FFA 升高,肝脏对 FFA 摄取增加,用于合成 TG 的 FFA 增多,造成脂质在肝脏的沉积形成脂肪肝,同时可引起生物膜损伤,导致线粒体肿胀变形及通透性增加、肝细胞变形坏死和炎细胞的浸润^[8-10]。另外,胰岛素抵抗时,由于胰岛素信号的缺陷,导致肝细胞产生 CYP2E1 增加,同时 FFA 向肝内输入的增多也可增加 CYP2E1 的表达,进而促进微粒体氧化应激^[11-12]。此外,氧化应激本身可通过趋化因子、细胞因子和细胞黏附因子的表达促发肝脏炎症反应,加重肝损伤和肝硬化。

还有研究表明,NAFLD 的发生与肥胖、高脂血症密切相关^[13],而肥胖、高脂血症均与胰岛素抵抗关系密切,其中胰岛素抵抗是中心环节。可能的机制为:肥胖时,脂肪细胞肥大和增生,组织细胞胰岛素受体数目减少和活性下降,同时组织细胞膜 Ca-ATP 酶活性下降,导致细胞内钙抑制了胰岛素的作用,从而产生了胰岛素抵抗。而高脂血症时,过多的 FFA 通过干扰胰岛素与受体结合,使胰岛素作用减弱并伴有胰岛素抵抗,胰岛素抵抗可能是 TG 过度合成和消除延缓共同的病理基础^[14]。研究也表明:HOMA-IR 与 BMI、TG、TC、LDL-C 呈显著正相关($P<0.01$),与 HDL-C 呈显著负相关($P<0.01$),与上述理论相符。而通过合理运动、控制饮食、减轻体重、维持脂代谢平衡等措施可以改善胰岛素抵抗,纠正潜在的危险因素,降低 T2DM 患者合并 NAFLD 的风险。

参考文献

[1] 陈中平. 脂肪肝患者肝功能和血脂水平观察[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(6):530-534.

(上接第 1199 页)

参考文献

[1] Arnold DM,Dentali F,Crowther MA,et al. Systematic review: efficacy and safety of rituxinmab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Ann Int Med,2007,146(1):23-44.

[2] Deans JP, Li H, Polyak MJ. CD20-mediated apoptosis: signaling through lipid rafts[J]. Immunology,2002,102(2):176-182.

[3] Shan D,Ledbetter JA,Press OW. Signaling events involved in anti-CD 20-induced apoptosis of malignant human B cells[J]. Aancer Immunol Immunother,2000,48(12):673-683.

[4] 程琪. CD20 嵌合型单抗妥昔单抗治疗自身免疫性溶血性贫血[J]. 中华临床医药,2003,4(10):53-54.

[5] 王莉. 抗 CD20 单克隆抗体治疗难治性自身免疫性溶血性贫血[J]. 中国实验血液学杂志,2007,15(2):425-428.

[6] 荆莉民. 单克隆抗体治疗难治性自身免疫性溶血性贫血[J]. 中国实用内科杂志,2005,25(33):561-563.

[2] Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis[J]. Semin Liver Dis, 2004,24(1):3-20.

[3] Neuschwander-Tetri BA,Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis:summary of an AASLD single topic conference[J]. Hepatology,2003,37(5):1202-1209.

[4] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性脂肪肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中华肝病杂志,2006,14(3):161-163.

[5] 张纯. 中老年高尿酸血症与肥胖、冠心病和脂肪肝的相关性调查[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(8):736-739.

[6] Day CP,James OF. Steatohepatitis: a tale of two hits[J]. Gastroenterology,1998,114(4):842-845.

[7] 于丰彦,陈向阳,牛丽华,等. 非酒精性脂肪肝与胰岛抵抗相关因素的分析[J]. 肝脏,2007,12(4):249-250.

[8] Malhi H,Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Semin Liver Dis,2008,28(4):360-369.

[9] Jou J,Choi SS,Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Semin Liver Dis,2008,28(4):370-379.

[10] Feldstein AE,Werneburg NW,Canbay A,et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway[J]. Hepatology,2004,40(1):185-194.

[11] Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Semin Liver Dis,2001,21(1):27-41.

[12] 钟岚,范建高. 非酒精性脂肪性肝炎发病机制的实验研究[J]. 中华消化杂志,2001,21(8):481-484.

[13] Day CP,Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis:definitions and pathogenesis[J]. J Gastroenterol Hepatol,2002,17(53):377-384.

[14] 费朝霞,张作仕,张爱玲,等. 2 型糖尿病患者合并非酒精性脂肪肝的相关因素分析[J]. 中国现代医药杂志,2008,10(3):79-80.

(收稿日期:2010-12-09)

[7] 徐昕. 美罗华治疗难治性免疫性血小板减少性紫癜 8 例疗效观察[J]. 山东医药,2010,50(33):6.

[8] 刘钧钧. 抗 CD20 单抗美罗华在临床治疗中的应用[J]. 中国医院医学杂志,2010,20(16):1393-1395.

[9] Tokunaga M,Fujii K,Saito K,et al. Down regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life threatening systemic lupus-erythematosus after successful treatment with rituximab[J]. Rheumatology(Oxford),2005,44(2):176-182.

[10] de Vita S,Zaja F,Sacco S,et al. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis evidence for a patho-genetic role of B cell[J]. Arthntis Rheun,2002,46(8):2029-2033.

[11] Edward JC,Szezepanski L,Szechinski J,et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med,2004,350(25):2527-2581.

(收稿日期:2011-03-07)