

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.18.045

温抗体型自身免疫性溶血性贫血的诊治进展

梅玉霞¹ 庄承^{1△} 李远光² 刘小敏¹ 傅伟¹

(1 上海市第七人民医院儿科 上海 200137; 2 安徽省立儿童医院急救中心 安徽 合肥 230051)

摘要: 自身免疫性溶血性贫血(AIHI)按照自身抗体作用于红细胞时所需的温度分为温抗体型 AIHI(WAIHI)和冷抗体型 AIHI(CAIHI),以 WAIHI 居多,并且多为继发性。WAIHI 的发病与温度没有显著的相关关系,其发病是由各种原因引起的免疫机制变异,主要包括基因遗传因素、自身免疫调节异常及免疫因素等,导致针对自身红细胞的抗体产生,再与红细胞膜表面抗原结合,它是一种会使自身红细胞破坏或者缩短寿命的比较难以治疗的贫血,目前治疗 AIHI 首选疗法为肾上腺皮质激素(激素),有效率可达 80%,大剂量静脉注射丙种球蛋白(IVIG)、输血、切除脾等方法的使用也在实践中逐渐增多,并且疗效可观。近年来对温抗体型自身免疫性溶血性贫血的诊治进展的研究越来越多。

关键词: 自身免疫性溶血性贫血;温抗体;发病机制;治疗方法

中图分类号: R556.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)18-3575-03

Diagnosis and Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia

MEI Yu-xia¹, ZHUANG Cheng^{1△}, LI Yuan-guang², LIU Xiao-min¹, FU Wei¹

(1 Department of paediatrics, Shanghai Seventh People's Hospital, Shanghai, 200137, China;

2 Urgent Care Centre of Provincial Children's Hospital in Anhui, Hefei, Anhui, 230051, China)

ABSTRACT: Autoimmune hemolytic anemia (AIHI) can be divided into WAIHI and CAIHI, according to the temperature of autoantibodies, it is in the majority with WAIHI, moreover, most of them are secondary. Clinical symptoms and laboratory performance including basic diseases. The onset of WAIHI that there was no significant correlation with temperature. The disease is caused by a variety of reasons the immune mechanism of the variation. Its etiology includes genetic factors, immune dysregulation, immune factors and so on. When makes antibodies against their red blood cells, and the red cell membrane surface antigen, it tends to make itself a kind of red blood cell destruction or life shorten, it is a anemia difficult to be treated. The current treatments of AIHI preferred therapy for adrenal cortical hormone (hormones). The preferred treatments for AIHI is adrenal cortical hormone (hormones), the efficient can reach a high level at 80%. The use of High-dose intravenous gamma globulin, blood transfusion, removal of the spleen are on the rise, and the effect is considerable. In recent years, there are more and more research about the treatment of warm autoimmune hemolytic anemia.

Key words: Autoimmune hemolytic anemia; Warm antibodies; Pathogenesis; Therapies

Chinese Library Classification(CLC): R556.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)18-3575-03

前言

由身体的免疫功能异常而产生免疫球蛋白 G 抗体所引起的溶血性贫血称为自身免疫性溶血性贫血(Autoimmune hemolytic anemia, AIHI)^[1,2]。自身免疫性溶血性贫血一是依照自身抗体作用红细胞时所需温度,分为温抗体 AIHI(WAIHI)、冷抗体 AIHI(CAIHI)以及混合型(兼有温、冷抗体)AIHI(MAIHI);二是按有无基础病分为原发性或特发性和继发性^[3,4]。随着血清学和免疫学的发展,国内外许多临床医生和学者通过实验研究,对 AIHI 的发病机制、临床症状、溶血检测方法和诊疗方法进行探索,发现自身免疫性溶血性贫血的临床病症和预后情况与自

身抗体的性质和类型有关,目前治疗 AIHI 的首选方法为肾上腺皮质激素(激素)法^[5]。本文主要研究温抗体型自身免疫性溶血性贫血的诊治进展。

1 温抗体型自身免疫性溶血性贫血

温抗体型自身免疫性溶血性贫血为获得性免疫性溶血性贫血,可分为温抗体型和冷抗体型。(此处有问题,表达有矛盾)它发生作用的最适宜温度是 37℃,常见的为免疫球蛋白 G(IgG),少数为免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM),红细胞被 IgG/IgA 抗体吞噬破坏,通过单核-巨噬系统完成,溶血常见于血管外,IgM 抗体也可导致血管内溶血。WAIHI 在 AIHI 中约占 > 80%。一些专家和学者通过实验室研究和临床实践发现,溶血性贫血共享是一个共同的特点,无论是原发性或继发性抗体,只是程度不同。北京大学人民医院针高伟波对该院急诊 65 例温抗体型自身免疫性溶血性贫血进行临床分析,发现所有患者均有不同程度的头晕、乏力、尿色加深,活动后心悸、胸闷、食欲差等症状。

作者简介:梅玉霞(1975-),女,大学本科,主治医师,主要从事儿童溶血性贫血方向的研究,E-mail:502648466@qq.com

△通讯作者:庄承(1967-),男,本科,副主任医师,主要从事儿科方向的研究

(收稿日期:2013-12-26 接受日期:2014-01-25)

2 发病机制

迄今为止,AIHI的发病原因尚未完全阐明,学术界也存在很多争议。但习惯上将明确病因的称为继发性AIHI,而未能找到诱发病因的称为原发性AIHI。由于医疗科研水平和诊断水平的提高,国内外关于AIHI病例的报道也逐渐增多,继发性AIHA所占的比例也逐渐增高。据统计,已超过AIHI总数的50%。国外温抗体型AIHI发生率1/100000,女性少于男性,可发生于任何年龄^[6]。

2.1 基因遗传

AIHI的发病机制非常复杂,而且有很多因素参与其中,其中基因的遗传因素是最重要的一部分,已有研究表明遗传素质不同,自身免疫疾病所损伤的靶器官不同。新西兰黑鼠动物实验表明该种鼠的世代都维持AIHI病例原理,表明其为遗传因素支配。早年有专家通过动物实验研究发现AIHI病患存在2个优势基因,即自身免疫性溶血性贫血基因和等势种自身免疫性溶血性贫血基因^[7];Kikuchi等人通过ZNB鼠实验,证实2个与自身抗体产生相关的位点,一是命名为Aia3的在第7染色体上,另一个是命名为Nba2的在NZB鼠第1染色体上^[8];用血清学方法可发现AIHA患者HLA-I类抗原中A1,A3及B8升高。更有研究报道:细胞毒性T淋巴细胞(CTL)相关抗原4(CTLA-4)的第49外显子A-T突变与AIHA有明显相关性^[9]。

2.2 自身免疫调控异常

免疫调控异常包括自身免疫耐受异常、抗体后调节异常和免疫调控异常。自身免疫在耐受过程中,起重要作用的是T、B淋巴细胞和树突状细胞(DC);DC在递呈或处理抗原调节T细胞的过程中发挥自身免疫调控作用,调节免疫,维持自身免疫平衡;如果在处理或者递呈过程中出现极化T细胞受DC调控异常及DC受CTL的调控异常时,则发生AIHA;T、B细胞免疫耐受异常是指B细胞出现改变或凋亡现象,引起B淋巴细胞克隆清除,导致T、B细胞免疫耐受,而Fas存在于包括T、B在内的一系列细胞表面上,当Fas异常时,常引起该疾病的产生^[10]。抗体后调节异常指的是巨噬细胞膜上Fc受体及补体等调节异常影响自身抗体破坏红细胞的过程。调节性T细胞异常以及Th1/Th2组成的细胞和体液免疫调节失衡都属于免疫调节异常,两者的异常都会导致易患自身免疫性疾病。

2.3 免疫因素

细胞自身抗原的改变,例如当红细胞受病毒、药物等作用时,导致免疫原性的变化,自身免疫应答随之发生;在此过程中,由于多克隆B细胞被激活,耐受特异性TH细胞可被直接非特异性,而多种自身抗体则产生于多克隆T、B细胞被激活的过程中。如果只存在少部分特异性抗病毒抗体,抗自身抗体还可能存在,例如抗红细胞自身抗体。免疫监视功能在肿瘤、免疫缺陷等患者的机体中不复存在,识别自身细胞的能力丧失,自身抗体随之产生,导致免疫功能紊乱,T细胞失调学说是比较流行的学说^[11]。

3 临床检测特征及意义

AIHA的DAT主要有3种临床分型,分别为:IgG+C3型(67%)、单纯IgG型(20%)和单纯C3型(13%)^[12];从第一型到

第三型,破坏程度、治疗困难程度和危害程度都逐渐减小,随着治疗的进展,自身抗体可由IgG+C3型转变为单纯C3型。除IgG外,还有IgA、IgM及其与IgG、C3的组合抗体,但是单独的IgA、IgM较罕见。

3.1 DAT 阴性

国外关于AIHA患者表现为DAT阴性的报道有3%左右,而国内报道在2%~28%不等,但是在临床表现中,DAT阴性与DAT阳性者相同。究其原因,可能有以下几点:1)抗IgG分子在红细胞膜上较低,于DAT阳性阈值有差距;2)在所检测的红细胞中,某些洗涤不充分的现象可能存在,球蛋白残留在红细胞中,中和了试剂;3)存在红细胞亲和力和抗体效价较低的现象,抗体性质为其他免疫球蛋白,均可影响DAT;4)罕见的IgA、IgM病例对于常规的DAT灵敏度偏低等^[13]。

3.2 DAT 阳性

研究证实,DAT阳性临床表现占AIHA患者90%以上^[14],DAT阳性表现,并不一定代表缩短了红细胞寿命,临床表现中有时没有免疫性溶血,少数正常人的DAT也可以表现出阳性,1/1000~9000供血者DAT可以呈现为阳性但没有溶血现象^[15]。除了AIHA患者以外,以下几种情况均可见DAT阳性:1)输血反应,受血者输入了供血者具有同种抗体致敏的红细胞或输入供血者同种抗体致敏者的红细胞;2)受血者红细胞与供血者的血浆或血液中的抗体发生抗原反应;3)母体通过基因遗传,导致新生儿溶血;4)有些药物的抗体复合物,如头孢、青霉素等,与红细胞相互作用;5)非抗体介导的免疫球蛋白与高丙种球蛋白血症患者的红细胞结合等。

4 诊疗方法

4.1 温抗体溶血检测方法

诊断温型AIHA的两个主要检测方法是直接抗人球蛋白试验(DAT)即Coomb's试验和间接抗人球蛋白试验(IAT)^[16]。

4.1.1 直接抗人球蛋白试验(DAT)即 Coomb's 试验

温抗体作用最活跃的温度一般在37℃,IgG为其自身主要抗体,在AIHA患者中,红细胞发生致敏而不凝集现象的原因是某种抗体能强制与表面附有相关抗原的红细胞结合,待抗人球蛋白血清加入后,自身抗体IgG与之结合,即DAT的阳性反应。

4.1.2 间接抗人球蛋白试验(IAT)

间接抗人球蛋白试验(indirect antiglobulin test, IAT)主要是用于检测血清游离自身红细胞抗体。检测首先要求只有正常人Rb基因型的O型红细胞才可以作为标准试剂,其次将其与患者血清缓和,一起进行孵育,进而对吸附过O型红细胞的进行DAT试验,阳性结果说明患者血清中存在游离抗体或补体且患者溶血严重。

4.2 AIHA 的治疗方法

4.2.1 肾上腺皮质激素(激素)

肾上腺皮质激素(adrenocortical hormones)是由肾上腺皮质分泌的激素,虽然皮质激素治疗副作用多且复发率高,但仍然是目前治疗AIHA的首选药物,尤其是对IgG型患者疗效更佳。通常剂量为泼尼松1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,晨起一次口服,重症者可分次口服。起效快者1周内即可溶血停止,肌酶下降,接近正

常,红细胞计数也有逐步的改善。但在服用过程中应严密观察感染情况,必要时加用抗感染药物。待肌力明显恢复,肌酶趋于正常,胆红素、网织红细胞百分比、LDH 均达到正常值时则开始减量,每周减 10~15mg/d;用量达 30mg/d 后,每周减 5~15mg/d,再每两周减 2.5mg 至 5~10mg/d,坚持 3~6 个月,在减量过程中如病情反复应及时加用免疫抑制剂^[17],此用药方法已被诸多医生、学者所认同。同时可用其他皮质激素相应剂量进行替代,如甲泼尼龙和地塞米松等。

4.2.2 大剂量静脉注射丙种球蛋白(IVIG)

根据相关学者的研究,IVIG 疗效和剂量有关,现在多数主张使用 IVIG 治疗 AIHA 的至少剂量为 $0.8\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\cdot 3\text{d}$ 才能奏效^[18]。IVIG 可竞争性单核-巨噬细胞 FcR 结合,在此过程中,单核-巨噬细胞与红细胞膜自身抗体的结合被阻断,致敏红细胞被吞噬数量降低;T、B 细胞数量和功能得到调节,抗体的产生受到抑制;免疫复合物在血循环中灭活速度增加。

4.2.3 达那唑(DNZ)治疗

DNZ 与激素联合治疗 AIHA 有协同作用,激素用量可适当减少,可减轻激素副作用。DNZ 具有免疫调节作用,增加 CD8,使得 CD3 和 CD4 恢复至正常水平,减少循环单核细胞 FcR,稳定红细胞膜。Ahn 等(1985)用 DNZ 疗法诊治 28 例 AIHA 患者,其中特发性 13 例,继发性 15 例,特发性有效率 77%,继发性有效率 66%^[19]。DNZ 主要不良反应为肝损,主要表现为血清丙氨酸氨基转移酶的增高,此外还有轻度雄性化作用,在治疗过程总应予警惕。

4.2.4 造血干细胞移植

目前已有成功运用造血干细胞移植案例:1)Stefano 等报道 1 例儿童患有海洋性贫血伴发难治性 AIHA,用 CsA、CY、PBSCT、激素达到预期效果后复发,成功采用 HLA 相配无关供体的异基因骨髓移植(ALID~BMT)^[20];2)Raetz(1997)成功救治了 1 名 5 岁儿童,该儿童患有难治性 Evans 综合征,治疗方法为用 HLA 相配的脐血干细胞移植。所有这些成功的干细胞移植病例给难治性 AIHA 患者带来了希望。

4.2.5 其他

1)输血——输血对于 AIHA 患者并不是一个最佳的治疗方案,严格说应尽量避免输血,在必须输血治疗时,应给予最少量红细胞,前提是必须维持足够携氧能力,临床治疗应根据患者的具体情况选择;2)环孢菌素 A(CsA)——它是一种环状多肽,含有 11 个氨基酸,在器官移植方面使用较多,可以抑制免疫排斥反应;3)脾切除——因为罕见的 IgA、IgG 型 AIHA 患者的脾脏上的抗体致敏红细胞被破坏,脾切除治疗效果较好,有效率达 60%;4)脂质体氯甲双磷酸盐(liposomal clodronate,LC)——Jordan 等认为 LC 存在特异性,可诱导 MG 凋亡以及抗 FC 受体的作用,阻断了破坏红细胞。

参考文献(References)

- [1] Makadia D, Siddaiahgari SR, Latha MS. Anti B cell targeted therapy for autoimmune hemolytic anemia in an infant [J]. Indian J Pharmacol, 2013,45(5):526-527
- [2] Yamada K, Ito K, Furukawa J, et al. Galactosylation of IgG1 modulates Fcγ RIIB-mediated inhibition of murine autoimmune hemolytic anemia[J]. J Autoimmun, 2013,47:104-110
- [3] Koike H, Yoshida H, Ito T, et al. Demyelinating neuropathy and autoimmune hemolytic anemia in a patient with pancreatic cancer[J]. Intern Med, 2013,52(15):1737-1740
- [4] Hashimoto A, Fujimi A, Kanisawa Y, et al. Successful rituximab treatment for acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura complicated with Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia [J]. Rinsho Ketsueki, 2013,54(6):568-573
- [5] Toshie Okada, Keiichi Kubota, Junji Kita, et al. Hepatocellular carcinoma with chronic B-type hepatitis complicated by autoimmune hemolytic anemia: A case report [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13 (32): 4401-4404
- [6] Shimoji S, Takiuchi Y, Maruoka H, et al. Exacerbation of autoimmune neutropenia to agranulocytosis in association with severe autoimmune thrombocytopenia and hemolytic anemia in a patient with Sjogren's syndrome[J]. Rinsho Ketsueki, 2011,52(7):535-539
- [7] Ghadyalpatil NS, Chandrasekar R, Snehalatha D, et al. A case of primary ovarian lymphoma with autoimmune hemolytic anemia achieving complete response with Rituximab-based combination chemotherapy[J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2011,32(4): 207-210
- [8] Kikuchi S, Amano H, Amano E, et al. Identification of 2 major loci linked to autoimmune hemolytic anemia in NZB mice [J]. Blood, 2005,106(4):1323-3299
- [9] An WB, Guo Y, Wang SC. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and pseudothrombocytopenia in infant: a case report and literature review [J]. Chinese Journal of Hematology, 2012,33(11): 957-959
- [10] Tamaki K, Nabeya D, Tsuji T, et al. A case of interstitial pneumonia with autoimmune hemolytic anemia [J]. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 2010,48(6):426-431
- [11] Fukuda K, Yokoyama Y, Kamada Y, et al. Autoimmune hemolytic anemia in a patient with idiopathic interstitial pneumonia [J]. Rinsho Ketsueki, 2011,52(1):14-17
- [12] Bouldouyre MA, de Reviers O, Boussadia A, et al. Healing of autoimmune hemolytic anemia only with anti-tuberculosis treatment [J]. Presse Med, 2013,42(12):1662-1665
- [13] Dhoub N, Guedhami H, Mellouli F, et al. Mycoplasma pneumoniae associated with severe autoimmune hemolytic anemia in a child with homozygous beta-thalassemia[J]. Tunis Med, 2011,89(7):652-653
- [14] Johnson AS, Delisca G, Booth GS. Warm autoimmune hemolytic anemia secondary to Plasmodium ovale infection: A case report and review of the literature[J]. Transfus Apher Sci, 2013,49(3): 571-573
- [15] Carrier PB, Montella S, Petracca M, et al. Tolosa-Hunt syndrome in a patient with autoimmune hemolytic anemia [J]. Int J Neurosci, 2010,120(10):680-682
- [16] El Kenz H, Efra A, Le PQ, et al. Transfusion support of autoimmune hemolytic anemia: how could the blood group genotyping help [J]. Transl Res, 2013,S1931-5244(13)00300-9
- [17] Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment[J]. Transfus Med Rev, 2010,24(3):195-210
- [18] Hayashi T, Miyanishi K, Sato Y, et al. Successful treatment with rituximab in a patient with refractory mixed-type autoimmune hemolytic anemia[J]. Rinsho Ketsueki, 2013,54(11):2053-2055
- [19] Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R, et al. Danazol therapy for autoimmune hemolytic anemia [J]. Ann Intern Med, 1985,102 (3): 298-301
- [20] Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children [J]. Blood, 2003,101(10):3857-3861