

丹皮 30g、赤芍 30g、生地 24g、紫草 24g、茜草 24g、黄连 6g、羚羊粉 3g (冲)、甘草 6g。水煎浓缩至 200ml, 日服 2 剂。先后予以氨苄青霉素及庆大霉素等抗感染, 输注血小板、红细胞及 CSF-G 等对症治疗。30 天后体温降至正常, 细菌培养阴性。

**4. 讨论** 急性白血病属于祖国医学的“虚劳”、“急劳”、“热劳”、“温病”、“血证”、“症积”等范畴。急性白血病之发热相当于祖国医学的“热劳”、“温病”等。明代《普济方》描述热劳“其候心神烦躁, 面赤头痛, 眼涩唇干, 身体壮热, 烦渴不止, 口舌生疮, 饮食无味, 肢体酸痛, 神思昏沉, 多卧少起, 或时盗汗, 日渐羸瘦……”与某些急性白血病发热的症状极似。急性白血病发热的主因概括来说, 无外乎湿、热、痰、瘀、虚几方面。急性白血病的外感发热, 多属邪气太盛, 正气不足, 邪气乘虚而入的邪实正虚之证, 其发热的特点是起病急, 变化快。病邪在卫分阶段短, 很快就入气分; 气分阶段时间较长, 且易耗血动血, 耗气伤阴; 有的甚至逆传心包; 若邪气进入半表半里, 或湿热之邪下注, 或湿热弥漫三焦, 湿热交织, 更加缠绵难愈。内伤发热, 多为阴阳偏盛偏衰或者由此所生的病理产物作祟引起的, 主要包括阴虚、血虚、气虚、阳虚、血瘀、痰结等几方面, 其发热的特点多为低热, 有的亦表现为高热, 合并出血亦颇多见。分外感、内伤两大类辨证施治, 不少患者高热能够消退。

## 造血系统恶性肿瘤患者病毒感染的防治进展

吴学琼 刘文励 孙汉英 孟凡凯

华中科技大学附属同济医院血液科

病毒感染是造血系统恶性肿瘤患者发病和死亡的重要原因。这些患者中病毒感染的发病率和预后差异较大, 取决于 T 细胞介导的免疫抑制的强度和持续时间。在接受化疗的患者中, 其病毒感染的发生率与预后文献报道较少<sup>(1, 2)</sup>。而同种移植受者则存在不同程度的免疫缺陷, 与干细胞的采集、供受者的匹配、预处理的方案、剂量以及移植物抗宿主病 (GVHD) 的发生和严重度等有关<sup>(1)</sup>。

本文主要讨论单纯疱疹病毒 (HSV)、水痘一带状疱疹病毒 (VZV)、巨细胞病毒 (CMV)、人类疱疹病毒-6 型 (HHV-6)、腺病毒、BK 病毒、呼吸道合胞病毒 (RSV)、副流感病毒和流感病毒<sup>(1, 3, 4)</sup> 和人类偏肺病毒<sup>(5)</sup> 的诊断方法和临床防治进展。

### 1. 单纯疱疹病毒

造血系统恶性肿瘤患者合并 HSV 感染大多为复发感染<sup>(1, 3, 4)</sup>。HSV 感染在使用氟达拉滨 (Fludarabine) 治疗的 CLL 患者占 15%, 在急性白血病和干细胞移植受者可达 90%<sup>(1, 3, 4, 6)</sup>。HSV 感染 (infection, 可无症状, 下同) 和 HSV 病 (disease, 具有明确的症状和体征, 下同) 出现于化疗或移植后早期, 并多于后期治疗中复发。皮肤与黏膜的 HSV 病多表现不典型, 类似于其他病原体感染 (如念珠菌) 或治疗相关性黏膜炎。免疫受损患者 HSV 的感染侵袭性强, 难

治愈，并且窗口期延长，容易播散。

可以通过口服或静脉给药预防和治疗 HSV 感染（阿昔洛韦 400 mg p.o.tid or qid）。阿昔洛韦预防 HSV 感染非常有效，预防时间的长短因人而异。其耐药很罕见<sup>(1, 3, 4, 7)</sup>，对耐药者可选用膦甲酸治疗，但膦甲酸耐药较常见。对阿昔洛韦和膦甲酸均耐药者可选用西多福韦，但在西多福韦治疗过程中 HSV 仍可能复发。建议在中性粒细胞减少期间预防性抗病毒治疗。对于严重免疫功能受损或处于 GVHD 活动期及既往反复感染 HSV 者，抗病毒时间应该延长 (>30 天)。

## 2. 水痘—带状疱疹病毒

VZV 感染临床表现为皮肤水痘和带状疱疹。水痘多为原发性 VZV 感染，而带状疱疹多为潜伏的 VZV 重新活动。带状疱疹的发生率在接受甲磺酸伊马替尼(imatinib, 格列卫)治疗的 CML 患者为 2%；在接受氟达拉滨或阿仑单抗治疗的 CLL 患者为 10%—15%；在霍奇金淋巴瘤患者或接受自体造血干细胞移植者为 25%；在接受同种异体造血干细胞移植者可达 45%—60%<sup>(1, 3, 4, 6, 8, 9)</sup>。在治疗或移植后的前 12 个月，感染发生的风险最大。晚发的 VZV 病多由持续性免疫抑制或年龄相关的免疫力下降引起。成人造血系统恶性肿瘤患者伴发 VZV 感染多为复发感染，且 80%存在基础疾病<sup>(8)</sup>。既往未感染 VZV 者容易发生原发性 VZV 感染(野生型株或疫苗株)。这类原发感染非常凶险，需要采取措施加以避免及早期治疗(如避免接触水痘—带状疱疹患者以及与这些患者接触过的人。早期治疗可选用抗 VZV 免疫球蛋白被动免疫)<sup>(10)</sup>。

VZV 罕见的严重并发症包括伴有角膜炎和视网膜坏死的三叉神经带状疱疹、脑炎、Ramsey—Hunt 综合征(带状疱疹面瘫综合征)、继发细菌及真菌感染和带状疱疹遗留的神经痛<sup>(8)</sup>。肝脏或胃肠的 VZV 感染(多表现为肝功能损害或胃肠道症状)很少或不伴有皮肤损害，容易延误诊断，导致死亡率增高<sup>(11)</sup>。

VZV 病应给予早期抗病毒治疗(阿昔洛韦 400 mg p.o. tid or qid 或伐昔洛韦 500 mg p.o.bid or tid)<sup>(1, 3, 4, 8)</sup>。尚无证据表明给免疫受损患者应用免疫球蛋白或糖皮质激素对治疗 VZV 病有帮助。对于造血系统恶性肿瘤患者是否需要常规预防用药以阻止 VZV 复发尚无定论。

## 3. 巨细胞病毒

巨细胞病毒病包括：肺炎、肠炎、脑炎、视网膜炎、肝炎、胆管炎、膀胱炎、肾炎、鼻窦炎和骨髓抑制<sup>(12-15)</sup>。T 细胞在 CMV 感染的发生中起重要作用。T 细胞凋亡因子(如阿仑单抗)和强烈的化疗(如 hyper—CVAD 和急性白血病的诱导方案)可以增加 CMV 感染的风险。如果缺乏有效的预防性抗病毒治疗，造血系统恶性肿瘤患者感染 CMV 的机率为 5%—75%<sup>(16)</sup>。非清髓预处理方案未使 CMV 感染的累积发病率明显下降<sup>(17)</sup>。自体干细胞移植患者 CMV 感染的发生率较低，但是自体 CD34<sup>+</sup>细胞移植使感染及感染相关死亡率增加<sup>(1)</sup>。

接受化疗的造血系统恶性肿瘤患者中 CMV 感染的发生率还不是很明确。MD 安德森肿瘤中心的研究者认为：近二十年 CMV 肠病的发病率明显增加，淋巴瘤和急性白血病患者中 CMV 肺炎的发病率也有增加。这些患者 CMV 相关的死亡率为 30%—57% (19—21)。Maryland 肿瘤中心大学的研究报道：在急性白血病患者中，CMV 感染发生率为 32%—58%<sup>(2)</sup>，相关死亡率为 6% (8/130)。这些研究中，CMV 病与以下因素有关：大剂量阿糖胞苷、氟达拉滨、或大

剂量环磷酰胺及高龄,应用阿伦单抗的患者也越来越多的发生 CMV 感染<sup>[14, 15]</sup>。Nguyen 等人报道这些患者中 CMV 病毒血症发生率为 15% (5/34)<sup>[14]</sup>。病毒血症大约于治疗后 28 天出现,均表现发热,但无一例发生 CMV 病。在接受阿伦单抗和利妥昔单抗治疗的淋巴系统恶性肿瘤患者中,约 27% (13/48) 的患者出现 CMV 抗原血症(在 CMV 病毒血症前 8 天和出现临床症状的前 14 天抗原血症可呈阳性)。

诊断方法包括快速培养技术、CMV 抗原检测和 PCR 技术<sup>[22]</sup>。治疗可选用更昔洛韦 5mg/kg bid i.v.、膦甲酸 6mg/kg qd i.v.、西多福韦 90 mg/kg qd i.v.。具体用量依病情及肾功能而定<sup>[23]</sup>。联用 IVIG 仅对于 CMV 间质性肺炎有效<sup>[1]</sup>。在 CMV 感染者中更昔洛韦耐药很常见,其多见于 UL97 (磷酸转移酶) 基因变异,也见于 UL54 (DNA 多聚酶) 基因变异<sup>[24]</sup>。更昔洛韦耐药者推荐应用膦甲酸或西多福韦。去除白细胞的血液制品可有效预防 CMV 血清抗体阴性患者发生感染。对于血清抗体阳性的患者预防用药或早期治疗是有效的<sup>[23]</sup>,可以显著降低 CMV 病的早期死亡率,但不能改善其远期预后。

干细胞移植术后常发生后期 CMV 感染(在同种移植受者中发生率为 3%—17%),使移植后死亡率增加了 13 倍<sup>[25]</sup>。后期 CMV 病临床表现为视网膜炎、鼻窦炎、脑炎,其中骨髓衰竭较早期 CMV 病更常见。CMV 特异的 T 细胞功能异常是后期 CMV 感染发生的主要危险因素<sup>[26]</sup>。这种免疫抑制的替代标记物包括活动期 GVHD、大剂量激素治疗、CD4<sup>+</sup> 细胞计数减少和对 CMV 感染的早期治疗以及供者淋巴细胞输注<sup>[25]</sup>。后期 CMV 感染的治疗在于 CMV 的检测(移植后 3—12 个月,在慢性 GVHD 患者中需时更长)和早期应用更昔洛韦治疗。

预防性治疗早期和后期 CMV 感染容易导致治疗相关性(如中性粒细胞减少症)的出现<sup>[27]</sup>。马立巴韦(Maribavir)的 II 期试验显示:可以选择该药作为预防性用药。马立巴韦选择性抑制 UL97 病毒蛋白激酶,与其他抗病毒药物不同之处在于,它不会抑制 CMV DNA 多聚酶,不影响骨髓功能。

#### 4. 人类疱疹病毒-6 型 (HHV-6)

HHV-6 是很常见的儿童疱疹病毒<sup>[28]</sup>。已经发现两种重要的变异体(A 和 B),免疫力低下的人群常感染 B 型变异体。病毒激活多于干细胞移植后 20 天出现,并且许多患者恢复时间延长。其临床表现包括中枢神经系统损害、记忆力减退、继发(下丘脑性)甲状腺功能减退,巨核细胞血小板生成延迟<sup>[29,30]</sup>。

采用定量即时 PCR 方法检测血液和脑脊液中 HHV-6 的 DNA 是诊断的依据<sup>[29]</sup>。可用膦甲酸或更昔洛韦单用或联用的方法治疗 HHV-6 感染。

#### 5. 腺病毒

腺病毒是一种 DNA 病毒,有 51 种血清型。原发感染多通过呼吸道飞沫或粪-口传播。大多数缺乏免疫力的人群感染腺病毒为该病毒的再活化<sup>[31]</sup>。临床表现与血清型有关,包括病毒血症、肺炎、肝炎、胃肠疾病、膀胱炎、肾炎和结膜炎<sup>[32]</sup>。致命性腺病毒感染只在 B 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤及急性髓系白血病患者中有报道<sup>[34,35]</sup>。危险因素包括:无关供者移植、GVHD、T 细胞功能减退、低龄、全身照射和病毒血症<sup>[33]</sup>。干细胞移植受者中腺病毒感染的发生

率为5%—29%，而腺病毒病仅见于5%—8%的患者。腺病毒病相关死亡率为30%—50%<sup>(33, 36)</sup>。

常规检测技术包括细胞培养、低温离心—快速分离病毒法和直接抗原检测。定量PCR法适用于血液中腺病毒的检测<sup>(36)</sup>。西多福韦可用于治疗腺病毒<sup>(37)</sup>。

## 6. BK病毒

BK病毒是一种常见的DNA多瘤病毒，可导致肾病及肾移植失败和肺炎<sup>(5)</sup>。已经证实BK病毒与造血系统恶性肿瘤患者中出血性膀胱炎和肾损害的发生明显相关，近期证实BK病毒对组织（膀胱上皮组织）具有侵袭性<sup>(38)</sup>。在干细胞移植受者中BK病毒的感染率高达95%，感染窗口期大约为移植后41天。

现在多运用高灵敏度的定量PCR方法来检测血液及尿液中的腺病毒。在一组出血性膀胱炎的病例对照研究中，血浆BK病毒的水平可高达 $10^4$ copies/mL，与干细胞移植术后的出血性膀胱炎明显相关<sup>(38)</sup>。对BK病毒尚缺乏有效的治疗。西多福韦体外具有抗BK病毒的活性。来氟米特是一种免疫抑制剂，用于治疗类风湿性关节炎，证实其有抗BK病毒的作用<sup>(39)</sup>（负荷量100mg/d×5d，维持量20—60mg/d，使血药浓度于50—100μg/ml之间）。同种干细胞移植术后并发难治性出血性膀胱炎时，给予西多福韦膀胱冲洗，有一定疗效（5mg/kg西多福韦加入60ml生理盐水中，滴入膀胱（>15min），夹管1h，bid×3d。一周后重复使用，可临时插入尿管）<sup>(40)</sup>。

## 7. 呼吸道病毒

呼吸道病毒很常见，包括呼吸道合胞病毒(RSV)、副流感病毒及流感病毒A、B，造血系统恶性肿瘤患者容易感染该类病毒<sup>(41)</sup>。其通过呼吸道飞沫以及双手接触传播。具体防治措施包括仔细洗手、定期接种流感疫苗、早期感染的监测以及与已感染的医务工作者和患者的隔离。如患者在接受化疗或移植前已经感染呼吸道病毒，应该尽可能推迟治疗的时间<sup>(42)</sup>。

RSV和流感病毒于冬季常见，多为原发感染。而副流感病毒于夏季常见。该类病毒感染的临床表现多样，包括普通感冒、鼻窦炎、咽炎、气管-支气管炎、细支气管炎和肺炎。造血系统恶性肿瘤患者发生呼吸道病毒感染很顽固，窗口期可超过100余天，而在免疫力正常的儿童中仅有21天。并且这些患者院内获得性感染的发生率很高，可达55%—83%，同时肺炎、协同感染及死亡的发生率也很高。呼吸道病毒性肺炎的相关死亡率为9%—82%<sup>(41, 42)</sup>。

通过检测病毒的抗原和核酸而快速诊断。从患者鼻腔和鼻咽部获取标本，运用RT-PCR方法检测RSV、流感病毒A或B、副流感病毒的DNA，敏感性高。如果检测结果为阴性，而患者的症状持续不缓解，应该重复检测。神经氨酸苷酶抑制剂如奥赛米韦(oseltamivir)对于流感病毒A和B均有效(oseltamivir 75mg, bid, 症状消失后再持续48h)，但对于干细胞移植受者和已发生肺炎者应延长治疗时间。利巴韦林雾化或联用呼吸道合胞病毒单抗可以治疗RSV肺炎<sup>(41)</sup>。RSV感染的非肺炎患者的治疗方案尚不明确。

## 8. 人类偏肺病毒(hMPV)

hMPV是一种新发现的RNA副黏病毒。5岁以下儿童大部分呈血清病毒阳性。该病毒感染冬季常见，多为原发感染。可同时侵犯上呼吸道和下呼吸道<sup>(43)</sup>。已经有许多免疫受抑患者发生

hMPV 严重感染的报道。hMPV 感染是干细胞移植后特发性肺炎综合征(IPS)发病的重要原因<sup>[44]</sup> (有些肺炎并不是由于明确的感染所致,被称为 IPS, 它可以是移植前放化疗造成的肺损伤,也可能为慢性 GVHD 肺损伤,但也不排除其他未知病原体感染所致)。在 200 例患者的支气管肺泡冲洗液中检测到 5 例 hMPV 阳性。这 5 例在肺炎发生前均表现上呼吸道感染的前驱症状,其中四例死亡。其尸检后发现肺组织的改变符合特发性肺炎综合征。虽然利巴韦林有抗病毒作用,但 hMPV 感染后的治疗仍然不明确。

## 出凝血疾病

### 紫癜病临证经验浅谈

李柳 胡乃平 刘锋 整理

中国中医科学院西苑医院血液科

周霭祥教授从事中西医结合血液病临床 50 余载,善于在继承基础上探索与发展。在中医药治疗紫癜病方面积累了丰富的临证经验。现将周教授治疗紫癜病的临证经验作了一些简单总结,与大家共同交流。

紫癜病临床常见于过敏性紫癜及原发性血小板减少性紫癜及其他血液系统疾病常见的伴随症状,属中医血证范畴。古代类似的病名有“发斑”、“斑毒”、“肌衄”、“葡萄疫”等。《外科正宗》云:“葡萄疫,其患多生于小儿,感受四时不正之气,郁于皮肤不散,结成大小青紫斑点,色若葡萄,发在遍体头面部,乃为腑证,自无表里,邪毒传胃,牙根出血,久则虚人…初起羚羊角散清热凉血——羚羊角、防风、麦冬、玄参、知母、黄芩、牛蒡子、淡竹叶清热凉血。久则胃脾汤,由白术、茯苓、陈皮、远志、麦冬、沙参、五味子、甘草等滋益其内,双治牙龈腐烂…”。《金匱要略·百合狐惑阴阳毒病脉并治》云:“阳毒之为病,面赤斑斑如锦文,咽喉痛…”,“阴毒之为病,面目青,身痛如被杖,咽喉痛…”反映古代对本病病因、病机、症状及治法方药的系统认识。

经过长期临证验证,周教授总结出紫癜病的发病机理是由于人体正气不足,六淫之邪,热毒之气,侵袭人体,潜在血分,郁而发热,热迫血行,或热伤血络而为病。轻者皮肤紫癜,重者内脏出血,血热生风,风善行多变,紫癜成批出现,时隐时现,或有瘙痒感,病久耗气伤阴,气虚血失所统,阴虚内热由生,更使紫癜反复,经久不愈呈慢性。

周教授针对其发病机理总结出紫癜病的分型及治法方药如下:发病初起为热毒实证:治疗应清热解毒,凉血止血,久病不愈则气阴两虚,当益气养阴,补脾滋肾;各型的辨证治疗特点如下:

(1) 血热妄行型:皮肤出现瘀斑、点,色红,四肢多见,常成批出现,或伴有瘙痒,鼻衄,齿衄,尿血,便血等,或日久关节疼痛,发热等,舌红苔黄,脉数。治疗以清热解毒,凉血止血,方药用犀角地黄汤加减,去广牛角粉,代以水牛角粉口服配合。