

- [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2004, 2(3): 20.
- [14] Nkenke E, Maier T, Benz M, et al. Hertel exophthalmometry versus computed tomography and optical 3D imaging for the determination of the globe position in zygomatic fractures[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2004, 33(2): 125.
- [15] Olszycki M, Kozakiewicz M, Salagierska-Barwińska A, et al. Mono- and multislice computed tomography of the orbita injury[J]. Klin Oczna, 2005, 107(7): 488.
- [16] 张庆福, 吕春堂, 刘国勤, 等. 计算机辅助模拟下颌骨节段性缺损及个体化修复[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(26): 5079.
- 综 述 ·

(收稿日期: 2009-06-07)

## 利妥昔单抗治疗血液系统疾病的研究进展

吴桂英 综述, 项颖 审校

(重庆市肿瘤医院 400030)

关键词: 利妥昔单抗; 恶性淋巴瘤; 白血病; 多发性骨髓瘤; 自身免疫性疾病; 造血干细胞移植

中图分类号: R552; R733

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)01-0113-03

利妥昔单抗(Rituximab, 商品名美罗华, MLH)是人-鼠嵌合性抗 CD<sub>20</sub> 单克隆抗体, 是首个批准用于治疗表达 CD<sub>20</sub> 恶性淋巴瘤的单克隆抗体。其抗肿瘤机制主要有: 抗体依赖性的细胞杀伤作用(antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC)、补体依赖性的细胞杀伤作用(complement dependent cellular cytotoxicity, CDCC)、诱导肿瘤细胞凋亡和化疗增敏作用。近年, 随着对 B 淋巴细胞及其作用机制认识的深入, 利妥昔单抗的治疗范围已从 B 细胞恶性淋巴瘤扩展至慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤和多种自身免疫系统疾病, 甚至在造血干细胞移植中也发挥重要的作用。现就其临床应用综述如下。

### 1 利妥昔单抗治疗恶性淋巴瘤

一项多中心 II 期临床研究应用利妥昔单抗治疗 166 例复发性、难治性滤泡性非何杰金淋巴瘤(non-hodgkin's lymphoma, NHL), 通过聚合酶链反应检测 Bcl-2 基因重排, 证实其分子学的总缓解(OR)率为 48%, 完全缓解(CR)率为 6%, 中位肿瘤进展时间为 12 个月。敏感复发患者再次接受利妥昔单抗治疗的缓解率仍可达 40%, 中位肿瘤进展时间为 17 个月。Rehwald 等<sup>[1]</sup>进行的一项 II 期临床研究显示利妥昔单抗对复发性淋巴细胞为主型或者 CD<sub>20</sub> 阳性的其他亚型何杰金淋巴瘤(hodgkin's lymphoma, NL)患者亦有效。

随后一些研究发现利妥昔单抗联合化疗作为一线方案用于治疗 NHL 优于单用化疗。Hochster 等<sup>[2]</sup>对 322 例惰性 NHL 患者随访观察 CVP 治疗组和 CVP 治疗后利妥昔单抗维持治疗组的无进展生存率分别为 43% 和 73%, 总生存率分别为 89% 和 96%, 差异均具有统计学意义, 而两组 III 或 IV 度毒性差异无统计学意义。

GELALNH 98.5 III 期临床研究比较了利妥昔单抗联合 CHOP(R-CHOP)方案和 CHOP 方案对老年患者的疗效, 发现 R-CHOP 治疗组在 CR 率、事件发生数、无事件生存期和总生存率方面均明显优于 CHOP 组, 并具有明显的生存优势。确立了 R-CHOP 作为弥漫大 B 细胞性 NHL(D-LBCL)老年患者一线标准治疗的地位。2004 年 ASCO 会议报道另一项关于评价利妥昔单抗联合 CHOP 或 CHOP 类似化疗方案用于治疗小于 60 岁的低危弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的 III 期随机临床研究, 该研究发现利妥昔单抗联合化疗同样适用于 18~60 岁具有良好预后因素的 DLBCL 患者<sup>[3]</sup>。近年来, 还有报道 R-CHOP 方案治疗套细胞淋巴瘤(MCL)的 CR 率和 OR 率均明

显高于 CHOP 方案<sup>[4]</sup>。利妥昔单抗最常见的不良反应是寒战、发热, 偶见低血压。

### 2 利妥昔单抗治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)

流式细胞学技术可检测出 CLL 弱表达 CD<sub>20</sub>, 标准剂量单药利妥昔单抗治疗复发性 CLL 的总有效率为 10%~15%, 而且有效持续时间较短。最近的研究显示, CD<sub>20</sub> 的表达水平并不影响治疗的有效率<sup>[5]</sup>。而 CLL 患者血循环中游离 CD<sub>20</sub> 抗原升高, 使利妥昔单抗到达靶细胞前已经被中和, 故而使血清利妥昔单抗浓度下降, 后者与利妥昔单抗有效持续时间较短有关<sup>[6]</sup>。为提高利妥昔单抗的疗效, 目前有临床试验将其剂量提高到 2 250mg/m<sup>2</sup>, 每周 1 次, 共 4 次, 结果总有效率最高可达 75%, 治疗相关毒性与利妥昔单抗每周标准用法相似, 中位有效缓解时间为 9.5 个月。另一个提高利妥昔单抗疗效的方法是联合化疗。Michael 等<sup>[7]</sup>报道了利妥昔单抗联合氟达拉滨、环磷酰胺(FC)治疗 224 例初治的晚期 CLL 患者的临床研究, 结果显示总有效率 95%。部分以前接受过氟达拉滨或烷化剂治疗后复发或无效的患者再次接受利妥昔单抗联合 FC 方案治疗仍有效<sup>[8]</sup>。

### 3 利妥昔单抗治疗多发性骨髓瘤(MM)

MM 患者的浆细胞表达 CD<sub>20</sub> 数量少, 密度低, 因此, 需增加 MM 瘤细胞表面 CD<sub>20</sub> 表达才能使利妥昔单抗有效地打击多发性骨髓瘤细胞。国内李娟等实验结果表明, 当浓度大于 100μg/mL 的沙利度胺联合 16μg/mL 的利妥昔单抗时, 分别对初治或复发难治 MM 患者瘤细胞集落形成的抑制作用大于单用相同浓度的沙利度胺或利妥昔单抗组, 说明沙利度胺可增加利妥昔单抗抑制 MM 细胞生长的作用, 可能与前者上调瘤细胞 CD<sub>20</sub> 表达有关。从上述实验看, 临床上采用沙利度胺与利妥昔单抗联合治疗初治或复发难治 MM 患者, 可能是 MM 治疗的又一方面。

### 4 利妥昔单抗治疗自身免疫性疾病

B 淋巴细胞是获得性免疫应答的主要成员之一, 其发育过程主要经历前 B 淋巴细胞、未成熟 B 淋巴细胞、初始 B 淋巴细胞、成熟 B 淋巴细胞和记忆 B 淋巴细胞等阶段<sup>[9]</sup>, 最终分化成产生抗体的浆细胞。CD<sub>20</sub><sup>+</sup> B 淋巴细胞参与免疫包括: 产生免疫球蛋白, 通过免疫球蛋白发挥作用; B 淋巴细胞自身抗原的递呈, 对其他免疫细胞的调节; B 淋巴细胞影响树突状细胞等其他抗原递呈细胞, B 淋巴细胞可分泌白介素(IL-4, IL-10)等

细胞因子作用于其他免疫细胞, B 细胞和 T 细胞之间异常的相互作用对免疫性疾病的发生和发展是至关重要的。利妥昔单抗是针对 B 淋巴细胞表面 CD<sub>20</sub> 分子的单克隆抗体, 能与细胞表面 CD<sub>20</sub> 分子高亲和力结合, 从而导致被结合的 B 淋巴细胞的清除, 使体内 B 淋巴细胞数量大幅减少。

目前, 利妥昔单抗主要用于特发性血小板减少性紫癜 (ITP) 的治疗。Shanafelt 等<sup>[10]</sup> 回顾性分析了 12 例难治性 ITP 患者 (其中包括 4 例 Evans 综合征) 的利妥昔单抗治疗效果, 以上患者治疗前均接受了 1 个疗程以上的常规治疗无效, 其中 6 例利妥昔单抗治疗期间还接受了皮质激素或联用其他免疫抑制剂的治疗。结果 5 例获 CR, 切脾和未切脾的患者均可见到有疗效反应。利妥昔单抗是一种新的生物制剂, 治疗毒性相对较小, 在有严重出血症状的难治性 ITP 的治疗中能发挥一定的疗效, 可作为对常规药物无效患者的一种有效的替代治疗方法。同时其在 ITP 中的疗效也使得体液免疫机制在 ITP 的作用重新引起了更多的重视。但利妥昔单抗的昂贵价格限制了在临床上的广泛应用。另一方面, 其具体作用机制、合理治疗方案有待进一步的研究<sup>[11-12]</sup>。其他一些报道利妥昔单抗在治疗血栓性血小板减少性紫癜<sup>[13]</sup>, 获得性 VIII 因子抗体增多<sup>[14]</sup> 所致的凝血障碍, 溶血性贫血及难治 Greave's 病等具有较好的治疗反应性。

#### 5 利妥昔单抗在造血干细胞移植中的应用

目前, 利妥昔单抗主要用于自体外周造血干细胞移植 (APBSCT) 的体内净化。Voso 等研究了利妥昔单抗联合大剂量化疗对 NHL 患者 APBSCT 治疗效果的影响, 研究对象为 III B 和 IV 期滤泡性非何杰金淋巴瘤及套细胞淋巴瘤患者。作者采用利妥昔单抗、大剂量阿糖胞苷、米托蒽醌及 G-CSF 等进行外周造血干细胞动员, 分选 CD<sub>34</sub><sup>+</sup> 细胞, 经 PCR 检测, 分选后细胞的肿瘤标志性融和基因为阴性, 回输上述细胞, 与对照组相比, 造血重建所需 CD<sub>34</sub><sup>+</sup> 细胞输注量无明显差异, 而且两组之间干细胞重建造血能力、临床不良反应也没有明显差异。Wagni 等的研究同样证实, 联合化疗和利妥昔单抗治疗可明显减少动员干细胞中淋巴瘤细胞的污染, 而且应用利妥昔单抗组患者的临床及分子生物学缓解率也明显高于对照组。Galimberti 等<sup>[15]</sup> 对 23 例滤泡性非何杰金淋巴瘤患者行 APBSCT, 其中 13 例患者以 CHOP 方案化疗后单用大剂量化疗, 11 例患者采用大剂量化疗联合利妥昔单抗治疗, 结果发现应用利妥昔单抗治疗组的移植体 Bcl-2/IgH 重排阴性率达 86%, 而相比之下, 大剂量化疗对照组移植体 Bcl-2/IgH 重排阴性率 14.3%, 前者 5 年 EFS 达 100%, 后者只有 41%, 这就证明利妥昔单抗是滤泡性非何杰金淋巴瘤患者治疗的一种有效手段。Kosmas 等分析了几个研究组的结果, 认为应用利妥昔单抗不影响干细胞的动员效果, 也不损伤干细胞的功能, 其体内治疗较体外单抗净化能更有效去除残留肿瘤细胞; 经利妥昔单抗体内治疗后 APBSCT 患者移植体可迅速完全植活, 虽然个别患者出现中性粒细胞减少, 但这种改变是可逆的, 可能与免疫反应有关。当然, 有关利妥昔单抗 APBSCT 体内净化治疗的远期疗效和不良反应还有待进一步的随访观察。

#### 参考文献:

[1] Rehwald U, Schulz H, Reiser M, et al. Treatment of relapsed CD<sub>20</sub> Hodgkin's lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated; result of a phase 2 trial of the German Hodgkin's lymphoma study

Group[J]. *Blood*, 2003, 101(2):420.

- [2] Hochster HS, Weller E, Ryan T, et al. Results of E1496: a phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL)[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, 22(14):6502.
- [3] Pfreundschuh MG, Trumper L, Ma D, et al. Randomized intergroup trial of first line treatment for patients  $\leq 60$  years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD<sub>20</sub> antibody rituximab-early stopping after the first interim analysis[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, 22(14):6500.
- [4] Hiddemann W, Dreyling M, Unterhalt M, et al. Effect of the addition of rituximab to front line therapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and time to treatment failure (TTF) compared to CHOP alone in mantle cell lymphoma (MCL): results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, 22(14):6501.
- [5] Zent CS, Secreto CR, Laplant BR, et al. Direct and complement dependent cytotoxicity in CLL cells from patients with high-risk early-intermediate stage chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with alemtuzumab and rituximab[J]. *Leuk Res*, 2008, 32(12):1849.
- [6] Klepfish A, Rachmilewitz EA, Kotsianidis I, et al. Adding fresh frozen plasma to rituximab for the treatment of patients with refractory advanced CLL[J]. *QJM*, 2008, 101(9):737.
- [7] Michael JK, Susan O'B, Maher A, et al. Early results of chemo-immunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 18(23):4079.
- [8] William W, Susan O'B, Sijin W, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 18(23):1070.
- [9] Dorner T, Lipsky PE. B-cell targeting: a novel approach to immune intervention today and tomorrow[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2007, 7(9):1287.
- [10] Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, et al. Rituximab for immune cytopenia in adults; idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome[J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(11):1340.
- [11] 徐静, 仇惠英. 利妥昔单抗联合环孢素治疗难治性特发性血小板减少性紫癜 1 例 [J]. *临床荟萃*, 2007, 22(15):1122.
- [12] 周泽平. B 细胞清除治疗 (美罗华) 在 ITP 中的临床应用进展 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2006, 29(6):495.
- [13] Satoru K. Rituximab provided long-term remission in a patient with refractory relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Hematology*, 2005, 81(4):433.
- [14] Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treat-

ment of acquired antibodies to factor VIII[J]. Haematologica, 2007,92(1):66.

[15] Galimberti S, Guerrini F, Morabito F, et al. Quantitative molecular evaluation in autotransplant programs for

· 综 述 ·

follicular lymphoma: efficacy of in vivo purging by Rituximab[J]. Bone Marrow Transplant, 2003,32(1):57.

(收稿日期:2009-07-25)

## 自杀危险因素的研究现状

陈晓霞 综述, 彭 鹏 审校

(新疆医科大学附属第一医院急诊科, 乌鲁木齐 830054)

关键词: 自杀; 危险因素

中图分类号: R749.8

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)01-0115-03

据世界卫生组织(WHO)报道,在过去的45年(1950~1995年)里自杀率增加了60%,2002年全世界估计有877 000人死于自杀,自杀未遂者是成功自杀者的40倍。每3秒就有1个人企图自杀,每40秒就有1个人自杀身亡,占全球疾病总负担的1.4%,预计到2020年可增加到2.4%。自杀是15~34岁人群三大死亡原因之一。可见,自杀已经成为当今严重的公共卫生问题。因此,本文对相关危险因素作一综述。

### 1 自杀的概念和分类

世界卫生组织(WHO)对自杀定义为“一个人有意识地企图伤害自己的身体以达到结束自己生命的行为”。目前国际上将自杀划分为3类:(1)自杀已遂或成功自杀,指各种故意自我伤害行为,结果引起个体死亡;(2)自杀未遂,指各种故意自我伤害行为,行为结果未引起个体死亡;(3)自杀意念,指个体通过直接或间接的形式表达自己终止生命的意思。

### 2 自杀的流行病学

**2.1 自杀率** 根据2004年WHO公布的自杀死亡率(简称自杀率):立陶宛(44.0/10万)、俄罗斯(36.4/10万)、白俄罗斯(33.9/10万)、韩国(24.8/10万)、日本(24/10万)等国家自杀率高;意大利(5.9/10万)、马耳他(4.6/10万)、希腊(2.8/10万)、英国(7.0/10万)自杀率低;美国、加拿大、澳大利亚、新加坡等国家的自杀率处于两者之间,中国自杀率为23/10万。自杀在美国各种死亡原因中排第8位,在青少年中排第3位;在欧洲是第7位的死亡原因;在中国是第5位死亡原因,是15~34岁人群首位死因。

**2.2 地区分布** 一般情况下,发达国家自杀率高于发展中国家。欧洲是世界上自杀率最高的地区,高于美洲和大洋洲,以非洲最低。城乡自杀率存在差异,绝大多数国家城市高于农村,中国则相反,农村的自杀率比城市高3倍(在不同性别和各年龄组人群中均呈现这一差异),城乡老年人自杀率的差异高达5倍。

**2.3 性别** 一般来说,男性自杀率高于女性(立陶宛男性和女性自杀率分别为81.7/10万和11.5/10万,哈萨克斯坦为58.8/10万和9.1/10万,拉脱维亚为48.8/10万和10.4/10万)。自杀率之比通常高于2:1,有时甚至高于3:1,发展中国家(如科威特、巴林)则相反,女性自杀率高于男性。在中国女性自杀率比男性高25%,农村年轻女性的自杀率比男性高66%。和其他国家相似,中国的自杀未遂者也是女性多于男性(2.5:1)。虽然自杀未遂发生率女性比男性高,但男性易采取极端的自杀方式,这是男性自杀死亡率高于女性的原因之一。

**2.4 时间分布** 通过对意大利1974~2003年71 227名男性和26 466名女性自杀者的调查研究显示自杀率在春季显著增高,其时间分布与阳光暴露呈正相关,与降雨量呈负相关<sup>[1]</sup>,提示气候变化与自杀行为的发生存在联系。

### 3 自杀的危险因素

**3.1 精神疾病、酒精与自杀** 精神疾病是导致自杀的主要原因之一。普遍认为美国和欧洲90%以上的自杀者在死亡时有一种精神障碍,自杀者中80%~85%患有抑郁症及酒精依赖这两种障碍,并且酒精依赖伴发抑郁症状者自杀风险更高。

**3.1.1 精神疾病** 情感障碍又称心境障碍,主要表现为情感的异常高涨或者异常低落。情绪低落与自杀意念和自杀企图有相关性。抑郁症与自杀行为的关系,国内、外均获得一致的结果。有研究显示15%的抑郁症患者最终自杀死亡。Radomsky等对1 048名住院精神病患者的研究表明精神病患者自杀率高;目前或过去有严重抑郁发作的患者具有更高的自杀率。此外,精神病患者自杀的危险因素明显不同于一般人群,男性、拉美裔、过去有自杀企图、抑郁分数高与较高的自杀倾向独立相关<sup>[2]</sup>,再次证实了精神病性抑郁患者自杀率高。重度抑郁症患者的自杀率是一般人群的20.4倍,焦虑症是自杀意念和企图的独立危险因素。心境障碍合并焦虑症者自杀企图的风险大大增加。Tondo等对2 826名撒丁岛心境障碍研究中心的心境障碍患者的研究表明,双相障碍患者较重度抑郁患者更易实施自杀行为。Sareen等<sup>[3]</sup>的研究表明创伤后应激障碍(PTSD)与自杀意念和自杀企图显著正相关。

精神分裂症在世界不同地区患病率的差异很大,如爱尔兰高达1.74%,而太平洋上的岛国汤加仅有0.9%,不同的文化背景、社会阶层、性别、年龄及职业的患病率可能有所不同。而精神分裂症患者是具有自杀风险的高危人群,是该病患者过早死亡的原因之一,有数据表明有10%的精神分裂症患者死于自杀。余晓琼和邓杰<sup>[4]</sup>对181例新住院精神患者自杀未遂进行分析,其中抑郁症自杀行为占61.88%,精神分裂症自杀行为占33.15%。

癔症大多发生自杀未遂,人格障碍和性变态自杀者亦不少见,其中自杀未遂或蓄意自损为较常见形式。青少年中女性、年龄的增加、吸烟、饮酒、孤独感、明显的焦虑和缺乏父母的监督与自杀意念相关<sup>[5]</sup>。

**3.1.2 酒精** 酒精滥用或依赖使美国青少年男性自杀的概率增高17倍,女性则增高3倍<sup>[6]</sup>。总的酒精消费量和啤酒、烈酒、葡萄酒消费量与女性自杀死亡率均呈显著正相关,烈酒和