

不同联合方案治疗重型免疫性血小板减少症的回顾性分析

顾俊菲¹, 孙 薇¹, 张 毅¹, 徐 静¹, 黄来全²

(1. 皖南医学院第二附属医院 血液肿瘤科, 安徽 芜湖 241000; 2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 血液科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 回顾性分析糖皮质激素(GCS) 联合不同方案治疗免疫性血小板减少症(ITP) 的疗效。**方法:** 选取 2014 年 1 月~2016 年 6 月皖南医学院第一、第二附属医院收治的重型 ITP 且治疗方案以 GCS 为基础用药的患者 41 例, 根据治疗方案分为 A 组: GCS + 静注人免疫球蛋白(IVIG) + 重组人血小板生成素(rhTPO), B 组: GCS + IVIG, C 组: GCS + rhTPO, D 组: GCS。观察 4 组患者血小板水平达到 $50 \times 10^9/L$ 和(或) $100 \times 10^9/L$ 的平均时间和有效率, 同时分析各组不良反应发生情况。**结果:** A、B、C 组患者较之 D 组具有较高的完全反应(CR) 率($P < 0.05$), A 组患者较之 B、C、D 组患者具有更短的反应时间(TTR) ($P < 0.05$), B、C 两组患者 TTR 差异无统计学意义($P > 0.05$), 但均短于 D 组($P < 0.05$)。4 组不良反应发生率差异无统计学意义。**结论:** 对接受 GCS + IVIG + rhTPO 方案的重型 ITP 患者, 其血小板水平具有较高 CR 率和最短的 TTR, 未见明显增多不良反应, 可依据最新指南共识规范应用。

【关键词】免疫性血小板减少症; 糖皮质激素; 静脉注射用免疫球蛋白; 重组人血小板生成素

【中图分类号】R 558.2 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.02.006

Retrospective analysis of different regimens in the treatment of severe immune thrombocytopenia

GU Junfei, SUN Wei, ZHANG Yi, XU Jing, HUANG Laiquan

Department of Hematology and Oncology, The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To review the effect of glucocorticoid combined with different regimens in the treatment of immune thrombocytopenia(ITP) . **Methods:** Forty-one patients with severe ITP treated in the first and the second affiliated hospital of Wannan Medical College with glucocorticoid were enrolled from January 2014 to June 2016, and divided into 4 groups as the treatment regimen, namely: group A: glucocorticoid + IVIG + rhTPO; group B: glucocorticoid + IVIG; group C: glucocorticoid + rhTPO; group D: glucocorticoid. The four groups were observed regarding the mean time of platelet count reacting $50 \times 10^9/L$ and/or $100 \times 10^9/L$, response rate and incidences of adverse effects. **Results:** Patients in group A, B and C had a higher rate of complete response(CR) than those in group D($P < 0.05$), and patients in group A had shorter time to response(TTR) in the four groups($P < 0.05$). TTR remained no significant difference between group B and C($P > 0.05$), yet was shorter than group D($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was not statistically significant among four groups. **Conclusion:** Patients with severe ITP received glucocorticoid + IVIG + rhTPO regimen had higher CR and the shortest TTR at the platelet level, and no significant adverse effects were observed, which could be used according to the latest guideline and consensus.

【Key words】immune thrombocytopenia; glucocorticoid; intravenous immunoglobulin; recombinant human thrombopoietin

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP) 是免疫介导的血小板减少综合征, 可表现为血小板生成障碍和过早的免疫破坏。该病在病理生理、临床特征和疗效方面皆具有异质性, 是临床最

常见的出血性疾病, 约占出血性疾病总数的 30%。中华医学会血液学分会发布的“成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识”(2016 年版)^[1] 将重型 ITP 定义为血小板小于 $10 \times 10^9/L$, 且

基金项目: 安徽省高校自然科学研究项目(KJ2017A263)

收稿日期: 2017-05-24

作者简介: 顾俊菲(1988-), 女, 住院医师, (电话) 18297504499, (电子信箱) 570558457@qq.com;

黄来全, 男, 副主任医师, (电子信箱) 13675531760@163.com, 通信作者。

就诊时存在需要治疗的出血症状或常规治疗中发生新的出血而需要加用其他升血小板药物治疗或增加现有药物治疗剂量。对比 2009 年中华血液病学会发布的“成人特发性血小板减少性紫癜诊断治疗专家共识”^[2], 新旧两版指南关于重型 ITP 的治疗方案有所更改, 2009 年版推荐治疗方案为 IVIG 联合大剂量糖皮质激素及成分输血; 而新的指南提出了重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTpo) 在重型 ITP 紧急治疗时具有应用价值, 推荐成分输血同时还可选用静注人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG) 和(或) 糖皮质激素(glucocorticoid, GCS) 和(或) 促血小板生成药物。本文通过回顾性分析不同联合方案对重型 ITP 的临床疗效及不良反应等, 探讨 rhTPO 在重型 ITP 紧急治疗过程中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月~2016 年 6 月皖南医学院第一、二附属医院收治的重型 ITP 患者共 49 例作为研究对象, 其中 39 例初治患者, 10 例经治患者。诊断均符合 2009 年血液学分会关于重型 ITP 的标准。其中男性 13 例, 女性 36 例, 年龄 18~69 岁, 合并高血压 6 例, 合并糖尿病 4 例, 根据患者不同治疗方案分组。

1.2 诊断标准及临床表现 根据 2016 中华医学会血液学分会发布的“成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识”(2016 年版), 重型 ITP 定义为血小板小于 $10 \times 10^9/L$, 且就诊时存在需要治疗的出血症状或常规治疗中发生新的出血而需要加用其他升血小板药物治疗或增加现有药物治疗剂量。大多数患者表现为皮肤的瘀点瘀斑及口腔血泡, 4 例出现牙龈渗血, 3 例鼻出血, 2 例月经过多。住院时间 5~30 d。39 例初治患者均行骨髓穿刺检查, 提示骨髓巨核细胞增多或正常, 均伴有巨核细胞成熟障碍。10 例经治患者拒绝行骨髓穿刺检查。

1.3 分组与治疗 A 组 14 例患者(男 2 例, 女 12 例) 治疗方案为 GCS + IVIG + rhTPO: 口服泼尼松 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或静滴甲泼尼龙 $0.8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ + IVIG $400 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ + 皮下注射 rhTPO $3000 \text{ IU}/(\text{kg} \cdot \text{d})$; B 组 17 例患者(男 5 例, 女 12 例) 治疗方案为 GCS + IVIG: 口服泼尼松 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或静滴甲泼尼龙 $0.8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ + IVIG $400 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$; C 组 12 例患者(男 5 例, 女 7 例) 治疗方案为 GCS + rhTP: 口服泼尼松 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或静滴甲泼尼龙 $0.8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ + 皮下注射 rhTPO $3000 \text{ IU}/(\text{kg} \cdot \text{d})$; D 组 6 例患者(男 1 例, 女 5 例)

治疗方案为 GCS 单药: 口服泼尼松 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或静滴甲泼尼龙 $0.8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。以上 4 组方案中 TPO 应用至血小板升至 $50 \times 10^9/L$ 时停用; IVIG 应用 5 d 或血小板升至 $50 \times 10^9/L$ 时停用; GCS 应用贯穿整个观察周期, 同时辅以保肝护胃、补钾补钙、止血等对症治疗。

1.4 观察指标 治疗开始 14 d 评定疗效, 参考 Berchtold 疗效标准, 制定短期标准为, ①完全反应(complete response, CR): 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 且无出血倾向; ②部分反应(partial response, PR): 血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$; ③无反应(no response, NR): 血小板 $< 50 \times 10^9/L$ 或有出血倾向; ④反应时间(time to response, TTR): 血小板计数达到上述标准经历时间。有效为完全反应加部分反应。

1.5 不良反应 观察患者头昏、血糖血压升高、消化道症状、肝损等不良反应发生情况。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。分类资料进行卡方检验, 计数资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者基本情况 A 组患者 14 例, 其中女性 12 例, 男性 2 例, 年龄 18~73 岁, 血小板基值($1 \sim 8$) $\times 10^9/L$; B 组患者 17 例, 其中女性 12 例, 男性 5 例, 年龄 25~74 岁, 血小板基值($2 \sim 8$) $\times 10^9/L$; C 组患者 12 例, 其中女性 7 例, 男性 5 例, 年龄 17~75 岁, 血小板基值($3 \sim 8$) $\times 10^9/L$; D 组患者 5 例, 其中女性 5 例, 男性 1 例, 年龄 14~64 岁, 血小板基值($3 \sim 8$) $\times 10^9/L$; 4 组患者年龄、性别、血小板基值差异均无统计学意义($H = 1.669, \chi^2 = 2.859, H = 2.121, P > 0.05$)。

2.2 4 组患者 CR 情况分析 经秩和检验, 4 组 CR 率差异有统计学意义($H = 11.473, P < 0.05$), 见表 1。

表 1 4 组患者 CR 率[$n(\%)$]

组别	例数	NR	PR	CR
A 组	14	0	2(11.76)	12(88.23)
B 组	17	0	3(17.65)	14(82.35)
C 组	12	3(25.00)	0	9(75.00)
D 组	6	2(33.33)	3(50.00)	1(16.67)

2.3 4 组血小板达标 TTR(d) 情况 经秩和检验, 4 组有效病例血小板达到 $50 \times 10^9/L$ 的 TTR 差异有统计学意义($H = 21.087, P < 0.05$); 4 组有效病例血小板达到 $100 \times 10^9/L$ 的 TTR 差异有统计学意义($H = 15.782, P < 0.05$), 见表 2。

表2 4组血小板计数达标 TTR 比较 d

血小板计数(10 ⁹ /L)	50	100
A组	3.00 ± 0.96	4.67 ± 1.78
B组	6.25 ± 2.91	8.13 ± 3.35
C组	5.89 ± 3.41	8.00 ± 3.04
D组	9.50 ± 4.43	14 ± 0

2.4 4组不良反应发生情况 不良反应可表现为血糖血压升高、肝功能一过性受损、胃肠道反应等,4组不良反应发生情况分别为2例、3例、1例和1例, $\chi^2 = 0.066, P > 0.05$, 差异无统计学意义。

3 讨论

ITP的理想治疗方案为在无出血前提下,血小板数目对治疗药物产生快速且持久的应答。皮质类固醇作为ITP的一线治疗药物,可通过下调自身抗体产生、解离已结合抗体等途径有效减少抗原抗体反应,可抑制单核巨噬细胞系统对血小板的吞噬破坏,还可刺激骨髓造血及向外周释放^[3]。静注人丙种球蛋白作为重型ITP推荐使用的药物,可有效封闭单核巨噬细胞系统的Fc受体,从而减少机体自身对血小板的破坏^[4]。但在临床上约三分之一患者对上述治疗方案缺乏敏感性,且部分患者存在复发多次治疗的需求。

血小板生成素(Thrombopoietin, TPO)是巨核细胞成熟和血小板产生的主要生理调节剂^[5-6],主要在肝脏表达,是人体c-Mpl蛋白的配体,在与c-Mpl结合后可引起c-Mpl同源二聚化,通过酪氨酸激酶-信号转导及转录激活因子(JAK/TAT)通路上调骨形态发生蛋白4(BMP4)表达,刺激巨核细胞集落形成,调节巨核细胞的体积、数量和遗传倍性等,并促进血小板产生增加^[7-8]。TPO作为巨核系集落刺激因子,与其他造血生长因子存在协同作用,可促进红系和粒系祖细胞增殖。Zucker-Franklin D等通过体外构建TPO和细胞因子人干细胞生长因子(stem cell factor, SCF)、巨噬细胞集落刺激因子(Recombinant human, GM-CSF)、EPO、IL-1、IL-3、IL-4、IL-6、IL-7、IL-11共存培养体系,抑制TPO活性,观察到明显减少的巨核细胞内颗粒和发育不良的分界膜;在恢复TPO活性中,通过抗体抑制其他细胞因子活性后,观察到巨核细胞仍正常分化成熟^[8],表明TPO是调控血小板生成的首要、特异性因子。将活体小鼠敲除TPO后,外周血小板、骨髓巨核细胞数目可降低约90%。随着血小板在血液中循环和老化,去唾

液酸化的血小板结合肝脏Ashwell-Morell受体(AMR),诱导肝TPO基因转录和翻译^[9]。TPO主要通过血小板、巨核细胞及其祖细胞上的c-Mpl配体结合而从循环血液中清除^[10],循环TPO的水平取决于巨核细胞谱系总细胞表达的c-Mpl受体数目。

本研究比较了4组患者血小板水平达到 $50 \times 10^9/L$ 、 $100 \times 10^9/L$ 的TTR和CR及不良反应发生情况。结果显示GCS在重型ITP的紧急治疗中,改善作用缓慢,可能延误患者治疗时机。联合IVIG或TPO的两药方案虽在临床中对患者最终CR率具有肯定的价值,但三药联合方案可在更短时间内改善患者出血症状,使血小板达到较安全水平。

单纯激素治疗通过改善毛细血管通透性,抑制免疫反应等机制在临床上可使部分患者获得缓解,但药物使用剂量较大、疗程较长,具有一定的不良反应发生风险。临床常见不良反应包括血糖血压升高、肝功能一过性受损、胃肠道反应等。临床应用中往往经验性予以保肝护胃,密切监测血压血糖等预防性处理,不良反应发生率未见明显差异。但长期超生理剂量应用对免疫低下者、儿童及老年患者常可诱发或加重感染,影响中枢神经系统,肾上腺皮质功能严重受抑。TPO联合IVIG、GCS的新方案可使患者短期脱离危险,尽早减量维持治疗,对预防不良反应的发生具有一定的意义。

重型ITP患者出血症状严重,往往需要快速有效的治疗措施。与单纯激素冲击和旧版指南推荐的激素联合IVIG治疗方案相比,TPO联合IVIG、GCS的新方案显示出较高的CR率和更短的TTR,无明显增多不良反应,其中血小板计数的快速增加可能与TPO快速作用相关,表明TPO对原推荐方案具有良好的加成作用,最新指南的推荐方案对重型ITP快速安全度过危险期和急救治疗,具有一定的临床意义。

【参考文献】

- [1] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版) [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 89-93.
- [2] 中华医学会血液学分会. 成人特发性血小板减少性紫癜诊断治疗专家共识 [J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(9): 647-648.
- [3] PROVAN D, NEWLAND AC. Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia [J]. Adv Ther, 2015, 32(10): 875-887.

• 临床医学 •

文章编号: 1002 - 0218(2018) 02 - 0123 - 04

sdLDL 水平预测动脉粥样硬化的临床价值

秦明明¹, 朱文娇², 吴晓燕², 郑婷婷², 陶青松¹, 浦春¹

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 检验科, 安徽 芜湖 241001; 2. 皖南医学院 检验学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的: 探讨小而密低密度脂蛋白(sdLDL) 水平预测动脉粥样硬化(AS) 的临床应用价值。**方法:** 实验组选取临床诊断并经血管造影证实为 AS 的患者 130 例, 同期选择 63 例健康体检者作为正常对照组。收集患者入院 24 h 内的血清标本, 统一检测小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC) 和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP) 水平。**结果:** AS 组 sdLDL-C 高于健康对照组, 差异有统计学意义($t = 10.33, P = 0.000$); sdLDL 诊断 AS 的灵敏度和特异度分别为 52.31% 和 95.24%, ROC 曲线显示 sdLDL-C 的诊断效能 AUC 为 0.844, 高于其他血脂指标(LDL-C、TC、TG) 和 hs-CRP; AS 患者的性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压与 sdLDL-C 无显著相关; 冠心病患者的冠脉病变数量与 sdLDL-C 也无显著相关; sdLDL-C 与 LDL-C、TC 之间存在中度的正相关。**结论:** sdLDL 在预测 AS 方面具有较高的灵敏度和特异度, 不易受其他相关因素的影响, 可作为临床预测 AS 发生的危险因素。

【关键词】小而密低密度脂蛋白; 动脉粥样硬化; 诊断价值; 危险因素**【中图分类号】**R 541.4; R 446.1 **【文献标识码】**A**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2018.02.007

Clinical value of sd-LDL in atherosclerosis

QIN Mingming, ZHU Wenjiao, WU Xiaoyan, ZHENG Tingting, TAO Qingsong, PU Chun

Department of clinical laboratory, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To assess the clinical value of quantitative determination of small dense low-density lipoprotein (sd-LDL) in prediction of atherosclerosis (AS) . **Methods:** 130 patients clinically diagnosed with AS and confirmed by angiography were included in experimental group, and 63 healthy subjects undergoing physical examination in the corresponding periods were recruited as normal controls. Serum samples were collected within 24 hours after admission, and measured for the levels of small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and high sensitive C reactive protein(hs-CRP) . **Results:** sdLDL-C was significantly higher in the AS group than that in the healthy control group ($t = 10.33, P = 0.000$) . The sensitivity and specificity was respective 52.31% and 95.24% by sdLDL-C in diagnosis of AS. ROC curve showed that the diagnostic efficacy(AUC) of sdLDL-C was 0.844, which was higher than other lipid markers(LDL-C, TC and TG) and hs-CRP. AS patient's gender, age, history of cigarette smoking, drinking and hypertension were not significantly correlated with sdLDL-C level, and there was no significant correlation between the sdLDL-C level and the number of coronary artery lesion in AS patients with coronary heart disease. However, sdLDL-C level was moderately and positively correlated with LDL-C and TC levels. **Conclusion:** sd-LDL has a higher sensitivity and specificity in predicting AS, and is immune to influence by other factors, suggesting that sd-LDL can be used as an risk factors for clinical prediction of AS.

【Key words】small, dense low-density lipoprotein; atherosclerosis; diagnostic value; risk factors**基金项目:** 国家级大学生创新创业训练计划(201610368069)**收稿日期:** 2017-10-10**作者简介:** 秦明明(1992-), 男, 2016 级硕士研究生, (电话) 15755386287, (电子信箱) m15755386287@163.com;

浦春, 男, 主任检验师, 副教授, 硕士生导师, (电子信箱) philipepu@163.com, 通信作者。

- [4] ZHOU HAI, XU MIAO, QIN PING, *et al.* A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP [J]. *Blood*, 2015, 125(10) : 1541 - 1547.
- [5] LIU WJ, BAI J, GUO QL, *et al.* Role of platelet function and platelet membrane glycoproteins in children with primary immune thrombocytopenia [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3) : 2052 - 2060.
- [6] PATEL VL, MAHEVAS M, LEE SY, *et al.* Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2012, 119(25) : 5989 - 5995.
- [7] SIEGAL D, CROWTHER M, CUKER A. Thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia [J]. *Semin Hematol*, 2013, 50(suppl 1) : S18 - 21.
- [8] ZUCKER-FRANKLIN D, TERMIN CS, COOPER MC. Structural changes in the megakaryocytes of patients infected with the human immune deficiency virus (HIV-1) [J]. *Am J Pathol*, 1989, 134(6) : 1295 - 1303.
- [9] GHADAKI B, NAZI I, KELTON JG, *et al.* Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists [J]. *Transfusion*, 2013, 53(11) : 2807 - 2812.
- [10] ZHANG XU, ZHAO YAJING, LI XIAOQING, *et al.* Thrombopoietin: a potential diagnostic indicator of immune thrombocytopenia in pregnancy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7) : 7489 - 7496.