

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.01.019

文章编号: 1005-8982(2019)01-0103-05

## 大剂量激素联合重组人血小板生成素与环孢素 治疗免疫性血小板减少症的疗效比较

李红菊

(河南省漯河市中心医院 血液内科, 河南 漯河 462000)

**摘要:** **目的** 探讨大剂量激素(GC)联合重组人血小板生成素(rhTPO)和大剂量激素联合环孢素(CsA)两种方案治疗免疫性血小板减少症(ITP)的有效性和安全性。**方法** 选取河南省漯河市中心医院48例ITP患者并随机分为GC+rhTPO组和GC+CsA组,每组24例。两组初期均给予大剂量地塞米松治疗,4d后停药;GC+rhTPO组同时皮下注射rhTPO,治疗14d或血小板计数(PLT)正常后减量2次/周;GC+CsA组同时给予环孢素静脉注射,治疗14d或PLT正常后减量口服。比较两组患者治疗前、治疗第4、7、14、21和28天PLT和起效时间,计算并比较显效率、有效率及不良反应发生情况。**结果** 不同时间点PLT比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组PLT比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),GC+rhTPO组PLT高于GC+CsA组,两组PLT变化趋势差异有统计学意义( $P < 0.05$ );GC+rhTPO组起效时间为(6.5±2.7)d,GC+CsA组起效时间为(9.5±4.5)d,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),前者短于后者;GC+rhTPO组显效率和总有效率分别为41.7%和91.7%,GC+CsA组显效率和总有效率分别为12.5%和79.2%,两组显效率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),前者高于后者,两组总有效率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗过程中GC+rhTPO组出现1例不良反应,GC+CsA组出现2例不良反应,均可耐受。**结论** 相对联合CsA治疗,大剂量激素联合rhTPO治疗ITP起效更快、疗效更好,不良反应轻微,但两者均有临床应用价值。

**关键词:** 血小板减少;血小板生成素;糖皮质激素类;亲环素类

**中图分类号:** R558.2

**文献标识码:** A

## Clinical research of Glucocorticoid combined with recombinant human thrombopoietin or Cyclosporine A in treatment of primary immune thrombocytopenia

Hong-ju Li

(Department of Hematology, Luohe Central Hospital, Luohe, Henan 462000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy and safety of Glucocorticoid (GC) combined with recombinant human thrombopoietin (rhTPO) or Cyclosporine A (CsA) in the treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** A total of 48 patients diagnosed with ITP were randomly divided into GC+rhTPO group and GC+CsA group. Both groups received intravenous treatment of GC for 4 days. GC+rhTPO group simultaneously received subcutaneous treatment of rhTPO while GC+CsA group received intravenous treatment of CsA. The platelet (PLT) level of the two groups before treatment and 4 days, 7 days, 14 days, 21 days and 28 days after treatment and the effect time were compared. The effective rate, efficacy and adverse reactions of the two groups were calculated and analyzed. **Results** The PLT levels were different at different points ( $P < 0.05$ ). The PLT level were different between the GC+rhTPO group and GC+CsA group ( $P < 0.05$ ). The platelet level of GC+rhTPO group was

收稿日期: 2018-03-28

significantly higher than GC+CsA group ( $P < 0.05$ ). There was statistically significant difference in variation trends of the two groups ( $P < 0.05$ ). The effect time of GC+rhTPO group was early than that of GC+CsA group ( $P < 0.05$ ). The significant effective rate of GC+rhTPO group was higher than that of GC+CsA group ( $P < 0.05$ ), while the overall effective rates of two groups were not different ( $P > 0.05$ ). There was 1 patient in GC+rhTPO group and 2 patients in GC+CsA group with side effects. **Conclusions** GC combined with rhTPO is a more effective treatment and has a faster onset than the treatment of GC combined with CsA.

**Keywords:** thrombocytopenia; thrombopoietin; glucocorticoids; cyclophilins

原发免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP), 既往称特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura), 是临床上最常见的自身免疫性出血性疾病。ITP 患者临床主要表现为皮肤黏膜出血, 如皮肤瘀点和瘀斑、牙龈出血、鼻出血及妇女经量增多等, 部分患者合并乏力症状。该病的发病机制主要为免疫介导的血小板破坏过度和巨核细胞数量及功能异常, 导致血小板减少<sup>[1]</sup>。目前, ITP 的一线治疗包括糖皮质激素和静脉输注丙种球蛋白, 但仅部分患者对激素反应良好, 且停药后易出现病情复发<sup>[2]</sup>。因此, ITP 的治疗常同时联合二线药物。二线治疗常用药物为免疫抑制剂、促血小板生成药物、抗 CD20 单克隆抗体等。重组人血小板生成素 (recombinant human thrombopoietin, rhTPO) 为促血小板生成药物的一种, 具有刺激巨核细胞增殖分化、促进血小板生成的作用<sup>[3]</sup>; 环孢素 A (Cyclosporine A, CsA) 为强效免疫抑制剂, 能选择性抑制 T 细胞介导的免疫反应, 减少血小板过度破坏。激素联合 rhTPO 与激素联合 CsA 均是临床上常见的治疗方案, 本研究对河南省漯河市中心医院收治的 ITP 患者分别给予大剂量激素 (Glucocorticoid, GC) 联合 rhTPO 与 GC 联合 CsA 治疗, 比较两种治疗方案的临床疗效和安全性, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2014 年 10 月—2017 年 10 月本院收治的 ITP 患者 48 例, 其中, 男性 22 例, 女性 26 例, 年龄 22 ~ 63 岁。所有患者通过简单随机分配为 GC+rhTPO 组和 GC+CsA 组, 每组 24 例。所有患者均符合 2012 年中国专家共识制定的 ITP 的诊断标准<sup>[4]</sup>。纳入标准: ①患者入院时血小板计数 (platelet count, PLT)  $< 30 \times 10^9$  个/L; ②患者存在皮肤黏膜活动性出血症状。排除标准: ①妊娠和哺乳期患者; ②合并急性感染者; ③患有严重的心、脑血管疾病者; ④受试前检查肝、肾功能指标有明显异常者; ⑤有血栓病史者; ⑥治疗

期间出现严重活动性出血, 采用血小板输注治疗者。本研究经该医学伦理委员会审核批准, 所有患者均自愿参与研究并已签署知情同意书。

### 1.2 方法

治疗初期两组患者同时给予地塞米松 (安徽丰原制药有限公司) 40 mg/d 治疗, 疗程为 4 d, 结束后停药。GC+rhTPO 组: 同时皮下注射 rhTPO (沈阳三生制药有限责任公司), 剂量为  $300 \text{ u}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , 连续应用 14 d 或  $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9$  个/L 后减量, 剂量为 2 次/周, 每次 15 000 u。GC+CsA 组: 同时静脉注射 CsA, 剂量为: 每次 2 mg/kg, 1 次/12 h, 监测并维持血 CsA 浓度为  $100 \sim 200 \mu\text{g/L}$ , 用药 14 d 或  $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9$  个/L 后改口服给药 (杭州中美华东制药有限公司), 每周监测血 CsA 浓度。

### 1.3 疗效评定标准

根据 2012 版《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识》<sup>[4]</sup>: 完全有效 (complete response, CR): 治疗后  $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9$  个/L, 且无出血症状; 有效 (Response, R): 治疗后  $\geq 30 \times 10^9$  个/L, 且比基础血小板计数增加 2 倍, 无出血症状; 无效 (Non-response, NR): 治疗后  $\text{PLT} < 30 \times 10^9$  个/L 或  $\text{PLT}$  增加不到基础值的 2 倍或有活动性出血。起效时间为首次用药至首次达 R 的时间。显效率 = CR 患者数 / 总患者数, 总有效率 = (CR+R) 患者数 / 总患者数。

### 1.4 观察指标

治疗开始后至第 14 天, 每日检测血常规, 记录第 4、7 和 14 天两组患者 PLT 变化并记录起效时间。治疗第 21 和 28 天后, 复查 PLT 指标, 记录并计算两组显效率、总有效率及两组患者不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用  $t$  检验, 多时间点的比较采用重复测量设计的方差分析, 组间两两比较采用 LSD- $t$  检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比

较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料的比较

两组性别、年龄、治疗前 PLT 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组患者不同时间点 PLT 水平的比较

GC+rhTPO 组与 GC+C<sub>s</sub>A 组治疗前、治疗后第 4、7、14、21 和 28 天后 PLT 水平比较采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点 PLT 有差异 ( $F = 88.272, P = 0.000$ )。②两组 PLT 有差异 ( $F = 8.169,$

表 1 两组一般资料比较 ( $n = 24, \bar{x} \pm s$ )

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	治疗前 PLT/( $\times 10^9$ 个/L, $\bar{x} \pm s$ )
GC+rhTPO 组	12/12	46.58 $\pm$ 10.93	1.83 $\pm$ 1.65
GC+C <sub>s</sub> A 组	10/14	48.54 $\pm$ 11.45	2.04 $\pm$ 1.68
$\chi^2/t$ 值	0.336	-0.606	-0.432
$P$ 值	0.562	-0.548	0.668

$P = 0.006$ ), GC+rhTPO 组 PLT 指标比 GC+C<sub>s</sub>A 高, 升血小板效果更好。③两组 PLT 变化趋势有差异 ( $F = 8.735, P = 0.000$ )。见表 2 和图 1。

表 2 两组患者治疗前、治疗第 4、7、14、21 和 28 天 PLT 水平的比较 ( $n = 24, \bar{x} \pm s$ )

组别	PLT 计数/( $\times 10^9$ 个/L)					
	治疗前	第 4 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天
GC+rhTPO 组	1.83 $\pm$ 1.65	26.04 $\pm$ 20.91	48.92 $\pm$ 32.27	111.12 $\pm$ 62.54 <sup>†</sup>	99.88 $\pm$ 45.35 <sup>†</sup>	106.71 $\pm$ 50.45 <sup>†</sup>
GC+C <sub>s</sub> A 组	2.04 $\pm$ 1.68	29.16 $\pm$ 28.34	33.58 $\pm$ 25.59	56.87 $\pm$ 34.74	67.08 $\pm$ 45.43	69.04 $\pm$ 38.43

注: † 与 GC+C<sub>s</sub>A 组比较,  $P < 0.05$

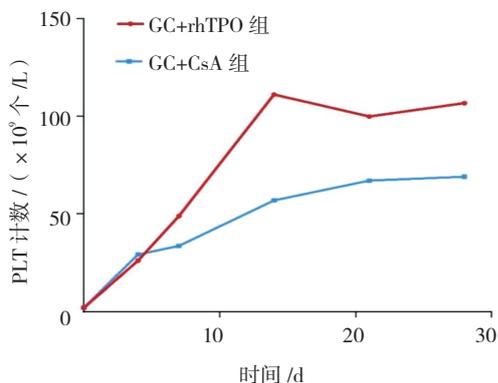


图 1 两组患者 PLT 变化趋势

### 2.3 两组患者起效时间比较

GC+rhTPO 组起效时间为 ( $6.5 \pm 2.7$ ) d, GC+C<sub>s</sub>A 组起效时间为 ( $9.5 \pm 4.5$ ) d, 两组比较, 差异有统计学意义 ( $t = -2.720, P = 0.010$ ), GC+rhTPO 组短于 GC+C<sub>s</sub>A 组。

### 2.4 两组患者显效率和总有效率比较

GC+rhTPO 组显效率和总有效率分别为 41.7% 和 91.7%, GC+C<sub>s</sub>A 组显效率和总有效率分别为 12.5% 和 79.2%。两组显效率比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 11.021, P = 0.001$ ), GC+rhTPO 组高于 GC+C<sub>s</sub>A 组; 两组总有效率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.505, P = 0.220$ )。见表 3。

表 3 两组患者显效率和总有效率比较 ( $n = 24$ )

组别	有效 CR/ 例	R/ 例	NR/ 例	显效率/ %	总有效 率/%
GC+rhTPO 组	10	12	2	41.7	91.7
GC+C <sub>s</sub> A 组	3	16	5	12.5	79.2

### 2.5 不良反应发生情况的比较

GC+rhTPO 组有 1 例患者 (4.17%) 出现轻度乏力、疲劳症状, 其余未见与治疗相关的不良反应; GC+rhTPO 组中有 2 例 (8.33%) 出现轻微恶心症状, 但均可耐受, 其余患者未见不良反应。

## 3 讨论

ITP 是临床常见的获得性自身免疫性疾病, 以血小板计数减少和显著出血倾向为主要临床特征。据欧美国家报道, 成人 ITP 的发病率约为 4.5/10 万 ~ 9.5/10 万人口, 育龄期妇女发病率略高于同龄男性<sup>[5]</sup>。本病的发病机制与体液免疫和细胞免疫密切相关, 体液免疫主要为由血小板膜糖蛋白抗体如 GP II b / III a 特异性抗体介导的血小板破坏增多<sup>[6]</sup>及自身抗体与巨核细胞表面抗原结合导致的巨核细胞生成和成熟障碍<sup>[7]</sup>, 细胞免疫与部分表型 T 细胞亚群失衡导致免疫耐受下降有关。近年国外有研究提出去唾液酸化是导致血小板减

少的重要机制,认为部分血小板破坏部位位于肝脏<sup>[8-9]</sup>,这可能是脾切除术后患者复发的主要机制之一。ITP 发病机制复杂多样,目前尚无根治手段,美国血液病协会指南<sup>[10]</sup>认为其主要治疗目标为防止出血及避免治疗相关的不良反应,而非使患者血小板计数恢复正常值。我国 ITP 诊疗指南<sup>[4]</sup>认为有出血症状或存在增加出血风险因素的患者及明显乏力的患者具有积极治疗的必要。针对其发病机制,现阶段治疗主要在于抑制血小板过度破坏及促进血小板生成两个方面。

糖皮质激素为 ITP 治疗的一线药物,其主要作用机制可能有:调节免疫,减少血小板膜蛋白抗体的生成并减轻抗原抗体反应;抑制单核巨噬细胞系统对血小板的破坏;降低毛细血管通透性,使出血症状减轻;刺激骨髓造血及血小板释放入外周血<sup>[11]</sup>。糖皮质激素治疗 ITP 的常见用法为常规剂量泼尼松治疗,有效后减量维持,或大剂量地塞米松短期治疗后停药。长期使用激素易造成急性胃黏膜病变、高血糖、高血压、骨质疏松、股骨头坏死等不良反应,且对于合并糖尿病、乙型肝炎、丙型肝炎、近期消化道出血的患者,激素使用可能加重其病情;应用大剂量激素短期治疗不良反应相对较少,但其长期疗效欠佳,因此常联合其他二线药物。静脉注射人免疫球蛋白同为 ITP 一线治疗药物,仅用于 ITP 的急症处理、合并妊娠或分娩前,能短时间内提升患者血小板计数,但其有效时间短、价格昂贵,不宜作为常规用药选择。

ITP 的二线治疗药物包括免疫抑制剂、促血小板生成药物、抗 CD20 单克隆抗体等。rhTPO 是促血小板生成药物的一种,其作用机制与内源性血小板生成素(Thrombopoietin, TPO)类似。TPO 主要在肝脏合成,结合受体后激活 JAK-STAT 通路,参与巨核细胞的发育与成熟的各个阶段<sup>[12]</sup>。国内外研究表明<sup>[13-14]</sup>,多数 ITP 患者在血小板的减低的同时,血清 TPO 水平与正常人相近,甚至低于正常人,这提示 ITP 患者存在血清 TPO 相对不足,可能是血小板生成减少原因之一。rhTPO 通过补充血清 TPO,促进巨核细胞的分化和成熟,从而促进血小板生成。国内已有多项多中心临床随机对照试验证明 rhTPO 治疗慢性 ITP 具有良好的疗效<sup>[15-16]</sup>,另有研究报道 rhTPO 联合糖皮质激素治疗重症 ITP 取得良好效果<sup>[17]</sup>。rhTPO 已知不良反应有肌肉酸痛、头晕、皮疹、血栓形成、乏力等<sup>[18]</sup>,但其不良反应发生率低,安全性较高。

CsA 是一种强效免疫抑制剂,能够调节 T 淋巴细胞增殖与分化、影响 T 淋巴细胞功能,可逆性抑制 T

细胞介导的异基因免疫及自身免疫。CsA 可抑制辅助 T 细胞的活性,间接抑制 B 淋巴细胞功能,使血小板相关免疫球蛋白产生减少,抑制血小板过度破坏<sup>[19]</sup>。临床应用时,CsA 常联合糖皮质激素、rhTPO 等共同治疗 ITP,目前国内单独使用 CsA 治疗 ITP 的相关研究报道较少。CsA 常见不良反应有恶心、呕吐、牙龈增生、多毛等,长时间使用可能合并感染。由于其口服剂量偏小,骨髓抑制作用小,患者不良反应发生率、经济负担轻,具有一定的应用价值。

本研究选用的两种治疗方案均为临床上较常用。本研究显示,治疗后 GC+rhTPO 组 PLT 指标高于 GC+CsA 组,GC+rhTPO 组的起效时间短于 GC+CsA 治疗组,这说明相对 GC+CsA 方案,GC+rhTPO 方案起效更快,升血小板效果更好。同时 GC+rhTPO 组显效率高于 GC+CsA 组,进一步说明前者疗效优于后者。两组总有效率比较差异无统计学意义。美国血液病协会发布的 ITP 诊疗指南<sup>[10]</sup>及中国 2012 年 ITP 诊治专家共识<sup>[4]</sup>均认为 ITP 的主要治疗目标并非将 PLT 升至正常值,而是将患者 PLT 控制在  $(50 \sim 100) \times 10^9$  个/L,并积极预防和治疗出血、乏力等症状,减少治疗相关的不良反应。两组治疗方案总有效率较高,均为临床上良好、有效的治疗方案。两组不良反应发生率较低,且均症状轻微,可耐受,故两种方案安全性较高。GC+rhTPO 方案具有起效快、效果好的优点,可作为首要选择方案,但 rhTPO 价格偏高,可能对部分患者造成一定的经济负担,且 rhTPO 需皮下注射,可能影响部分患者的依从性;CsA 口服维持剂量偏小,价格低廉,且用药方便易行,因此 GC+CsA 方案仍具有临床应用的优势。

综上所述,相对联合 CsA 治疗,糖皮质激素联合 rhTPO 治疗 ITP 具有起效更快、效果更好的优点,但两者均为良好有效的治疗方法。临床上两种治疗方式均有其应用和推广价值,应根据患者经济条件等多方面考虑,选择最好的治疗方案。

#### 参 考 文 献:

- [1] 张静,韩艳秋. 原发免疫性血小板减少症的发病机制及治疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2015, 28(6): 1006-1010.
- [2] 郭宏岗,王佳佳,岑坚,等. 地塞米松联合血小板生成素及环孢素治疗免疫性血小板减少症的疗效观察[J]. 转化医学杂志, 2016, 5(5): 279-282.
- [3] 章波,栾佐. 慢性难治性原发免疫性血小板减少症治疗进展[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 21(3): 52-56.
- [4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小

- 板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 975-977.
- [5] SEGAL J B, POWE N R. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(11): 2377-2383.
- [6] 张颖, 刘颖, 王新有, 等. 血小板膜糖蛋白特异性抗体与免疫性血小板减少症患者疗效及出血程度的关系[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(4): 382-385.
- [7] 王萌, 刘延方, 孙慧, 等. 重组人血小板生成素治疗46例新诊断的免疫性血小板减少症成人患者的临床观察[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(2): 531-535.
- [8] 吴洋. 血小板膜糖蛋白去唾液酸化在ITP发病机制中的研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [9] GROZOVSKY R, BEGONJA A J, LIU K, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling[J]. *Nat Med*, 2015, 21(1): 47-54.
- [10] NEUNERT C, LIM W, CROWTHER M, et al. The American society of hematology 2011 evidence based practice guideline for immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2011, 117(16): 4190-4207.
- [11] 谢研研, 杨明珍. 地塞米松治疗前后免疫性血小板减少症患者树突状细胞亚群及细胞因子变化的研究[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(7): 998-1001.
- [12] KUTER D J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists[J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(1): 10-23.
- [13] CREMER M, SCHULZE H, LINTHORST G, et al. Serum levels of thrombopoietin, IL-11, and IL-6 in pediatric thrombocytopenias[J]. *Ann Hematol*, 1999, 78(9): 401.
- [14] 侯明, 纪春岩, 朱媛媛, 等. 血小板减少性疾病患者血浆血小板生成素水平的检测[J]. 中华医学杂志, 1999(5): 36-37.
- [15] 王书杰, 杨仁池, 邹萍, 等. 重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜的多中心随机对照临床试验[J]. 血栓与止血学, 2010, 16(4): 149-153.
- [16] 赵永强, 王庆余, 翟明, 等. 重组人血小板生成素治疗慢性难治性特发性血小板减少性紫癜的多中心临床试验[J]. 中华内科杂志, 2004(8): 58-60.
- [17] 杜以萍, 张充力, 毕珍宁. 糖皮质激素联合重组人促血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(2): 79-80.
- [18] 刘一, 吕欣, 董振香. 重组人血小板生成素的药理作用和临床评价[J]. 中国新药杂志, 2008(3): 254-258.
- [19] OLSSON B, ANDERSSON P O, JERNS M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Nat Med*, 2003, 9(9): 1123-1124.

(张西倩 编辑)