

地塞米松联合重组人血小板生成素治疗免疫性血小板减少症的临床观察

范 玮¹, 石瑞平¹, 郭树霞¹, 李安琪²

1. 郑州人民医院 血液肿瘤科, 河南 郑州 450000

2. 郑州大学第五附属医院 老年病科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 观察地塞米松联合重组人血小板生成素治疗免疫性血小板减少症 (ITP) 的疗效。**方法** 选择 2009 年 02 月—2012 年 11 月郑州人民医院收治的 ITP 患者 36 例, 随机分为治疗组和对照组, 每组 18 例。治疗组静脉滴注地塞米松治疗 15 mg/d, 连续 7 d, 治疗无效, 继续应用地塞米松 15 mg/d 最长至 28 d, 第 8 天加用重组人血小板生成素 1.5×10^4 U, 皮下注射, 1 次/d, 根据血小板恢复情况用 7~14 d。对照组应用地塞米松用法及用量同治疗组, 最长治疗 28 d。治疗结束后, 计算两组达到血小板良效的平均时间和总有效率, 同时观察不良反应发生情况。**结果** 治疗组达到血小板良效的平均时间为 (17.88 ± 3.67) d, 对照组为 (21.63 ± 5.75) d, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组总有效率为 88.89%, 对照组为 77.78%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组均可发生头晕、消化道出血、肝功能异常、骨质疏松、血糖升高、高血压、恶心、呕吐、纳差等不良反应, 治疗组发生率为 22.22%, 对照组为 27.78%, 两组比较差异无统计学意义。**结论** 糖皮质激素联合重组人血小板生成素治疗 ITP 优于糖皮质激素单药治疗, 且不良反应较少, 可选择应用。

关键词: 糖皮质激素; 重组人血小板生成素; 免疫性血小板减少症

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)03-0382-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.033

Clinical observation on dexamethasone combined with recombinant human thrombopoietin in treatment of immune thrombocytopenia

FAN Wei¹, SHI Rui-ping¹, GUO Shu-xia¹, LI An-qi²

1. Department of Hematology and Oncology, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

2. Department of Geriatric Diseases, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of dexamethasone (Dex) combined with recombinant human thrombopoietin in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** ITP patients (36 cases) in People's Hospital of Zhengzhou from February 2009 to November 2012 were randomly divided into the treatment (18 cases) and control (18 cases) groups. Patients in the treatment group were iv administered with Dex 15 mg/d for 7 d. While the treatment was invalid, and Dex administration was continued up to 28 d. On the day 8, patients in the treatment group were sc injected with human thrombopoietin 1.5×10^4 U, once daily, for 7—14 d according to platelet recovery. The usage of Dex in the control group was the same as the treatment group for 28 d. Mean time to reach the good effect of platelet and total efficiency was calculated at the end of the treatment. At the same time, adverse reaction was observed in the treatment. **Results** Mean time to reach the good effect of platelet in the treatment and control groups was (17.88 ± 3.67) and (21.63 ± 5.75) d with significant difference ($P < 0.05$), and the efficiencies in the treatment and control groups were 88.89% and 77.78% with significant difference ($P < 0.05$). Patients in the two groups had dizziness, gastrointestinal hemorrhage, hepatic dysfunction, osteoporosis, hyperglycemia, hypertension, nausea, vomiting, anorexia, and other adverse reactions, and the incidence rates were 22.22% and 27.78% in the treatment and control groups with no significant difference. **Conclusion** Dex combined with human thrombopoietin in the treatment of ITP with few adverse reaction is better than Dex alone, which is suitable for usage.

Key words: dexamethasone; humanized thrombopoietin; immune thrombocytopenic purpura

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。该病是临床最为常见的出血性疾病, 约占出血性疾病总数的 30%^[1]。目前临床治疗方案首选糖皮质激素,

收稿日期: 2013-02-28

作者简介: 范 玮 (1981—), 男, 郑州大学血液病学硕士毕业。Tel: (0371)67707529 E-mail: fonfon1981@126.com

对糖皮质激素治疗有效的病人多在1周内反应，治疗超过1周的病人可能对糖皮质激素无反应或反应较差。对于这类病人目前临床上多采用继续应用糖皮质激素直到4周或联/单用丙种球蛋白治疗。重组人血小板生成素(rhTPO)多应用在糖皮质激素治疗无效的病人，且有一定疗效。郑州人民医院血液肿瘤科应用地塞米松联合(或不联合)重组人血小板生成素治疗这类病人，取得较好疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2009年2月—2012年11月郑州人民医院血液肿瘤科收治的36例ITP患者作为研究对象，诊断均符合第2届全国血液学学术会议拟定的ITP诊断标准^[2]，包括男性13例，女性23例；年龄15~58岁，中位年龄29岁；病程2d~2年。初治患者22例，复治患者14例。患者治疗前血小板计数均小于 $10 \times 10^9/L$ ；入院时均有皮肤或黏膜出血、血尿等急性出血征象，且依赖血小板输注，骨髓巨核细胞无减少；肝肾功能正常；HBV、HCV、HIV检测阴性。所有患者遵循自愿原则且知情同意。

1.2 药物

重组人血小板生成素，商品名为特比澳，由沈阳三生制药股份有限公司生产，批号S20050048，规格1 mL： 1.5×10^4 U/支；地塞米松针，辰欣药业股份有限公司生产，批号H37021969，规格1 mL：5 mg/支。

1.3 分组与治疗

所有患者随机分为治疗组与对照组，每组18例，两组患者性别组成、平均年龄、病情等一般情况无差异，具有可比性。

治疗组静脉滴注地塞米松治疗15 mg/d，连续7 d，治疗无效，继续应用地塞米松15 mg/d最长至28 d，

第8天加用重组人血小板生成素 1.5×10^4 U，皮下注射，1次/d，根据血小板恢复情况用7~14 d。对照组应用地塞米松用法及用量同治疗组，最长治疗28 d。

1.4 观察指标

达到血小板良效的平均时间为治疗后血小板达到下述良效及显效标准的时间(天数)的均值，达到良效以及显效的病人都视为治疗有效病人。计算所有患者在入院后达到血小板良效的平均时间以及有效率(达到良效前5 d内输血小板的患者除外)。

按照第二届全国血液学学术会议拟定的ITP疗效标准判定疗效。显效：血小板计数升至 $1.0 \times 10^{11}/L$ 以上，无出血症状，持续3个月以上；良效：血小板计数上升至 $(0.5 \sim 1.0) \times 10^{11}/L$ ，较治疗前上升 $30 \times 10^9/L$ 以上，无或基本无出血症状，持续2个月以上；进步：血小板有所上升，出血症状改善，持续2周以上；无效：治疗后血小板计数以及出血症状无改善或恶化^[2]。

总有效率=(显效+良效)/总例数

1.5 不良反应

观察两组患者发生头晕、消化道出血、骨质疏松、血糖升高等不良反应的发生情况。

1.6 统计学处理

数据采用SPSS 17.0统计学软件处理，组间比较用*t*检验。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗组中患者达到血小板良效的平均时间为 (17.88 ± 3.67) d，对照组为 (21.63 ± 5.75) d，两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组总有效率为88.89%，对照组为77.78%，两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组疗效比较

Table 1 Comparison on efficacy between two groups

分组	n/例	显效/例	良效/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
治疗	18	11	5	2	0	88.89*
对照	18	9	5	3	1	77.78

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 不良反应发生情况

两组患者均可发生头晕、消化道出血、肝功能异常、骨质疏松、血糖升高、高血压、恶心、呕吐、纳差等不良反应，治疗组不良反应发生率为

22.22%，对照组发生率为27.78%，两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

ITP是一种免疫介导的血小板减少综合征，该

病的发病机制传统认为与感染、免疫因素、脾脏以及雌激素等有关。传统认为的免疫因素是自身抗体致敏的血小板被单核巨噬细胞系统过度破坏,最近几年在体液免疫机制方面,有研究者提出了血小板自身抗体不仅可以致敏血小板,造成血小板过度破坏,同时还可致敏巨核细胞,导致巨核细胞增殖和成熟障碍,使血小板生成减少^[3]。

体外实验表明,ITP 患者的血浆能抑制体外培养的 CD34⁺造血干细胞生成巨核细胞^[3]。近年人们证实,ITP 患者血浆以及与组织结合的血小板生成素(TPO)水平正常或仅轻度增高,对刺激巨核细胞增殖与增加血小板生成的能力远不能达到代偿血小板破坏的程度,造成血小板生成素水平相对不足^[4]。这就为 rhTPO 用于 ITP 治疗提供理论依据。近来多中心临床试验证实 rhTPO 治疗慢性难治性 ITP 有一定疗效^[5-6]。

针对 ITP 治疗的药物种类很多,一线药物为糖皮质激素,其有效率在 70%~80%,起效时间最晚达 4 周,其他药物如达那唑,为合成雄激素,与糖皮质激素有协同作用,但起效较慢,常需数月至半年。免疫抑制剂,毒副作用较大;丙种球蛋白价格昂贵,且属于血制品,可能感染传染性疾病,且对于慢性 ITP 病人效果不佳。rhTPO 相对这些药物而言,具有应用方便、不良反应轻微、且对于慢性难治性 ITP 有一定疗效的优势。

根据目前的药物种类以及作用特点,对于糖皮质激素治疗起效较慢以及无效的病人,为减低患者致命性出血风险,缩短患者住院时间。对于接受 1 周糖皮质激素治疗无效的病人,改用糖皮质激素联合重组人血小板生成素治疗,取得较好疗效,两者联用临床效果显著,有效率为 88.89%。治疗组病人的平均起效时间较对照组明显缩短,降低了病人出

血风险,同时也缩短了患者的住院时间。

两组患者均可发生头晕、消化道出血、肝功能异常、恶心、呕吐、纳差等不良反应,两组比较发生率无差异。肝功能异常多为轻度肝功能损害;消化道出血考虑与糖皮质激素有关,与联合应用重组人血小板生成素无关。治疗组中 1 例既往应用丙种球蛋白、糖皮质激素治疗无效病人,1 例为糖皮质激素无效病人,应用 rhTPO 后依然有效,因此证明 rhTPO 对于糖皮质激素无效的部分病人仍有效。因此,糖皮质激素联合 rhTPO 治疗 ITP 临床效果显著,患者耐受性较好,不良反应较轻,可以进一步扩大试验规模,进一步证实其疗效。

参考文献

- [1] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. *Blood*, 2009, 113(11): 2386-2393.
- [2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 172-175.
- [3] McMillan R, Wang L, Tomer A, *et al.* Suppression of *in vitro* megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP [J]. *Blood*, 2004, 103(4): 1364-1369.
- [4] Cremer M, Schulze H, Linthorst G, *et al.* Serum levels of thrombopoietin, IL-11, and IL-6 in pediatric thrombocytopenias [J]. *Ann Hemato*, 1999, 78(9): 401-407.
- [5] 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]. 血栓与止血学杂志, 2010, 16(4): 149-153.
- [6] 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, 43(8): 608-610.