

甘露聚糖肽口服液联合人免疫球蛋白治疗特发性血小板减少性紫癜的临床研究

吴 蕾, 龙志国, 冯广加

上海市浦东医院 肿瘤血液科, 上海 201300

摘要: **目的** 探讨甘露聚糖肽口服液联合人免疫球蛋白治疗特发性血小板减少性紫癜的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 8 月—2015 年 8 月在上海市浦东医院接受治疗的特发性血小板减少性紫癜患者 74 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 37 例。对照组 iv 静注人免疫球蛋白 (pH 4), 0.4 g/kg, 1 次/d。治疗组在对照基础上口服甘露聚糖肽口服液, 1 支/次, 3 次/d。两组患者均治疗 4 周。观察两组的临床疗效, 比较治疗前后两组 T 淋巴细胞亚群、血小板相关抗体、血小板计数 (PLT)、白细胞介素-4 (IL-4)、止血时间和血小板数量达正常时间的情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 78.38%、94.59%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 CD^{3+} 和 CD^{4+} 的水平及 CD^{4+}/CD^{8+} 的比值均显著升高, 而 CD^{8+} 的水平显著下降, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血小板相关免疫球蛋白 G (PA IgG)、血小板相关免疫球蛋白 A (PA IgA) 和血小板相关免疫球蛋白 M (PA IgM) 的水平均明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 PLT 及 IL-4 水平均明显升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组止血时间和血小板数量达正常时间均早于对照组, 两组比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 甘露聚糖肽口服液联合人免疫球蛋白治疗特发性血小板减少性紫癜具有较好的临床疗效, 可提高患者机体免疫功能, 加快止血, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 静注人免疫球蛋白 (pH 4); 甘露聚糖肽口服液; 血小板减少性紫癜

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2016)06 - 0842 - 04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.026

Clinical study on Mannatide Oral Solution combined with human immunoglobulin in treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura

WU Lei, LONG Zhi-guo, FENG Guang-jia

Department of Oncology Hematology, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 201300, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Mannatide Oral Solution combined with human immunoglobulin in treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. **Methods** Patients (74 cases) with idiopathic thrombocytopenic purpura in Shanghai Pudong Hospital from August 2014 to August 2015 were randomly divided into the control and treatment groups, and each group had 37 cases. Patients in the control group were iv administered with Human Immunoglobulin (pH 4) for intravenous injection, 0.4 g/kg, once daily. Patients in the treatment group *po* administered with Mannatide Oral Solution on the basis of the control group, 1 tube/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 week. After treatment, the efficacies were evaluated, and T lymphocyte subsets, platelet-associated antibody, PLT, IL-4, hemostatic time, and platelet count up to normal time in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 78.38% and 94.59%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD^{3+} and CD^{4+} , and CD^{4+}/CD^{8+} ratio in two groups were significantly increased, but level of CD^{8+} in two groups observably decreased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of PA IgG, PA IgA, and PA IgM in two groups observably decreased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two

收稿日期: 2016-03-18

作者简介: 吴 蕾 (1976—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为血液肿瘤。Tel: 18918352755 E-mail: wulei1891@163.com

groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of PLT and IL-4 in two groups were significantly increased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, hemostatic time, and platelet count up to normal time in the treatment group were shorten than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Mannatide Oral Solution combined with human immunoglobulin has clinical curative effect in treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura, and can improve the immune capacity of patients, accelerate hemostasis, which has a certain clinical application value.

Key words: Human Immunoglobulin (pH 4) for intravenous injection; Mannatide Oral Solution; idiopathic thrombocytopenic purpura

特发性血小板减少性紫癜是血液内科较为常见的一种特异性自身免疫性疾病,以皮肤、黏膜出血为主要表现,临床上认为该病的发生与细菌、病毒感染所诱发的免疫反应有关^[1]。患者血小板减少导致机体凝血机制异常,造成重要脏器、皮肤、黏膜及颅内出血,严重者可导致死亡,对患者的生命健康具有重大威胁。因此,寻找合理有效的治疗手段对特发性血小板减少性紫癜患者来说极为重要。甘露聚糖肽口服液具有提高骨髓造血能力,促进巨核细胞生成及分化和释放血小板等作用^[2]。有研究表明,静脉注射人免疫球蛋白治疗特发性血小板减少性紫癜可快速升高外周血血小板计数(PLT)^[3]。人免疫球蛋白具有减少血小板破坏,增加骨髓中血小板生成等作用^[4]。本研究对特发性血小板减少性紫癜患者采用甘露聚糖肽口服液联合人免疫球蛋白治疗,取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2014年8月—2015年8月上海市浦东医院收治的特发性血小板减少性紫癜患者74例为研究对象。其中男39例,女35例;年龄19~55岁,平均(44.68±4.35)岁;皮肤出血23例,黏膜出血21例,颅内出血17例,消化道出血13例。纳入标准:(1)年龄>18岁者;(2)符合特发性血小板减少性紫癜诊断标准^[5]者;(3)PLT≤20×10⁹/L,或PLT≤30×10⁹/L且有皮肤、黏膜或内脏出血者;(4)经医院伦理委员会批准并签署知情同意书者。排除标准:(1)伴有严重肝肾功能障碍者;(2)合并溶血性贫血者;(3)继发性特发性血小板减少性紫癜者;(4)对研究药物过敏者;(5)有脾切除史者。

1.2 药物

静注人免疫球蛋白(pH 4)由上海新兴医药股份有限公司生产,规格2.5 g/瓶(5%, 50 mL),产品批号20140215;甘露聚糖肽口服液由三株福尔制药有限公司生产,规格10 mL:10 mg/支,产品批

号20140306。

1.3 分组及治疗方法

所有患者使用计算机随机分组法分为对照组和治疗组,每组各37例。其中对照组男20例,女17例;年龄20~55岁,平均(44.68±4.35)岁;皮肤出血12例,黏膜出血11例,颅内出血8例,消化道出血6例。治疗组男19例,女18例;年龄19~52岁,平均(44.63±4.32)岁;皮肤出血11例,黏膜出血10例,颅内出血9例,消化道出血7例。两组患者一般资料间没有明显差异,具有可比性。

所有患者在常规的处理和治疗的基础上,对照组iv静注人免疫球蛋白(pH 4),0.4 g/kg,1次/d。治疗组在对照基础上口服甘露聚糖肽口服液,1支/次,3次/d。两组患者均治疗4周。

1.4 疗效判定标准^[6]

治疗4周后,PLT>100×10⁹/L,出血症状停止为显效;治疗后PLT回升,出血症状得到明显改善为有效;临床症状没有改善,PLT上升低于20×10⁹/L为无效。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用Beckman Coulter EpicsXL流式细胞仪检测患者T-细胞亚群的变化;采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测患者白细胞介素-4(IL-4)的变化;采用酶联免疫竞争抑制试验来测定患者血小板相关抗体的变化情况,包括血小板相关免疫球蛋白G(PA IgG)、血小板相关免疫球蛋白A(PA IgA)和血小板相关免疫球蛋白M(PA IgM)。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中肝肾功能异常、皮疹、腹泻、恶心等不良反应发生情况。

1.7 统计分析

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,PLT、IL-4、止血时间、血小板数量达正常时间、T-细胞亚群以及血小板相关抗体情况采用 t 检验,有效率

的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 17 例, 有效 12 例, 总有效率为 78.38%; 治疗组显效 22 例, 有效 13 例, 总有效率为 94.59%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 T 淋巴细胞亚群比较

治疗后, 两组患者 CD^{3+} 和 CD^{4+} 的水平及

CD^{4+}/CD^{8+} 的比值均显著升高, 而 CD^{8+} 的水平显著下降, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血小板相关抗体比较

治疗后, 两组患者 PA IgG、PA IgA、PA IgM 水平明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	37	17	12	8	78.38
治疗	37	22	13	2	94.59*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

Table 2 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

组别	观察时间	$CD^{3+}/\%$	$CD^{4+}/\%$	$CD^{8+}/\%$	$CD^{4+}/CD^{8+}/\%$
对照	治疗前	52.32 ± 10.18	45.35 ± 8.24	43.86 ± 11.63	1.11 ± 0.37
	治疗后	57.29 ± 9.25*	49.29 ± 8.75*	38.52 ± 9.43*	1.32 ± 0.56*
治疗	治疗前	52.31 ± 10.22	45.23 ± 8.32	43.63 ± 11.84	1.12 ± 0.42
	治疗后	63.48 ± 9.23* [▲]	54.22 ± 9.86* [▲]	34.53 ± 8.32* [▲]	1.57 ± 0.58* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血小板相关抗体比较 ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

Table 3 Comparison on platelet-associated antibody between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

组别	观察时间	PA IgG/(ng·10 ⁻⁷ PLT)	PA IgA/(ng·10 ⁻⁷ PLT)	PA IgM/(ng·10 ⁻⁷ PLT)
对照	治疗前	105.15 ± 45.74	10.79 ± 2.65	44.75 ± 12.56
	治疗后	43.47 ± 11.22*	7.78 ± 1.36*	24.32 ± 8.32*
治疗	治疗前	103.27 ± 47.35	10.75 ± 2.63	44.72 ± 12.53
	治疗后	32.24 ± 11.37* [▲]	6.27 ± 1.58* [▲]	16.16 ± 7.18* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组 PLT 及 IL-4 比较

治疗前, 两组患者 PLT 和 IL-4 水平间均没有明显差别。治疗后, 两组患者 PLT 及 IL-4 水平均明显升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组止血时间和血小板数量达正常时间比较

治疗后, 治疗组止血时间和血小板数量达正常

时间均早于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组治疗过程中不良反应的比较

在治疗过程中, 两组患者均未出现明显的肝肾功能异常, 亦无皮疹、腹泻、恶心等不良反应发生。

3 讨论

特发性血小板减少性紫癜是血液内较为常见的一种自身免疫性出血性疾病, 当 $PLT < 20 \times 10^9/L$

表4 两组 PLT 及 IL-4 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

Table 4 Comparison on PLT and IL-4 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

组别	观察时间	PLT/($10^9 \cdot L^{-1}$)	IL-4/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	16.92 ± 4.51	14.75 ± 2.53
	治疗后	111.47 ± 12.42*	20.32 ± 3.75*
治疗	治疗前	16.83 ± 4.48	14.78 ± 2.59
	治疗后	120.35 ± 14.37* [▲]	26.46 ± 4.18* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组止血和血小板数量达正常时间比较($\bar{x} \pm s, n = 37$)

Table 5 Comparison on hemostatic time and platelet count up to normal time between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

组别	止血时间/d	血小板数量达正常时间/d
对照	5.18 ± 0.21	10.36 ± 1.12
治疗	3.45 ± 0.28*	6.18 ± 0.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

时, 就极有可能发生颅内出血, 威胁患者生命。因特发性血小板减少性紫癜患者细胞免疫功能失调, 使得淋巴细胞凋亡减少, 导致 T 淋巴细胞亚群的比例失衡, 进而使得 IL-4 分泌紊乱, 刺激 B 淋巴细胞活化致大量血小板相关抗体产生, 而血小板抗原同自身抗体相结合使血小板还没有成熟时就被破坏, 以至于血小板的存活期较短而引起血小板减少而发病^[7]。所以调整 T 淋巴细胞亚群比例, 减少血小板相关抗体生成, 对提高治疗特发性血小板减少性紫癜是极为重要的。

甘露聚糖肽口服液的主要成分为甘露聚糖肽, 是当前唯一用于临床上的一种糖质营养素, 可广泛分布于机体组织和体液中, 特别是皮肤、视网膜、肠、神经、睾丸及肝脏, 可直接被利用合成糖蛋白, 参与机体的免疫调节^[8]。甘露聚糖肽具有增强机体免疫能力及激活巨噬细胞和升高外周血白细胞等作用, 进而提高骨髓造血能力, 促进巨核细胞生成, 及分化和释放血小板, 提高机体抗应激的能力^[2]。静注人免疫球蛋白含有大量的 IgG 抗体, 可对单核巨噬细胞的 FC 受体进行封闭, 对 FC 受体介导的巨噬细胞功能进行非特异性阻断, 进而减少自身抗体介导的血小板破坏^[9], 并可通过调节免疫能力来减

少自身抗体的生存, 对血小板抗原和血小板抗体的结合起到抑制作用, 减少血小板的破坏。此外, 还具有增加骨髓中血小板生成作用, 进而在短时间内使血小板迅速上升^[4]。基于上述药物作用, 本研究对特发性血小板减少性紫癜患者采用甘露聚糖肽口服液联合人免疫球蛋白来治疗, 取得了满意疗效。

本研究中, 对照组和治疗组的总有效率分别为 78.38%、94.59%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。同治疗前相比两组治疗后 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺ 升高, 而 CD⁸⁺ 降低, 但治疗组改善的更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血小板相关抗体均明显降低, 但治疗组降低的更为显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 PLT 及 IL-4 均较治疗前明显升高, 但治疗组升高的更为明显 ($P < 0.05$)。治疗组在止血时间、血小板数量达正常时间均较对照组早 ($P < 0.05$)。说明特发性血小板减少性紫癜采用甘露聚糖肽口服液联合人免疫球蛋白治疗效果确切。

综上所述, 甘露聚糖肽口服液联合人免疫球蛋白治疗特发性血小板减少性紫癜的疗效显著, 可提高患者机体免疫功能, 加快止血, 值得推广应用。

参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 622.
- [2] 王红雁. 甘露聚糖肽的临床应用 [J]. 现代医药卫生, 2010, 26(21): 3284-3286.
- [3] 刘 鸿, 邵宗鸿. 静注免疫球蛋白在血液系统疾病中的应用 [J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(10): 558-560.
- [4] 王 强, 李淑琴. 静脉注射用白蛋白及免疫球蛋白的临床应用 [J]. 北京医学, 2001, 23(5): 308-309.
- [5] 张之南, 郝玉书, 赵永强, 等. 血液病学 [M]. 下册. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1206-1211.
- [6] 张之南, 沈 梯. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 172-174.
- [7] Heuer L, Blumenberg D. Management of bleeding in a multitransfused patient with positive HLA class I alloantibodies and thrombocytopenia associated with platelet dysfunction refractory to transfusion of cross-matched platelets [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2005, 16(4): 287-290.
- [8] 王允生, 王晓燕. 甘露聚糖肽(多抗甲素)的药理作用与临床应用 [J]. 中国药师, 2004, 7(4): 302-305.
- [9] 王丽英, 籍 涛, 王利文. 免疫球蛋白的作用机制及其在血液系统疾病中的应用 [J]. 中国药师, 2003, 6(9): 579-581.