

转移因子口服液联合重组人血小板生成素治疗儿童特发性血小板减少性紫癜的临床研究

唐 煜¹, 张建江^{2*}, 杨志晓³

1. 河南电力医院 儿科, 河南 郑州 450006

2. 郑州大学第一附属医院 儿科, 河南 郑州 450052

3. 河南省儿童医院 神经内科, 河南 郑州 450053

摘要: **目的** 探讨转移因子口服液联合重组人血小板生成素注射液治疗儿童特发性血小板减少性紫癜的临床疗效。**方法** 选择2017年3月—2019年3月在河南电力医院治疗的特发性血小板减少性紫癜患儿78例,根据用药的差别分为对照组(39例)和治疗组(39例)。对照组皮下注射重组人血小板生成素注射液,300 U/(kg·d),1次/d。治疗组在对照组基础上口服转移因子口服液,10 mL/次,1次/d。两组患者均治疗14 d。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者血小板相关免疫球蛋白-G (PAIgG)、血小板相关免疫球蛋白-A (PAIgA)、血小板相关免疫球蛋白-M (PAIgM)、血小板计数,以及血清白细胞介素-2 (IL-2)、IL-4、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为71.79%,显著低于治疗组的92.31%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。经治疗,两组患者PAIgG、PAIgA、PAIgM均显著降低($P<0.05$),而血小板计数则显著升高($P<0.05$),且治疗组上述指标水平明显好于对照组($P<0.05$)。经治疗,两组血清IL-2、IL-4、IL-6、TNF- α 水平均明显下降($P<0.05$),且治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 转移因子口服液联合重组人血小板生成素注射液治疗儿童特发性血小板减少性紫癜能够显著改善血小板相关抗体,及血清IL-2、IL-4、IL-6、TNF- α 水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 转移因子口服液; 重组人血小板生成素注射液; 特发性血小板减少性紫癜; 血小板相关抗体; 血小板计数

中图分类号: R973; R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)06-1122-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.014

Clinical study on Transfer Factor Oral Solution combined with recombinant human thrombopoietin in treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children

TANG Yu¹, ZHANG Jian-jiang², YANG Zhi-xiao³

1. Department of Pediatrics, Henan Electric Hospital, Zhengzhou 450006, China

2. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

3. Department of Neurology, Henan Children's Hospital, Zhengzhou 450053, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Transfer Factor Oral Solution combined with recombinant human thrombopoietin in treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. **Methods** Children (78 cases) with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in Henan Electric Hospital from March 2017 to March 2019 were divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups based on different treatments. Children in the control group were subcutaneous injection administered with Recombinant Human Thrombopoietin Injection, 300 U/kg/d, once daily. Children in the treatment group were *po* administered with Transfer Factor Oral Solution on the basis of the control group, 10 mL/time, once daily. Children in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the PAIgG, PAIgA, PAIgM, platelet count, the serum level of IL-2, IL-4, IL-6 and TNF- α in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 71.79%, which was significantly lower than 92.31% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P <$

收稿日期: 2019-11-11

基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (201503070)

作者简介: 唐 煜, 主要从事儿内科工作。E-mail: tangyu79@126.com

*通信作者 张建江, 主任医师, 博士, 研究方向为小儿血液内科。E-mail: zhangjianjiang@126.com

0.05)。After treatment, the PAIgG, PAIgA and PAIgM levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but the platelet count was significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-2, IL-4, IL-6 and TNF- α in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Transfer Factor Oral Solution combined with recombinant human thrombopoietin in treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children can significantly improve the platelet-related antibodies and serum levels of IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , which has a certain clinical application value.

Key words: Transfer Factor Oral Solution; Recombinant Human Thrombopoietin Injection; idiopathic thrombocytopenic purpura; platelet-related antibody; platelet count

特发性血小板减少性紫癜是一种出血性疾病,但其原因不明,临床以血小板减少,骨髓巨核细胞正常或增多等为特点^[1]。当前对其治疗主要给予免疫抑制剂、糖皮质激素和免疫球蛋白等。重组人血小板生成素注射液能够刺激巨核细胞各阶段,对提升血小板数目有着重要作用^[2]。转移因子口服液具有增强体液免疫、细胞免疫功能,增加助性T细胞数的作用^[3]。因此,本研究对特发性血小板减少性紫癜患儿采用转移因子口服液联合重组人血小板生成素注射液进行治疗,取得了满意效果。

1 一般资料和方法

1.1 一般临床资料

选取2017年3月—2019年3月在河南电力医院治疗的78例特发性血小板减少性紫癜患儿为研究对象,均符合特发性血小板减少性紫癜的诊断标准^[4]。其中男40例,女38例;年龄3~12岁,平均年龄(6.18 ± 0.63)岁;病程1~12个月,平均病程(6.36 ± 0.74)个月。

排除标准:(1)对药物成分过敏者;(2)伴有严重肝肾功能不全者;(3)近期发生血栓疾病者;(4)合并严重感染者;(5)合并严重心脑血管疾病者;(6)未取得知情同意者。

1.2 药物

重组人血小板生成素注射液由沈阳三生制药股份有限公司生产,规格15 000 U:1 mL,产品批号20170208、20180309、20190207;转移因子口服液由金花企业(集团)股份有限公司西安金花制药厂生产,规格10 mL/支,产品批号170109、180213、190105。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别分为对照组(39例)和治疗组(39例),其中对照组男21例,女18例;年龄3~12岁,平均年龄(6.02 ± 0.47)岁;病程1~12个月,平均病程(6.04 ± 0.53)个月。治疗组男19例,女20例;年龄3~12岁,平均年龄(6.29 ± 0.76)

岁;病程1~12个月,平均病程(6.53 ± 0.87)个月。两组患者基本资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组皮下注射重组人血小板生成素注射液,300 U/(kg·d),1次/d。治疗组在对照组基础上口服转移因子口服液,10 mL/次,1次/d。两组患者均治疗14 d后进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:无出血情况,血小板计数恢复正常,并维持3个月以上;良好:血小板计数升 $>30 \times 10^9/L$,或血小板计数达 $>50 \times 10^9/L$,出血现象基本消失,并维持2个月以上;进步:出血症状有所改善,血小板计数有所上升,并维持半个月以上;无效:未达到上述标准。

有效率=(显效+良好+进步)/总例数

1.5 观察指标

采用ELISA法测定两组血小板相关免疫球蛋白-G(PAIgG)、血小板相关免疫球蛋白-A(PAIgA)、血小板相关免疫球蛋白-M(PAIgM)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,血小板计数采用全自动血细胞分析仪检测,所有试剂盒均购于上海盈公生物技术有限公司,并按照说明书进行操作。

1.6 不良反应观察

对药物相关的过敏、胃肠道不适、肌肉酸痛、发热等药物相关反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。两组血小板相关抗体,血清IL-2、IL-4、IL-6、TNF- α 水平对比进行 t 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率对比采用 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15例,良好9例,进步4

例, 无效 11 例, 总有效率为 71.79%; 治疗组显效 24 例, 良好 7 例, 进步 5 例, 无效 3 例, 总有效率为 92.31%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血小板相关指标比较

经治疗, 两组患者 PAIgG、PAIgA、PAIgM 均显著降低 ($P < 0.05$), 同时血小板计数则显著升高

($P < 0.05$), 且治疗组上述指标水平明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

经治疗, 两组血清 IL-2、IL-4、IL-6、TNF- α 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组血清学指标水平明显低于对照组, 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 efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	良好/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	15	9	4	11	71.79
治疗	39	24	7	5	3	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血小板相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on platelet related indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PAIgG/%	PAIgA/%	PAIgM/%	血小板计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
对照	39	治疗前	6.43 $\pm$ 1.29	5.42 $\pm$ 1.59	10.45 $\pm$ 1.58	21.96 $\pm$ 2.15
		治疗后	4.72 $\pm$ 0.53*	3.67 $\pm$ 0.42*	5.32 $\pm$ 0.47*	86.83 $\pm$ 2.78*
治疗	39	治疗前	6.47 $\pm$ 1.27	5.46 $\pm$ 1.57	10.47 $\pm$ 1.62	21.94 $\pm$ 2.17
		治疗后	3.12 $\pm$ 0.25* Δ	2.03 $\pm$ 0.34* Δ	3.19 $\pm$ 0.14* Δ	95.72 $\pm$ 3.24* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-2/(pg·mL $^{-1}$)	IL-4/(pg·mL $^{-1}$)	IL-6/(pg·mL $^{-1}$)	TNF- α /(ng·L $^{-1}$)
对照	39	治疗前	8.66 $\pm$ 1.14	26.37 $\pm$ 3.49	91.34 $\pm$ 12.49	92.49 $\pm$ 6.58
		治疗后	6.48 $\pm$ 0.35*	20.42 $\pm$ 1.75*	65.48 $\pm$ 9.87*	82.35 $\pm$ 4.62*
治疗	39	治疗前	8.64 $\pm$ 1.12	26.34 $\pm$ 4.47	91.32 $\pm$ 12.45	92.47 $\pm$ 6.53
		治疗后	4.84 $\pm$ 0.23* Δ	14.63 $\pm$ 1.69* Δ	45.63 $\pm$ 9.72* Δ	73.26 $\pm$ 4.37* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

特发性血小板减少性紫癜与病毒感染及育龄期女性和雌激素可能有关, 其中育龄期女性的发病率远高于男性, 一般起病多隐匿, 以散在出血点及其他较轻出血为主要表现, 若就诊不及时极易发生颅内出血, 严重者可导致死亡。

重组人血小板生成素注射液刺激巨核细胞生长及分化为内源性细胞因子, 对巨核细胞生成的各阶

段均有刺激作用, 包括前体细胞的增殖和多倍体巨核细胞的发育及成熟, 从而升高血小板数目^[2]。转移因子口服液具有增强体液免疫、细胞免疫, 增加辅助性 T 细胞数的作用^[3]。因此, 本研究对特发性血小板减少性紫癜患儿采用转移因子口服液联合重组人血小板生成素注射液治疗, 取得了满意效果。

特发性血小板减少性紫癜的发病与自身免疫系统关系密切^[6]。机体免疫的重要组成部分为 PAIg, 而脾脏则是产生 PAIg 的主要器官, 也是破坏血小板的主要器官。对于血小板膜蛋白 (GP) IIb、

GPIIb/IX、GPIIIa 等表面膜蛋白, 机体可产生大量 PAIg 和血小板膜上的相关受体相互结合等, 最终被被单核巨噬细胞 Fc 受体发现及结合, 引起血小板计数明显下降, 导致自发性出血症状^[7]。本研究中, 治疗后治疗组 PAIgG、PAIgA、PAIgM 均明显低于对照组, 而血小板计数则显著高于对照组, 说明儿童 ITP 采用转移因子口服液联合重组人血小板生成素注射液治疗可有效改善血小板相关性抗体的紊乱状态。IL-2 是免疫应答中的一个重要因子, 其可促进 Th1、Th2 细胞增生和产生细胞因子, 促进 NK 细胞细胞毒性等^[8]。特发性血小板减少性紫癜细胞免疫功能失调会导致淋巴细胞凋亡减少, 促使 T 淋巴细胞亚群比例失衡, 导致 IL-4 表达增高, 促进 B 淋巴细胞活化, 使得血小板相关抗体大量产生, 导致未成熟的血小板遭到破坏, 减少血小板存活期, 从而减少血小板^[9]。IL-6 不仅有免疫调节及抗肿瘤作用, 还具有造血调控作用^[10]。TNF- α 是抗肿瘤活性最强的一种因子, 正常情况机体内含量较低, 并对机体产生保护性作用, 过量则导致机体损伤, 直接影响细胞增殖分化, 能提高单核巨噬细胞表达 Fc 受体^[10]。本研究中, 治疗后治疗组血清 IL-2、IL-4、IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组, 说明儿童特发性血小板减少性紫癜采用转移因子口服液联合重组人血小板生成素注射液治疗可有效地改善机体免疫功能。此外, 经过治疗, 对照组有效率为 71.79%, 显著低于治疗组的 92.31%, 说明儿童特发性血小板减少性紫癜采用转移因子口服液联合重组人血小板生成素注射液治疗效果显著。

综上所述, 转移因子口服液联合重组人血小板生成素注射液治疗儿童特发性血小板减少性紫癜能

够显著降低血小板相关抗体, 降低血清 IL-2、IL-4、IL-6、TNF- α 水平, 促进机体免疫功能改善, 有着良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 潘剑蓉, 徐大明, 徐 旭, 等. 小儿特发性血小板减少性紫癜 37 例临床分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(7): 118-119.
- [2] 陶 刚, 李晓燕, 潘 琳, 等. 重组人血小板生成素对特发性血小板减少性紫癜的疗效和安全性评价 [J]. 系统医学, 2018, 3(1): 55-57.
- [3] 王红雁. 转移因子口服液的临床应用 [J]. 中国药师, 2009, 12(12): 1822-1824.
- [4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发性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] 张之南, 浓 梯. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 172-176.
- [6] 罗洪强, 钟永根, 周国忠, 等. Th1/Th2 细胞平衡偏移在原发性免疫性血小板减少性紫癜发病机制中的作用 [J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(9): 1226-1228.
- [7] 何学鹏, 杨 凯, 陈 鹏, 等. 血小板相关抗体水平对特发性血小板减少性紫癜预后的价值研究 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2014, 37(3): 216-218.
- [8] 范 颖, 马 骥, 陶淑春. 免疫性血小板减少性紫癜的中西医研究概述 [J]. 辽宁中医学院学报, 2003, 5(1): 8-10.
- [9] 李培岭, 石太新, 高 俊, 等. 急性特发性血小板减少性紫癜患儿 T 细胞亚群、NK 细胞及 IFN- γ 、IL-4 变化的探讨 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2013, 18(4): 180-183.
- [10] 周文营, 董慧敏, 陈洪平. 特发性血小板减少性紫癜患者血清白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的水平及其意义 [J]. 广东医学, 2012, 33(7): 977-978.