

咖啡酸片联合艾曲泊帕乙醇胺治疗血小板减少症的临床研究

颜丽华¹, 王羽²

1. 郑州颐和医院 血液内科, 河南 郑州 450018

2. 郑州市第三人民医院 血液内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨咖啡酸片联合艾曲泊帕乙醇胺片治疗血小板减少症的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月在郑州颐和医院治疗的 63 例血小板减少症患者为研究对象, 根据用药的差别分为对照组 (31 例) 和治疗组 (32 例)。对照组空腹口服艾曲泊帕乙醇胺片, 50 mg/次, 1 次/d。在此基础上, 治疗组患者口服咖啡酸片, 0.3 g/次, 3 次/d。两组患者均治疗 14 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者急性生理学和慢性健康评估系统 (APACHEII) 评分和生活质量综合评定问卷 (GQOLI-74) 评分, 血清血小板第 4 因子 (PF4)、血小板生成素 (TPO)、血管性血友病因子 (vWF) 和人类血小板抗原 (HPA) 水平, 凝血功能指标血小板 (PLT), 凝血酶原时间 (PT) 和活化部分凝血活酶时间 (APTT), 血栓弹力图反应时间 (R 值)、凝固时间 (K 值)、凝固角 (Angle 角) 和血栓最大幅度 (MA 值)。**结果** 治疗后, 对照组有效率为 80.65%, 明显低于治疗组 96.88% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 APACHEII 评分、GQOLI-74 评分, 血清 PF4、TPO、vWF、HPA 水平, 凝血功能, 以及 R 值、K 值、Angle 角和 MA 值均明显改善, 并以治疗组改善的最为明显 ($P < 0.05$)。**结论** 咖啡酸片联合艾曲泊帕乙醇胺片治疗血小板减少症能够有效改善患者凝血功能, 促进患者生活质量改善。

关键词: 咖啡酸片; 艾曲泊帕乙醇胺片; 血小板减少症; 血小板; 凝血功能; 血栓弹力图

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)09 - 2031 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.022

Clinical study on Caffeic acid Tablets combined with eltrombopag olamine in treatment of thrombocytopenia

YAN Li-hua¹, WANG Yu²

1. Department of Hematology, Zhengzhou Yihe Hospital, Zhengzhou 450018, China

2. Department of Hematology, Zhengzhou Third People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Caffeic acid Tablets combined with Eltrombopag Olamine Tablets in treatment of thrombocytopenia. **Methods** Patients (63 cases) with thrombocytopenia in Zhengzhou Yihe Hospital from January 2020 to January 2022 were divided into control (31 cases) and treatment (32 cases) group based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Eltrombopag Olamine Tablets before meals, 50 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Caffeic acid Tablets on the basis of the control group, 0.3 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the scores of APACHE II and GQOLI-74, the levels of serum cytokines PF4, TPO, vWF and HPA, the coagulation function indexes of PLT, PT and APTT, the thromboelastogram of R value, K, Angle and MA value in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the effective rate of the control group was 80.65%, which was significantly lower than that of the treatment group 96.88% ($P < 0.05$). After treatment, the scores of APACHE II and GQOLI-74, serum PF4, TPO, vWF and HPA levels, coagulation function, R value, K value, Angle angle and MA value were significantly improved in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Caffeic acid Tablets combined with Eltrombopag Olamine Tablets in treatment of thrombocytopenia can effectively improve the coagulation function and promote the quality of life of patients

Key words: Caffeic acid Tablets; Eltrombopag Olamine Tablets; thrombocytopenia; platelets; coagulation function; thromboelastogram

收稿日期: 2022-05-30

基金项目: 河南省医学科技攻关计划 (联合共建项目) (2018020750)

作者简介: 颜丽华, 女, 主治医师, 本科, 研究方向为血液病诊疗。E-mail: m15838351250@163.com

血小板减少症是指血液中血小板计数 (PLT) 异常减少, $PLT < 10 \times 10^{10}/L$, 其发病同放疗化疗、血液性疾病、免疫因素、药物、风湿免疫病等因素有关, 在临床上根据 PLT 减少程度可有不同表现, 轻者可出血皮肤出血点、瘀斑, 牙龈渗血、鼻衄等, 重者可出现呕血、黑便、血尿及脑出血等, 对患者生命健康有着严重影响^[1]。因此, 积极有效治疗措施非常重要。艾曲泊帕乙醇胺片为血小板生成素 (TPO) 受体激动剂, 具有诱导骨髓祖细胞增殖和分化的作用, 进而提高机体内 PLT^[2]。咖啡酸片有着收缩增固微血管、提高凝血因子的功能、升高白细胞和血小板的作用^[3]。因此, 本研究对血小板减少症患者给予咖啡酸片联合艾曲泊帕乙醇胺进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月在郑州颐和医院接受治疗的 63 例血小板减少症患者为研究对象。男性 37 例, 女性 26 例; 年龄 33~72 岁, 平均年龄 (46.73 ± 2.39) 岁; 发病时间 1.5~17.6 d, 平均时间 (8.92 ± 1.49) d。

纳入标准: (1) 符合血小板减少症诊断标准^[4]; (2) 均取得医院伦理委员会批准; (3) 均取得知情同意。排除标准: (1) 孕妇; (2) 存在精神疾病者; (3) 对药物过敏者; (4) 合并病毒性肝炎者; (5) 合并严重肝肾功能障碍者; (6) 血液处于高凝状态者; (7) 未取得知情同意者。

1.2 药物

艾曲泊帕乙醇胺片由 Novartis Pharma Schweiz AG 生产, 规格 25 mg/片, 产品批号 191107; 咖啡酸片由德州德药制药有限公司生产, 规格 0.1 g/片, 产品批号 190913。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组 (31 例) 和治疗组 (32 例)。其中对照组男 18 例, 女 13 例; 年龄 33~72 岁, 平均年龄 (46.35 ± 2.29) 岁; 发病时间 1.5~17.6 d, 平均时间 (8.57 ± 1.36) d。治疗组男 19 例, 女 13 例; 年龄 34~71 岁, 平均年龄 (47.74 ± 2.63) 岁; 发病时间 1.5~17.5 d, 平均时间 (9.04 ± 1.76) d。两组基础资料相比差异无统计学意义, 有可比性。

入组者均给予常规指导及处置。对照组空腹口服艾曲泊帕乙醇胺片, 50 mg/次, 1 次/d。在此基础上, 治疗组口服咖啡酸片, 0.3 g/次, 3 次/d。两组

患者均连续治疗 14 d。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效: 治疗后, PLT 恢复正常, 有关症状消失; 有效: PLT 较前升高 $(> 3 \times 10^{10}/L)$, 有关症状有所缓解; 无效: 未达到上述标准。

有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 量表评分 急性生理学和慢性健康评估系统 (APACHEII) 评分^[6]; 包含急性生理改变和慢性健康状况 2 部分, 有 12 项常规监测生理指标, 分数越高表示预后越差; 生活质量综合评定问卷 (GQOLI-74) 评分^[7]: 共计 100 分, 分数越少生活质量越差。

1.5.2 细胞因子 采用 ELISA 法 (Bio-Tek ELx-800 酶标仪) 检测两组血清血小板第 4 因子 (PF4)、血小板生成素 (TPO)、血管性血友病因子 (vWF)、人类血小板抗原 (HPA) 水平, 试剂盒均购于上海初态生物科技有限公司, 均按照说明书进行操作。

1.5.3 凝血功能 采用全自动血液分析仪测两组血小板 (PLT), 采用全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)。

1.5.4 血栓弹力图 采用血栓弹力图仪测定两组反应时间 (R 值)、凝固时间 (K 值)、凝固角 (Angle 角)、血栓最大幅度 (MA 值)。

1.6 不良反应观察

对药物相关的不良反应进行观察。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件, 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床有效率为 80.65%, 明显低于治疗组 (96.88%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 APACHEII 和 GQOLI-74 评分比较

治疗后, 两组 APACHEII 评分明显下降, 而 GQOLI-74 评分明显升高 ($P < 0.05$), 并以治疗组改善更为明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清细胞因子比较

治疗后, 两组患者血清 PF4、TPO、vWF、HPA 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 并以治疗组下降更为明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组凝血功能指标比较

治疗后, 两组患者 PLT 明显升高, PT 和 APTT 明显降低 ($P < 0.05$), 并以治疗组改善的更为明显

($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血栓弹力图比较

治疗后, 两组 R 值、K 值明显降低, 而 Angle

角和 MA 值明显升高 ($P < 0.05$), 并以治疗组改善的更为明显, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

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	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	31	14	11	6	80.65
治疗	32	23	8	1	96.88*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 APACHEII 和 GQOLI-74 评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparisons on APACHE II and GQOLI-74 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	APACHEII 评分		GQOLI-74 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	31	18.61 ± 3.45	13.43 ± 1.37*	61.82 ± 8.63	82.14 ± 9.25*
治疗	32	18.56 ± 3.49	9.21 ± 1.14* [▲]	61.75 ± 8.54	94.27 ± 9.67* [▲]

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 两组血清细胞因子对比 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	PF4/(pg·mL ⁻¹)	TPO/(pg·mL ⁻¹)	vWF/(ng·mL ⁻¹)	HPA/(pg·mL ⁻¹)
对照	31	治疗前	143.69 ± 12.27	362.72 ± 43.52	66.89 ± 5.47	2 122.41 ± 93.43
		治疗后	127.34 ± 7.47*	132.64 ± 16.48*	52.13 ± 2.69*	1 023.73 ± 24.68*
治疗	32	治疗前	143.63 ± 12.24	362.59 ± 43.63	66.84 ± 5.42	2 122.32 ± 93.37
		治疗后	112.25 ± 7.38* [▲]	92.35 ± 15.74* [▲]	44.31 ± 2.53* [▲]	976.84 ± 21.45* [▲]

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 4 两组凝血功能指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on coagulation function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	PT/s	APTT/s
对照	31	治疗前	59.43 ± 2.32	19.47 ± 2.23	45.86 ± 4.51
		治疗后	112.58 ± 4.64*	14.53 ± 1.34*	36.75 ± 2.64*
治疗	32	治疗前	59.37 ± 2.27	19.43 ± 2.26	45.81 ± 4.47
		治疗后	187.47 ± 4.73* [▲]	11.18 ± 1.17* [▲]	31.42 ± 2.53* [▲]

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 两组血栓弹力图比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on thromboelastogram between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	R 值/min	K 值/min	Angle 角	MA 值/mm
对照	31	治疗前	8.26 ± 1.18	4.75 ± 0.67	33.86 ± 3.58	43.73 ± 1.49
		治疗后	6.19 ± 0.54*	2.97 ± 0.24*	42.32 ± 4.12*	56.62 ± 3.54*
治疗	32	治疗前	8.24 ± 1.16	4.73 ± 0.68	33.83 ± 3.54	43.62 ± 2.47
		治疗后	4.21 ± 0.42* [▲]	1.31 ± 0.12* [▲]	57.53 ± 4.37* [▲]	71.57 ± 3.86* [▲]

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

2.6 两组不良反应对比

两组治疗期间均无不良反应发生。

3 讨论

血小板减少症的病因包括 PLT 生成不足、PLT 破坏过多和 PLT 分布异常,当人体 PLT 减少,就会导致凝血延缓、血管通透性异常改变及增强机体纤维蛋白原的溶解,进而会导致出血现象发生,重者会导致内脏及颅内出血,可危及生命^[1]。所以,积极有效治疗极为重要。

艾曲泊帕乙醇胺片是一种口服的小分子 TPO 受体激动剂,能与机体 TPO 受体的跨膜结构域相互作用,启动信号级联反应,诱导骨髓祖细胞增殖和分化,进而促进 PLT 升高^[2]。咖啡酸片是一种止血升白细胞药,具有收缩增固微血管、提高凝血因子、升高白细胞和 PLT 的作用^[3]。因此,本研究采用咖啡酸片联合艾曲泊帕乙醇胺片治疗血小板减少症,取得了满意效果。

PF4 是 PLT α 颗粒中所含的特异蛋白质,其水平可反映 PLT 的释放功能和状态^[8]。TPO 是调控 PLT 生成的重要调控因子,其作用广泛,参与造血细胞增殖、分化及成熟^[9]。vWF 主要来源于血管内皮细胞,是由多聚糖蛋白合成的,当血管内皮细胞受损时,其会大量进入血液活化 PLT,其水平可反映 PLT 损伤程度^[10]。HPA 是一种常用于反映 PLT 功能的指标^[11]。本研究中,治疗后,两组 PF4、TPO、vWF、HPA 表达均改善,并以治疗组改善的最为明显 ($P < 0.05$)。说明,咖啡酸片联合艾曲泊帕乙醇胺片治疗血小板减少症可有效改善机体细胞因子水平。血栓弹力图中 Angle 角是反映低凝状态的指标,R 值反映凝血级联反应启动时凝血因子的作用,MA 值反映凝块强度,K 值反映凝块形成速率^[12]。本研究,治疗后,两组 R 值、K 值、Angle 角、MA 值均改善,并以治疗组改善的最为明显。说明咖啡酸片联合艾曲泊帕乙醇胺片治疗血小板减少症可有效改善血液纤溶状态。此外,治疗后,治疗组在有效率、凝血功能指标、APACHE II 评分、GQOLI-74 评分改善均优于对照组 ($P < 0.05$)。说明咖啡酸片联

合艾曲泊帕乙醇胺片治疗血小板减少症效果显著。

综上所述,咖啡酸片联合艾曲泊帕乙醇胺治疗血小板减少症能够有效改善患者凝血功能,促进机体 PLT 增高和生活质量改善,有良好临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张新丽,朱昕赞. 血小板减少症的病因和临床特征分析 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(19): 2891-2894.
- [2] 李蒲,胡锦涛. 艾曲泊帕乙醇胺片联合重组人血小板生成素注射液治疗血小板减少症患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(7): 750-752.
- [3] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 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 (2016 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 89-93.
- [4] 朱文玲. 内科疾病诊断与疗效标准 [M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2006: 196.
- [5] 黄学峰. 不同评分对急诊危重患者病情及预后评估应用 [J]. 创伤与急危重病医学, 2014, 2(6): 361-364.
- [6] 李凌江,杨德森. 生活质量综合评定问卷. 心理卫生评定量表手册 (增订版) [J]. 中国心理卫生杂志社, 1999, 5(7): 89-100.
- [7] 张秀秀. 血小板减少症临床治疗方案研究 [J]. 名医, 2021(19): 67-68.
- [8] Wanat M, Fitousis K, Hall J, et al. PF4/heparin antibody testing and treatment of heparin-induced thrombocytopenia in the intensive care unit [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013, 19(3): 297-302.
- [9] 何瑛,邱虹,尚硕红,等. 血小板减少症患者血清血小板生成素水平的检测及临床意义 [J]. 江苏医药, 2018, 44(7): 752-755.
- [10] Nguyen A, Repesse Y, Ebbo M, et al. IVIg increases interleukin-11 levels, which in turn contribute to increased platelets, VWF and FVIII in mice and humans [J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 204(2): 258-266.
- [11] 翁美玲,汪敏,顾晔,等. 血清 TPO 及 HPA 水平检测联合血栓弹力图对预测血小板减少症预后的临床价值分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(6): 747-749.
- [12] 黎绍昌,郑文斌,吴伟鑫,等. 血小板减少危重症患者血栓弹力图与常规凝血功能参数特点及相关性分析 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(9): 1167-1171.

[责任编辑 金玉洁]