

槐杞黄颗粒联合艾曲泊帕乙醇胺治疗儿童难治性免疫性血小板减少症的临床研究

梁玉丽¹, 王丽^{1*}, 温丽¹, 马夫天¹, 李华利¹, 全美洁¹, 李文梓¹, 赵艳荣¹, 安娜²

1. 河北省儿童医院 血液肿瘤科, 河北 石家庄 050000

2. 河北省儿童医院 药剂科, 河北 石家庄 050000

摘要: **目的** 探讨槐杞黄颗粒联合艾曲泊帕乙醇胺片治疗儿童难治性免疫性血小板减少症的临床效果。**方法** 选取 2020 年 1 月—2022 年 7 月河北省儿童医院收治的 60 例儿童难治性免疫性血小板减少症患者, 将 60 例患儿用随机数字表法分为对照组 (30 例) 和治疗组 (30 例)。对照组口服艾曲泊帕乙醇胺片, 初始剂量 25 mg/d, 随后根据血小板计数 (PLT) 调整剂量。治疗组在对照组基础上开水冲服槐杞黄颗粒, 1 袋/次, 2 次/d。两组均治疗 6 个月。比较两组的临床疗效、PLT 和免疫功能。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 PLT 较治疗前均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组的 PLT 高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均明显升高, $CD8^+$ 明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均高于对照组, $CD8^+$ 低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 槐杞黄颗粒联合艾曲泊帕乙醇胺片治疗儿童难治性免疫性血小板减少症具有较好临床疗效, 能够在短期内快速提升患儿 PLT 水平, 增强免疫功能。

关键词: 槐杞黄颗粒; 艾曲泊帕乙醇胺片; 儿童难治性免疫性血小板减少症; 血小板计数; $CD3^+$

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)01-0132-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.019

Clinical study on Huaqiqi Huang Granules combined with eltrombopag olamine in treatment of refractory immune thrombocytopenia in children

LIANG Yuli¹, WANG Li¹, WEN Li¹, MA Futian¹, LI Huali¹, QUAN Meijie¹, LI Wenzhi¹, ZHAO Yanrong¹, AN Na²

1. Department of Hematology and Oncology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050000, China

2. Department of Pharmacy, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: Objective To explore clinical effect of Huaqiqi Huang Granules combined with Eltrombopag Olamine Tablets in treatment of refractory immune thrombocytopenia in children. **Methods** Children (60 cases) with refractory immune thrombocytopenia in Hebei Children's Hospital from January 2020 to July 2022 were divided into control and treatment groups according to random number tablet method, and each group had 30 cases. Children in the control group were *po* administered with Eltrombopag Olamine Tablets, the initial dose was 25 mg/d, and then the dose was adjusted based on PLT count. Children in the treatment group were *po* administered with Huaqiqi Huang Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 months. The clinical efficacies, PLT, and immune function in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was significantly higher than that in the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, PLT in two groups was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and PLT in treatment group was higher than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in two groups were increased, but the levels of $CD8^+$ were decreased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in the treatment group were higher than those in the control group, and the levels of $CD8^+$ were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Huaqiqi Huang Granules combined with Eltrombopag Olamine Tablets has clinical effect in treatment of refractory immune thrombocytopenia in children, can rapidly increase the PLT level of children and enhance immune function.

Key words: Huaqi Huang Granules; Eltrombopag Olamine Tablets; refractory immune thrombocytopenia in children; PLT; $CD3^+$

收稿日期: 2023-09-16

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (20190825)

作者简介: 梁玉丽, 女, 副主任医师, 硕士, 主要研究方向为儿童血液疾病。E-mail: liangyuli2020@126.com

*通信作者: 王丽, 女, 主任医师, 主要研究方向为儿童血液肿瘤。E-mail: lida1965@tom.com

免疫性血小板减少症为儿童时期常见的出血性疾病,可引起皮肤、黏膜自发性出血,且该病易复发,反复治疗会导致机体出现耐药性,发展为难治性免疫性血小板减少症,增加治疗难度和患儿病死风险^[1]。目前临床针对难治性免疫性血小板减少症常应用促血小板生成药物治疗,其中艾曲泊帕乙醇胺片因起效快、耐受性好、不良反应轻等优点应用较多,可诱导骨髓细胞增殖,刺激骨髓产生更多血小板,降低机体出血风险^[2-3]。与联合用药相比,单独使用艾曲泊帕乙醇胺片治疗血小板减少症无法获得显著疗效,患者生活质量仍受到一定影响^[4]。槐杞黄颗粒由槐耳浸膏、枸杞子、黄精等组成,具有益气养阴的功效,能够显著增强机体免疫力^[5]。免疫性血小板减少症的主要发病机制为患儿对自身抗原的免疫失去耐受而介导的血小板破坏^[6],因此本研究探讨槐杞黄颗粒联合艾曲泊帕乙醇胺片在儿童难治性免疫性血小板减少症中的应用情况,为临床优化治疗方案、提升治疗效果提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月—2022年7月河北省儿童医院收治的60例儿童难治性免疫性血小板减少症患儿。其中男29例,女31例;年龄12~14岁,平均年龄 (13.02 ± 0.87) 岁;病程10~23个月,平均病程 (15.93 ± 3.21) 个月;体质量30.8~54.6 kg,平均体质量 (42.91 ± 4.34) kg。

纳入标准:(1)符合儿童难治性免疫性血小板减少症的诊断标准^[7];(2)患儿依从性良好且家属知情同意;(3)年龄 ≥ 12 岁;(4)经激素、免疫球蛋白治疗无效,且血小板计数(PLT)持续 $< 20 \times 10^9/L$ 。排除标准:(1)伴有肝、肾等重要脏器功能损伤者;(2)合并严重感染者;(3)对研究涉及的相关药物成分过敏者;(4)合并糖尿病患者。

1.2 药物

艾曲泊帕乙醇胺片由Siegfried Barbera S.L.生产,规格25 mg/片,产品批号200203、210205、220502。槐杞黄颗粒由启东盖天力药业有限公司生产,规格10 g/袋,产品批号200111、210601、220601。

1.3 分组及治疗方法

将60例患儿用随机数字表法分为对照组(30例)和治疗组(30例)。对照组中男16例,女14例;年龄12~14岁,平均 (12.90 ± 0.88) 岁;病程11~23个月,平均 (16.57 ± 3.21) 个月;体质量30.8~

54.6 kg,平均 (46.01 ± 5.27) kg。治疗组中男13例,女17例;年龄12~14岁,平均 (13.13 ± 0.86) 岁;病程8~21个月,平均 (15.30 ± 3.14) 个月;体质量32.9~52.0 kg,平均 (42.90 ± 4.03) kg。两组患儿一般资料对比具有可比性。

对照组患儿口服艾曲泊帕乙醇胺片,初始剂量25 mg/d,随后根据PLT调整剂量。治疗组患儿在对照组基础上开水冲服槐杞黄颗粒,1袋/次,2次/d。两组均治疗6个月。

1.4 临床疗效判定标准^[8]

基本治愈:PLT恢复正常,无出血症状维持3个月以上;有效:PLT达到 $50 \times 10^9/L$ 或较治疗前升高 $30 \times 10^9/L$ 以上,基本无出血症状维持2个月以上;无效:PLT、出血症状无改善或恶化。

总有效率=(基本治愈例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 PLT 于治疗前后分别抽取患儿空腹外周静脉血3 mL,使用BC5310全自动血液分析仪(深圳市迈瑞生物医疗电子股份有限公司)测定PLT。

1.5.2 免疫功能指标 于治疗前后抽取患儿空腹状态下外周静脉血3 mL,使用美国贝克曼库尔特公司试剂盒和FC500型流式细胞仪测定CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平,并计算CD4⁺/CD8⁺。

1.6 不良反应观察

观察治疗期间患儿是否出现腹泻、头痛、食欲减退、恶心,并进行记录。

1.7 统计学方法

采用SPSS 25.0,计量资料均经正态性检验,且以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验,两组间多时点数据用重复测量方差分析;计数资料以百分数表示,行 χ^2 检验,等级资料用 Z 检验,若期望值 < 5 ,用Fisher精确检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组患者的总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组PLT变化情况

治疗后,两组PLT较治疗前均显著升高($P < 0.05$),且治疗组的PLT高于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组免疫功能指标比较

治疗后,两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均

明显升高，CD8⁺明显降低 ($P<0.05$)；治疗后，治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组，CD8⁺低于对照组 ($P<0.05$)，见表 3。

2.4 两组不良反应比较

两组患者的不良反应发生率对比无明显差异，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	7	15	8	73.33
治疗	30	12	16	2	93.33*

与对照组相比：* $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

表 2 两组 PLT 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on PLT changes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PLT/ ($\times 10^9 L^{-1}$)	
		治疗前	治疗后
对照	30	12.77 $\pm$ 5.95	61.76 $\pm$ 11.28*
治疗	30	13.53 $\pm$ 5.27	73.25 $\pm$ 13.81*▲

与同组治疗前相比较：* $P<0.05$ ；与对照组治疗后相比较：▲ $P<0.05$ 。

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

表 3 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on immune function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	30	治疗前	52.31 $\pm$ 5.49	33.57 $\pm$ 5.12	32.53 $\pm$ 3.95	1.05 $\pm$ 0.19
		治疗后	70.07 $\pm$ 3.75*	42.21 $\pm$ 3.06*	30.63 $\pm$ 3.22*	1.40 $\pm$ 0.20*
治疗	30	治疗前	53.25 $\pm$ 6.07	33.27 $\pm$ 4.58	32.47 $\pm$ 3.25	1.04 $\pm$ 0.20
		治疗后	74.85 $\pm$ 3.26*▲	45.41 $\pm$ 3.17*▲	28.87 $\pm$ 2.24*▲	1.58 $\pm$ 0.15*▲

与同组治疗前相比较：* $P<0.05$ ；与对照组治疗后相比较：▲ $P<0.05$ 。

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

表 4 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	头痛/例	食欲减退/例	恶心/例	腹泻/例	发生率/%
对照	30	1	1	0	0	6.67
治疗	30	1	1	0	2	13.33

3 讨论

免疫性血小板减少症是一种获得性自身免疫性出血性疾病，其病因尚未明确，主要由免疫系统介导的 PLT 破坏减少所引起，而儿童由于机体免疫功能尚未发育完全，通常发病较急，且更易反复发作，形成难治性免疫性血小板减少症^[9]。快速提升血小板水平为目前临床治疗儿童难治性免疫性血小板减少症的主要原则，可达到改善血小板减少症状、降低致命性出血发生风险的目的^[10]。

艾曲泊帕乙醇胺属于促凝血药物，口服后可有效激动血小板生成素受体，刺激巨核细胞的分化、血小板的生成，促进功能正常的血小板释放到外周循环中，增加机体内 PLT 水平^[11]。中医学认为，儿童难治性免疫性血小板减少症属“紫癜病”范畴，小儿素体正气亏虚为发病之内因，外感风热时邪及其他异气是发病之外因，病机为外感风热邪毒、异气之邪，蕴阻肌表血分，迫血妄行，外溢肌肤，治疗应以清热凉血为主，随证配用祛风通络、缓急和

中^[12]。槐杞黄颗粒是由枸杞、黄精、槐耳浸膏等组成的复方制剂,具有较强的免疫活性,对机体免疫系统中的诸多环节均存在刺激作用,能够有效改善机体的免疫功能,调节体液免疫反应,从而阻止血小板受到破坏,提高血小板数量^[13]。本研究结果表明,应用艾曲泊帕乙醇胺片联合槐杞黄治疗童难治性免疫性血小板减少症可获得较好的临床疗效,且能在短期内快速提升 PLT 水平。

儿童难治性免疫性血小板减少症的发病与患儿自身体液免疫系统关系密切,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺为反映机体免疫功能的主要指标,其中 CD3⁺可反映机体免疫功能是否正常,为成熟 T 细胞,CD4⁺为辅助性 T 细胞,是机体内可调控免疫反应的重要枢纽,二者水平的升高常常提示免疫功能抑制,而 CD8⁺为抑制性 T 细胞,是免疫反应中的直接杀伤性细胞,其水平的降低可提示免疫功能出现了异常^[14]。儿童难治性免疫性血小板减少症患儿由于免疫功能受到抑制,常表现出 CD3⁺、CD4⁺水平低于正常人群,而 CD8⁺水平高于正常人群的状态^[15]。本研究中应用槐杞黄颗粒联合艾曲泊帕乙醇胺片的免疫功能增强更明显。分析其原因,艾曲泊帕乙醇胺片可增加调节性 B 细胞、调节性 T 细胞数量,并抑制巨噬细胞活性,削弱树突状细胞成熟,促进个体免疫耐受,对机体产生免疫调节作用^[16]。槐杞黄颗粒可促进体内 T 细胞分裂、增殖、成熟和分化,增强体液免疫,诱生细胞因子,进一步激活相关免疫细胞,达到抗炎、抗过敏、改善微循环、增强免疫力并促进组织修复的功效^[17]。因此,二者联合应用可有效增强患儿免疫功能。

综上所述,槐杞黄颗粒联合艾曲泊帕乙醇胺片治疗儿童难治性免疫性血小板减少症具有较好的临床疗效,能够在短期内快速提升患儿 PLT 水平,增强免疫功能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马洁, 吴润晖. 儿童免疫性血小板减少症的自然病程及临床预后影响因素 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2013, 18(1): 43-46.
- [2] 舒华娥, 方腾. 艾曲泊帕乙醇胺片治疗持续性/难治性原发免疫性血小板减少症的临床观察 [J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(3): 208-210.
- [3] 黄月婷, 刘晓帆, 陈云飞, 等. 艾曲泊帕治疗成人慢性原发免疫性血小板减少症的疗效及安全性 [J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(1): 32-36.
- [4] 颜丽华, 王羽. 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 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9): 2031-2034.
- [5] 戴路露, 吴玉斌, 吴惠颖. 槐杞黄颗粒对原发性肾病综合征患儿免疫状态调节作用研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(6): 446-448.
- [6] 孙博洋, 杨仁池. 免疫性血小板减少性紫癜的发病机制 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2017, 40(3): 204-208.
- [7] 王卫平, 孙锟, 常礼文. 儿科学 [M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 338-339.
- [8] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 311.
- [9] 任瑞娟, 石太新, 赵东菊, 等. 儿童免疫性血小板减少症360例临床特征分析 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2015, 20(1): 41-44.
- [10] 胡群. 规范儿童免疫性血小板减少症的诊断治疗 [J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(5): 411-413.
- [11] 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.
- [12] 马融. 中医儿科学 [M]. 第4版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 238.
- [13] 岳迎宾, 刘玉, 李丹露, 等. 槐杞黄颗粒治疗原发免疫性血小板减少症患儿疗效及对血小板参数、外周血 Treg/Th17 和 CD4/CD8 的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(1): 73-76.
- [14] 张静, 凌云, 曹祥山, 等. 特发性血小板减少性紫癜患者 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞凋亡率的研究 [J]. 临床血液学杂志, 2009, 22(5): 460-462.
- [15] 李培岭, 石太新, 高俊, 等. 急性免疫性血小板减少症患儿免疫状态研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(7): 548-550.
- [16] 罗洪强, 钟永根, 封蔚莹. 艾曲泊帕联合硫酸羟嘌呤治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的疗效及其对细胞免疫功能的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2019, 22(21): 2588-2592.
- [17] 杨玉瑶, 韩娟, 林鸣, 等. 槐杞黄颗粒联合经典方案治疗儿童免疫性血小板减少症的疗效观察 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2016, 21(3): 122-126.

[责任编辑 解学星]