

升血小板胶囊联合艾曲泊帕乙醇胺治疗原发性免疫性血小板减少症的临床研究

任欣欣, 韩晓辉, 赵洪波, 李焱

邯郸市第一医院 血液内科, 河北 邯郸 056000

摘要: **目的** 探讨升血小板胶囊联合艾曲泊帕乙醇胺片治疗原发性免疫性血小板减少症的临床疗效。**方法** 选取邯郸市第一医院在2022年3月—2024年12月收治的88例原发性免疫性血小板减少症患者, 所有患者按随机数字表法分为对照组和治疗组, 44例/组。对照组患者口服艾曲泊帕乙醇胺片, 1次/d, 首次剂量25 mg/d, 监测血小板(PLT)数量调整剂量, 最大剂量75 mg/d。治疗组在对照组基础上口服升血小板胶囊, 3次/d, 4粒/次。两组患者持续完成3个月的治疗。比较两组患者的治疗效果、出血评分、炎症因子、淋巴细胞、血小板。**结果** 治疗后, 治疗组、对照组的总有效率分别为93.18%、79.55%, 组间比较差异显著($P < 0.05$)。两组治疗后的出血评分显著降低($P < 0.05$), 治疗组治疗后的出血评分低于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)、可溶性基质裂解素2(sST2)显著降低, 白细胞介素-37(IL-37)、PLT显著升高($P < 0.05$); 治疗组治疗后的TRAIL、sST2低于对照组, IL-37、PLT高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后的Treg细胞、Treg/Th17明显升高, Th17细胞明显降低($P < 0.05$); 治疗组治疗后的Treg细胞、Treg/Th17高于对照组, Th17细胞低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 升血小板胶囊联合艾曲泊帕乙醇胺片可提高原发性免疫性血小板减少症的临床疗效, 减轻出血程度, 降低炎症反应, 调节Treg/Th17平衡。

关键词: 升血小板胶囊; 艾曲泊帕乙醇胺片; 原发性免疫性血小板减少症; 出血评分; 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体; 可溶性基质裂解素2; 白细胞介素-37; 血小板; Treg细胞; Th17细胞

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)08-1987-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.016

Clinical study of Shengxuexiaoban Capsules combined with eltrombopag olamine in treatment of primary immune thrombocytopenia

REN Xinxin, HAN Xiaohui, ZHAO Hongbo, LI Yan

Department of Hematology, Handan First Hospital, Handan 056000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Shengxuexiaoban Capsules combined with Eltrombopag Olamine Tablets in treatment of primary immune thrombocytopenia. **Methods** A total of 88 patients with primary immune thrombocytopenia admitted to the Handan First Hospital from March 2022 to December 2024 were selected. All patients were randomly divided into control group and treatment group using a random number table method, with 44 patients in each group. The control group patients were *po* administered with Eltrombopag Olamine Tablets, once daily, with an initial dose of 25 mg/d. Platelet number was monitored and adjusted to a maximum dose of 75 mg/d. The treatment group took orally Shengxuexiaoban Capsules on the basis of the control group, 3 times daily, 4 capsules per time. Two groups of patients completed a continuous 3-month treatment. The treatment efficacy, bleeding score, inflammatory factors, lymphocytes, and platelets (PLT) were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rates of the treatment group and the control group were 93.18% and 79.55%, respectively, with significant differences between the groups ($P < 0.05$). The bleeding scores of two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$), and the bleeding scores of the treatment group was lower than those of the control group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand (TRAIL) and soluble matrix metalloproteinase-2 (sST2) were significantly reduced in two groups, while interleukin-37 (IL-37) and PLT were significantly increased ($P < 0.05$). The TRAIL and sST2 levels in the treatment group were lower than those in the control group after treatment, while IL-37 and PLT levels were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Treg cells and Treg/Th17 were significantly increased in two groups, while Th17

收稿日期: 2025-06-21

基金项目: 邯郸市科学技术研究与发展计划项目(23422083273)

作者简介: 任欣欣(1986—), 女, 主治医师, 硕士, 研究方向为血液内科、临床内科。E-mail: hdsdyyrxx@163.com

cells were significantly decreased ($P < 0.05$). The Treg cells and Treg/Th17 in the treatment group were higher than those in the control group after treatment, while Th17 cells were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shengxuexiaoban Capsules combined with Eltrombopag Olamine Tablets can improve the efficacy of primary immune thrombocytopenia, reduce the degree of bleeding, reduce the inflammatory response, and regulate the balance of Treg/Th17.

Key words: Shengxuexiaoban Capsules; Eltrombopag Olamine Tablets; primary immune thrombocytopenia; bleeding score; TRAIL; sST2; IL-37; platelet; Treg cell; Th17 cell

原发免疫性血小板减少症是由免疫系统异常攻击自身血小板导致的自身免疫性疾病，主要病理特点为血小板生成异常、骨髓巨噬细胞成熟障碍、血小板破坏增加等^[1]。目前临床对原发免疫性血小板减少症的常用治疗药物包括地塞米松、泼尼松等糖皮质激素以及免疫球蛋白、血小板生成素受体激动剂、利妥昔单抗、免疫抑制剂、CD38 单抗等^[2]。艾曲泊帕属于口服非肽类血小板生成素受体激动剂，是临床治疗原发免疫性血小板减少症的常用药物，可促进血小板释放，促进巨噬细胞成熟，抑制异常免疫反应，减轻血小板破坏^[3]。升血小板胶囊由青黛、连翘、仙鹤草、牡丹皮、甘草组方，可清热凉血、健脾补肾、活血散瘀、收敛止血、调和气血，用于原发免疫性血小板减少症的治疗，有助于减轻临床症状，调节患者免疫功能^[4]。本研究使用升血小板胶囊联合艾曲泊帕乙醇胺片治疗原发免疫性血小板减少症，以期获得更佳疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取邯郸市第一医院在 2022 年 3 月—2024 年 12 月收治的 88 例原发免疫性血小板减少症患者，其中男 40 例、女 48 例；年龄 18~59 岁，平均年龄 (35.53 ± 6.38) 岁；病程 2 个月~3 年，平均病程 (1.59 ± 0.53) 年；平均血小板 (PLT) 为 (13.61 ± 4.24) $\times 10^9/L$ 。本研究通过邯郸市第一医院伦理委员会批准 (批号 2022-[伦理]-1132)。

纳入标准：(1) 符合原发免疫性血小板减少症的诊断标准^[5]；(2) 无血栓病史；(3) 签订书面知情同意书；(4) 心电图、肝肾功能基本正常。

排除标准：(1) 其他血液系统病变；(2) 对升血小板胶囊、艾曲泊帕乙醇胺片过敏；(3) 继发性血小板减少症；(4) 重要器官严重功能不全；(5) 近 1 个月内免疫抑制剂、糖皮质激素相关治疗史；(6) 神经、精神性病变；(7) 恶性肿瘤；(8) 其他影响造血功能、凝血功能的病变。

1.2 药物

升血小板胶囊，规格 0.45 g/粒，陕西郝其军制

药有限公司，生产批号 20220127、20230304、20240210。艾曲泊帕乙醇胺片，规格 25 mg/片，Novartis Pharma Schweiz AG，生产批号 2202041、2301094、2402068。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按随机数字表法分为对照组和治疗组，44 例/组。对照组中男 21 例、女 23 例；年龄 18~59 岁，平均 (35.92 ± 6.19) 岁；病程 2 个月~3 年，平均病程 (1.72 ± 0.59) 年；平均 PLT 为 (13.82 ± 4.03) $\times 10^9/L$ 。治疗组中男 19 例、女 25 例；年龄 19~57 岁，平均 (35.14 ± 6.57) 岁；病程 3 个月~3 年，平均 (1.46 ± 0.47) 年；平均 PLT 为 (13.40 ± 4.45) $\times 10^9/L$ 。两组患者的资料无明显差异，存在可比性。

对照组患者口服艾曲泊帕乙醇胺片，1 次/d，首次剂量 25 mg/d，监测血小板数量调整剂量，最大剂量 75 mg/d。治疗组在对照组基础上口服升血小板胶囊，3 次/d，4 粒/次。两组患者持续完成 3 个月的治疗。

1.4 临床疗效评定标准^[5]

完全反应：PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ ，未出血；有效：PLT $\geq 30 \times 10^9/L$ ，且较基础 PLT 增加 2 倍，未出血；无效：PLT $< 30 \times 10^9/L$ ，PLT 增加不足基础 PLT 的 2 倍，或有出血。

总有效率 = (完全反应例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 出血评分 以原发免疫性血小板减少症出血评分系统评估患者治疗前后的出血评分，该系统包括年龄、皮下出血、黏膜出血、深部器官出血，分值 1、2、3、5、8，出血评分的分值越大则出血越严重^[5]。

1.5.2 炎症因子、淋巴细胞、PLT 在治疗前后，患者完成 6 mL 空腹静脉血采集，取 3 mL 标本进行离心处理，2500 r/min 转速离心 15 min 后，获得血清后置入拓赫 TMR-100 型全自动酶标仪中，采用酶联免疫法测定血清肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL)、可溶性基质裂解素 2 (sST2)、白细

胞介素-37 (IL-37) 的水平, 试剂盒均由天津肽链生物科技有限公司生产。使用迈瑞 BC-10 型血液细胞分析仪采用计数法测定 PLT 的水平。使用美国贝克曼 BD Accuri 型流式细胞仪测定患者 3 mL 静脉血标本中 Treg 细胞、Th17 细胞的水平, 并计算 Treg/Th17 值。

1.6 不良反应观察

统计患者出现干眼、恶心呕吐、腹泻、肝损伤的情况。

1.7 统计学分析

软件 SPSS 29.0 统计数据, 计量资料使用 t 检验, 计数资料使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

治疗后, 治疗组、对照组的总有效率分别为 93.18%、79.55%, 组间比较差异显著 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组出血评分比较

两组治疗后的出血评分显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组治疗后的出血评分低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组炎症因子和 PLT 比较

两组治疗后的 TRAIL、sST2 显著降低, IL-37、PLT 显著升高 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后的 TRAIL、sST2 低于对照组, IL-37、PLT 高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组淋巴细胞比较

两组治疗后的 Treg 细胞、Treg/Th17 明显升高, Th17 细胞明显降低 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后的 Treg 细胞、Treg/Th17 高于对照组, Th17 细胞低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 治疗组与对照组组间不良反应发生率无明显差异, 见表 5。

表 1 两组治疗效果比较

Table 1 Comparison on treatment efficacy between two groups

组别	n/例	完全反应/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	24	11	9	79.55
治疗	44	28	13	3	93.18*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组出血评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	出血评分	
		治疗前	治疗后
对照	44	5.06 ± 1.74	2.63 ± 0.74*
治疗	44	5.13 ± 1.60	1.94 ± 0.56*▲

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 TRAIL、sST2、IL-37、PLT 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of TRAIL, sST2, IL-37, and PLT between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TRAIL/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	sST2/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-37/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	PLT/($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	44	治疗前	1.02 ± 0.34	218.47 ± 29.03	46.33 ± 21.04	13.82 ± 4.03
		治疗后	0.74 ± 0.21*	194.38 ± 24.55*	64.19 ± 23.27*	54.58 ± 14.58*
治疗	44	治疗前	1.04 ± 0.29	219.65 ± 28.74	47.21 ± 20.36	13.40 ± 4.45
		治疗后	0.51 ± 0.18*▲	175.42 ± 20.65*▲	82.87 ± 39.96*▲	76.38 ± 21.17*▲

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 Treg 细胞、Th17 细胞、Treg/Th17 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on Treg cells, Th17 cells, and Treg/Th17 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Treg 细胞/%	Th17 细胞/%	Treg/Th17
对照	44	治疗前	1.93 ± 0.56	1.48 ± 0.53	1.19 ± 0.37
		治疗后	2.78 ± 0.91*	1.03 ± 0.34*	2.78 ± 0.82*
治疗	44	治疗前	1.85 ± 0.52	1.52 ± 0.49	1.26 ± 0.34
		治疗后	4.16 ± 1.35*▲	0.82 ± 0.26*▲	4.95 ± 1.37*▲

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 两组发生的不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	干眼/例	恶心呕吐/例	腹泻/例	肝损伤/例	发生率/%
对照	44	1	1	1	0	6.82
治疗	44	1	2	0	1	9.09

3 讨论

原发免疫性血小板减少症为常见的出血性疾病, 由于外周血小板被单核-巨噬细胞过度吞噬, 临床表现为皮肤黏膜出血点、内脏出血等^[6]。原发免疫性血小板减少症的发病机制复杂, 由体液免疫、细胞免疫、遗传易感性、感染、血小板生成障碍等多因素共同作用形成, 临床治疗难度较大^[7]。

艾曲泊帕可通过特异性结合 TPO 受体, 激活下游 JAK2/STAT5、PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 信号通路, 促进巨核细胞增殖、分化和血小板生成, 还能调节免疫细胞的生成, 减轻原发免疫性血小板减少症患者血小板损伤^[8]。原发免疫性血小板减少症在中医中属“血证”“紫癜”范畴, 核心病机为气血失调、热毒内蕴、脾肾亏虚, 脾虚失于统摄, 血溢脉外, 表现为皮下瘀斑色淡、乏力纳差, 肝肾阴虚, 虚火灼络, 迫血妄行, 久病入络, 瘀血阻滞, 紫癜色暗反复^[9]。升血小板胶囊由青黛、连翘、仙鹤草、牡丹皮、甘草等组成, 可调和气血、补益脾肾、清热解毒、凉血止血、散瘀消斑, 符合该病病机; 还能促进血小板生成, 增强血小板功能, 降低血管通透性, 止血和保护血管, 调节免疫功能, 减轻炎症反应^[10]。本研究结果发现, 治疗后, 治疗组的总有效率更高, 且出血评分更低, 提示升血小板胶囊联合艾曲泊帕乙醇胺可提高原发免疫性血小板减少症的临床疗效, 减轻出血程度。

TRAIL 是 TNF 超家族成员, 通过结合死亡受体 (DR4/DR5) 诱导靶细胞凋亡, 原发免疫性血小板减少症患者骨髓中 TRAIL 表达下调, 导致巨核

细胞凋亡增加, 血小板生成减少^[11]。sST2 水平升高与原发免疫性血小板减少症患者 Th1/Th17 炎症反应增强相关, 加剧血小板破坏, 还可激活成纤维细胞, 促进骨髓纤维化, 进一步抑制血小板生成^[12]。IL-37 可下调促炎因子 (如 TNF- α 、IL-6), 并促进 Treg 细胞功能, 恢复免疫耐受, 还能通过减少巨噬细胞对血小板的吞噬作用, 降低外周血小板破坏, 原发免疫性血小板减少症患者血清 IL-37 水平显著降低^[13]。本研究结果显示, 治疗组治疗后的 TRAIL、sST2 低于对照组, IL-37 高于对照组, 提示升血小板胶囊联合艾曲泊帕乙醇胺可进一步减轻原发免疫性血小板减少症患者的炎症反应, 有助于减轻血小板损伤。

原发免疫性血小板减少症患者外周血 Treg 数量减少或功能缺陷, 导致对自身反应性 T 细胞的抑制不足, 加剧血小板破坏^[14]。原发免疫性血小板减少症患者 Th17 细胞比例、IL-17 水平显著升高, 通过激活巨噬细胞吞噬血小板, 并抑制巨核细胞成熟, 导致血小板减少^[15]。原发免疫性血小板减少症患者外周血 Th17/Treg 值显著升高, 与血小板计数呈负相关^[16]。本研究结果显示, 治疗组治疗后的 Treg 细胞、Treg/Th17 高于对照组, Th17 细胞低于对照组。结果表明, 升血小板胶囊联合艾曲泊帕乙醇胺可调节原发免疫性血小板减少症患者 Treg/Th17 平衡, 纠正机体免疫功能紊乱。

综上所述, 升血小板胶囊联合艾曲泊帕乙醇胺片可提高原发免疫性血小板减少症的临床疗效, 减轻出血程度, 降低炎症反应, 调节 Treg/Th17 平衡。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李敏, 余和平. 原发免疫性血小板减少症的治疗进展 [J]. 世界临床药物, 2013, 34(2): 121-125.
- [2] 黄琳琳, 梅恒. 新药时代原发免疫性血小板减少症个体化治疗展望 [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(11): 965-968.
- [3] 李璐璐, 何芳, 卢参参, 等. 艾曲波帕联合重组人血小板生成素治疗糖皮质激素无效型免疫性血小板减少症患者的临床疗效 [J]. 中国药物与临床, 2024, 24(5): 287-291.
- [4] 蔡岗丽, 何绿苑, 朱颖, 等. 升血小板胶囊结合泼尼松治疗原发免疫性血小板减少症临床观察及对 Treg 细胞和 Th17 细胞的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(5): 1205-1207.
- [5] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发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.
- [6] 周泽平, 杨仁池. 我国血液科医生对原发免疫性血小板减少症诊治策略现状调查 [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(3): 201-203.
- [7] 潘旭旭, 孙若文, 王弘. 原发性免疫性血小板减少症的发病机制及治疗进展 [J]. 实用药物与临床, 2020, 23(2): 181-185.
- [8] 梁玉丽, 王丽, 温丽, 等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(1): 132-135.
- [9] 向郭华, 杨茜茹, 许晶, 等. 基于《内经》"调平"诸法治疗免疫性血小板减少症 [J]. 环球中医药, 2023, 16(8): 1605-1608.
- [10] 向琪, 杨方方, 王顺清, 等. 升血小板胶囊联合泼尼松对原发免疫性血小板减少症患者 Treg 细胞和 Th17 细胞的影响 [J]. 血栓与止血学, 2015, 21(6): 360-363.
- [11] 王超, 韩萍, 唐丽丽. 原发免疫性血小板减少症患者血清 B7 同源蛋白 2、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体、白细胞介素-37、白细胞介素-17A 水平及临床意义 [J]. 中国医师进修杂志, 2023, 46(6): 516-520.
- [12] 王秀娟, 孙明玲, 刘颖, 等. sST2/IL-33 与 Th17/Treg 相关细胞因子在原发免疫性血小板减少症中的作用研究 [J]. 天津医药, 2019, 47(7): 732-734.
- [13] 陈珍, 瞿文, 王化泉, 等. 原发免疫性血小板减少症 (ITP) 患者外周 IL-37 的水平变化及其与 T 亚群、NK 细胞的相关性研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(4): 1201-1207.
- [14] 傅磊, 李亮, 卞建军, 等. 调节性 T 细胞及调节性 B 细胞在成人原发免疫性血小板减少症中的表达研究 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(11): 758-760.
- [15] 段晓娟, 杨林花, 张丽, 等. Th17 细胞及白介素 17 在原发性免疫性血小板减少症中的表达和临床意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(5): 1154-1157.
- [16] 曹江, 李秀芹, 陈翀, 等. 免疫性血小板减少症患者外周血 Th17/Treg 细胞比率失衡的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(3): 730-733.

【责任编辑 解学星】