

重组人血小板生成素联合糖皮质激素治疗原发性免疫性血小板减少症临床疗效分析

胡 丽 白 燕 唐 韞 黄 杰

摘要 **目的** 分析重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)联合糖皮质激素治疗原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)的疗效和安全性。**方法** 本研究采用回顾性研究方法,回顾性分析 2013 年 1 月~2014 年 1 月崇州市人民医院血液科收治的 68 例原发性 ITP 患者的病例资料,根据患者的用药情况分为试验组和对照组,每组 34 例。试验组给予 rhTPO 联合糖皮质激素治疗,对照组给予糖皮质激素治疗,对比分析两组的疗效、安全性和不良反应。**结果** 经治疗后,试验组完全反应 20 例,有效 10 例,无效 4 例;对照组完全反应 10 例,有效 12 例,无效 12 例。试验组有效率为 88.24%,对照组有效率 64.71%,两组有效率差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.23, P = 0.020$)。此外,治疗后试验组血小板水平(134.87 ± 66.69) $\times 10^9/L$ 高于对照组(76.30 ± 70.93) $\times 10^9/L$,差异具有统计学意义($t = 3.32, P = 0.002$)。试验组血小板开始上升时间、血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时间($5.05 \pm 1.26, 8.79 \pm 2.21d$)均早于对照组($8.31 \pm 2.01, 13.68 \pm 2.43d$),差异具有统计学意义($t = 8.01, P = 0.000; t = 8.68, P = 0.000$)。在安全性方面,治疗前后两组在血红蛋白、白细胞计数、肝功能(ALT、TBil)、肾功能(Cr、BUN)的差异均无统计学意义。两组的不良反应发生率差异也无统计学意义($\chi^2 = 0.41, P = 0.53$)。**结论** rhTPO 联合糖皮质激素治疗 ITP 患者的效果优于单用糖皮质激素治疗,其疗效和安全性是肯定的。

关键词 原发性免疫性血小板减少 重组人血小板生成素 糖皮质激素 疗效

中图分类号 R55

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.035

A Clinical Efficacy Study of Primary Immune Thrombocytopenia by Recombinant Human Thrombopoietin Combined with Glucocorticoid.

Hu Li, Bai Yan, Tang Yun, et al. Department of Hematology, People's Hospital of Chongzhou City, Sichuan 611230, China

Abstract **Objective** To analyze the efficacy and safety of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) combined with glucocorticoids in the treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** A retrospective study was adopted in this paper. We retrospectively analyzed 68 cases with primary ITP patients in Chongzhou City People's Hospital from January 2013 to January 2014. The patients were divided to trial group and control group according to the use of the medication and 34 cases in each group. The trial group was treated with rhTPO combined with glucocorticoid and the control group was treated with glucocorticoid treatment only. And to comparative analysis the efficacy, safety and side effects between the two groups. **Results** After treatment, there were 20 cases complete response, 10 cases effective and 4 cases not effective in trial group while 10 cases complete response, 12 cases effective and 12 cases not effective in control group. The efficiency of trial group was 88.24% while the control group was 64.71%, and the efficiency of the two groups had a statistically significant difference ($\chi^2 = 5.23, P = 0.020$). In addition, after treatment, the platelet levels were higher in trial group (134.87 ± 66.69) $\times 10^9/L$ than in control group (76.30 ± 70.93) $\times 10^9/L$, the difference was statistically significant ($t = 3.32, P = 0.002$). The time of began to rise platelet, platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ in trial group ($5.05 \pm 1.26, 8.79 \pm 2.21d$) were all earlier than in the control group ($8.31 \pm 2.01, 13.68 \pm 2.43d$), and the difference was statistically significant ($t = 8.01, P = 0.000; t = 8.68, P = 0.000$). In terms of security, there was no significant difference in hemoglobin levels, white blood cell counts, liver function (ALT, TBil), renal function (Cr, BUN) before and after treatment. The incidences of adverse events were also no statistically significant difference ($\chi^2 = 0.41, P = 0.530$). **Conclusion** For patients with primary ITP, the efficacy of rhTPO combined with glucocorticoid is better than that single used glucocorticoid. Its efficacy and safety is for sure.

Key words Primary immune thrombocytopenia; Recombinant human thrombopoietin; Glucocorticoids; Curative effect

作者单位:611230 崇州市人民医院血液科(胡丽、白燕);610041 成都,华西医科大学第一附属医院血液科(唐韞、黄杰)
通讯作者:白燕,电子信箱:baiyansc@163.com

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性自身免疫性疾病,以循环血小板数减少及出血风险增加为主要特征,是临床常见的出血性疾病之一,约占出血性疾病

总数的 1/3。ITP 患者血小板减少的机制主要是血小板破坏增多和生成减少。与再生障碍性贫血及化疗等引起的血小板减少症不同,ITP 患者血中血小板生成素(thrombopoietin, TPO)水平与正常人水平相近,但患者血中 TPO 水平并不会因为血小板生成减少而增加,因此存在 TPO 的相对不足,ITP 患者内源性 TPO 水平的相对不足可能是影响血小板生成的重要原因之一^[1,2]。目前,糖皮质激素、大剂量静脉输注免疫球蛋白仍是治疗 ITP 的首选方法,近年来也出现了一些新型药物的研究,如促血小板生成药物等。重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)是促血小板生成药物的一种,属于第 1 代促血小板生成素,它可弥补内源性 TPO 水平的不足,促进血小板生成,是高特异性的血小板刺激因子。目前,国内外采用 rhTPO 联合糖皮质激素治疗 ITP 的相关报道较少。因此,本研究以笔者医院收治的 68 例原发性 ITP 患者为研究对象,对比观察 rhTPO 联合糖皮质激素与单用糖皮质激素的疗效与安全性,现总结报道如下。

对象与方法

1. 研究对象:本研究采用回顾性研究方法,回顾性分析 2013 年 1 月~2014 年 1 月崇州市人民医院血液科收治的 68 例原发性 ITP 患者的病例资料,根据患者的用药情况分为试验组和对照组,每组 34 例。试验组给予 rhTPO 联合糖皮质激素治疗,对照组给予糖皮质激素治疗,对比分析两组的疗效、安全性和不良反应。试验组男性 13 例,女性 21 例,患者年龄 51.81 ± 8.72 岁,体重 53.23 ± 8.02 kg;对照组男性 15 例,女性 19 例,患者年龄 49.23 ± 8.21 岁,体重 55.67 ± 7.33 kg。两组患者在性别、年龄、体重等方面差异无统计学意义,具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者基本临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别		年龄(岁)	体重(kg)
	男性	女性		
试验组	13	21	51.81 ± 8.72	53.23 ± 8.02
对照组	15	19	49.23 ± 8.21	55.67 ± 7.33
χ^2/t	0.240		1.260	1.310
<i>P</i>	0.620		0.210	0.190

2. 治疗方法:试验组为 rhTPO(商品名:特比澳,沈阳三生制药股份有限公司产品,国药准字 S20050048)15000U,每日 1 次皮下注射,疗程 14 天,血小板计数 $>100 \times 10^9/L$ 停药,或血小板计数增高 $\geq 50 \times 10^9/L$ 后停药;甲泼尼龙 80mg/d,至血小板达到 $(80 \sim 100) \times 10^9/L$ 时改为泼尼松 60mg/d 口服;对照组仅予以糖皮质激素(注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、醋酸泼尼松片)治疗,即甲泼尼龙 80mg/d,至血小板达到 $(80 \sim 100) \times$

$10^9/L$ 时改为泼尼松 60mg/d 口服。若在治疗过程中患者严重出血危及到生命时给予血小板输注,同时对症支持治疗。

3. 观察指标:患者治疗过程中的生命体征、出血情况以及血栓栓塞情况,治疗前后血小板计数变化情况,血常规、尿常规、大便常规、心电图、肝肾功能、电解质以及患者治疗过程中出现的任何不良反应。

4. ITP 疗效判定标准:ITP 疗效判定标准参照 2012 年成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识^[3]拟定的 ITP 疗效标准。具体为完全反应(complete response, CR):治疗后血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 且没有出血;有效(response, R):治疗后血小板 $\geq 30 \times 10^9/L$ 并且至少比基础血小板计数增加两倍,且没有出血;无效(not response, NR):治疗后血小板 $< 30 \times 10^9/L$ 或者血小板计数增加不到基础值的两倍或者有出血。定义 CR 或 R 时,应至少检测 2 次,期间至少间隔 7 天。

5. 统计学方法:数据的录入采用 Epidate3.0 双轨核查录入。数据的分析采用 SPSS 19.0 统计软件计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)进行描述,计数资料采用百分比描述;计量资料的组间比较采用两独立样本资料比较的 *t* 检验进行分析;计数资料的组间比较采用卡方检验进行分析。所有统计学检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组疗效情况比较:试验组治疗 2 周后,完全反应 20 例,有效 10 例,无效 4 例,有效率(CR + R)为 88.24%;对照组完全反应 10 例,有效 12 例,无效 12 例,有效率(CR + R)为 64.71%。两组有效率比较差异有统计学意义。两组 ITP 患者治疗前血小板水平差异无统计学意义($P < 0.05$),治疗后试验组血小板水平高于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验组血小板计数的增幅也高于对照组,且差异有统计学意义。两组 ITP 患者血小板开始上升时间、血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时间差异比较均有统计学意义。试验组血小板开始上升时间、血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时间均早于对照组。详见表 2~表 4。

表 2 两组 ITP 患者疗效比较 [$n(\%)$]

组别	CR	R	NR	CR + R
试验组	20(58.82)	10(29.41)	4(11.76)	30(88.24)
对照组	10(29.41)	12(35.29)	12(35.29)	22(64.71)
χ^2				5.23
<i>P</i>				0.02

表 3 两组 ITP 患者治疗前后血小板水平比较 ($\times 10^9/L$)

组别	治疗前	治疗后	差值
试验组	7.58 ± 4.22	134.87 ± 66.69	127.29 ± 62.48
对照组	7.76 ± 5.04	76.30 ± 70.93	68.54 ± 65.90
<i>t</i>	-0.16	3.32	3.57
<i>P</i>	0.880	0.002	0.001

表 4 两种 ITP 患者血小板变化时间比较 (d)

组别	开始上升时间	血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时间
试验组	5.05 ± 1.26	8.79 ± 2.21
对照组	8.31 ± 2.01	13.68 ± 2.43
<i>t</i>	8.01	8.68
<i>P</i>	0.000	0.000

2. 两组安全性比较情况: 治疗前后两组患者血压、脉搏、呼吸及心电图均无明显异常变化。两组 ITP 患者治疗前后血红蛋白数、白细胞计数、肝功能 (ALT、TBil)、肾功能 (Cr、BUN) 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 5。

表 5 两组 ITP 患者治疗前后血红蛋白数、白细胞计数、肝肾功能比较

指标	组别	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
血红蛋白 (g/L)	试验组	132.96 ± 8.43	133.96 ± 7.73	0.51	0.610
	对照组	133.79 ± 7.80	134.81 ± 7.09	0.56	0.570
	<i>t</i>	-0.40	-0.45		
	<i>P</i>	0.690	0.660		
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	试验组	6.19 ± 1.41	6.59 ± 1.37	1.18	0.240
	对照组	6.47 ± 1.28	6.87 ± 1.21	1.32	0.190
	<i>t</i>	-0.79	-0.83		
	<i>P</i>	0.430	0.410		
ALT (U/L)	试验组	22.96 ± 13.47	22.36 ± 12.87	0.19	0.850
	对照组	22.89 ± 13.25	22.54 ± 13.16	0.11	0.910
	<i>t</i>	0.02	0.06		
	<i>P</i>	0.980	0.950		
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	试验组	13.43 ± 6.41	11.69 ± 6.81	1.08	0.280
	对照组	13.27 ± 6.33	12.01 ± 6.92	0.78	0.440
	<i>t</i>	0.10	0.19		
	<i>P</i>	0.920	0.850		
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	试验组	52.66 ± 16.32	55.20 ± 17.55	0.62	0.540
	对照组	52.82 ± 16.43	54.85 ± 17.38	0.49	0.620
	<i>t</i>	0.04	0.08		
	<i>P</i>	0.970	0.930		
BUN (mmol/L)	试验组	6.19 ± 5.69	5.26 ± 3.20	0.83	0.410
	对照组	6.07 ± 5.46	5.31 ± 3.42	0.69	0.490
	<i>t</i>	0.09	0.06		
	<i>P</i>	0.930	0.950		

3. 两组不良反应情况比较: 68 例患者 ITP 患者中, 出现乏力者 3 例, 出现肌肉及关节疼痛者 3 例, 血糖显著增高者 3 例, 血压显著增高者 1 例, 低血钾症

者 1 例, 感染者 (带状疱疹病毒感染) 1 例。两组总体不良反应率比较差异无统计学意义。见表 6。所有不良反应均未予特殊处理, 停药后症状消失。

表 6 两组患者不良反应情况比较

组别	乏力	肌肉及关节疼痛	血糖显著增高	血压显著增高	低血钾症	感染	总体不良反应率 (%)
试验组	1	2	2	1	0	1	20.59 (7/34)
对照组	2	1	1	0	1	0	14.71 (5/34)
χ^2							0.41
<i>P</i>							0.530

讨 论

免疫性血小板减少症 (ITP) 是一种以自身免疫介导的血小板数目减少以及出血风险增加为特征的一种疾病, 分为缺乏明确病因的原发性 ITP 和其他临床疾病或药物引起的继发性 ITP。据欧美国家报道, ITP 成人发生率约为 1.6 ~ 10.0/10 万, ITP 儿童发生率

为 1.9 ~ 6.4/10 万, 而国内目前很少见 ITP 发病的流行病学研究资料^[4-6]。作为自身免疫性疾病, 目前尚无根治 ITP 的方法, 临床治疗的目的不是使患者的血小板计数达到正常水平, 而是使患者的血小板计数增加到一定安全的水平, 以降低和防止严重出血, 从而减少相关毒性不良反应、降低其病死率^[7]。对于 ITP 患者,

美国 ITP 指南^[7,8] 建议血小板低于 $(20 \sim 30) \times 10^9/L$ 或低于 $50 \times 10^9/L$ 合并明显皮肤黏膜出血以及有出血危险因素者接受治疗。一线治疗首选糖皮质激素,其有效率为 70% ~ 80%。也可与二线治疗方法联合使用,本研究联合了重组人血小板生成素。目前,对 ITP 疗效的判定,采用 IWG 推荐的完全反应(CR)、反应(R)及无反应(NR)三级分级标准。

重组人血小板生成素是利用基因重组技术由中国仓鼠卵巢巢细胞表达,经提纯制成的全长糖基化血小板生成素,其药理作用与内源性血小板生成素相似,通过调控促血小板生成素受体来促进巨核细胞形成与释放血小板,达到升高血小板的作用^[9]。TPO 主要在肝脏合成,是巨核细胞生成和血小板生成的主要调节剂,通过与其受体结合激活 JAK 和 STAT 通路而发挥作用,它是巨核细胞生长的内源性生长因子,几乎参与巨核细胞发育的每一个时期^[10]。而且有研究发现,ITP 患者在停用 TPO 后仍能保持血小板水平的稳定,提示 TPO 可能具有改善调节 T 淋巴细胞功能的作用^[11]。魏巍等^[12] 曾单用重组人血小板生成素治疗难治性免疫性血小板减少症,其结果证实 rhTPO 对难治性 ITP 患者有良好的疗效及安全性。

本研究结果显示,单用糖皮质激素治疗后,完全反应率为 29.41%,反应率为 35.29%,其总有效率为 64.71%。Cheng 等^[13]、Mazzucconi 等^[14] 报道,应用大剂量地塞米松治疗初治 ITP 患者,反应率超过 80%,早期反应率高于本研究中的对照组结果。而采用 rhTPO 联合糖皮质激素治疗后,完全反应率为 58.82%,反应率为 29.41%,其总有效率为 88.24%,rhTPO 联合糖皮质激素治疗总有效率显著高于单用糖皮质激素治疗组。顾史洋等^[15] 报道,rhTPO 联合糖皮质激素治疗后第 7、14、28 天的完全反应率(61.3%、87.1%、80.6%)均高于单用糖皮质激素治疗的对照组(16.1%、29.0%、48.3%),该结果与本研究基本一致。两种方法治疗后,患者血小板计数均明显升高,但 rhTPO 联合糖皮质激素治疗血小板计数增量较单用糖皮质激素治疗更为明显,且血小板开始增加的时间与血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的时间均相对较早。这与文献报道的治疗后第 3、7、14 天平均血小板水平高于对照组是相符的^[15]。Hua 等^[16] 也报道,应用 rhTPO 治疗后,血小板计数在 7 ~ 13 天就可维持在 $50 \times 10^9/L$ 以上。从安全性来看,两组患者治疗前后血红蛋白、白细胞计数、肝肾功能、不良反应发生率等差异均无统计学意义。这与相关文献报道

的 rhTPO 安全性较好、不良反应率低且轻微也是一致的^[12,15,16]。

综上所述,rhTPO 联合糖皮质激素治疗 ITP 患者的效果优于单用糖皮质激素治疗,其疗效和安全性是肯定的,值得在临床上推广。

参考文献

- 1 Townsley DM, Desmond R, Dunbar CE, *et al.* Pathophysiology and management of thrombocytopenia in bone marrow failure: possible clinical applications of TPO receptor agonists in aplastic anemia and myelodysplastic syndromes[J]. *Int Hematol*, 2013, 98(1):48-55
- 2 Molineux G, Newland A. Development of romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia: from bench to bedside[J]. *Br J Haematol*, 2010, 150(1):9-20
- 3 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(11):975-977
- 4 Provan D, Stasi R, Newland AC, *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2010, 115(2):168-186
- 5 Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(1):24-33
- 6 Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, *et al.* The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults; a critical review of published reports[J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(3):174-180
- 7 Neunert C, Lim W, Crowther M, *et al.* The American society of hematology 2011 evidence based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2011, 117(16):4190-4207
- 8 Schipperus MR, Koene H, Zwaginga JJ, *et al.* Dutch guideline for the diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia in adults [J]. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie*, 2010, 7(10):59-68
- 9 Lozano ML, Vicente V. Current treatment of primary immune thrombocytopenia [J]. *Med Clin (Barc)*, 2014, 142(9):399-405
- 10 Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists [J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(1):10-23
- 11 Bao W, Bussel JB, Heck S, *et al.* Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents[J]. *Blood*, 2010, 116(22):4639-4645
- 12 魏巍,艾丽梅,陶彩芳,等. 重组血小板生成素治疗难治性原发性免疫性血小板减少症的临床观察[J]. *中国药房*, 2012, 23(32):3012-3013
- 13 Cheng Y, Wong RS, Soo YO, *et al.* Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(9):831-836
- 14 Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, *et al.* Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience [J]. *Blood*, 2007, 109(4):1401-1407
- 15 顾史洋,庄静丽,邹善华,等. 重组人血小板生成素联合糖皮质激素治疗重症新诊断原发免疫性血小板减少症患者临床观察[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(10):883-886
- 16 Hua B, Zou N, Wang S, *et al.* Multiple cycles of recombinant human thrombopoietin therapy in a patient with chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2005, 16(4):291-295

(收稿日期:2014-05-16)

(修回日期:2014-05-28)