

静脉用丙种球蛋白联合地塞米松治疗 儿童免疫性血小板减少症

李娜, 谢长好, 孙景巍, 黄玉柱, 田净忆

蚌埠市第一人民医院儿内科, 安徽 蚌埠 233000

摘要: **目的** 观察静脉用丙种球蛋白联合地塞米松治疗儿童免疫性血小板减少症(ITP)的疗效及预后。**方法** 回顾性分析蚌埠市第一人民医院 2013 年 1 月至 2017 年 12 月诊断为急性 ITP 的住院患儿 71 例,根据治疗方案不同分为观察组(35 例)和对照组(36 例)。观察组联合静脉用丙种球蛋白及地塞米松治疗,对照组使用地塞米松治疗,分析两组患儿住院期间的治疗效果并追踪患儿出院后 3 个月内血小板计数的变化情况。**结果** 两组患儿出血部位对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。入院后 1 d 两组患儿血小板计数比较无统计学差异($P > 0.05$),经过治疗,入院后 3、5 d 观察组重型和非重型患儿血小板计数均上升,且显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组患儿出院后 0.5、1、2、3 个月外周血血小板计数,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 静脉用丙种球蛋白联合地塞米松能快速缓解患儿的出血症状,升高血小板计数,对于疾病的复发情况控制良好,整体效果优于单用地塞米松。

关键词: 免疫性血小板减少症, 儿童; 静脉用丙种球蛋白; 地塞米松; 血小板计数

中图分类号: R 558⁺.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)11-1550-04

Intravenous gamma globulin combined with dexamethasone in the treatment of immune thrombocytopenia in children

LI Na, XIE Chang-hao, SUN Jing-wei, HUANG Yu-zhu, TIAN Jing-yi

Department of Pediatrics, The First People's Hospital of Bengbu, Bengbu, Anhui 233000, China

Corresponding author: XIE Chang-hao, E-mail: uglboy2002@126.com

Abstract: Objective To observe the efficacy of intravenous gamma globulin with dexamethasone in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP) in children and its prognosis. **Methods** A retrospective analysis was made on 71 hospitalized children with acute ITP diagnosed in the First People's Hospital of Bengbu City from January 2013 to December 2017. According to different treatment schemes, they were divided into observation group ($n = 35$) and control group ($n = 36$). The intravenous gamma globulin and dexamethasone was given in observation group, while dexamethasone alone was given in control group. The therapeutic effects during hospitalization were compared between two groups, and the changes of platelet count were tracked within 3 months after discharge. **Results** There were no significant differences in bleeding sites and platelet count on the 1st day after admission between two groups ($P > 0.05$). The platelet count in observation group increased on the 3rd and 5th day after treatment compared with control group and was significantly higher than that in control group ($P < 0.01$). At 15 days, and 1-, 3- and 6- month after discharge, the platelet count in peripheral blood were significantly higher in observation group than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Intravenous gamma globulin combined with dexamethasone can quickly relieve the symptoms of hemorrhage in children with ITP, increase the platelet count and decrease the recurrence of the disease well. The overall effect is better than that of dexamethasone alone.

Key words: Immune thrombocytopenia, Children; Intravenous gamma globulin; Dexamethasone; Platelet count

Fund program: Natural Science Foundation of Anhui Province (1608085MH215)

儿童免疫性血小板减少症(ITP)是儿童常见的血液系统疾病,表现为外周血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ ^[1],

其发病机制不明确,临床多认为免疫介导引起针对血小板抗原的自身抗体增多,形成诸如糖蛋白 II b/III a

复合物^[2-3],血液中的血小板被复合物包裹,在脾脏被巨噬细胞吞噬,导致血小板破坏增多;同时,相应的血小板抗体可以抑制血小板的生成,这一过程通常是良性的,大部分儿童在 3 个月内可自发缓解,如果治疗不规范,小部分患儿血小板降低的时间可以持续超过 1 年,形成慢性过程,给患儿及家长带来巨大的心理压力和生活负担。本文回顾性分析我院 2013 年至 2017 年住院治疗的急性 ITP 患儿,按不同治疗方案分组,分析急性 ITP 患儿不同的临床表现及治疗效果,观察静脉用丙种球蛋白联合地塞米松治疗儿童 ITP 的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取蚌埠市第一人民医院 2013 年 1 月至 2017 年 12 月诊断为急性 ITP 的住院患儿共 71 例,其中男 37 例,女 34 例,年龄 6 个月~13 岁,平均(4.0±2.7)岁,所有患儿均符合中华医学会制定的 ITP 诊断标准^[4],根据治疗方案的不同分为对照组和观察组,对照组 36 例,其中男 17 例,女 19 例,年龄(4.3±2.9)岁;观察组 35 例,其中男 20 例,女 15 例,年龄(3.6±1.7)岁。两组患儿根据其血小板数值及临床症状分为重型组和非重型组。本研究内容均按照医院医学伦理委员会制定的标准并取得伦理委员会批准,所有患儿家长均已知晓研究内容并签署知情同意书。

1.2 方法 所有患儿入院后均给予限制活动、避免使用抗血小板及抗凝药物等对症支持治疗,有出血症状的患儿给予止血药物治疗,其中对照组患儿入院后给予地塞米松(辰欣药品股份有限公司,批号:1510172011)1.0~2.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹冲击治疗,观察组患儿在此基础上加用静脉用丙种球蛋白(同路生物制药有限公司,批号:20160718)1 g·kg⁻¹·d⁻¹辅助治疗,总剂量 2 g/kg,治疗时间为 2 d。

表 3 两组患儿入院后 1、3、5 d 外周血血小板计数变化情况 (×10⁹/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	重型			非重型		
		1 d	3 d	5 d	1 d	3 d	5 d
观察组	35	9.91±4.63	23.56±7.58 ^a	103.78±30.05 ^a	25.58±4.75	36.83±8.77 ^a	121.41±33.22 ^a
对照组	36	10.47±3.98	15.52±7.51 ^a	50.81±14.86 ^a	23.73±6.19	21.86±5.80 ^a	43.80±7.95 ^a
<i>t</i> 值		0.430	3.528	7.298	0.852	5.319	8.780
<i>P</i> 值		0.669	0.001	0.000	0.402	0.000	0.000

注:与入院 1 d 相比,^a*P*<0.01。

表 4 两组患儿出院后的外周血血小板计数变化 (×10⁹/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	0.5 个月	1 个月	2 个月	3 个月
观察组	35	218.94±55.95	251.17±71.29	218.80±56.74	188.22±22.41
对照组	36	131.19±32.39	169.55±26.18	147.16±23.02	128.27±18.66
<i>t</i> 值		8.115	6.437	7.006	12.260
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

1.3 观察指标 观察两组患儿临床出血症状及入院后 1、3、5 d 外周血小板计数变化,出院后 0.5、1、2、3 个月四次外周血血小板数值,累计观察 3 个月。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料采用例数表示,组间比较用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较 两组患儿入院时一般资料对比均无统计学差异(*P*>0.05)。见表 1。

2.2 两组患儿入院前出血部位比较 两组患儿出血部位对比差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

2.3 两组患儿入院后血小板计数变化 入院后 1 d 两组患儿血小板计数比较无统计学差异(*P*>0.05),经过治疗,入院后 3、5 d 观察组重型和非重型患儿血小板计数均上升,且显著高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01)。见表 3。

2.4 两组患儿出院后外周血血小板计数变化 两组患儿出院后 0.5、1、2、3 个月外周血血小板计数,观察组显著高于对照组(*P*<0.01)。见表 4。

表 1 两组患儿入院时一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	发病天数 (d)	入院时病情评估(例)	
					重型	非重型
对照组	36	17/19	4.27±2.86	2.17±1.08	21	15
观察组	35	20/15	3.63±2.68	2.43±1.27	23	12
χ^2/t 值		0.700	0.985	0.937	0.410	
<i>P</i> 值		0.403	0.328	0.352	0.522	

表 2 两组患儿入院前出血部位比较 [例(%)]

组别	例数	皮肤淤点/瘀斑	牙龈出血	鼻出血	未见明显出血
对照组	36	35(97.22)	8(22.22)	4(11.11)	1(2.78)
观察组	35	35(100.00)	9(25.71)	6(17.14)	0
χ^2 值		-	0.119	0.152	-
<i>P</i> 值		1.000	0.730	0.497	1.000

3 讨论

ITP 的病因并不明确, 大部分的观点认为其可能的致病因素包含病毒感染或者免疫以及其他环境因素所导致^[5-6]。其发病率各个国家并不一致, 每 10 万个儿童中的发病率在 1 ~ 6.4 例^[6-7], 但由于大部分儿童是在出现出血症状后才进入医院就诊, 所以可能存在很多血小板低于正常值下限但没有临床症状的儿童。对于 ITP 的患儿, 绝大多数的家长担心患儿的出血情况, 尤其是颅内出血^[8], 可以导致严重的并发症, 甚至致患儿死亡。此外, 长期使用激素和 ITP 进入慢性过程也是患儿家长担心的问题, 因此, 如何减少激素的使用, 减少患儿进入慢性 ITP 的病例, 成为临床工作中面临的问题。

目前临床治疗 ITP 首选的是糖皮质激素(以下简称激素)治疗方案, 因为激素具有快速的减少网状内皮系统对抗体包被的血小板进行吞噬的作用, 并可以改善血管的完整性, 并在一定程度上减少血小板抗体的产生^[9]。两组患儿在治疗过程中均对激素产生了良好的反应, 但是加用静脉丙种球蛋白的观察组患儿, 无论其病情是轻度或者重度及以上, 其血小板计数均高于对照组, 表明联合治疗方案优于激素方案。有研究显示, 单纯使用激素治疗, 其血小板对治疗起反应的时间是 2 ~ 14 d^[5], 而使用丙种球蛋白治疗 ITP 可以在 24 h 之内将血小板计数提升到 $20 \times 10^9/L$, 从而避免严重出血的发生^[10]。国内外的一些研究也证明这个观点^[11-13]。激素在长期应用过程中所产生的副作用(如肥胖、骨质疏松以及生长缓慢), 而丙种球蛋白在临床使用过程中, 不仅可以改善患儿的免疫功能, 还可以减少激素的不良反应^[14]。

关于丙种球蛋白的使用剂量问题, 儿科常年来有兩種不同的使用方案, 一种是以 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续使用 3 ~ 5 d, 或是 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续使用 2 d, 本次实验选取的方案是第二种方案, 这也是目前儿童在治疗 ITP 中加用丙种球蛋白时首选的方案。究其原因, 主要是大剂量丙种球蛋白可以在短时间内升高血小板计数, 降低因血小板减少导致的大出血的发生^[15]。此外, 患儿家长存在高度恐惧和忧虑的心理因素也是这一种方案支持的因素, 多次试验也表明, 单次高剂量丙种球蛋白方案优于将相同剂量的丙种球蛋白分成几个较小剂量的方案^[15], 大剂量的丙种球蛋白所产生的作用是在引起阻断脾巨噬细胞的 Fc 受体相互作用^[16-17], 阻止网状内皮细胞摄取自身抗体包被的血小板^[18], 使 ITP 患儿的血小板破坏减缓, 这也在本次试验中得到印证。部分文献报道了 ITP

患儿在使用丙种球蛋白过程中出现了一系列的不良反应^[19], 以及由于遗传变异导致 IgG-Fc 受体 IIb (FCGR2B) 影响对丙种球蛋白的反应和早期完全缓解的可能性^[20-21], 在本次试验过程中均未出现, 所有观察组患儿均对丙种球蛋白产生的较好的反应。

在 ITP 的临床治疗工作中, 有 10% ~ 20% 的患儿虽然经过正规及完善的治疗, 但是还是会进入慢性 ITP 的过程。在之前的一些文献中, 关于引起慢性 ITP 的危险因素如发病时年龄较大、出血症状明显、缺乏疫苗接种等, 但这些因素并不能够正确的预测慢性 ITP 会不会在特定的患儿中出现, 因此在本研究中对出院的 ITP 患儿加入的 3 个月的随访过程。在本次随访过程中, 观察组和对照组患儿在出院后 1 个月内其 ITP 数值仍然在持续上升, 这与后期激素持续应用有关, 但观察组患儿的整体数值均高于对照组, 在 2 ~ 3 个月的随访过程中, 两组患儿的小血小板计数均出现下降, 但观察组患儿下降后均数仍超过 $150 \times 10^9/L$ 。受制于多种因素, 随访无法持续超过 1 年, 但从现有的数据来看, 加用丙种球蛋白的患儿后期血小板的数值更能够维持在一定的高位上且保持时间更长, 这也能从侧面证明使用丙种球蛋白可以减少慢性 ITP 的产生, 国际上的一些研究也表明了这一点^[22-23]。

综上所述, 静脉用丙种球蛋白联合地塞米松能快速缓解患儿的出血症状, 升高血小板计数, 对于疾病的复发情况控制良好, 整体效果优于单用地塞米松。

参考文献

- [1] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. *Blood*, 2009, 113(11): 2386 - 2393.
- [2] British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy [J]. *Br J Haematol*, 2003, 120(4): 574 - 596.
- [3] Zufferey A, Kapur R, Semple J. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP) [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(2): 16.
- [4] 中华医学会儿科学分会血液学组. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(5): 382 - 384.
- [5] 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.
- [6] D'Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 35(1): 1 - 13.
- [7] 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.
- [8] Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia; a systematic review[J]. *J Thromb Haemost*,2015,13(3):457-464.
- [9] Gupta S, Brennan DC. Pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (prevnar 13)-associated immune thrombocytopenic purpura in a renal transplant recipient; a case report[J]. *Transplant Proc*,2016,48(1):262-264.
- [10] Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, et al. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Pediatr*, 2005, 147(4):521-527.
- [11] Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, et al. Initial management of children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries[J]. *Acta Paediatr*,2006,95(6):726-731.
- [12] 那敏. 丙球联合地塞米松对小儿特发性血小板减少性紫癜中的疗效[J]. *心血管病防治知识(学术版)*,2014(7):127-128.
- [13] 邵国峰. 丙种球蛋白与甲泼尼龙治疗小儿血小板减少症的效果比较[J]. *检验医学与临床*,2018,15(6):836-838.
- [14] 曹振锋,张美慧,史长松,等. 2 种不同剂量丙种球蛋白对儿童原发性免疫性血小板减少症的疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*,2016,9(14):134-135.
- [15] 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.
- [16] Teeling JL, Jansen-Hendriks T, Kuijpers TW, et al. Therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin preparations depends on the immunoglobulin G dimers; studies in experimental immune thrombocytopenia[J]. *Blood*,2001,98(4):1095-1099.
- [17] Anthony RM, Kobayashi T, Wermeling F, et al. Intravenous gamma-globulin suppresses inflammation through a novel T(H)2 pathway [J]. *Nature*,2011,475(7354):110-113.
- [18] Crow AR, Song S, Semple JW, et al. IVIg inhibits reticuloendothelial system function and ameliorates murine passive-immune thrombocytopenia independent of anti-idiotypic reactivity[J]. *Br J Haematol*,2001,115(3):679-686.
- [19] Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease; a review of evidence[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2017,139(3S):S1-S46.
- [20] Heitink-Pollé KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, et al. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia; a randomized controlled trial [J]. *Blood*,2018,132(9):883-891.
- [21] Bruin M, Bierings M, Uiterwaal C, et al. Platelet count, previous infection and FCGR2B genotype predict development of chronic disease in newly diagnosed idiopathic thrombocytopenia in childhood: results of a prospective study[J]. *Br J Haematol*,2004,127(5):561-567.
- [22] Bennett CM, Neunert C, Grace RF, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia; data from the intercontinental cooperative ITP study group registry II participants[J]. *Pediatr Blood Cancer*,2018,65(1).
- [23] Tamminga R, Berchtold W, Bruin M, et al. Possible lower rate of chronic ITP after IVIG for acute childhood ITP an analysis from registry I of the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS) [J]. *Br J Haematol*,2009,146(2):180-184.

收稿日期:2019-04-02 修回日期:2019-04-22 编辑:王宇