

不同阶段原发免疫性血小板减少症的临床疗效观察

王传芹, 苏杰, 王玉芬

南通大学附属南京江北医院血液科, 江苏 南京 210048

摘要: **目的** 观察原发免疫性血小板减少症(ITP)治疗的临床疗效,探讨不同阶段 ITP 患者的治疗方案。**方法** 回顾性分析南京江北医院血液科 2014 年 6 月至 2020 年 2 月收治的 246 例初始以糖皮质激素治疗的 ITP 患者的临床疗效,观察初始糖皮质激素治疗方案无效或复发的 ITP 对再次使用激素治疗及行脾切除术治疗的有效率及慢性期 ITP 不同诊治方案的疗效。**结果** 对初始激素治疗有完全反应和有效且无复发的 ITP 患者占 65.0% (160/246),初始激素治疗无效或复发的 ITP 患者占 35.0% (86/246),用激素治疗的有效率为 58.3% (28/48),采用脾切除术治疗的有效率为 87.5% (7/8)。慢性期 ITP 的治疗采用小剂量激素联合硫唑嘌呤治疗的血小板上升的比率略高于单独小剂量激素治疗,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 初诊成人 ITP 患者的治疗首选激素治疗;对初始糖皮质激素治疗无效或复发的患者行脾切除手术疗效可靠,糖皮质激素仍有较好的疗效;治疗慢性期 ITP 使用小剂量糖皮质激素联合硫唑嘌呤治疗方案有较好的疗效。

关键词: 免疫性血小板减少症;糖皮质激素;脾切除;硫唑嘌呤;激素;血小板生成素

中图分类号: R558⁺.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)09-1226-03

Clinical observation of primary immune thrombocytopenia at different stages

WANG Chuan-qin, SU Jie, WANG Yu-fen

Department of Hematology, Affiliated Nanjing Jiangbei Hospital of Nantong University, Nanjing, Jiangsu 210048, China

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effects of treatment options for primary immune thrombocytopenia (ITP) at different stages. **Methods** In 246 ITP patients who received glucocorticoid as initial treatment at Nanjing Jiangbei Hospital from June 2014 to February 2020, the effective rate of initial with glucocorticoid treatment and the effective rates of re-use hormone therapy and splenectomy for patients with ineffective initial glucocorticoid and recurrent ITP were retrospectively analyzed. The clinical effect of different treatment for chronic ITP was compared. **Results** The effective rates were 65.0% (160/246) for ITP patients with complete response and without recurrence, 58.3% (28/48) for patients re-using hormone therapy because of ineffective initial glucocorticoid or recurrent ITP and 87.5% (7/8) for patients re-treated with splenectomy. In the treatment of chronic ITP, platelet count in the low-dose hormone combined with azathioprine group was slightly higher than that in the single low-dose hormone group, but the difference between them was not significant ($P>0.05$). **Conclusion** Hormone therapy is the first choice for treatment of newly diagnosed adult ITP patients. Both splenectomy and hormone therapy have reliable and good effects in the patients with ineffective initial glucocorticoid and recurrent ITP. Low-dose of hormone combined with azathioprine has a better effect than low-dose hormone alone in the treatment of chronic ITP.

Keywords: Immune thrombocytopenia; Glucocorticoid; Splenectomy; Azathioprine; Hormone; Thrombopoietin

原发免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP),是发生在任何年龄段的自身免疫性疾病,其成人发病率约为 3.3/10 万^[1],主要临床表现是皮肤黏膜出血,严重的还会出现内脏出血甚至颅内出血,出血症状可伴随感染、药物反应、恶性肿瘤和其他自身免疫性疾病,例如甲状腺疾病和系统性红斑狼疮

等。糖皮质激素和免疫球蛋白为当前临床治疗 ITP 一线药物。其他传统的诊治方法包括脾切除术、血小板生成素(TPO)以及其他免疫抑制剂等。新兴的 ITP 治疗方法包括使用 TPO 和 TPO 受体激动剂(TPO-RAs)、靶向共刺激分子的单克隆抗体、靶向 Fc 受体(FcR)及其下游信号通路的药物以及修复骨髓

内皮细胞(BMECs)等。对于初诊成人 ITP,首选治疗药物为糖皮质激素,该治疗方法对大多数 ITP 患者有效,但一些患者在糖皮质激素剂量减少或停止用药期间复发,此类患者及初始激素治疗无效的患者是困扰临床医生的治疗难点。此外,临床关于 ITP 的慢性期治疗意见尚未达成统一。本文收集南京江北医院血液科治疗 ITP 的相关临床病例资料,对其进行回顾性分析并对其疗效进行评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析南京江北医院血液科2014年6月至2020年2月收治的246例初始以糖皮质激素治疗的ITP患者的临床资料。男性103例,女性143例,发病年龄14~78岁,中位发病年龄42岁,诊断ITP的标准参照《血液病诊断及疗效标准》^[2]。初始激素治疗无效或复发的ITP患者86例,其中资料完整的病例共56例,男性24例,女性32例,中位发病年龄为50岁。进入慢性期、资料齐全、血小板计数 $<30 \times 10^9/L$ 需进行临床诊治的ITP病例共22例,男性8例,女性14例,中位发病年龄为56岁。

1.2 方法 (1)初诊ITP的治疗:246例ITP患者应用泼尼松 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,有效后根据血小板计数逐步减少用药剂量;其中有12例需紧急治疗的患者静脉输入血小板预防性治疗。(2)初始激素治疗无效或复发ITP的治疗:48例应用地塞米松 $40 \text{ mg}/\text{d}$,共4d,治疗无效患者15d后重复1个疗程;8例行脾切除。(3)慢性期ITP的治疗:12例应用泼尼松 $15 \text{ mg}/\text{d}$ 治疗3个月;其余10例应用泼尼松 $15 \text{ mg}/\text{d}$,并加用硫唑嘌呤 $50 \text{ mg}/\text{d}$ 治疗3月。

1.3 疗效评估 依据文献^[3]将疗效分为完全反应、有效、无效三种类型。有效率=(完全反应+有效)/总例数。确定ITP病例复发以至少检查2次血小板计数,间隔时间最少1d为标准。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计数资料采用例(%)进行描述,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 初始直接采用糖皮质激素治疗成人ITP的疗效 初始采用糖皮质激素治疗的246例成人ITP患者中,完全反应76例,有效84例,无效或复发者86例,对初始激素治疗有完全反应和有效且无复发的ITP患者占65.0%(160/246),而对初始激素治疗无效或复发者占35.0%(86/246)。

2.2 无效或复发型ITP再次使用激素或行脾切除手术的疗效 再次应用激素治疗组有效率为58.3%(28/48),采用脾切除术组有效率为87.5%(7/8),两者差异无统计学意义($P > 0.05$)。其中1例行脾切除术患者出现切口感染,未有发生血栓等其他并发症。

2.3 慢性期ITP的治疗效果 12例小剂量激素维持治疗患者中,3个月后血小板上升者6例,血小板下降者6例;10例小剂量激素联合硫唑嘌呤患者中,治疗3个月后血小板上升者8例,下降者2例。小剂量激素联合硫唑嘌呤治疗组出现血小板计数上升的病例略多于单独小剂量激素组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。此外,联合用药组中有2例患者白细胞计数轻度下降。

3 讨论

ITP是一种复杂的异质性疾病,涉及到许多不同的致病原因,引起ITP的主要原因有两方面,巨核细胞成熟障碍致血小板生成不足,以及血小板破坏超过骨髓代偿能力^[4]。对于自身免疫性的ITP,血小板表面表达的糖蛋白(主要是GP IIb/IIIa和Ib/IX)被免疫系统识别为外来抗原,导致自身抗体的产生。巨噬细胞表面的Fc片段与自身抗体Fc γ 受体(Fc γ R)的相互作用会通过吞噬作用破坏血小板。有研究表明ITP患者的辅助T细胞(Th细胞)出现极化异常,血小板上的细胞毒性T细胞(Ts细胞)活性增强^[5]。此外,一些调节性免疫细胞如调节性T细胞、调节性B细胞和间充质干细胞的数量和功能均出现异常^[6-8]。

根据已经达成的共识,ITP的治疗目标不是使血小板计数正常化,而是尽量减少出血症状出现和并发症的发生。根据现有数据显示,仅20%的成人ITP患者可以获得自发性缓解,其余80%患者将进展为慢性ITP。ITP患者在使用标准疗法进行多次治疗后产生复发的情况在临床环境中也很常见。

治疗成人ITP首选糖皮质激素。本研究显示对初始激素治疗有完全反应和有效且无复发的ITP患者占65.0%。在激素应用过程中应注意其副作用,如免疫力下降易合并感染、股骨头坏死、血糖增高、低钾血症等,需要临床上严密观察,对症或预防治疗。

部分患者使用激素效果不理想,而有些患者对激素敏感,但在减少激素用量或停药期间复发。对于这部分患者尚未有统一的激素治疗方案。有研究表明,ITP患者的糖皮质激素抵抗与核因子- $\kappa\beta$ 基因的高度转录存在一定相关性。糖皮质激素受体 α 的基因表达对于ITP患者的病理生理学和糖皮质激素耐药性

起重要作用^[9-11]。本研究数据显示,对初始激素治疗无效或复发的成人 ITP 行脾切除术疗效可靠。文献报告行脾切除术的有效率为 70%~80%^[12]。运用微创腹腔镜技术的经腹腔镜切脾不增加副脾切除的遗漏,与开腹脾切除术疗效接近^[13]。研究发现,在 ITP 患者中 Th1 亚群增加,导致 Th1/Th2 亚群比例失衡。同时,研究表明 ITP 患者的易感性与 Th1/Th2 的细胞因子的多态性有关^[14]。脾切除术可清除巨噬细胞 Fc γ 受体介导的血小板破坏部位,成为治疗 ITP 的有效且相对便宜的选择。然而,脾切除术并不适合老年患者,因为它增加了并发症的发生和死亡风险因素。而且,许多患者更倾向于药物治疗而不是侵入性手术治疗。目前随着利妥昔单抗、TPO 等新的安全有效药物的应用,脾切除术则作为激素和其他药物未见疗效时的一种选择。

ITP 是一种慢性自身免疫性疾病,需要对部分患者进行长期的疾病监测和适当的治疗调整。进入慢性期 ITP 的治疗,应特别重视减少治疗的副作用。本研究采用小剂量激素联合硫唑嘌呤治疗 10 例,治疗 3 个月后血小板上升者 8 例,下降者 2 例。硫唑嘌呤的价格相对低廉,主要副作用为白细胞计数轻度下降,少部分患者出现轻微恶心呕吐的症状。二者联合应用具有协同作用,疗效较好,可为下一步减少激素用量,减少激素副作用提供保证。临床观察可发现,ITP 患者内脏出血多发生在新诊断的 ITP 患者中,本组慢性期患者的血小板水平虽维持在较低的水平,无一例出现严重内脏出血。可能与这些患者因血小板在较低水平,通过人体自身调节,调动了自身的出凝血功能有关。其原因有待进一步大样本研究证实。

未来研发更多新型的 ITP 诊疗方案具有良好前景^[15-18]。ITP 的治疗应强调患者的个体生物学、药物安全性及有效性。其治疗方案应考虑到个体差异,例如对特定药物的敏感性、耐受性和个人的经济负担。因此,未来的研究也应侧重针对不同患者的个体化治疗。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 沈梯, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2018.
- [3] 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.
- [4] McKenzie CG, Guo L, Freedman J, et al. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP) [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(1): 10-23.
- [5] Bakchoul T, Sachs UJ. Platelet destruction in immune thrombocytopenia. Understanding the mechanisms [J]. *Hamostaseologie*, 2016, 36(3): 187-194.
- [6] Wen R, Wang Y, Hong Y, et al. Cellular immune dysregulation in the pathogenesis of immune thrombocytopenia [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2020, 31(2): 113-120.
- [7] 张雷, 何流, 杨敏, 等. CD80, CD86 表达水平与免疫性血小板减少症患者免疫功能相关性 [J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(2): 103-106, 122.
- [8] 谢坤莹, 魏锦, 赵攀. Th17 和 Tc17 细胞在免疫性血小板减少症发病机制中的作用及激素治疗中的意义 [J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(3): 353-356.
- [9] Ma LL, Fang MY, Liang Y, et al. Low expression of glucocorticoid receptor alpha isoform in adult immune thrombocytopenia correlates with glucocorticoid resistance [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(7): 953-960.
- [10] 李娜, 谢长好, 孙景巍, 等. 静脉用两种球蛋白联合地塞米松治疗儿童免疫性血小板减少症 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32(11): 100-103.
- [11] 封蔚莹, 罗洪强, 钟永根, 等. 老年原发免疫性血小板减少症患者 115 例临床分析 [J]. *中华全科医学*, 2019, 17(6): 962-965.
- [12] Neuner 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.
- [13] Ghanima W, Godeau B, Cines DB, et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment [J]. *Blood*, 2012, 120(5): 960-969.
- [14] Takahashi N, Saitoh T, Gotoh N, et al. The cytokine polymorphisms affecting Th1/Th2 increase the susceptibility to, and severity of, chronic ITP [J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 26.
- [15] Yu S, Liu C, Li L, et al. Inactivation of Notch signaling reverses the Th17/Treg imbalance in cells from patients with immune thrombocytopenia [J]. *Lab Invest*, 2015, 95(2): 157-167.
- [16] Terrell DR, Neuner CE, Cooper N, et al. Immune thrombocytopenia (ITP): current limitations in patient management [J]. *Medicina*, 2020, 56(12): 667.
- [17] Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(22): 3780-3817.
- [18] 黄子明, 李蕊白, 侯丽, 等. 利妥昔单抗治疗难治性原发免疫性血小板减少症的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(33): 38-41.

收稿日期: 2021-01-30 编辑: 王娜娜