

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.02.006

❖ 临床研究 ❖

重组人促血小板生成素与丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗重症 ITP 的疗效比较

林晓静, 邹兴立, 赵小蓉, 魏锦

(川北医学院附属医院血液科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 比较重组人促血小板生成素(rhTPO)与静脉注射丙种球蛋白(IVIG)联合糖皮质激素治疗初治重症原发性免疫性血小板减少症(ITP)的有效性及其安全性。**方法:** 将66例初治重症ITP患者分为观察组($n=32$)和对照组($n=34$)。观察组采用rhTPO联合糖皮质激素治疗,对照组采用IVIG联合糖皮质激素治疗,比较两组治疗后血小板计数的变化、总反应率、起效及疗效维持时间、不良反应发生率。**结果:** 治疗第15天,观察组中位血小板计数高于对照组($P=0.02$),治疗第30天,观察组总有效率高于对照组($P=0.031$);观察组起效时间长于对照组($P=0.001$),但两组患者出血控制时间、疗效维持时间及不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** rhTPO联合激素可提高初治重症ITP患者的总有效率。

【关键词】 原发性免疫性血小板减少症;重症;rhTPO;IVIG;糖皮质激素

【中图分类号】 R558.2 **【文献标志码】** A

Comparison of the efficacy of recombinant human thrombopoietin and intravenous immunoglobulin combined corticosteroids respectively in patients with severe ITP

LIN Xiao-jing, ZOU Xing-li, ZHAO Xiao-rong, WEI Jin

(Department of Hematology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To compare the efficacy and safety of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) and intravenous immunoglobulin (IVIG) combined with corticosteroids respectively in patients with initially treated severe primary immune thrombocytopenia (ITP). **Methods:** 66 patients with initially treated severe ITP were randomly divided into two groups. The observation group ($n=32$) was treated with rhTPO combined with corticosteroids, and the control group ($n=34$) was treated with IVIG combined with corticosteroids. Changes in platelet counts after treatment, overall response rate, time to response, duration of response and adverse reaction rates were compared between the two groups after treatment. **Results:** After 15 days of treatment, the median platelet counts in the observation group was higher than that in the control group ($P=0.02$). After 30 days of treatment, overall response rate in the observation group was higher than that in the control group ($P=0.031$). The time to response in the observation group was longer than that in the control group ($P=0.001$), but there were no differences between these two groups in terms of the median bleeding control time, long-term response and incidence of adverse reactions ($P>0.05$). **Conclusion:** rhTPO combined corticosteroids can increase the overall response rate of patients with initially treated severe ITP.

【Key words】 Primary immune thrombocytopenia (ITP); Severe; Recombinant human thrombopoietin; Intravenous immunoglobulin; Corticosteroids

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是临床常见的出血性疾病之一,约占出血性疾病的1/3^[1],是一种由细胞免疫及体液免疫介导的血小板过度破坏和血小板生成不足的自身免疫性疾病^[2]。糖皮质激素及静脉注射丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)为一线治疗方案^[3-4]。对于需要紧急处理的ITP,除了选

用随机供者的血小板输注、静脉输注大剂量丙种球蛋白和(或)糖皮质激素,《成人ITP诊治中国专家共识2016版》中加入了促血小板生成药物,主要是因为促血小板生成药物起效快(1~2周),疗效确切^[5]。国内现有促血小板生成药物主要为重组人促血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)和艾曲波帕,其中rhTPO为我国原研药物。

基金项目:四川省南充市市校科技战略合作项目(18SXHZ0136)

作者简介:林晓静(1981-),女,硕士,主治医师。E-mail:23105171@qq.com

丙种球蛋白及 rhTPO 均起效快、疗效佳,但两者在安全性及有效性上无差别,目前相关系统研究少见。本研究以初治的重症 ITP 患者为研究对象,比较 rhTPO 联合糖皮质激素与 IVIG 联合糖皮质激素的有效性及其安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月至 2019 年 6 月在川北医学院附属医院收治的初治重症 ITP 患者 66 例为研究对象,根据诊疗方式分为观察组 ($n = 32$) 和对照组 ($n = 34$)。采用 ITP 出血评分量表^[4-5]对所有患者进行治疗前进行出血评分,并收集一般临床资料。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1) 年龄 18 ~ 80 岁;(2) 符合《成人 ITP 诊治中国专家共识 2016 版》中重症 ITP 的诊断标准;(3) 无激素、rhTPO 及 IVIG 应用禁忌,并愿意接受上述药物治疗;(4) 签署知情同意书。排除标准:(1) 妊娠或哺乳者;(2) 血栓病史者;(3) 严重的心肺功能不全者;(4) 重度或难以控制的感染者;(5) 病毒感染者,如 HIV、乙肝或丙肝病毒感染;(5) 精神病史者。

表 1 两组患者一般基线资料比较

项目	观察组 ($n = 32$)	对照组 ($n = 34$)	P 值
年龄(岁)	49(19 ~ 78)	44(18 ~ 80)	0.710
性别[$n(\%)$]			0.628
男	13(40.62)	16(47.06)	
女	19(59.38)	18(52.92)	
体重(kg)	63(45 ~ 82)	65(44 ~ 85)	0.667
血小板计数($\times 10^9/L$)	3(0 ~ 10)	2(1 ~ 10)	0.870
巨核细胞计数(个/片)	72(8 ~ 300)	89(16 ~ 368)	0.448
病程[$n(\%)$]			0.910
<3 个月	15(46.88)	17(50.00)	
3 ~ 12 个月	8(21.87)	6(17.65)	
>12 个月	9(31.25)	11(32.35)	
出血评分[$n(\%)$]			0.783
<3 分	6(18.75)	7(20.59)	
3 ~ 6 分	12(37.50)	10(29.41)	
>6 分	14(43.75)	17(50.00)	

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 观察组采用 rhTPO 联合糖皮质激素治疗,具体方案为:rhTPO(沈阳三生制药有限公司),15 000 IU/d,皮下注射,疗程 14 d,若用药不足 14 d,血小板计数(platelet count, PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$,则停用 rhTPO。对照组采用 IVIG 联合糖皮质激素治疗,具体方案为:IVIG(远大蜀阳有限公司生产),400 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,疗程 3 ~ 5 d。糖皮质激素

按照泼尼松 1 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 换算成同等剂量的甲泼尼龙静脉或口服(Pfizer Manufacturing Belgium NV 生产)给药,所有患者甲泼尼龙使用 4 周后开始减量。

1.2.2 观察指标 (1) 血小板计数:治疗前、治疗后第 3、6、9、12、15、22、30 天的血小板水平,治疗有效的患者继续观察每半个月的血小板水平。(2) 疗效:完全反应(complete response, CR)为治疗后 PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ 且无出血;有效(response, R)为治疗后 PLT $\geq 30 \times 10^9/L$ 且至少比基础 PLT 增加 2 倍,无出血;无效(no response, NR)为治疗后 PLT $< 30 \times 10^9/L$ 或 PLT 增加不到基础值的 2 倍或有出血。在定义 CR 或 R 时,应至少检测两次,期间至少间隔 7 d。总有效(overall response, OR)率 = CR 率 + R 率。(3) 出血控制时间。(4) 起效时间:血小板 $\geq 30 \times 10^9/L$ 的时间。(5) 疗效维持时间:观察至少 6 个月,除糖皮质激素外,不需要加用额外药物治疗的 ITP 患者维持有效的的时间。(6) 治疗期间的不良反应。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件对数据进行分析处理。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数表示,采用独立样本非参数检验,两组不同时间血小板计数的变化采用重复测量方差分析;计数资料以[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后血小板计数的变化比较

随着时间的改变,治疗后两组之间血小板计数的变化明显不同($P = 0.001$)。进一步分析发现,治疗后第 3、6、9 天对照组中位血小板计数高于观察组,而在治疗后第 15 天,观察组中位血小板计数高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,对照组较观察组血小板上升快,血小板计数第 9 天达高峰,而观察组血小板计数第 15 天达高峰。见表 2。

2.2 两组患者治疗疗效比较

治疗第 15 天,两组患者 CR 率及 OR 率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗第 30 天,两组患者 CR 率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但观察组的 OR 率高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗后血小板计数的变化比较 ($\times 10^9/L$)

组别	第 3 天	第 6 天	第 9 天	第 12 天	第 15 天	第 22 天	第 30 天
观察组 ($n=32$)	12 (1~133)	47.5 (4~185)	97 (2~293)	156 (3~361)	181 (5~444)	123 (7~309)	117 (5~270)
对照组 ($n=34$)	44 (1~242)	129 (5~315)	165 (3~409)	127 (3~409)	119 (2~291)	101 (6~214)	99 (3~210)
<i>P</i> 值	0.009	0.001	0.005	0.855	0.013	0.088	0.119

表 3 两组患者治疗疗效比较 [$n(\%)$]

组别	第 15 天				第 30 天			
	CR	R	NR	OR	CR	R	NR	OR
观察组 ($n=32$)	24 (75.0)	5 (15.63)	3 (9.38)	29 (90.63)	17 (53.12)	11 (34.38)	4 (12.50)	28 (87.50)
对照组 ($n=34$)	24 (70.59)	7 (20.59)	3 (8.82)	31 (91.18)	18 (52.94)	4 (11.77)	12 (35.29)	22 (64.71)
<i>P</i> 值	0.688	0.601	0.938	0.938	0.988	0.040	0.031	0.031

2.3 两组患者起效时间及疗效维持时间的比较

观察组起效时间长于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但疗效维持时间及出血控制时间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者起效时间及疗效维持时间的比较 [$n(\%)$]

组别	起效时间(d)	出血控制 时间(h)	疗效维持时间(月)		
			≥ 2	≥ 3	≥ 6
观察组 ($n=32$)	6 (3~21)	2.5 (1~4)	22 (68.75)	19 (59.38)	18 (56.25)
对照组 ($n=34$)	3 (3~12)	2 (1~3)	20 (58.82)	19 (55.88)	19 (55.88)
<i>P</i> 值	0.001	0.078	0.402	0.774	0.976

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间,观察组不良发应发生率为 53.13%,其中水肿 3 例,血糖升高 2 例,血压升高 4 例,感染共 3 例,严重肺部感染 1 例。对照组不良反应发生率为 58.82%,其中水肿 5 例,血糖升高 3 例,血压升高 3 例,感染 2 例。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应比较 [$n(\%)$]

类型	观察组 ($n=32$)	对照组 ($n=34$)
乏力	2 (6.2)	3 (8.8)
感染	3 (9.4)	2 (5.9)
血糖升高	2 (6.2)	3 (8.8)
血压升高	4 (12.5)	3 (8.8)
心律失常	1 (3.1)	2 (5.9)
水肿	3 (9.4)	5 (14.7)
发热	1 (3.1)	0 (0)
头昏	1 (3.1)	0 (0)
肌痛	0 (0)	1 (2.9)
股骨头坏死	0 (0)	1 (2.9)

3 讨论

重症 ITP 患者由于血小板极低,同时合并多部

位出血,甚至出现重要脏器出血而危及生命,需要紧急提升血小板以控制出血,指南推荐糖皮质激素联合 IVIG 进行初始治疗^[3-5]。此外,由于促血小板生成药物起效快,目前也被纳入 ITP 患者的紧急治疗方案中^[4-5]。而 rhTPO 是一种全长糖基化促血小板生成素,分子量为 90 000 道尔顿^[6]。IVIG 及 rhTPO 均可用于需要紧急治疗的 ITP 患者中,两者分别联合激素治疗重症 ITP 在有效性及安全性上无差别,目前尚缺乏系统性研究。

研究^[7-8]证实 IVIG 可以快速提升血小板,其起效时间 1~3 d,血小板达高峰时间为 7~10 d,有效率 75%,但持续时间较短,一般 2~3 周后血小板计数恢复治疗前水平。在激素抵抗或复发的 ITP 患者中,rhTPO 也可以使血小板快速上升,起效时间 7~8 d,血小板计数在第 12~16 天到高峰,并且总反应率达 60.3%^[9],甚至在对激素或 IVIG 无效的妊娠 ITP 患者中其有效率达到 74.2%^[7]。本研究发现,rhTPO 联合激素组中位起效时间为 6 d,在治疗后第 15 天中位血小板计数达高峰,而 IVIG 联合激素组中位起效时间为 3 d,在治疗后第 9 天中位血小板计数达高峰,上述结果证实,IVIG 联合激素组较 rhTPO 联合激素组起效快,能更早更快地提升 ITP 患者血小板水平,与之前的研究基本一致^[7-9]。另外,本研究还发现,与 IVIG 联合激素组相比,rhTPO 联合激素组虽然起效慢,但两组出血控制时间并无差异,提示 rhTPO 联合激素组并没有增加出血风险,具体原因目前尚不明确。是由于激素的作用,还是与 rhTPO 有关,有待证实。

基于相关报道^[7-9]均在治疗第 8~15 天评估 IVIG 疗效,治疗第 14 天评估 rhTPO 疗效,故本研究首先在治疗第 15 天评估疗效。结果提示,IVIG 联合激素组 OR 为 91.18%,而 rhTPO 联合激素组为 90.63%,差异无统计学意义,提示两组在短期疗效上一致,但两组 OR 均高于之前的报道^[7-9],与联合

使用激素及入组的均为初治患者有关。在治疗第 30 天 IVIG 联合激素组 OR 为 64.71%, 而 rhTPO 联合激素组 OR 为 87.50%, 但两者在长期疗效维持时间上无差异。上述结果显示, 在治疗第 30 天, rhTPO 联合激素组的 OR 高于 IVIG 联合激素组, 提示 rhTPO 的疗效维持时间长于 IVIG, 可能与两者的作用机制有关。IVIG 主要是通过封闭脾脏中的巨噬细胞 Fc 受体, 从而阻断自身抗体包被的血小板的吞噬作用。此外, 还有其他的免疫调节活性, 如抑制抗体生成和结合, 抑制炎症细胞因子和抑制补体激活^[10]。而 rhTPO 通过与 TPO 受体 c-MPL 结合, 刺激巨核细胞的增殖和分化, 从而导致血小板生成增加^[11-12]。同时, 研究证实, ITP 患者经过 rhTPO 治疗后, CD4⁺/CD8⁺ 比值升高, 血清 IL-4、IL-5、IL-10、CTLA-4、TGF-β1 较前升高, CD4⁺ CD25⁺ 调节 T 细胞水平较前升高, 血清 IL-2、IFN-γ、TNF-α 较前下降, 提示 rhTPO 能改善 T 淋巴细胞免疫功能, 调控免疫负性调节因子, 促进免疫功能恢复, 减少血小板破坏, 提高临床治疗效果^[13-15]。结合本研究结果证实, rhTPO 的疗效维持时间长, 进一步支持 rhTPO 具有恢复免疫耐受的作用。安全性分析结果提示, rhTPO 联合激素组与 IVIG 联合激素组无显著性差异, 均未出现危及生命的不良反应, 这与先前的报道一致^[7,9,16]。

综上, 在治疗第 30 天, 与 IVIG 联合激素比, rhTPO 联合激素可提高初治重症 ITP 患者的总有效率, 虽起效时间相对较慢, 但并不增加出血风险, 且两组患者在长期疗效维持上均无明显差别, 这为初治重症 ITP 患者选择治疗方案提供依据。当然, 由于病例分散, 很难在短时间内收集到大量初治重症 ITP 的病例, 所以本课题为小样本实验, 也是本实验的不足之处, 需要进一步扩大标本量进行验证。

参考文献

[1] Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients[J]. Eur J Haematol Suppl, 2009, 71: 3-7.
[2] Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, et al. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 30 (9): 880.

[3] 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.
[4] Liu XG, Bai XC, Chen FP, et al. Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia[J]. Int J Hematol, 2018, 107(6): 615-623.
[5] 侯明, 秦平. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识 (2016 版) 解读[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(7): 523-527.
[6] Kong ZY, Qin P, Xiao S, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy[J]. Blood, 2017, 130(9): 1097-1103.
[7] Qin YH, Zhou TB, Su LN, et al. The Efficacy of Different Dose Intravenous Immunoglobulin in Treating Acute Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2010, 21(8): 713-721.
[8] Hong J, Bang SM, Mun YC, et al. Efficacy and Safety of a New 10% Intravenous Immunoglobulin Product in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP)[J]. J Korean Med Sci, 2018, 33(19): e142.
[9] Wang S, Yang R, Zou P, et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant human thrombopoietin treatment in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Int J Hematol, 2012, 96(2): 222-228.
[10] Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin for autoimmune thrombocytopenic purpura[J]. Hum Immunol, 2005, 66(4): 387-394.
[11] Wang H, Dong Q, Fu R, et al. Recombinant Human Thrombopoietin Treatment Promotes Hematopoiesis Recovery in Patients with Severe Aplastic Anemia Receiving Immunosuppressive Therapy[J]. Biomed Res Int, 2015, Doi: 10.1155/2015/597293.
[12] Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies[J]. Blood, 2002, 100(10): 3457-3469.
[13] 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.
[14] Li X, Zhong H, Bao W, et al. Defective regulatory B-cell compartment in patients with immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2012, 120(16): 3318-3325.
[15] 罗洪强, 钟永根, 封蔚莹. rhTPO 对原发性免疫性血小板减少性紫癜患者 T、B 淋巴细胞免疫功能的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(6): 1962-1965.
[16] Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial[J]. Blood, 2016, 127(3): 296-302.

(收稿日期: 2020-03-25

修回日期: 2020-05-21)