

## 利妥昔单抗对ITP患者血小板输注影响的临床观察

周凡<sup>1</sup>, 王佳<sup>1,2</sup>, 宋传菊<sup>1,3</sup>, 陶伟<sup>1</sup>, 尹灵梅<sup>1</sup>, 母红丽<sup>1</sup>, 郭睿娜<sup>1,4</sup>, 周泽平<sup>1\*</sup>

1. 昆明医科大学第二附属医院血液内科, 昆明 650000;

2. 昆明医科大学第二附属医院内分泌科, 昆明 650000;

3. 云南开放大学, 昆明 650500;

4. 昆明医科大学第二附属医院医务处, 昆明 650000

**摘要:** **目的** 原发免疫性血小板减少症(ITP)患者常见血小板无效输注, 本文回顾性分析ITP患者使用利妥昔单抗治疗前后血小板输注效率的变化。**方法** 回顾性收集6例使用利妥昔单抗前后均有血小板输注史的ITP患者信息, 观察患者治疗前后的血小板计数及血小板输注后校正计数增量(CCI)的变化。**结果** 6例患者中有5例在使用利妥昔单抗前有血小板输注欠佳情况, 在使用利妥昔单抗后4例患者CCI无明显改善。**结论** 利妥昔单抗是治疗ITP患者血小板无效输注的一种手段, 但其疗效有待进一步验证。

**关键词:** 原发免疫性血小板减少症; 血小板; 无效输注; 利妥昔单抗

[中图分类号] R558.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)01-0005-05

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.01.002

### The effect of rituximab on platelet transfusion in ITP patients: a clinical observation

Zhou Fan<sup>1</sup>, Wang Jia<sup>1,2</sup>, Song Chuanju<sup>1,3</sup>, Tao Wei<sup>1</sup>, Yin Lingmei<sup>1</sup>, Mu Hongli<sup>1</sup>, Guo Ruina<sup>1,4</sup>, Zhou Zeping<sup>1\*</sup>

1. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China; 2. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical

University, Kunming 650000, China; 3. Yunnan Open University, Kunming 650500, China; 4. Medical Department, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China

**Abstract:** **Objective** Platelet transfusion refractoriness (PTR) is common in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP). This study retrospectively analyzed the changes of platelet transfusion efficiency in ITP patients before and after treatment with rituximab. **Methods** The clinical materials of 6 ITP patients who had a history of platelet transfusion before and after using rituximab were retrospectively collected, and the patients' platelet counts before and after treatment and the changes in the corrected count increment (CCI) after platelet transfusion were observed. **Results** Among the 6 patients, 5 patients had PTR before using rituximab, and 4 patients had no significant improvement in CCI after using rituximab. **Conclusion** Rituximab is a means of treating ITP patients with immune-based PTR, but its efficacy needs further verification.

**Keywords:** Primary immune thrombocytopenia; Platelet; Transfusion refractoriness; Rituximab

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是临床上单发性血小板减少最常见的原因, 以免疫介导的血小板破坏和血小板生成减少为特点。患者在血小板极度减少

伴出血时往往需要输注血小板进行治疗, 但是多数患者输注血小板后血小板计数恢复不理想。2022年中华医学会血液学分会发布血小板无效输注诊断和治疗中国专家共识, 其中提到针对免

\* 通讯作者: 周泽平, zhouzeping@kmmu.edu.cn

疫性血小板输注无效,可使用利妥昔单抗等进行治疗<sup>[1]</sup>。利妥昔单抗是人鼠嵌合型抗 CD20 单克隆抗体,可靶向清除 B 细胞,目前已用于 ITP 的二线治疗。我们收集了 6 例使用过利妥昔单抗的 ITP 患者,回顾性观察使用利妥昔单抗前后患者的血小板输注效率。本研究已通过昆明医科大学第二附属医院伦理委员会审查(批号:审-PJ-科-2023-126)。

## 1 资料与方法

回顾性收集了 2015 年 6 月至 2020 年 12 月昆明医科大学第二附属医院血液内科收治的 ITP 患者 6 例,这些患者均使用利妥昔单抗治疗且治疗前后均有输注血小板史,其中男性 2 例,女性 4 例,年龄 13~62 岁,中位年龄 33 岁。所有患者均符合 ITP 诊断标准,已经进行常规治疗(糖皮质激素、静脉免疫球蛋白、环孢素等)。病例 1 治疗方案为利妥昔单抗 100 mg,静脉滴注,每周 1 次连续 4 周;病例 2~病例 6 治疗方案为利妥昔单抗 600 mg,静脉滴注 1 次。患者根据病情进行输注血小板,每次血小板输注量为 1 治疗量。在治疗中根据情况复查血常规,计算血小板输注后校正计数增量(corrected count increment, CCI)作为血小板输注效率的评判,CCI=输注后血小板增量×体表面积(m<sup>2</sup>)/输注血小板量。20~24 h CCI≥4.5×10<sup>9</sup>/L 为有效输注。血小板无效输注定义为连续两次输注 ABO 血型相合的新鲜血小板后 20~24 h CCI<4.5×10<sup>9</sup>/L<sup>[1]</sup>。

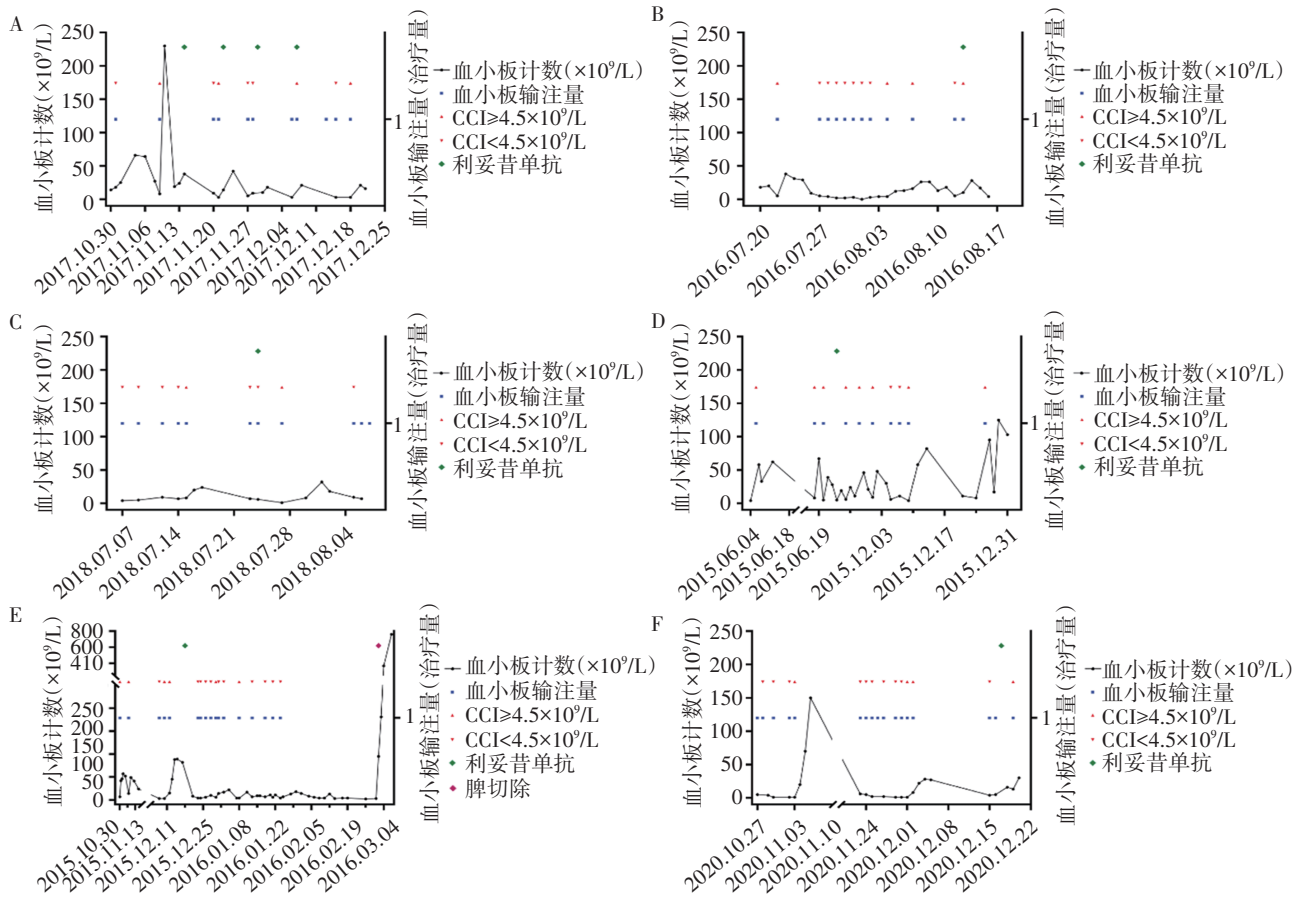
## 2 结果

本研究中患者从诊断 ITP 到使用利妥昔单抗的病程较短,为 56~171 d。6 例患者均未合并其他疾病,均有糖皮质激素依赖或无效,静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)疗效不佳(表 1)。5 例患者有皮肤紫癜,其中 1 例伴鼻衄,另 1 例患者出现月经过多,在输注血小板后,患者出血症状好转,未再有新发出血。6 例患者血小板计数均偏低,在使用利妥昔单抗前的血小板计数为(5~82)×10<sup>9</sup>/L(表 1),除了病例 4 外其他患者均有输注效果不佳的情况,病例 2、3、6 均有连续 2 次 CCI<4.5×10<sup>9</sup>/L,可诊断为血小板无效输注。在使用利妥昔单抗之后,病例 4 在 7 次血小板输注中仅有 1 次血小板输注效果欠佳,病例 2、6 只进行了 1 次血小板输注,CCI 明显改善,其余患者仍存在血小板无效输注,病例 5 在使用利妥昔单抗 1 月余后摆脱输血依赖,但血小板计数上升不明显,行脾切除术后血小板计数恢复正常(图 1)。对相关因素进行分析,性别、年龄、病程、利妥昔单抗使用前血小板计数、利妥昔单抗使用前即有血小板无效输注(platelet transfusion refractoriness, PTR)与使用利妥昔单抗后 PTR 的发生无明显相关性(表 1)。病例 1、4、5 在使用利妥昔单抗后血小板输注 CCI>4.5×10<sup>9</sup>/L 不少于 2 次,但从 PTR 发生率上看,病例 1 在使用利妥昔单抗前后均存在 PTR,使用利妥昔单抗前后的 PTR 发生率接近;病例 4 使用利妥昔单抗前无 PTR,使用后出现 3 次 PTR;病例 5 使用利妥昔单抗后血小板输注 12 次,仅有 2 次血小板输注 CCI>4.5×10<sup>9</sup>/L, PTR 发生率为 83.3%(表 2)。

表 1 患者基本信息与使用利妥昔单抗后 PTR 的相关性分析

因素	数值	与利妥昔单抗使用后 PTR 相关性分析	
		<i>r</i>	<i>P</i>
性别	男性 2 例,女性 4 例	0.250	>0.999
年龄	13~62 岁	0.255	0.521
病程	56~171 d	0.267	0.765
合并疾病	均无合并疾病	/	/
糖皮质激素依赖或无效	均有	/	/
IVIG 不能维持	均有	/	/
利妥昔单抗使用前最近一次血小板计数	(5~82)×10 <sup>9</sup> /L	0.840	0.133
利妥昔单抗使用前存在 PTR	5 例有,1 例无	-0.316	>0.999

注:PTR 表示血小板无效输注;IVIG 表示静脉注射免疫球蛋白;/表示无相关数据。年龄和病程使用 Pearson 相关性分析,性别、利妥昔单抗前使用血小板计数、利妥昔单抗使用前存在 PTR 使用 Spearman 相关性分析。



注:A-F分别是病例1到病例6使用利妥昔单抗、输注血小板以及血小板计数、CCI变化的情况。CCI表示血小板输注后校正计数增量。

图1 患者使用利妥昔单抗、输注血小板以及血小板计数、CCI变化的情况

表2 患者使用利妥昔单抗前后CCI统计

	使用利妥昔单抗前			使用利妥昔单抗后		
	血小板输注 (次)	CCI<4.5×10 <sup>9</sup> /L (次)	CCI<4.5×10 <sup>9</sup> /L 发生率	血小板输注 (次)	CCI<4.5×10 <sup>9</sup> /L (次)	CCI<4.5×10 <sup>9</sup> /L 发生率
病例1	2	1	50.0%	7	4	57.1%
病例2	11	8	72.7%	1	0	0
病例3	6	5	83.3%	3	2	66.7%
病例4	3	0	0	7	2	28.6%
病例5	5	1	20.0%	12	10	83.3%
病例6	13	10	76.9%	1	0	0

注:CCI表示血小板输注后校正计数增量。

### 3 讨论

健康人的血小板寿命约7~10 d,但在ITP患者中,由于巨核细胞成熟障碍、自身抗体的产生等因素,血小板寿命明显缩短。在ITP患者发生危及生

命的出血或需要急症手术时,需要迅速提高血小板至安全水平,可在常规治疗同时联合血小板输注以拯救患者生命,但并不推荐ITP患者进行预防性血小板输注<sup>[2-3]</sup>。血小板输注是应对ITP患者急症情况的重要措施,但典型ITP患者常表现为血小板输注

无效<sup>[4]</sup>。血小板无效输注(PTR)是指患者连续2次或多次接受足够剂量的随机供者来源的 ABO 血型相合的血小板输注后,血小板计数未见有效增加<sup>[1]</sup>。推荐 PTR 评估标准为连续两次输注 ABO 血型相合的新鲜血小板后 20~24 h CCI $<4.5\times 10^9/L$ 和(或)血小板恢复率(percent platelet recovery, PPR) $<20\%$ , CCI=输注后血小板增量 $\times$ 体表面积( $m^2$ )/输注血小板量, PPR=输注后血小板增量 $\times$ 血容量/输注血小板量,输注血小板量一般为每 10 U 或每治疗量单采血小板的血小板数量 $\geq 2.5\times 10^{11}$ 。贺锋等<sup>[5]</sup>研究结果表明,ITP 患者血小板无效输注与血小板输注次数、病程、脾肿大及使用促血小板生成素(thrombopoietin, TPO)有关,对于血小板输注次数小于 5 次、病程小于 1 年、脾脏正常、使用 TPO 治疗的严重出血患者,输注血小板可迅速提升血小板水平。回顾性分析发现在多种血液系统疾病中 ITP 最常发生血小板无效输注,血小板无效输注率在 46.7%~79.4%之间<sup>[6-8]</sup>。

血小板输注是血液系统疾病重要的支持治疗,但血小板输注无效也是一个需要重视的问题,血小板无效输注常见于输血依赖的血液系统疾病患者,总体发生率为 5%~34%,可影响患者的住院时间及生存情况。近年来研究发现,血小板输注无效的原因可大致分为免疫性和非免疫性因素,非免疫性因素约占 80%~90%,免疫性因素约占 10%~20%。非免疫性因素常见的有发热、感染、血栓、弥散性血管内凝血、大量出血、脾功能亢进等,应结合患者的临床表现处理原发病,去除诱因,进行个体化治疗;免疫性因素常见的有人类白细胞抗原抗体、人类血小板抗原抗体和 CD36 抗体等,可以进行血小板配型以获得合适来源的血小板<sup>[9-12]</sup>,也可选择进行免疫治疗清除体内抗体和/或抑制抗体产生,包括免疫球蛋白静脉注射、利妥昔单抗、血浆置换等<sup>[13-14]</sup>。利妥昔单抗能特异性地与 B 细胞表面的 CD20 结合并介导其溶解,清除体内 CD20 阳性的 B 淋巴细胞,减少抗体产生。本研究中 6 例 ITP 患者均未合并其他疾病,故暂排除非免疫性因素导致血小板无效输注。但 ITP 本身是一个自身免疫紊乱导致的疾病,患者体内可有血小板自身抗体,导致血小板易被单核巨噬系统清除,利妥昔单抗疗效欠佳可能不仅表现在血小板输注疗效上,也表现为 ITP 的治疗反应欠佳。

研究发现,利妥昔单抗可以改善血液系统疾病

患者的血小板无效输注,但多数患者后续进行了造血干细胞移植治疗或抗人胸腺细胞免疫球蛋白免疫抑制治疗<sup>[15-18]</sup>。Cid 等<sup>[19]</sup>报道了 1 例 MDS 继发 AML 的患者出现血小板无效输注,联合使用利妥昔单抗、血浆置换和静脉注射免疫球蛋白,患者血小板恢复正常,随后进行了造血干细胞移植治疗。但仍有部分血小板无效输注的患者对利妥昔单抗反应不佳,江和碧等<sup>[20]</sup>在对造血干细胞移植后出现血小板无效输注的研究中发现,有 1 例患者使用利妥昔单抗后仍存在血小板无效输注, Mauro 等<sup>[21]</sup>发现在 3 例患者中使用利妥昔单抗联合静脉注射免疫球蛋白或血浆置换均不能改善血小板无效输注,但在脾切除术后情况明显改善。在本研究中,观察到血小板无效输注的 ITP 患者在使用利妥昔单抗后,仅有 1 例患者 CCI 得到改善,但患者无新发出血,既往文献中观察对象均为血液系统恶性疾病患者,且不是所有恶性血液病患者在使用利妥昔单抗后血小板无效输注均能明显改善,患者免疫系统情况差异可能是导致利妥昔单抗疗效不同的原因,其中机制有待进一步研究探索,而针对自身免疫性疾病患者,利妥昔单抗改善血小板无效输注的疗效可能需要进一步的研究与探讨。为了避免血小板无效输注,在输注血小板前,需积极处理原发病,控制患者体温,减停可疑药物等,还应严格把握血小板输注的指征,减少不必要的血小板输注。

**作者贡献声明** 周凡、王佳、宋传菊、陶伟、尹灵梅、母红丽、郭睿娜负责收集整理临床资料;周凡负责撰写文章;周泽平负责修改文章

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会. 血小板无效输注诊断和治疗中国专家共识(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11): 897-902.
- [2] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(08): 617-623.
- [3] Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions[J]. Br J Haematol, 2017, 176(3): 365-394.
- [4] 宋传菊. 血小板输注及糖皮质激素疗效在免疫性血小板减少症诊断及转归中的意义[D]. 昆明医科大学,

- 2022.
- [5] 贺锋,李彦勋,程金凤. 免疫性血小板减少性紫癜患者血小板输注疗效影响因素分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版),2020,33(6):825-828.
- [6] 满志然,张勇,王永志. 血液病患者血小板输注效果分析[J]. 北京医学,2021,43(10):980-983.
- [7] 王礼堂,任小花,孙榕. 机采血小板输注治疗血小板减少性血液病患者的临床分析[J]. 甘肃医药,2021,40(02):146-147.
- [8] 王晓宁,孙长杰,雒晶晶,等. 血液病患儿血小板输注79例临床分析[J]. 中国实验诊断学,2018,22(08):1419-1421.
- [9] 伍伟健,卢瑾. 同种免疫性抗体致血小板输注无效输血策略的国内外研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2014,30(03):426-429+F0004.
- [10] Jia Y, Li W, Liu N, et al. Prevalence of platelet-specific antibodies and efficacy of crossmatch-compatible platelet transfusions in refractory patients [J]. *Transfus Med*, 2014,24(6):406-410.
- [11] Khatri SS, Curtis BR, Yamada C. A case of platelet transfusion refractoriness due to anti-CD36 with a successful treatment outcome[J]. *Immunohematology*, 2019,35(4):139-144.
- [12] Wang Q, Yang J, Stevens L, et al. Research progress of platelet transfusion in China [J]. *Transfus Med Rev*, 2017,31(2):113-117.
- [13] 杨小莉,余泽波. 血小板输注无效原因及对策研究进展[J]. 检验医学与临床,2019,16(07):127-130.
- [14] Prodder CF, Rampotas A, Estcourt LJ, et al. Platelet transfusion: Alloimmunization and refractoriness [J]. *Semin Hematol*, 2020,57(2):92-99.
- [15] 邓姝,项静静,林圣云,等. 利妥昔单抗治疗血小板输注无效血液病患者疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志,2017,27(08):672-674.
- [16] 刘文宾,吴迪炯,叶宝东,等. 利妥昔单抗治疗免疫性血小板输注无效1例并文献复习[J]. 临床血液学杂志,2015,28(05):782-783+787.
- [17] Liu W, Wu D, Hu T, et al. Efficiency of treatment with rituximab in platelet transfusion refractoriness: a study of 7 cases [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015,8(8):14080-14084.
- [18] Yu QH, Shen YP, Ye BD, et al. Successful use of rituximab in platelet transfusion refractoriness in a multi-transfused patient with myelodysplastic syndrome [J]. *Platelets*, 2015,26(2):195-196.
- [19] Cid J, Magnano L, Acosta M, et al. Rituximab, plasma exchange and intravenous immunoglobulins as a new treatment strategy for severe HLA alloimmune platelet refractoriness [J]. *Platelets*, 2015,26(2):190-194.
- [20] 江和碧,张晓红,江华. 利妥昔单抗治疗造血干细胞移植后血小板输注无效的临床疗效[J]. 广州医药,2018,49(06):13-16.
- [21] Mauro M, Camoglio F, Piccoli P, et al. The use of splenectomy to manage platelet transfusion refractoriness due to anti-human leukocyte antibodies in allogeneic stem cell transplantation [J]. *Pediatr Rep*, 2016,8(1):6159.

(收稿日期:2023-10-30)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)