

· 临床经验 ·

小儿特发性血小板减少性紫癜临床治疗体会

王运初,胡立清,张继生,高春连
(浏阳市人民医院儿科,湖南 长沙 410300)

[中图分类号] R554+.6 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2007)05-0486-03

小儿特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura,ITP)是儿科最常见的出血性疾病之一,其病因呈多样性,疗效也与多种因素相关,现将我院近4年收治的92例ITP患儿的临床特点、诊治情况分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

92例患儿年龄从新生儿到14岁以下,其中新生儿1例,3岁以下58例,占63.0%,4~6岁26例,占28.3%,7~14岁8例,占8.7%,男44例,女48例。男女比例为1.1:1.2。入院时轻度出血13例,占14.1%;中度出血63例,占68.5%;重度出血12例,占13.0%;极重度出血4例,占4.4%,其中消化道大出血合并颅内出血1例。所有病例都有皮肤出血症状,牙龈出血6例,鼻出血3例,起病至就诊时间平均为2.4 d。全部病例均符合1986年10月杭州全国小儿血液病专题座谈会诊断、临床分型及病情分度标准^[1]。

1.2 起病与感染的关系

起病前1~3周,38例有前驱感染史,占41.3%,其中呼吸道感染21例,水痘感染4例,风疹2例,流行性腮腺炎4例,麻疹1例,腹泻6例。24例起病前有预防接种史,接种乙肝疫苗6例,乙脑疫苗3例,麻疹疫苗2例,百白破疫苗4例,流感疫苗2例,水痘疫苗4例,腮腺炎疫苗2例,脊髓灰质炎疫苗1例。

1.3 实验室检查

1.3.1 血小板计数 血小板 $>50\times10^9/L$ 13例,血小板 $>25\times10^9/L$ 、 $<50\times10^9/L$ 63例,血小板 $>10\times10^9/L$ 、 $<25\times10^9/L$ 12例,血小板 $<10\times10^9/L$ 4

例,入院时平均血小板 $32\times10^9/L$ 。
1.3.2 免疫学检查 48例异常,单纯IgM增高21例,IgG增高10例;IgM,IgG同时增高5例;C3下降12例,且48例免疫异常患儿入院时血小板平均仅为 $26\times10^9/L$ 。
1.3.3 骨髓检查 巨核细胞增多81例,正常11例。在产板、幼稚与颗粒巨核细胞计数中,产板巨核细胞明显减少,占平均百分比的3.8%,幼稚巨核细胞及颗粒巨核细胞比例明显增高,分别占50.5%,45.7%。

1.4 治疗

血小板 $>50\times10^9/L$ 者,征得患儿家属同意后,不治疗或仅予以泼尼松每日1.5 mg/kg口服治疗,血小板恢复正常后,逐渐减量停药,外周血小板 $>25\times10^9/L$ 、 $<50\times10^9/L$ 者,先用氢化可的松每日6~8 mmg/kg静滴,连用5 d,如血小板恢复正常,改泼尼松口服维持,剂量每日1.5 mg/kg,1~3周内逐渐减量停药,如静脉滴注氢化可的松5 d后,血小板仍 $<50\times10^9/L$,加用人血丙种球蛋白静脉滴注,剂量每日0.4 g/kg,连用5 d,待血小板升到正常后,再改泼尼松口服维持治疗。入院时外周血小板 $<25\times10^9/L$ 者,入院即予以氢化可的松及人血丙种球蛋白同时静脉滴注,剂量同上,连用5 d,血小板正常后改泼尼松口服维持治疗,方法同上。对于慢性特发性血小板减少性紫癜(CITP)患儿,如血小板在 $20\times10^9/L$ 以上,予以观察随诊,而血小板 $<20\times10^9/L$ 患儿,则予以甲基泼尼松龙冲击治疗及大剂量丙种球蛋白静脉滴注治疗。剂量:甲基泼尼松龙每日20~30 mg/kg静脉滴注,连用3 d,丙种球蛋白剂量及用法同上。上述治疗后,再予以泼尼松维持治疗,使血小板稳定在 $20\sim30\times10^9/L$ 以上。以上方法治疗无效的CITP,予以 α 干扰素治疗,剂

[收稿日期]2007-08-11;[修回日期]2007-09-01
[作者简介]王运初,男,大学,主治医师。主攻方向:小儿血液肿瘤。

量每次 10 U/kg。极量每次 300 U,皮下注射每周 1 次,连用 8 周,所有血小板低于 $10 \times 10^9/L$,在上述治疗同时,均予以单采血小板输注及大剂量维生素 C 每日(200 mg/kg)治疗。

1.5 疗效判定

①治愈:出血消失,血小板数 $>100 \times 10^9/L$,持续 2 年以上无复发者;②显著:出血消失,血小板 $>50 \times 10^9/L$,或在原水平值上增加 $30 \times 10^9/L$,持续时间在 2 个月以上者;③进步:出血减轻,血小板有所上升,持续时间不足 2 个月以上者;④无效:治疗 4 周末达进步标准者。

2 结果

本组 92 例 ITP 患儿中,3 岁以下婴幼儿 58 例,占 63.0%,提示婴幼儿常见。患儿骨髓巨核细胞总数明显增高,且产板巨核细胞显著减少,幼稚及颗粒巨核细胞比例明显增高,提示存在明显的巨核细胞成熟障碍。本组患儿出血症状较轻,消化道及颅内出血较少。13 例血小板 $>50 \times 10^9/L$ 患儿有 8 例予以观察随诊,两周后复查血小板全部正常。所有病例治疗 4~5 d 后,有 81 例外周血小板达正常,占 88.0%,10 例 7 d 后恢复正常,1 例重度出血 ITP 治疗无效,因消化道大出血、颅内出血死亡。16 例在泼尼松维持治疗期间或维持治疗后,血小板再次下降,经积极治疗后,有 4 例于 6 月内恢复正常;其中 12 例 6 月后发展成 CITP,其中 8 例 IgG,IgM 持续增高,3 例呈反复发作型,大多数发作与上呼吸道感染相关;1 例 13 岁反复发作型 ITP 于血小板正常时,出现不明原因镜下血尿,后确诊为系统性红斑狼疮,本组病例中未发现骨髓增生异常综合征(MDS),再生障碍性贫血(AA)。所有病例除 1 例死亡外,86 例治愈,达 93.4%,其中 16 例重度 ITP 有 13 例治愈,治愈率为 81.3%;12 例 CITP 随诊治疗,有 7 例于 4 年内达缓解,5 例病情稳定,血小板维持在 $20 \times 10^9/L \sim 3.5 \times 10^9/L$,呈进步状态。治疗过程中除个别患儿应用干扰素出现一过性寒颤,发热外;其他均未出现明显副作用。

3 讨论

ITP 是儿科一种常见的出血性疾病,其发病在儿童群体中年发病率约为 4~8/10 万^[2],男女无明显差异,可发生于任何年龄,但以婴幼儿多见,大多数为急性,少数发展为 CITP。本组病例中仅 13.0%

发展成 CITP,与文献报道相符^[3]。目前,小儿 ITP 病因和发病机制尚未明确,大多数学者认为与机体免疫功能发生紊乱,血小板相关抗体产生,免疫细胞介导的血小板凋亡等有关。近来有关病毒感染的预防接种后合并 ITP 报道越来越多,本文中 41.3% ITP 患儿起病前 1~3 周有病毒感染史,21.1% 患儿有预防接种史,进一步证实病毒感染及预防接种与 ITP 的发病相关^[5]。一般认为病毒感染后机体产生抗血小板抗体(PAIgG),血小板膜上可能存在其相关抗原,抗原抗体结合会使血小板因免疫损伤而易被单核巨噬细胞系统破坏,导致血小板寿命缩短,而引起血小板减少,同时,PAIg 及病毒感染也可直接损伤巨核细胞,使巨核细胞成熟发生障碍,从而使血小板生成减少;预防接种后血小板减少的发病机制多认为是细胞免疫和体液免疫共同作用结果。疫苗可直接作用于巨核细胞并使之超微结构发生变化,加速巨核细胞和血小板的损伤;也可抑制巨核细胞祖细胞集落形成和巨核细胞成熟;从而使血小板减少。在本组 92 例 ITP 患中,63.0% 为婴幼儿,这可能与 3 岁以下婴幼儿免疫力低下易感染及我国计划免疫年龄阶段主要在婴幼儿中进行有关。

本研究中有 48 例(51.3%)患儿有免疫功能异常。主要表现为 IgM,IgG 增高,C3 降低,此类患儿入院时外周血小板平均数为 $26.04 \times 10^9/L$ 明显低于免疫学检查正常患儿的 $38.64 \times 10^9/L$,说明 IgM,IgG 增高、C3 减少可能与外周血小板减少呈负相关。同时也提示补体 C3 参与了血管内血小板的破坏。

小儿 ITP 虽然起病急,但出血程度以轻中度多见,重度以上出血少见,本文重度以上出血仅 16 例,其中,除 1 例治疗无效死亡外,有 13 例治疗后完全缓解,故出血程度与疗效无明显相关。

小儿 ITP 大多预后良好,本组病例中有 93.4% 治愈,仅 13.0% 发展成 CITP,Reid 等^[4]报告有 50%~60% CITP 患儿仍可缓解。本文 12 例 CITP 中有 7 例 4 年后获得缓解,占 58.3%,与报道相符。另 5 例血小板维持在 $20 \times 10^9/L \sim 3.5 \times 10^9/L$,疗效呈进步状态。患儿 PAIgG 持续增高,易发展成 CITP 或难治性 ITP,本文 12 例 CITP 有 8 例 IgG,IgM 持续异常,是否与此一致还值得进一步探讨。郭海霞等^[5]报告 ITP 患儿感染某些特殊病毒:如 CMV,HPVB19 等,发展为慢性 ITP 明显增高,且预后相对较差,需反复应用激素、人血丙种球蛋白及抗病毒治疗,才能改变预后,故难治性 ITP 与某些特殊病毒反复感染相关;少数 CITP 或难治性 ITP 患儿,PAIgG

虽正常,但病情反复不愈。师晓东等^[6]报道 ITP 儿童骨髓巨核细胞系存在不同程度病态造血,部分以骨髓巨核细胞自身异常为主,此类病人预后不良,故巨核细胞内在缺陷导致血小板生成障碍也是某些 ITP 患儿成难治性的主要原因之一。Mouzaki^[7]研究表明,ITP 患儿对激素与大剂量丙种球蛋白治疗反应,可判断预后,若治疗反应差,是预后不良的重要指标,此建议对我们判断 ITP 预后有很大帮助。

目前,ITP 还没有特效治疗方法,主要以糖皮质激素与丙种球蛋白治疗为主^[8~10],由于泼尼松价格低,口服方便,副作用相对较小,且疗效确切,故轻度患儿首选泼尼松口服,重度患儿则主张激素与大剂量丙种球蛋白静滴,这样能较快地控制出血症状及缩短血小板恢复正常时间,对于 CITP 患儿,大剂量甲基泼尼松龙冲击治疗及大剂量丙种球蛋白治疗疗效显著,目前认为,甲基泼尼松龙冲击治疗可使单核巨噬细胞对覆盖抗体的血小板吞噬能力降低;抑制抗体产生,阻止血小板与抗体结合,减少血小板破坏;改善毛细血管通透性,减少出血。丙种球蛋白治疗 ITP 机制为封闭单核巨噬细胞系统 Fc 受体,减少与抗体结合的血小板的破坏;抑制血小板抗体与血小板的特异性结合;减少自身抗体的产生;清除循环中微生物抗原。对于个别难治性 ITP 可予以干扰素治疗,也已取得较好疗效,其机制为干扰素有调节免疫作用,可抑制抗体产生,可激活骨髓巨核细胞生成血小板增多或减少网状内皮系统对血小板的破坏。同时,加强抗病毒治疗对难治性 CITP 也至关重要。总之,对于 ITP 治疗,应选择既经济、疗效又确切,副作用小的治疗方案,以快速控制出血,恢复血小板正

常为治疗目的。

[参 考 文 献]

[1] 李毅. 儿科疾病诊断标准[M]. 北京:科学出版社出版,2001, 326.

[2] 邹典定. 现代儿科治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002, 928.

[3] Moussalen M, Yassine N. Immune thrombocytopenic purpura in childhood: a Lebanese perspective[J]. Mol Immunol, 2003, 39 (17-18):1105-1107.

[4] Reid MM. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura; incidence, treatment, and outcome[J]. Arch Dis Child, 1995, 72 (2):125-128.

[5] 郭海霞,李文益,孟哲,陈环,薛红漫,夏焱. 儿童特发性血小板减少性紫癜病毒感染的临床分析[J]. 中国小儿血液,2005;10 (6):250-252.

[6] 师晓东,胡涛,马燕玲,刘嵘,李君慧,陈静,等. 儿童特发性血小板减少性紫癜小巨核细胞的研究[J]. 中华儿科杂志,2004, 42(3):192-195.

[7] Mouzaki A, Theodoropoulou M, Gianakopoulos I, Vlahi V, Kyrtsonis MC, et al. Expression patterns of TH1 and TH2 cytokine genes in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at presentation and their modulation by intravenous immunoglobulin G (IVIG) treatment: their role in prognosis[J]. Blood, 2002, 100 (5):1774-1779.

[8] 杜悦,徐刚,郝良纯. 丙种球蛋白和地塞米松治疗儿童急性特发性血小板减少性紫癜的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2001,3(1):39-40.

[9] 于明水,于建博,孙翔飞. 丙种球蛋白强的松联合治疗急性特发性血小板减少性紫癜近期疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志,2001,3(1):111.

[10] 范淑冬,王静敏,史丽荣. 特发性血小板减少性紫癜免疫球蛋白和 T 细胞亚群动态观察及临床意义[J]. 中国当代儿科杂志,2000,2(3):167-168.

(本文编辑:吉耕中)