

论著·临床研究

rhTPO 联合大剂量地塞米松治疗儿童难治性 免疫性血小板减少症的临床分析

卢园园¹ 管娜¹ 孟庆红¹ 李明磊¹ 刘云云² 王莹¹

(1. 潍坊市人民医院儿科, 山东 潍坊 261041; 2. 潍坊市人民医院滨海分院儿科, 山东 潍坊 262737)

[摘要] **目的** 探讨重组人血小板生成素 (rhTPO) 联合大剂量地塞米松治疗儿童难治性免疫性血小板减少性紫癜 (ITP) 的疗效及安全性。**方法** 58例一线治疗无效的 ITP 患儿随机分为 rhTPO 治疗组 (31例) 和地塞米松治疗组 (27例)。地塞米松组每28天静滴大剂量地塞米松4d (每日0.6 mg/kg), 连续两个循环。rhTPO 组在地塞米松治疗的基础上皮下注射 rhTPO (每日300 U/kg) 14d。评价治疗第3、7、14天和第1、2、3个月末的总有效率 (显效+有效) 和治疗中的不良反应。**结果** 与 DXM 组相比, 治疗第7天、14天、1个月, rhTPO 联合治疗患儿的显效率、总有效率均较高 ($P<0.05$) ; 治疗第2个月, rhTPO 联合治疗患儿仅总有效率较高 ($P<0.05$) 。DXM 组在治疗第一周发生肝损1例。两组患儿均未出现高血压、发热、皮疹、过敏反应、乏力等不良事件。**结论** rhTPO 联合大剂量地塞米松治疗难治性 ITP 的有效率高, 而且安全。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(7): 534-537]

[关键词] 血小板生成素; 地塞米松; 免疫性血小板减少; 儿童

Efficacy of recombinant human thrombopoietin combined with high-dose dexamethasone in the treatment of refractory immune thrombocytopenia in children

LU Yuan-Yuan, GUAN Na, MENG Qing-Hong, LI Ming-Lei, LIU Yun-Yun, WANG Ying. Department of Pediatrics, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261041, China (Wang Y, Email: wangyingweifang@163.com)

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) combined with high-dose dexamethasone (DXM) in the treatment of children with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). **Methods** Fifty-eight ITP children who had failed first-line therapy were randomly divided into two groups: DXM treatment ($n=27$) and rhTPO + DXM treatment ($n=31$). The DXM treatment group received two continuous cycles of DXM treatment; in each cycle, patients received high-dose DXM (0.6 mg/kg daily) by intravenous drip for 4 days every 28 days. The rhTPO group received subcutaneous injection of rhTPO (300 U/kg daily) for 14 days additional to DXM treatment. The overall response rate (marked response rate + slight response rate) and adverse reactions were evaluated after 3, 7, and 14 days and 1, 2, and 3 months of treatment. **Results** After 7 and 14 days and 1 month of treatment, the rhTPO+DXM treatment group had a significantly higher marked response rate and a significantly higher overall response rate than the DXM treatment group ($P<0.05$). After 2 months of treatment, the rhTPO+DXM treatment group had a significantly higher overall response rate than the DXM group ($P<0.05$). One patient in the DXM treatment group had liver damage during the first week of treatment. There was no hypertension, fever, rash, allergy, or weakness in the two groups. **Conclusions** rhTPO combined with high-dose DXM is an effective and safe approach for treating refractory ITP.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(7): 534-537]

Key words: Thrombopoietin; Dexamethasone; Thrombocytopenia; Child

[收稿日期] 2018-03-01; [接受日期] 2018-05-15

[作者简介] 卢园园, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 王莹, 男, 主任医师。

原发性免疫性血小板减少性紫癜 (primary immune thrombocytopenia, ITP) 是儿童时期较常见的出血性疾病, 主要由于自身免疫因素导致巨核细胞成熟障碍或者血小板破坏过多, 致血小板数目减少, 伴或不伴皮肤黏膜出血, 严重者可出现颅内出血等危及生命的情况。糖皮质激素及静脉输注丙种球蛋白是治疗初诊儿童 ITP 的一线治疗方案, 但约 15%~20% 的患儿治疗反应欠佳, 停药后复发, 或需较长疗程或者较大剂量的糖皮质激素以及丙种球蛋白多次输注才能维持疗效, 副作用及经济压力明显增加^[1]。ITP 二线治疗方案包括: 大剂量地塞米松、促进血小板生成药物、长春新碱、环孢素及 CD20 单克隆抗体等。近年来, 大剂量地塞米松已被美国 FDA 推荐为成人 ITP 的一线治疗, 效果更快、更显著, 可避免长期应用糖皮质激素引发的不良反应^[2]。血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 是调节血小板生成的主要细胞因子^[3]。ITP 患者存在内源性 TPO 的相对不足, 补充 TPO 能促进巨核细胞的集落生成, 使血小板增加。重组人血小板生成素 (recombinant human thrombopoietin, rhTPO) 成为近年来 ITP 治疗的研究热点。对于成人 ITP, rhTPO 联合大剂量地塞米松治疗安全性好, 且能有效降低激素用量^[4]。而对于儿童 ITP, 黄月婷等^[5]研究表明, rhTPO 单药治疗的疗效与长春地辛联合静脉丙种球蛋白相当, 但停用后疗效不能长期维持。马洁等^[6]研究表明, 大剂量地塞米松冲击治疗儿童 ITP 疗效好且能减少长期应用糖皮质激素导致的不良反应, 但中位起效时间长, 总有效率较低。而 rhTPO 联合大剂量地塞米松治疗儿童 ITP 的疗效及安全性如何报道较少。本研究拟观察 rhTPO 联合大剂量地塞米松治疗儿童难治性 ITP 的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2013 年 1 月至 2016 年 12 月, 以潍坊市人民医院儿科治疗的 58 例一线治疗无效的 ITP 患儿为研究对象, 其中男 26 例、女 32 例, 年龄 1~12 岁。ITP 诊断及治疗效果评价参考儿童原发性免疫

性血小板减少症诊疗建议 (2013 版)^[7]。排除标准: ① 3 个月内接受过其他 ITP 二线治疗; ② 合并严重的心、肺、肝、肾功能不全; ③ 合并严重免疫缺陷、自身免疫性疾病, 病毒感染或传染性活动期。

研究对象抽签法随机分为 rhTPO 联合治疗组 (31 例, 男 14 例、女 17 例) 和 DXM 组 (27 例, 男 12 例、女 15 例)。DXM 治疗参照 Mazzucconi 报道^[8], 每 28 d 静滴大剂量地塞米松 4 d (每日 0.6 mg/kg), 连续 2 个循环。rhTPO 组在 DXM 治疗的基础上, 皮下注射 rhTPO (沈阳三生制药有限责任公司), 每天 300 U/kg, 连续 14 d。均随访至开始治疗后的 3 个月, 无失访病例。

本研究获得患者家属知情同意。

1.2 疗效及不良反应评价

ITP 疗效评价参考儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议 (2013 版)^[7], 血小板数目来自至少 2 次连续的血常规 (期间至少间隔 7 d)。① 完全反应 (显效): 治疗后 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$, 且没有出血症状; ② 有效: 治疗后 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 或比基础值至少增加 2 倍, 且没有出血症状; ③ 无效: $PLT < 30 \times 10^9/L$ 或者不到基础值的 2 倍, 或有出血症状。

评价治疗第 3、7、14 天和第 1、2、3 个月末的总有效率 (显效 + 有效)。治疗期间 $PLT \geq 300 \times 10^9/L$ (至少检测 2 次、期间至少间隔 7 d) 或治疗 14 d 无效则停止治疗。

肝损害评价参照国际药物肝损害分型标准^[9]: $ALT > 2$ 倍正常值上限。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验。计数资料采用率表示, 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 一般资料比较

两组患儿在性别、年龄以及初始 PLT 等方面的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表1 两组一般资料比较

组别	例数	男/女	年龄 ($\bar{x} \pm s$)	PLT ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)
DXM组	27	12/15	6 $\pm$ 5	12 $\pm$ 10
rhTPO 联合治疗组	31	14/17	7 $\pm$ 5	11 $\pm$ 8
$t(\chi^2)$ 值	(0.002)		1.177	-1.060
P 值	1.000		0.278	0.293

2.2 两组疗效比较

与 DXM 组相比, 治疗第 7 天、14 天、1 个月、2 个月、3 个月后, rhTPO 联合治疗患儿的显效率、总有效率均较高 ($P<0.05$); 治疗 2 个月后, rhTPO 联合治疗患儿仅总有效率较高 ($P<0.05$)。见表 2、3。

表2 两组不同观察点的总有效率比较 [例(%)]

组别	例数	3 d	7 d	14 d	1 个月	2 个月	3 个月
DXM 组	27	11(41)	12(44)	8(30)	18(58)	15(56)	14(52)
rhTPO 联合治疗组	31	18(58)	28(90)	30(97)	28(90)	26(84)	16(52)
χ^2 值		1.7324	14.1923	28.785	4.9218	5.5842	0.0003
P 值		0.188	<0.001	<0.001	0.027	0.018	0.986

表3 两组不同观察点显效率的比较 [例(%)]

组别	例数	3 d	7 d	14 d	1 个月	2 个月	3 个月
DXM 组	27	2(7)	6(22)	5(19)	7(26)	7(26)	6(22)
rhTPO 联合治疗组	31	4(13)	18(58)	21(68)	26(84)	13(42)	14(45)
χ^2 值		0.47	7.643	14.138	19.758	1.637	3.361
P 值		0.493	0.006	<0.001	<0.001	0.201	0.067

2.3 不良反应

DXM 组在治疗第一周发生肝损 1 例。两组患儿均未出现高血压、高血糖、发热、皮疹、过敏反应、乏力等不良事件。

3 讨论

ITP 是一种自身免疫性疾病, 发病机制尚未明确, 目前认为血小板生成减少和单核-巨噬细胞系统产生抗血小板自身抗体加速血小板破坏这两个因素共同导致了血小板减少^[10]。TPO 是调节巨核细胞发育和血小板生成最重要的细胞因子, TPO 与其特异性受体人血小板生成素受体结合促进巨核细胞分化和血小板产生^[10]。有研究^[11-12]证实, ITP 患者血清 TPO 水平低于因骨髓增生低下所致血小板减少的患者, 提示 ITP 患者存在内源性 TPO 的相对不足。

糖皮质激素是 ITP 的首选治疗药物, 但是药物减量期间或停药后易复发^[13]。大剂量地塞米松冲击治疗对于部分儿童难治性 ITP 的近期疗效好, 但远期作用不佳, 在儿童的副作用尤其是血压、

血糖、行为异常等需要密切监测^[5-6,14]。ITP 患者 TPO 清除加速, 导致其相对不足, 血小板生成减少, 因此 TPO 及其受体激动剂治疗 ITP 有效^[10-11]。魏炜^[15]等证实, rhTPO 联合糖皮质激素治疗成人初治 ITP 患者的疗效优于单用糖皮质激素方案, 不良反应少且可耐受。本研究显示在治疗的第 7 天, rhTPO 联合治疗的显效率就高于 DXM 组, 提示 rhTPO 在 1 周左右就可迅速提高血小板计数。与文献报道^[5,16]的 rhTPO 联合用药起效时间在 5 天左右, 单用地塞米松起效时间在 8 天左右相吻合。本研究结果还显示, 治疗第 14 天、1 个月、2 个月, rhTPO 联合治疗组患儿的总有效率仍然较高, 提示 rhTPO 联合地塞米松的疗效可以较长时间的维持。本研究仅 DXM 组的 1 例出现轻度肝酶增高, 停药后自行好转, 表明大剂量地塞米松联合 rhTPO 方案安全性较好。

综上, rhTPO 联合大剂量地塞米松治疗儿童难治性 ITP 较单用大剂量地塞米松治疗能够起效更快, 作用更持久, 且不良反应少。但本研究例数较少, 随访时间短, 有待于扩大样本、延长随访时间进一步探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Kühne T. Update on the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS) and on the Pediatric and Adult Registry on chronic ITP (PARC ITP)[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60 (Suppl 1): S15-S18.
- [2] 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.
- [3] Wendling F, Maraskovsky E, Debili N, et al. cMpl ligand is a humoral regulator of megakaryocytopoiesis[J]. *Nature*, 1994, 369(6481): 571-574.
- [4] 李燕, 黄琴, 王超, 等. 大剂量地塞米松联合重组人血小板生成素治疗 48 例成人初治重症原发免疫性血小板减少症的有效性 & 安全性 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2): 134-137.
- [5] 黄月婷, 刘晓帆, 薛峰, 等. 重组人血小板生成素治疗 41 例儿童原发免疫性血小板减少症的疗效 & 安全性 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(6): 511-514.
- [6] 马洁, 傅玲玲, 陈振萍, 等. 大剂量地塞米松治疗 38 例原发免疫性血小板减少症患儿的临床研究 [J]. *中国血液学杂志*, 2016, 37(10): 912-915.
- [7] 中华医学会儿科分会血液学组. 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.
- [8] Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience[J]. *Blood*, 2007, 109(4): 1401-1407.
- [9] Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. *J Hepatol*, 1990, 11(2): 272-276.
- [10] Wörmann B. Clinical indications for thrombopoietin and thrombopoietin-receptor agonists[J]. *Transfus Med Hemother*, 2013, 40(5): 319-325.
- [11] Bussel JB, Lakkaraja M. Thrombopoietic agents: there is still much to learn[J]. *Presse Med*, 2014, 43(4 Pt 2): e69-e78.
- [12] 廖小梅, 王迎, 邓承祺, 等. 血小板生成素与慢性特发性血小板减少性紫癜的相关研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2001, 22: 473-475.
- [13] Nakazaki K, Hosoi M, Hangaishi A, et al. Comparison between pulsed high-dose dexamethasone and daily corticosteroid therapy for adult primary immune thrombocytopenia: a retrospective study[J]. *Intern Med*, 2012, 51(8): 859-863.
- [14] Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G, et al. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003, 25(2): 139-144.
- [15] 魏伟. 大剂量地塞米松联合 rhTPO 治疗初治重症原发免疫性血小板减少症疗效观察 [J]. *中国继续医学教育*, 8(33): 202-204.
- [16] 贾小军. 重组人血小板生成素联合糖皮质激素治疗原发性免疫性血小板减少症临床疗效分析 [J]. *医药卫生*, 2015, 1(3): 8-10.
- [17] 周洪静, 郝云良. 大剂量地塞米松联合重组人血小板生成素治疗重症免疫性血小板减少症的临床疗效研究 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2016, 39(4): 325-328.

(本文编辑: 俞燕)