

小剂量利妥昔单抗联合环孢素 A 对难治复发性特发性血小板减少性紫癜的疗效评价

董巍巍¹, 代萍¹, 郑桂仙¹, 陈艳梅¹, 董霞²

1. 自贡市第四人民医院血液科, 四川 自贡 643000; 2. 自贡市中医医院肿瘤血液科, 四川 自贡 643010

摘要: **目的** 探讨小剂量利妥昔单抗联合环孢素 A 对难治复发性特发性血小板减少性紫癜 (ITP) 患者 CD20⁺、血小板计数的影响及安全性评价。**方法** 选择自贡市第四人民医院 2014 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 58 例难治复发性 ITP 患者进行研究, 随机分为对照组和观察组, 各 29 例。对照组患者给予地塞米松, 观察组患者给予小剂量利妥昔单抗联合环孢素 A 进行治疗, 疗程周期为 3~4 个月。动态监测分析两组患者的临床疗效、CD20⁺ 指标变化、血小板计数的变化情况, 同时记录患者的不良反应。**结果** 治疗后, 观察组总有效率高于对照组 (89.66% vs 65.52%, $\chi^2 = 4.858, P < 0.05$); 观察组血小板计数水平显著高于对照组, CD20⁺ 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$); 同时两组患者在治疗中出现肝肾功能损伤、发热、肺部感染、皮疹和消化道感染不良反应, 但总发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 小剂量利妥昔单抗联合环孢素 A 对难治复发性 ITP 患者具有较好的临床效果, 能有效改善患者的 CD20⁺ 和血小板计数表达水平, 同时具有较好的安全性。

关键词: 特发性血小板减少性紫癜, 难治, 复发; 利妥昔单抗; 环孢素 A; 血小板计数

中图分类号: R544⁺.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)02-0205-04

Low dose rituximab combined with cyclosporine A in the treatment of refractory recurrent idiopathic thrombocytopenic purpura

DONG Wei-wei*, DAI Ping, ZHENG Gui-xian, CHEN Yan-mei, DONG Xia

* Department of Hematology, Zigong Fourth People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China

Corresponding author: DAI Ping, E-mail: wuchuntaohb@163.com

Abstract: Objective To investigate the effect and safety of low-dose rituximab combined with cyclosporine A on CD20⁺ and platelet count in patients with refractory and recurrent idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). **Methods** A total of 58 patients with refractory recurrent ITP who received treatment from January 2014 to January 2016 at Zigong Forth People's Hospital were selected as study subjects, and all the patients were divided into control group and observation group randomly ($n = 29$, each). The control group was treated with dexamethasone, and the observation group was treated with low dose of rituximab and cyclosporine A. The period of treatment was 3-4 months. The clinical efficacy, changes of CD20⁺ and platelet count of the two groups were dynamically monitored and analyzed. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (89.66% vs 65.52%, $\chi^2 = 4.858, P < 0.05$). Compared with control group, the platelet count in the observation group was significantly higher and the level of CD20⁺ was significantly lower in the observation group ($P < 0.05$). Liver and kidney function injury, fever, pulmonary infection, rash and digestive tract infection adverse reactions occurred in the two groups without significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Low dose rituximab combined with cyclosporine A has good clinical effect in the treatment of refractory and recurrent ITP, which could effectively improve the expression level of CD20⁺ and platelet count with good safety.

Keywords: Idiopathic thrombocytopenic purpura, refractory, relapse; Rituximab; Cyclosporin A; Platelet count

Fund program: Scientific Research Project of Sichuan Health Department (130274)

特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)也被称为原发免疫性血小板减少症,是一种由不明原因导致的综合性免疫功能损害而引起的产知病。患者血小板抗体游离在血管循环系统中,使机体的血小板数量急剧下降,患者皮肤表面出现瘀点和瘀斑^[1-2],临床上出现便血、尿血等症状。

相较于一般ITP,难治性ITP治疗困难且复发几率较高。目前常规的治疗方式主要以激素用药和脾脏手术为主^[3-4],但对难治性ITP尚无较好的临床疗效和预后效果。在本次研究中,对难治复发性ITP使用小剂量利妥昔单抗联合环孢素A和常规药物地塞米松磷酸钠注射液进行治疗,分析比较临床疗效。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取自贡市第四人民医院2014年1月至2016年1月收治并确诊的58例难治复发性ITP患者作为本次研究对象,随机分为2组,各29例。对照组患者男17例,女12例,年龄20~58(29.6±5.3)岁;观察组患者男16例,女13例,年龄23~61(32.7±6.9)岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,患者及家属明确治疗原理及方法,愿意配合治疗及随访,同时签署知情同意书。

纳入标准:(1)患者病程为半年以上;(2)符合《血液病诊断与疗效的标准》的诊断标准^[5];(3)血小板计数 $<20 \times 10^9/L$;(4)患者在发病时均采用药物治疗,但药效无法持久或无效;(5)患者身体出现不同程度的瘀斑、血点。排除标准:(1)肝肾等脏器功能异常;(2)药物过敏史;(3)患者本身患有继发性的免疫ITP疾病,如异常的骨髓增生综合征、系统性红斑狼疮等;(4)严重免疫缺陷,合并其他血液系统疾病的患者。

1.2 治疗方法 对照组患者采用地塞米松磷酸钠注射液[上海现代哈森(商丘)药业],以0.9%氯化钠注射液进行稀释后静脉滴注,40 mg/次,每日4次;观察组给予小剂量利妥昔单抗(上海罗氏制药),100 mg/次,每周4次,静脉滴注,同时联合服用环孢素A(丽珠集团丽珠制药厂)3~5 mg/(kg·d),分2~3次口服,疗程周期为3~4个月。

1.3 观察指标 (1)通过显著有效、有效和无效三个等级来评判。显著有效:治疗后血小板计数 \geq

$100 \times 10^9/L$,无出血症状。有效:治疗后血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$,基本无出血症状。无效:治疗后血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 及出血症状无改善或恶化^[6]。总有效率=显著有效率+有效率。(2)分别在治疗前、治疗后第2周、治疗后第4周晨起时采集空腹静脉血,监测两组患者CD20⁺和血小板计数水平变化情况。(3)不良反应:肝肾功能损伤、发热、皮疹等不良反应。

1.4 统计学方法 使用SPSS 20.0软件进行数据处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料用例(%)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 两组治疗后临床疗效比较 治疗后,观察组临床总有效率高于对照组(89.66% vs 65.52%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组治疗前后血小板、CD20⁺水平比较 治疗后,观察组血小板计数高于对照组,观察组CD20⁺水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组不良反应情况比较 治疗过程中两组均未出现严重不良反应,且两组患者的不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表1 两组患者治疗后临床疗效的比较 [n=29,例(%)]

组别	显著有效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	12(41.38)	14(48.28)	3(10.34)	89.66
对照组	7(24.14)	12(41.38)	10(34.48)	65.52
χ^2 值				4.858
P 值				0.027

表2 两组患者治疗前后血小板、CD20⁺水平比较 (n=29, $\bar{x} \pm s$)

组别	血小板计数($\times 10^9/L$)	CD20 ⁺ (%)
对照组	治疗前	16.9±0.7
	治疗后	67.1±0.6 ^a
观察组	治疗前	16.7±0.8
	治疗后	84.9±0.6 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

表3 两组患者不良反应情况的比较 [n=29,例(%)]

组别	肝肾功能损伤	发热	肺部感染	皮疹	消化道感染	总计
对照组	4(13.79)	1(3.45)	1(3.45)	0	1(3.45)	7(24.14)
观察组	3(10.35)	2(6.90)	0	1(3.45)	2(6.90)	8(27.59)
χ^2 值						0.090
P 值						0.764

3 讨论

难治复发性 ITP 是患者机体免疫系统出现问题,导致血小板寿命减少,可出现皮肤、黏膜组织、颅内以及内脏出血,该病症分为急性和慢性,据统计有近 8 成的患者为急性 ITP,且病发前期伴有其他感染症状,但并无研究证明是导致 ITP 的直接原因^[7-8]。据推测可能是由于感染症状过程中出现的免疫功能参与导致,但无法确定其发病原因,目前临床上主要使用脾脏切除、糖皮质激素以及免疫力调剂进行治疗,以上方式对大部分 ITP 均有较好的疗效,但仍有部分患者仍然治疗无效或经治疗后出现并且反复的,因此如何有效的治疗 ITP 并长时间的保持预后效果是目前的主要研究方向。

T 细胞的调节紊乱和 B 细胞功能性异常导致 CD20⁺ 增殖, T 细胞的抑制功能降低,使 B 细胞激活,产生大量血小板抗体,因此,ITP 是由于 T 细胞和 B 细胞两者的相互作用,进而产生免疫性降低。利妥昔单抗是一种单克隆抗体制剂,常用于治疗异常性 B 细胞疾病,融合细胞表面的 FC 受体,与 B 细胞进行有效融合,对 CD20⁺ 产生消除作用,抑制 B 细胞的增殖,阻碍机体产生血小板抗体作用,提升血小板功能,缓解机体出血症状^[9-10],另一方面其能有效改善 T 细胞的缺陷,增加 T 细胞数量,恢复患者的调节功能,加强 T 细胞的调节功能^[11-12]。

环孢素 A 作为一种新型免疫抑制剂,有选择的抑制辅助 T 淋巴细胞,但未对抑制性 T 淋巴细胞进行抑制,进而减少对血小板的破坏^[13-14],同时环孢素 A 还可以在 mRNA 的水平上抑制活性 T 细胞的合成以及炎症因子的释放,进一步的抑制 T 辅助淋巴细胞功能^[7],由于 T 细胞与 B 细胞的相互联系,T 细胞受到影响进而使 B 淋巴细胞的抗体也受控制,加强对血小板功能的恢复,能对 CD20⁺ 阳性细胞产生溶解,在克隆性异常 B 细胞中起着清除作用^[15-16]。经过国外学者的多次研究论证,环孢素 A 已经能有效的应用于 ITP 的治疗中^[17-18]。

本研究采用小剂量利妥昔单抗联合环孢素 A 治疗难治复发性 ITP,临床疗效高于对照组,且经过治疗后,两组患者的血小板计数均有显著上升,观察组血小板计数高于对照组,说明该种治疗方式可有效缓解血小板的损害,使血小板功能得到提高;另一方面,CD20⁺ 水平也明显低于对照组。

本研究中两组患者治疗过程中均产生了药物不良反应,在针对性的治疗后得到有效缓解,并未对患

者的机体造成较大的不可逆的伤害,临床安全性较好。国外有学者使用标准剂量利妥昔单抗治疗难治性 ITP 取得不错的疗效^[19-20],但利妥昔单抗在临床费用上较高。因此在本次研究中采用了小剂量的利妥昔单抗联合环孢素 A 对 ITP 进行治疗,与常规药物相比,在同等费用条件下可有效提升疗效,能被大部分普通家庭患者所接受。目前此种治疗方式尚未广泛应用,为使本次研究结论更具可行性,因此需要加大样本量进一步论证分析。

综上所述,针对难治复发性特发性血小板减少性紫癜的病症,使用小剂量的利妥昔单抗联合环孢素 A 相较于常规药物具有更好的疗效,在有效降低的机体相关指标水平和血小板计数的同时保证了药物的安全性。

参考文献

- [1] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2011, 117 (16): 4190-4207.
- [2] Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, et al. The effects of Helicobacter pylori eradication therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Gut Liver*, 2016, 10(3): 356-361.
- [3] Akyol Erikçi A, Karagöz B, Bilgi O. Regulatory T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Tjh*, 2016, 33(2): 153-155.
- [4] Xu T, Li N, Jin F, et al. Predictive factors of idiopathic thrombocytopenic purpura and long-term survival in Chinese adults undergoing laparoscopic splenectomy [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2016, 26(5): 397-400.
- [5] Barbosa AMC, Ribeiro RA, Silva CrSM, et al. Platelet count response to Helicobacter pylori eradication for idiopathic thrombocytopenic purpura in northeastern Brazil [J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2018, 40(1): 12-17.
- [6] Iwasa T, Nakamura K, Ihara E, et al. The effective treatment with cyclosporine of a ulcerative colitis patient with concurrent idiopathic thrombocytopenic purpura who subsequently developed spontaneous pneumomediastinum [J]. *Intern Med*, 2017, 56(11): 1331-1337.
- [7] Chhabra S, Gupta A. Chronic subdural hematoma associated with idiopathic thrombocytopenic purpura in an elderly female; a rare case report [J]. *Romanian Neurosurg*, 2016, 30(3): 419-424.
- [8] Stotler BA, Schwartz J. How we use WinRho in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Transfusion*, 2015, 55(11): 2547-2550.
- [9] Aref S, El-Ghoney MS, El-Aziz SA, et al. Impact of serum immunoglobulins level and IL-18 promoter gene polymorphism among Egyptian patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Hematology*, 2017, 22(2): 99-104.

- [8] 杨明,燕华,刘博,等. 儿童腓骨肌萎缩症合并空凹内翻足的外科治疗[J]. 骨科临床与研究杂志,2017,2(6):343-348,353.
- [9] Manoli A, Graham B. Clinical and new aspects of the subtle cavus foot: a review of an additional twelve year experience [J]. Fuß & Sprunggelenk, 2018, 16(1): 3-29.
- [10] Joubert T, Inceoglu I, Bartram D, et al. A comparison of the psychometric properties of the forced choice and likert scale versions of a personality instrument [J]. Int J Sel Assess, 2015, 23(1): 92-97.
- [11] Azar FM, Beatty JH, Canale ST. 坎贝尔骨科手术学 - 第8卷 - 足踝外科 [M]. 唐佩福, 王岩, 卢世璧译. 13版. 北京: 北京大学医学出版社, 2018: 3963-3967.
- [12] Abbasian A, Pomeroy G. The idiopathic cavus foot-not so subtle after all [J]. Foot Ankle Clin, 2013, 18(4): 629-642.
- [13] Coughlin MJ, Saltzman CL, Anderson RB. 曼氏足踝外科学 [M]. 唐康来, 徐林译. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1284-1285.
- [14] 张如旭, 唐北沙. 腓骨肌萎缩症治疗进展 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17(8): 566-572.
- [15] Bird TD. Hereditary motor-sensory neuropathies: Charcot-Marie-tooth syndrome [J]. Neurol Clin, 1989, 7(1): 9-23.
- [16] 徐军奎, 屈福锋, 赵炼, 等. 儿童马蹄内翻足矫形术后畸形复发个体化治疗方案的疗效评价 [J]. 实用骨科杂志, 2018, 24(4): 318-323.
- [17] Hoke M. An operation for stabilizing paralytic feet [J]. J Bone Jo Surg Am Vol, 1921, 3(10): 494-507.
- [18] Ward CM, Dolan LA, Bennett DL, et al. Long-term results of reconstruction for treatment of a flexible cavovarus foot in Charcot-Marie-Tooth disease [J]. J Bone Jo Surg Am Vol, 2008, 90(12): 2631-2642.
- [19] Boffeli TJ, Collier RC. Surgical technique for combined dwyer calcaneal osteotomy and peroneal tendon repair for correction of peroneal tendon pathology associated with cavus foot deformity [J]. J Foot Ankle Surg, 2012, 51(1): 135-140.
- [20] Greenhagen RM, Johnson AR, Bevilacqua NJ. Gastrocnemius recession or tendo-Achilles lengthening for equinus deformity in the diabetic foot? [J]. Clin Podiatric Med Surg, 2012, 29(3): 413-424.
- [21] Vernois J, Redfern D, Ferraz L, et al. Minimally invasive surgery osteotomy of the hindfoot [J]. Clin Podiatric Med Surg, 2015, 32(3): 419-434.
- [22] Lui TH. Percutaneous sagittal plane closing wedge osteotomy of the first metatarsal [J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2014, 24(2): 243-246.

收稿日期: 2020-04-06 修回日期: 2020-06-02 编辑: 叶小舟

(上接第207页)

- [10] Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study [J]. Blood, 2008, 112(4): 999-1004.
- [11] Han SR. Rapidly calcified all of multiple intracranial hemorrhages occurred in a patient with Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Interdiscip Neurosurg, 2016, 3: 19-21.
- [12] Takase K, Kada A, Iwasaki H, et al. High-dose dexamethasone therapy as the initial treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura: protocol for a multicenter, open-label, single arm trial [J]. Acta Med Okayama, 2018, 72(2): 197-201.
- [13] Bonatti H, Medina D, Kubicki N, et al. Laparoscopic removal of an accessory spleen for recurrent idiopathic thrombocytopenic purpura 5 years after laparoscopic splenectomy using perioperative eltrombopag conditioning [J]. Eur Surg, 2017, 49(2): 95-98.
- [14] Harel R, Shani D, Donohoe K. A case of congenital prothrombin deficiency and idiopathic thrombocytopenic purpura in a pregnant female [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2017, 28(1): 100-101.
- [15] Lin JH, Zhao WX, Yang XF. Case of twin pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura treated with intravenous immunoglobulin: review of the literature [J]. Niger J Clin Pract, 2017, 20(1): 115.
- [16] Matsui K, Yoshioka Y, Yamasaki S, et al. Cases of disseminated intravascular Coagulation (DIC) and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) Revealed by abnormal intraoral hematoma formation [J]. J Jpn Oral Medicine, 2017, 23(1): 28-33.
- [17] Segna D, Dufour JF. Other extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection (pulmonary, idiopathic thrombocytopenic purpura, nondiabetes endocrine disorders) [J]. Clin Liver Dis, 2017, 21(3): 607-629.
- [18] Inoue D, Usui R, Kumon S, et al. Danazol: a treatment option for idiopathic thrombocytopenic purpura in hemodialysis patients [J]. Nihon Toseki Igakkai Zasshi, 2017, 50(10): 635-640.
- [19] Ichimata S, Kobayashi M, Honda K, et al. Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia previously diagnosed as idiopathic thrombocytopenic purpura in a patient with hepatitis C virus infection [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(35): 6540-6545.
- [20] Poponea N, Suede M, Muhsin Chisti M. Idiopathic thrombocytopenic purpura masking Hodgkin disease: a paraneoplastic syndrome or simply a mere association [J]. Case Rep Oncol, 2017, 10(3): 1116-1120.

收稿日期: 2020-05-01 修回日期: 2020-06-02 编辑: 王娜娜