

# 小剂量利妥昔单抗联合长春新碱治疗 免疫性血小板减少性紫癜的应用价值

姚 伟

**[摘要]** 目的:探究小剂量利妥昔单抗联合长春新碱治疗免疫性血小板减少性紫癜(ITP)的临床应用价值。方法:选取难治性免疫性ITP患者14例,观察使用小剂量利妥昔单抗联合长春新碱治疗后的疗效及不良反应,检测患者治疗前及连续治疗4周后血液IgG、IgM、IgA水平的变化。结果:治疗后,14例患者中3例完全有效,8例部分有效,总有效率78.57%;患者PLT均较治疗前明显上升( $P < 0.01$ )。IgG、IgM、IgA治疗前后均无明显变化( $P > 0.05$ );3例出现轻微不良反应,给予对症治疗后均恢复正常。结论:小剂量利妥昔单抗联合长春新碱治疗免疫性ITP是一种有效、安全的治疗方法,具有较好的前景及临床应用价值。

**[关键词]** 紫癜,血小板减少性;利妥昔单抗;长春新碱

**[中图分类号]** R 554.6

**[文献标志码]** A

**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.09.024

血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)是一种特征为血小板减少的出血性疾病,临床上较为常见。免疫性ITP主要指由于免疫原因如免疫反应异常疾病、感染等造成血小板的破坏增加或消耗过多而产生的紫癜<sup>[1-3]</sup>。现临床多采用一线的丙种球蛋白、糖皮质激素以及二线的脾脏切除术等治疗,但约有11%的患者对此治疗无反应或疗效无法维持,故称之为难治性ITP<sup>[4-6]</sup>。现收集我院应用常规治疗无效的免疫性ITP患者14例,应用小剂量利妥昔单抗联合长春新碱治疗,治疗后4周观察疗效及不良反应,现作报道。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2013年1月至2014年10月,选取我院血液科就诊的14例ITP患者,其中均为糖皮质激素治疗无效或不能维持的难治性免疫性ITP患者。其中男6例,女8例,年龄21~65岁;病程0.3~6年。所有患者使用标准剂量泼尼松均无效,均不选择脾切除术。治疗前患者血小板平均数约为 $14.7 \times 10^9/L$ ,所有患者皮肤均有不同程度的紫癜,其中3例月经出血过多,3例牙龈出血,2例鼻腔出血。

**1.2 治疗方法** 利妥昔单抗(罗氏制药公司)100 mg,静脉滴注(静滴),每周1次,共用4周。在使用利妥昔单抗前30 min,静滴甲泼尼松40 mg,以预防不良反应。长春新碱(浙江海正药业有限公司)2 mg,静滴,每周1次,共用4周。所有患者每周

定期检查血常规、肝肾功能及全身出血情况。

**1.3 疗效判定** 根据第二届全国血液病学术会议ITP诊断标准,治疗后血小板(PLT)  $\geq 100 \times 10^9/L$  为完全有效(CR);  $PLT(50 \sim < 100) \times 10^9/L$  为部分有效(PR);  $PLT(30 \sim < 50) \times 10^9/L$  为微效(MR);  $PLT < 30 \times 10^9/L$  为无效(NR)。总有效率 = (完全有效例数 + 部分有效例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。

**1.4 统计学方法** 采用 *t* 检验。

## 2 结果

**2.1 临床疗效** 在使用小剂量利妥昔单抗联合长春新碱治疗后,14例患者的出血情况均得到改善,且随着治疗进程的推进,患者的总出血率及出血情况均有显著下降,原有的出血部分停止(如鼻部出血、牙龈出血)或出血量大幅度减少(如月经量减少),并且再无新的出血部位产生。血常规检查患者在治疗后每周的PLT数量,治疗4周后总有效率为78.57% (11/14),其中CR率21.42% (3/14),PR率57.14% (8/14)(见表1)。患者治疗前  $PLT(14.7 \pm 6.07) \times 10^9/L$ ; 治疗后  $PLT$  为  $(77.8 \pm 34.29) \times 10^9/L$ 。经过小剂量利妥昔单抗联合长春新碱治疗后  $PLT$  较治疗前明显上升( $\bar{d} \pm s_d = 63.1 \pm 26.18, t = 9.02, P < 0.01$ )。

**2.2 患者治疗前、后血清IgG、IgM和IgA变化比较** 治疗前、后IgG、IgM、IgA水平均无明显变化( $P > 0.05$ )(见表2)。

**2.3 不良反应** 4周治疗过程中有1例患者在第1周利妥昔单抗静滴中出现皮疹,减慢静滴速度后症状缓解。有2例患者在3周治疗后出现轻度肝功能

异常,经对症治疗后恢复正常。应用长春新碱过程中,部分患者出现脱发现象,未见其他不良反应的发生。

表 1 小剂量利妥昔单抗联合长春新碱治疗免疫性 ITP 疗效分析 ( $n$ )

治疗周数	临床疗效				合计
	CR	PR	MR	NR	
第 1 周	0	1	3	10	14
第 2 周	0	4	6	4	14
第 3 周	2	8	4	0	14
第 4 周	3	8	3	0	14

表 2 患者治疗前、后血液的 IgG、IgM 和 IgA 变化比较 ( $n=14; \bar{x} \pm s$ )

观察时间	IgG/(g/L)	IgM/(g/L)	IgA/(g/L)
治疗前	9.90 ± 2.07	1.32 ± 0.26	1.27 ± 0.24
治疗后	9.63 ± 1.76	1.29 ± 0.33	1.23 ± 0.28
$\bar{d} \pm s_d$	-0.27 ± 1.85	-0.03 ± 0.30	-0.04 ± 0.26
$t$	0.55	0.37	0.58
$>P:05$	—	>0.05	>0.05

### 3 讨论

免疫性 TTP 是机体细胞免疫功能紊乱而引起的自身免疫性出血疾病。B 淋巴细胞分泌自身抗体,并且具有抗原递呈及调节树突细胞功能等作用。研究显示,ITP 患者 B 淋巴细胞功能过度激活,因此降低 B 淋巴细胞的活化程度成为治疗的重要策略<sup>[7-8]</sup>。CD20 是一种参与信号传导的重要抗原,还参与调节 B 细胞的生长和分化,并且其表达严格限制在晚期的前 B 淋巴细胞和成熟 B 淋巴细胞。利妥昔单抗作为人鼠嵌合抗 CD20 的单克隆抗体,可分别通过补体、抗体依赖的细胞毒作用、诱导 CD20 阳性的 B 淋巴细胞的凋亡等方式降低活化的 B 淋巴细胞的水平。之前也有研究显示,小剂量利妥昔单抗治疗后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞水平无明显变化,而血清 IgG、IgM、IgA 水平也无显著差异,表明对正常 B 淋巴细胞的损伤较小,可避免重症感染的潜在威胁。长春新碱作为一种免疫抑制剂,可抑制单核巨噬细胞微管依赖性的吞噬作用,对于糖皮质激素及脾脏切除术无效的 ITP 患者具有较好的疗效,在几天之内就可使患者的 PLT 水平升高,并且不良反应轻微,但有效率也相对较低并且在停药后疗效不易维持<sup>[9-10]</sup>,因此可以填补小剂量利妥昔

单抗的起效时间。

依据这两种药物的作用原理,我们制定了小剂量利妥昔单抗联合长春新碱的治疗方案,即利妥昔单抗 100 mg 静滴,每周 1 次,联合长春新碱 2 mg 静滴,每周 1 次,治疗 4 周。结果显示,14 例患者中,CR 3 例,PR 8 例,总有效率 78.57%,患者 PLT 平均数也从治疗前的  $14.7 \times 10^9/L$  上升至治疗后  $77.8 \times 10^9/L$ 。同时,我院还持续对这 14 例患者进行随访,小剂量利妥昔单抗对 ITP 的治疗具有持续的疗效,CR 效果可持续 6~10 个月,且患者复发率较低。而小剂量利妥昔单抗联合长春新碱治疗 ITP 患者的随访资料鲜见文献报道,我院也将持续对患者进行观察。联合用药后患者的不良反应较轻微,在对症治疗后也均得到缓解。表明患者对该联合用药方案具有良好的耐受性。

综上,小剂量利妥昔单抗联合长春新碱治疗免疫性 ITP 是一种有效、安全的治疗方法,具有较好的前景及临床应用价值,为治疗免疫性 ITP 提供了一条新的途径。鉴于本实验样本量有限及随访时间较短,对于该治疗方案疗效的进一步评估仍待研究。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Pasila B, Bussell JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management [J]. *Br J Haematol*, 2008, 143(1): 16-26.
- [2] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 北京科学出版社, 2007: 172-176.
- [3] 李燕, 王晓敏, 毛敏, 等. 小剂量利妥昔单抗治疗复发难治性原发免疫性血小板减少症的临床观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(3): 204-206.
- [4] Stasi R, Pagano A, Stipa E, et al. Rituximab chimeric antiCD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2001, 98(4): 952-957.
- [5] 隋涛, 薛峰, 赵海丰, 等. 小剂量利妥昔单抗治疗慢性特发性血小板减少性紫癜疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(3): 161-163.
- [6] 朱恩超, 王文, 周郁鸿, 等. 标准剂量利妥昔单抗治疗复发难治性原发免疫性血小板减少症的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(3): 163-167.
- [7] 王淑荣, 王峰, 程彦. 无偿献血者献血知识知晓情况调查 [J]. *中国输血杂志*, 2008, 21(3): 210-211.
- [8] 季林祥, 杨德光. 西艾克治疗特发性血小板减少性紫癜疗效观察 [J]. *中华血液学杂志*, 1995, 16(3): 142.
- [9] 常大雨, 周富荣. 特发性血小板减少性紫癜的发病机制研究进展 [J]. *血栓与止血学*, 2009, 15(1): 36-39.
- [10] 侯明, 冀学斌, 彭军, 等. 霉酚酸酯治疗激素耐药特发性血小板减少性紫癜的疗效和机制研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2003, 24(9): 498-499.

( 本文编辑 刘畅 )