

地塞米松联合环孢素治疗老年免疫性血小板减少症的疗效观察

马圣宇

[摘要] **目的:**探讨大剂量地塞米松联合环孢素治疗老年免疫性血小板减少症(ITP)近期及远期的疗效。**方法:**将24例老年ITP随机分成对照组12例(地塞米松40 mg/d,4 d),观察组12例(地塞米松40 mg/d,4 d,联合环孢素3 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。观察治疗后近期(1周、2周)和远期(1个月)外周血血小板水平及不良反应。**结果:**治疗前和治疗后7 d 2组血小板水平差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后14 d和1个月,观察组血小板水平显著高于对照组($P<0.01$);且2组治疗前后不同时刻差异均有统计学意义($P<0.01$),2组治疗后7 d、14 d和1个月均显著高于治疗前($P<0.01$),而对照组治疗后14 d显著低于治疗后7 d($P<0.01$)。2组不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**地塞米松联合环孢素能提高老年ITP近期和远期疗效,且不良反应轻微。

[关键词] 免疫性血小板减少症;地塞米松;环孢素

[中图分类号] R 558.2

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.05.012

Clinical effect of dexamethasone combined with cyclosporine in the treatment of immune thrombocytopenia in elderly patients

MA Sheng-yu

(Department of Hematology, Suzhou Munciple Hospital, Suzhou Anhui 234000, China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the short and long-term efficacy of high dose dexamethasone combined with cyclosporine in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP) in elderly patients. **Methods:** Twenty-four elderly patients with ITP were randomly divided into the control group (12 cases treated with 40 mg/d of dexamethasone for 4 d) and observation group (12 cases treated with 40 mg/d of dexamethasone for 4 d combined with 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹ of cyclosporine). The platelet levels and adverse reactions in two groups were observed after 1 week, 2 weeks and 1 month of treatment. **Results:** The differences of the levels of platelet before, and after 7 d of treatment between two groups were not statistically significant ($P>0.05$). After 14 days and 1 month of treatment, the levels of platelet in observation group were significantly higher than that in control group ($P<0.01$), and the differences of the levels of platelet at different time-points between two groups were statistically significant ($P<0.01$). After 7 d, 14 d and 1 month of treatment, the levels of platelet in two groups were significantly higher than that before treatment ($P<0.01$), and the level of platelet in control group after 14 d of treatment was significantly lower than that after 7 d of treatment ($P<0.01$). The difference of the adverse reaction between two groups was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusions:** The dexamethasone combined with cyclosporine can improve the short-term and long-term efficacy of elderly patients with ITP, and the adverse reaction of which is minute.

[Key words] immune thrombocytopenia; dexamethasone; cyclosporine

成年人原发免疫性血小板减少症(ITP)为复杂的多种机制共同参与的获得性自身免疫性疾病,60岁以上老年人是高发人群。其主要临床特征为广泛的皮肤黏膜及内脏出血、血小板计数减少、骨髓巨核细胞发育成熟障碍、血小板生存时间缩短及血小板膜糖蛋白特异性自身抗体水平增高^[1]。ITP的发生不仅存在B淋巴细胞异常,也存在T淋巴细胞的异常,T、B淋巴细胞共同参与了ITP的发病^[1]。地塞米松40 mg/d×4 d是指南标准一线方案^[2],但复发率高。环孢素(CsA)是一种强效免疫抑制剂,通过

阻断白细胞介素2(IL-2)与受体作用抑制T淋巴细胞,还可通过抑制活化T淋巴细胞合成及释放IL-2,从而进一步抑制T辅助细胞功能。地塞米松联合CsA治疗ITP的效果报道不多。本文就大剂量地塞米松联合CsA治疗ITP的临床疗效作一探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我科2014-2016年确诊的老年ITP病人24例,均符合ITP诊断标准^[3],男15例,女9例;年龄(68±7.6)岁。均为我院初诊。随机分为对照组12例和观察组12例。2组病人年龄、出血程度、体能状况具有可比性。排除标准:糖尿病,高血压,骨质疏松症;活动性肺结核,消化性溃疡;幽门螺旋杆菌阳性病人;结缔组织病及内分泌疾

病;急慢性肾功能不全。

1.2 方法 所有病人确诊后签署知情同意书后,对照组予以地塞米松 40 mg/d,共 4 d;观察组予以地塞米松 40 mg/d,共 4 d,联合 CsA 3 mg · kg⁻¹ · d⁻¹持续应用,监测 CsA 浓度,若浓度 > 100 mg/L,剂量不变,≤100 mg/L 增加剂量,同时予以铝碳酸镁片等对症处理。对于血小板 < 20 × 10⁹/L,出血症状明显的病人输注血小板。观察 2 组治疗后近期(1 周、2 周)、远期(1 个月)血小板水平变化。

1.3 统计学方法 采用 *t* 检验、 χ^2 检验、方差分析和 *q* 检验。

2 结果

治疗前和治疗后 7 d 2 组血小板水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 14 d 和 1 个月,观察组血小板水平显著高于对照组($P < 0.01$);且 2 组治疗前后不同时刻差异均有统计学意义($P < 0.01$),2 组治疗后 7 d、14 d 和 1 个月均显著高于治疗前($P < 0.01$),而对照组治疗后 14 d 显著低于治疗后 7 d($P < 0.01$)(见表 1)。2 组不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。

表 1 2 组血小板水平(×10⁹/L)比较

分组	<i>n</i>	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗后 1 个月	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> _{组内}
对照组	12	14 ± 7.5	105 ± 12.8 **	76 ± 11.2 **△△	58 ± 12.4 **	225.15	< 0.01	115.177
观察组	12	15 ± 6.8	113 ± 10.5 **	112 ± 11.7 **	121 ± 9.8 **	338.86	< 0.01	97.793
<i>t</i>	—	0.34	1.67	7.70	13.81	—	—	—
<i>P</i>	—	> 0.05	> 0.05	< 0.01	< 0.01	—	—	—

q 检验:与治疗前比较 ** $P < 0.01$,与治疗后 7 d 比较 △△ $P < 0.01$

表 3 2 组不良反应比较[*n*;百分率(%)]

分组	<i>n</i>	高血压	高血糖	上消化道 出血	肝功能 异常	肾功能 异常	总反应率/%
对照组	12	2	2	1	1	0	6(50.0)
观察组	12	3	2	1	2	0	8(66.7)
合计	24	5	4	2	3	0	14(58.3)
<i>P</i>	—	1.00 [△]	1.00 [△]	1.00 [△]	1.00 [△]	—	0.68 [△]

△示确切概率法

3 讨论

ITP 是血小板膜表面糖蛋白对自身免疫耐受及自身免疫功能亢进对血小板破坏增加和巨核细胞成熟抑制,致使血小板数量减少,寿命缩短,为临床常见出血性疾病^[1]。老年人发病率高,常合并潜在器官功能下降,出血严重,威胁病人生命安全^[2]。研究^[1]表明 ITP 发病机制既有细胞免疫参与,也有体液免疫参与。糖皮质激素(地塞米松 40 mg/d,4 d)作为初诊成人 ITP 一线治疗药物,大多数病人会取得良好的治疗效果^[2]。糖皮质激素治疗 ITP 的主要机制是通过细胞凋亡抑制淋巴细胞和巨噬细胞降低对血小板的破坏^[4],也可以纠正 ITP 病人 Th1 细胞偏极,恢复 Th1 和 Th2 细胞因子之间的平衡,减少自身免疫血小板损害^[3],但停药后血小板计数会逐渐下降。长期反复应用会导致高血压、高血糖、上消化道出血、感染、肝功能异常及骨质疏松等不良反应。

CsA 为 ITP 二线治疗药物,适宜于不能耐受长

期反复糖皮质激素应用的病人^[2]。CsA 是一种强效免疫抑制剂,通过抑制 CD8⁺T 细胞活化对血小板的破坏,抑制 B 细胞增殖和活化,减少自身抗体产生,提升外周血 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞水平,抑制自身免疫反应对血小板破坏^[5]。长期大量应用会导致牙龈增生和肾功能损伤。CsA 单药应用于慢性 ITP 可取得比较好的临床效果,王焱等^[6]报道总有效率达到 76.69%,且治疗后病人的血小板数量均在安全范围内。

魏昱^[7]研究表明,部分病人对糖皮质激素治疗反应不佳或短期内复发,称为激素抵抗,克服这种现象,进一步提高糖皮质激素用于 ITP 一线治疗的疗效具有重要的临床价值。P-糖蛋白(P-gp)由多药耐药基因 MDR-1 编码,具有 ATP 依赖的药物转运泵活性,其过表达或功能上调是导致多种自身免疫性疾病激素抵抗发生的重要机制。CsA 等能够抑制 P-gp 功能,恢复对地塞米松的摄取能力。ITP 发病机制中存在 Treg 细胞免疫缺陷,包括 Treg 细胞的数量减少和/或免疫抑制功能减弱,且经激素及 CsA 等不同的综合措施有效治疗后 Treg 细胞明显上调,提升血小板数量,改善出血症状^[8-9]。闫志凌等^[10]分析大剂量地塞米松联合 CsA 治疗后,治疗有效病人 Treg 细胞水平明显升高,增强免疫应答的细胞因子较治疗前明显降低,抑制免疫应答的细胞因子增

(下转第 610 页)

表3 2组病人治疗后中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	中医证候评分	t	P
治疗前				
对照组	30	27.40 ± 3.20	0.15	>0.05
观察组	30	27.27 ± 3.58		
治疗后				
对照组	30	34.47 ± 4.86**	4.62	<0.01
观察组	30	39.87 ± 4.17**		

组内配对 t 检验;与治疗前比较 * $P < 0.01$

治疗 CSA 获得了一定的疗效^[4],但针刺的治愈率不高,远期疗效欠佳。蜡疗在我国有着悠久的历史,《本草纲目》中曾有记载:“脚上冻疮,浓煎黄蜡涂搽”。清代外科专家祁坤在《外科大成》一书中,对蜡疗的操作方法及适应证等方面进行了比较全面的载述“悬蜡上烘之,令蜡化至滚,再添蜡屑,随化随添,以井满为度,皮不痛者毒浅,灸至知痛为度,皮痛者毒深,灸至不知痛为度……”。现代理疗学认为蜡具有相对保温时间长,可塑性好,能紧贴于体表等特点。颜旺军等^[5]认为蜡疗通过温热效应透皮吸收,使局部皮肤毛细血管扩张,可促进血液循环。戴益慧^[6]认为石蜡具有热容量大、导热性小和无热对流的特性,且不含水分,冷却时放出大量热能,因此能使机体组织受到温度较高且持久的热作用。文新等^[7]发现蜡膜对皮肤及皮下组织产生柔和的机械压迫作用,既可防止组织内淋巴液和血液渗出,又能

促进渗出物的吸收,减轻损伤组织水肿。蜡具有的油质成分可促进瘢痕、肌腱挛缩软化松解、恢复弹性。蜡在冷却过程中体积逐渐缩小,对皮下组织起局部机械压迫作用,有消除肿胀以及松弛病人关节韧带、肌肉、肌腱的作用,有利于关节功能的康复。本研究结果显示蜡疗结合针刺治疗 CSA 的临床疗效明显优于单纯针刺治疗($P < 0.01$),且蜡疗结合针刺治疗在中医证候评分及改善指数上亦明显优于单纯针刺治疗。且蜡疗简单易行、费用低廉,值得推广。

[参 考 文 献]

- [1] 王明明,蔡圣朝. 针灸治疗椎动脉型颈椎病临床研究概况[J]. 中医药临床杂志,2017,29(4):602.
- [2] 陈卓伟. 针刺夹脊穴治疗椎动脉型颈椎病 120 例[J]. 上海针灸杂志,2010,10:662.
- [3] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准:中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994.
- [4] 张国桥. 针刺治疗椎动脉型颈椎病 100 例[J]. 实用中医药杂志,2010,26(1):31.
- [5] 颜旺军,吴建民,赵彬元,刘强,宋志靖. 针刺、推拿配合蜡疗治疗膝关节骨性关节炎临床疗效观察[J]. 亚太传统医药,2014,10(8):73.
- [6] 戴益慧. 蜡疗配合艾灸治疗类风湿关节炎疼痛疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2014,33(4):341.
- [7] 文新,李姝睿. 面部穴区药蜡治疗周围性面神经麻痹 50 例[J]. 中国针灸,2013,33(11):1036.

(本文编辑 周洋)

(上接第 607 页)

多,血小板较治疗前明显提高,且有效维持时间长。本文结果显示,治疗后 14 d 和 1 个月,观察组血小板水平显著高于对照组($P < 0.01$);且 2 组治疗前后不同时刻差异均有统计学意义($P < 0.01$),2 组治疗后 7 d、14 d 和 1 个月均显著高于治疗前($P < 0.01$),而对照组治疗后 14 d 显著低于治疗后 7 d($P < 0.01$)。提示地塞米松联合 CsA 治疗老年 ITP 明显改善了近期待远期临床疗效,且不良反应没有明显增加,值得临床推广。

[参 考 文 献]

- [1] 廖有平,胡国瑜. 原发免疫性血小板减少症的发病机制研究进展[J]. 临床内科杂志,2014,31(7):500.
- [2] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志,2016,37(2):89.
- [3] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2008:172.
- [4] 葛金丽,袁钟. 大剂量地塞米松冲击治疗原发免疫性血小板

减少症疗效的回顾性分析[J]. 临床医药文志,2016,3(15):2938.

- [5] 高勇,宋月,韩姝坤,等. Th19、Th17、CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 细胞亚群在成人原发免疫性血小板减少症发病中的意义[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2016,36(7):500.
- [6] 王焱,李红,朱传升. 不同类型免疫抑制剂治疗原发免疫性血小板减少症疗效比较[J]. 山东医药,2015,28(11):41.
- [7] 魏昱. 免疫性血小板减少症一线治疗策略和 P-gp 在激素抵抗中的机制研究[D]. 济南:山东大学,2016.
- [8] TALAAT RM, ELMAGHRABY AM, BARAKAT SS, et al. Alterations in immune cell subsets and their cytokine secretion profile in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. Clin Exper Immunol,2014,176(2):291.
- [9] MCKENZIE CG, GUO L, FREEDMAN J, et al. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP) [J]. Br J Haematol,2013,163(1):10.
- [10] 闫志凌,李振宇,张焕新,等. 大剂量地塞米松联合环孢素作为二线方案治疗 65 例原发免疫性血小板减少症病人的临床观察[J]. 中华血液学杂志,2015,36(6):206.

(本文编辑 姚仁斌)