

重组人血小板生成素联合激素及环孢素A治疗 免疫相关性血细胞减少症20例近期疗效及安全性

钱娟 陆伟 杨力 张亚平 杨熙 林赠华 刘红

Efficacy and safety of recombinant human thrombopoietin combined with hormonal and cyclosporine in 20 patients with newly diagnosed immune-related pancytopenia Qian Juan, Lu Wei, Yang Li, Zhang Yaping, Yang Xi, Lin Zenghua, Liu Hong

Corresponding author: Liu Hong, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China. Email: lhong6363@163.com

免疫相关性血细胞减少症(immune related hematocytopenia, IRH)是由T淋巴细胞调控失衡导致B淋巴细胞数量、亚群、功能异常,进而产生抗骨髓造血细胞自身抗体并破坏或抑制,最后导致外周血细胞减少,贫血、感染和出血是常见的临床表现^[1-2]。大剂量静脉丙种球蛋白、糖皮质激素和环孢素A(CsA)是治疗该病的主要药物,治疗后大部分IRH患者能恢复自身造血^[3]。既往研究表明,再生障碍性贫血(AA)患者恢复自身造血之前多血小板严重降低,出血风险高,严重者可颅内出血致死,加之多次输注血小板易导致无效输注,增加输血相关风险^[4]。IRH患者亦血小板降低,因此,尽快恢复自身骨髓造血,提高血小板水平尤为重要。

血小板生成素(TPO)是肝脏分泌的特异性调节血小板生成的造血生长因子,通过与TPO受体(MPL)结合,诱导造血干细胞向巨核细胞分化,刺激巨核细胞增殖分化,促进血小板生成和释放^[5]。TPO治疗AA及原发免疫性血小板减少症有效性及安全性已得到证实^[4,6-9]。目前,尚未见TPO在IRH患者中应用的报道。本文我们回顾性分析激素及CsA联合重组人TPO(rhTPO)治疗20例IRH患者,并与同期单用激素及CsA治疗患者进行比较,旨在评价rhTPO能否提高IRH患者近期疗效并促进血小板的恢复,并评价其安全性。

病例与方法

一、病例

回顾性分析2012年1月至12月在南通大学附属医院住

院治疗的初治IRH患者,其中20例接受激素及CsA联合rhTPO方案治疗(观察组);14例接受激素及CsA方案治疗(对照组)。IRH诊断参照文献^[1-2]诊断标准。40岁以下患者常规进行彗星试验和丝裂霉素试验以排除范可尼贫血,所有患者均行染色体检查,外周血流式细胞术CD55、CD59检查排除低增生性骨髓增生异常综合征(MDS)及阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)。

二、治疗方法

1. 激素+CsA:泼尼松 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,连续使用2周,2周后逐渐减量;CsA初始用量为 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,2周后检测血药浓度,调整CsA用量维持谷浓度 $150\sim 200\text{ }\mu\text{g/L}$,当达到最佳血液学反应并维持血液学参数稳定($\text{ANC}>1.5\times 10^9/\text{L}$ 、 $\text{HGB}>100\text{ g/L}$ 、 $\text{PLT}>30\times 10^9/\text{L}$)至少3个月开始缓慢减量,每3个月约减量 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

2. 支持治疗:外周血 $\text{ANC}<0.5\times 10^9/\text{L}$ 时予G-CSF $300\text{ }\mu\text{g/d}$ 皮下注射,至 $\text{ANC}\geq 1\times 10^9/\text{L}$;HGB $<70\text{ g/L}$ 时给予红细胞输注;PLT $<10\times 10^9/\text{L}$,或者PLT $<20\times 10^9/\text{L}$ 且有出血症状时,给予血小板输注支持治疗。

3. rhTPO:观察组患者PLT $<20\times 10^9/\text{L}$ 时,开始予rhTPO $15\text{ }000\text{ U}$,皮下注射,每日1次,注射2周停药,观察记录不良反应。

三、疗效及不良反应评价标准

自激素+CsA+rhTPO治疗开始至PLT $>20\times 10^9/\text{L}$ 并持续4d以上为脱离血小板输注时间,疗效标准:①显效:贫血和出血症状消失;脱离成分血输注3个月以上;HGB $\geq 120\text{ g/L}$ (男)或 $\geq 110\text{ g/L}$ (女)、WBC $\geq 4\times 10^9/\text{L}$ 且PLT $\geq 50\times 10^9/\text{L}$ 。②起效:贫血和出血症状明显好转;脱离成分血输注;HGB增长 $>30\text{ g/L}$,并能维持3个月以上。③无效:经至少6个月的观察,血常规未明显好转。药物不良反应参照文献^[10]标准进行判定。

四、随访

采用入院复查及电话进行随访,定期复查外周血和骨髓形态学及组织活检,观察患者的血常规指标、是否依赖血制品输注及生存状况,评估血液学反应。随访截至2013年12月31日,总生存(OS)时间定义为从治疗开始到随访截止日期或死亡时间。

五、统计学处理

所有数据使用R 3.4.1软件进行分析。各组患者临床特征比较采用Wilcoxon秩和检验。根据不同时点PLT、HGB水平使用nlme包(3.1-131)建立线性随机效应混合模型,以时点和治疗方案作为固定效应变量,以个体作为随机效应变

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.017

基金项目:国家自然科学基金(81070400);南通市科技项目(HS2015004);南通市卫计委2016年青年医学人才科研基金(WQ2016067)

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院血液科[钱娟(现在南通大学附属医院血液科,226001)];南通大学附属医院血液科(陆伟、杨力、张亚平、杨熙、林赠华、刘红)

通信作者:刘红,Email:lhong6363@163.com

量,通过约束的最大似然法(REML)来估计;早期疗效数据进行 Wilcoxon 秩和检验;两组患者性别构成比与治疗前后脱离血制品输注情况采用 Fisher 确切概率法进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基本特征:20 例观察组患者中,男 9 例,女 11 例,中位年龄 54.5(17~80)岁,14 例对照组患者中,男 6 例,女 8 例,中位年龄 46(19~75)岁。患者治疗前临床和血液学特征差异均无统计学意义(表 1)。

2. 自身造血恢复情况:以患者 PLT 为反应变量,以时点(治疗前,治疗后 2、4、6、8 周)和治疗方案为固定效应变量,以个体为随机效应变量,建立线性随机效应混合模型。结果见图 1,治疗方案主效应具有统计学意义($F = 7.40, P = 0.011$),时点主效应有统计学意义($F = 14.98, P < 0.001$),时间与治疗方案的交互作用也具有统计学意义($F = 6.80, P < 0.001$)。可以认为两种治疗方案对 PLT 的改善有差异,并且各个时点的总体均数不全相同。

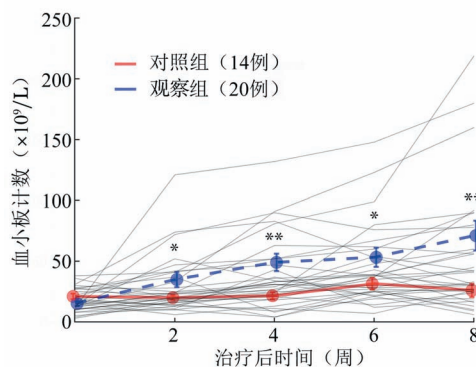
以患者 HGB 为反应变量,以时点(治疗前,治疗后 2、4、6、8 周)和治疗方案为固定效应变量,以个体为随机效应变量,建立线性随机效应混合模型。结果见图 2,治疗方案主效应无统计学意义($F = 2.40, P = 0.131$),时点主效应有统计学意义($F = 16.24, P < 0.001$),时间与治疗方案的交互作用也具有统计学意义($F = 3.69, P = 0.008$)。可以认为两种治疗方案对 HGB 的改善存在差异。

早期疗效:rhTPO 治疗后 3 个月及 6 个月分析疗效,结果见表 2, rhTPO 组 3 个月及 6 个月时血液学反应情况与对照组比较差异均无统计学意义。

3. 血制品输注情况:治疗后 2 周起分析血制品输注量, rhTPO 组不同时点中位血小板输注量均低于对照组,两组患者治疗后 2、6、8 周中位红细胞输注量相同,但 rhTPO 组红细胞输注总量低于对照组(表 3)。相比较于对照组, rhTPO 组绝大部分患者在治疗后 8 周可脱离血制品输注(表 4)。

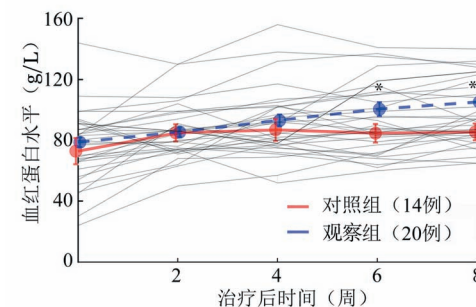
4. 安全性分析:本研究中,无一例患者因 rhTPO 相关不良反应而终止治疗。治疗期间共发生 15 例次不良反应,其中发热 2 例次、皮疹 3 例次、腹泻 1 例次、肝酶升高 3 例次、肺部感染 2 例次、注射部位反应 1 例次、流感样症状 2 例次、膝关节疼痛 1 例次,可自行缓解或对症处理后缓解。随访期

间,无血栓及出血并发症,未发现骨髓纤维化及克隆性血液学异常演变。



对照组:激素+环孢素 A 方案;观察组:激素+环孢素 A+rhTPO 方案。横轴零点示治疗前基线水平

图 1 对照组与重组人血小板生成素(rhTPO)观察组治疗免疫相关性血细胞减少症患者不同时点血小板计数水平比较



对照组:激素+环孢素 A 方案治疗;观察组:激素+环孢素 A+rhTPO 方案治疗。横轴零点示治疗前基线水平

图 2 对照组与重组人血小板生成素(rhTPO)观察组免疫相关性血细胞减少症患者不同时点血红蛋白水平比较

表 2 不同治疗方案免疫相关性血细胞减少症患者早期疗效比较

组别	例数	3 个月疗效			6 个月疗效		
		显效	起效	无效	显效	起效	无效
观察组	20	3	3	14	6	5	9
对照组	14	0	2	12	1	3	10
z 值			0.920			1.517	
P 值			0.357			0.129	

注:观察组:激素+环孢素 A+重组人血小板生成素治疗;对照组:激素+环孢素 A 方案

表 1 不同治疗方案免疫相关性血细胞减少患者的临床特征比较

组别	例数	年龄 [岁, M(范围)]	例数(男/女)	治疗前血常规[M(范围)]			
				ANC($\times 10^9/L$)	HGB(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	Ret($\times 10^9/L$)
观察组	20	54.5(17~80)	9/11	0.8(0.1~5.5)	81.5(51~111)	13(8~41)	1.4(0.2~3.0)
对照组	14	46(19~75)	6/8	1.1(0~4.4)	74(30~144)	17.5(10~28)	1.7(0.7~8.1)
z 值		0.945		-0.997	0.875	-1.089	-1.662
P 值		0.345	1.000	0.319	0.381	0.276	0.096

注:观察组:激素+环孢素 A+重组人血小板生成素治疗;对照组:激素+环孢素 A 方案。Ret:网织红细胞绝对计数

表3 不同治疗方案治疗免疫相关性血细胞减少患者治疗后不同时间血制品输注情况[M(范围)]

组别	例数	血小板输注量(U)				红细胞输注量(U)			
		治疗后2周	治疗后4周	治疗后6周	治疗后8周	治疗后2周	治疗后4周	治疗后6周	治疗后8周
观察组	20	2(0~4)	1(0~3)	0(0~1)	0(0~1)	3(0~6)	0(0~6)	0(0~3)	0(0~2)
对照组	14	2.5(0~5)	2(0~4)	2(0~3)	1(0~3)	3(0~18)	3(0~8)	0(0~3)	0(0~3)

注:观察组:激素+环孢素A+重组人血小板生成素治疗;对照组:激素+环孢素A方案。Ret:网织红细胞绝对计数

表4 不同治疗方案免疫相关性血细胞减少患者治疗后脱离血制品输注情况

组别	例数	脱离红细胞输注 (是/否)		脱离血小板输注 (是/否)	
		治疗后4周	治疗后8周	治疗后4周	治疗后8周
		观察组	20	16/4	18/2
对照组	14	5/9	8/6	3/11	4/10

注:观察组:激素+环孢素A+重组人血小板生成素治疗;对照组:激素+环孢素A方案。Ret:网织红细胞绝对计数

讨 论

TPO是调控巨核细胞增殖、分化和血小板生成的特异性生长因子,同时对早期造血也具有调节作用。TPO通过与其受体 c-MPL 结合并激活多种信号通路从而发挥其生物学作用,是调节巨核细胞增殖、分化、成熟和介导血小板生成最主要的生长因子^[11],并且参与调节早期造血和造血干细胞发育以及数量的维持。同时 TPO 还能促进红系和粒单系祖细胞的增殖^[12-13]。

本研究结果显示,治疗后2周,观察组患者血小板升高较对照组明显,治疗后6周,观察组患者血红蛋白较对照组升高明显;并且观察组患者脱离血小板输注时间较对照组短。治疗后3个月及6个月,观察组患者与对照组血液学反应差异无统计学意义。因此,本研究结果与理论研究符合, rhTPO 能够提高 IRH 患者的近期疗效,减少血小板、红细胞输注量。

Wang 等^[14]2015年提出 TPO 应用于 AA 的辅助治疗,促进了血小板及其他两系的疗效,邵宗鸿教授团队认为 IRH 是由于某种未知原因引起 T 淋巴细胞调控失衡,辅助性 T 细胞 2(Th2 细胞)比例增多导致 B 淋巴细胞数量、亚群、功能异常,进而产生抗骨髓未成熟造血细胞自身抗体并破坏或抑制骨髓造血,最后引起血细胞减少的综合征^[3,15-17]。IRH 患者在激素及 CsA 治疗期间在获得血液学反应之前发生感染和出血的并发症风险仍很高, TPO 不但特异性刺激巨核系成熟分化,还能作用于更早期的 CD34⁺细胞,从而促进红系和髓系干/祖细胞增殖^[18]。本研究结果显示,与对照组相比,观察组红细胞及血小板的输注量减少,可减少输血相关疾病的发生。

研究者认为与 rhTPO 用药“可能有关”和“肯定有关”的不良事件为 rhTPO 相关性不良事件^[19],本研究中分别为发热(2例次)、皮疹(2例次)、肝酶升高(3例次), rhTPO 用于

IRH 患者即刻不良反应和近期不良反应轻微,包括发热、皮疹、腹泻、肝酶升高、肺部感染等,患者能耐受,无一例患者由于药物不良反应而退出 rhTPO 治疗,且经对症处理后症状能缓解。

鉴于本研究为回顾性分析,且随访时间较短,样本量相对较小,应进一步开展随机对照临床试验以验证激素及 CsA 联合 rhTPO 治疗 IRH 的疗效及安全性。

参 考 文 献

- [1] 邵宗鸿,付蓉. 免疫相关性血细胞减少症--一种新认知的疾病(上)[J]. 中国医刊, 2005, 40(1):5-8. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2005.01.003.
- [2] 邵宗鸿,付蓉. 免疫相关性血细胞减少症--一种新认知的疾病(下)[J]. 中国医刊, 2005, 40(2):6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2005.02.003.
- [3] 邵媛媛,付蓉,王化泉,等. 环孢素A治疗免疫相关性血细胞减少症血药浓度与疗效关系的研究[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(3):211-212.
- [4] 张莉,杨文睿,叶蕾,等. 重组人血小板生成素对重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗近期疗效的影响[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(3):181-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.002.
- [5] Kuter DJ, Beeler DL, Rosenberg RD. The purification of megapoeitin: a physiological regulator of megakaryocyte growth and platelet production[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994, 91(23):11104-11108.
- [6] 蔡华聪,王书杰,富玲,等. 重组人血小板生成素用于原发免疫性血小板减少症维持治疗的有效性和安全性——多中心临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5):379-383. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.005.
- [7] 周康,李洋,李建平,等. 比较不同重组人 TPO 方案联合免疫抑制治疗对重型再生障碍性贫血近期疗效的影响[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(3):205-209. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.006.
- [8] Wang S, Yang R, Zou P, et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant human thrombopoietin treatment in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. Int J Hematol, 2012, 96(2):222-228. DOI: 10.1007/s12185-012-1124-8.
- [9] 刘隽,程毅敏,邹丽芳,等. 重组人血小板生成素治疗老年慢性免疫性血小板减少性紫癜的疗效观察[J]. 中国临床医学, 2013, 20(3):390-392. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6358.2013.03.047.

- [10] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011-05-24.
- [11] 莫姝, 杨默, 于洁, 等. 血小板生成素(TPO)及其受体(C-Mpl)的新作用[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2006, 11(2):89-92. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2006.02.018.
- [12] Kirshenbaum AS, Akin C, Goff JP, et al. Thrombopoietin alone or in the presence of stem cell factor supports the growth of KIT (CD117) low/ MPL (CD110) + human mast cells from hematopoietic progenitor cells[J]. Exp Hematol, 2005, 33(4):413-421. DOI: 10.1016/j.exphem.2004.12.005.
- [13] de Graaf CA, Metcalf D. Thrombopoietin and hematopoietic stem cells [J]. Cell Cycle, 2011, 10(10):1582-1589. DOI: 10.4161/cc.10.10.15619.
- [14] Wang H, Dong Q, Fu R, et al. Recombinant human thrombopoietin treatment promotes hematopoiesis recovery in patients with severe aplastic anemia receiving immunosuppressive therapy [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:597293. DOI: 10.1155/2015/597293.
- [15] 刘惠, 付蓉, 邵宗鸿. 免疫相关性血细胞减少症[J]. 内科理论与实践, 2013, 8(3):171-175.
- [16] 付蓉, 邵宗鸿, 刘鸿, 等. 免疫相关全血细胞减少患者骨髓造血祖细胞增殖功能及辅助性T淋巴细胞功能观察[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(4):213-216. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2004.04.007.
- [17] Fu R, Shao ZH, Liu H, et al. Role of B lymphocyte and its subpopulations in pathogenesis of immunorelated pancytopenia [J]. Chin Med Sci J, 2007, 22(3):199-202.
- [18] Zeigler FC, de Sauvage F, Widmer HR, et al. In vitro megakaryocytopoietic and thrombopoietic activity of c-mpl ligand (TPO) on purified murine hematopoietic stem cells [J]. Blood, 1994, 84(12):4045-4052.
- [19] 侯明, 李曼, 靳征. 重组人血小板生成素注射液上市后不良反应监测研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(8):642-646.

(收稿日期:2017-07-20)

(本文编辑:刘爽)

儿童血友病性关节炎病的超声诊断

谭清体 杨胜 赖华 张庆 舒慧英 周敏 李晓静

Ultrasound detection of children hemophilic arthropathy

Tan Qingti, Yang Sheng, Lai Hua, Zhang Qing, Shu Huiying, Zhou Min, Li Xiaojing

Corresponding author: Yang Sheng, Hemophila Work Group, Chengdu Women and Children's Central Hospital, Chengdu 610031, China. Email: 498259092@qq.com

血友病A是一种X染色体异常所导致的隐性遗传性出血性疾病,以关节出血最具特征,反复的关节出血可导致血友病性关节炎病的发生,甚至终身残疾。孙淑娟等^[1]的调查显示,血友病性关节炎病在重型、中间型、轻型血友病患者中的发生率分别为77.8%、53.6%、20.0%,在≤9、10~19、20~29、30~39、40~49、≥50岁年龄段的发生率分别为37.5%、59.4%、78.3%、83.3%、76.9%、100%。国外数据显示,血友病性关节炎病在20~30岁重型血友病患者中的发生率为90%^[2],因此,早期诊断、早期开展血友病性关节炎病的防治刻不容缓。有学者推荐将超声检测作为监测、随访血友病性关节炎病

的常规检查方法^[3]。我们以25例血友病A患儿作为研究对象,探讨超声诊断在血友病性关节炎病中的应用。

病例与方法

1. 病例:25例在本中心登记注册的血友病A患儿纳入研究,均为男性,中位年龄为7.07(1.67~15.50)岁。按照文献^[4]分型:中间型18例(72%),重型7例(28%)。

2. 研究方法:X射线检查包括各关节的正、侧位,采用pettersson评分标准^[5]进行评分。超声检查包括二维灰阶超声和多普勒超声,根据Melchiorre等^[6]提出的超声评分标准进行评分。

3. 观察指标:X射线检查观察项目:骨质疏松、骺增大、软骨下表面不规则、关节间隙变窄、软骨下囊肿形成、关节边缘侵蚀、关节面不匀称、畸形;超声观察项目:关节积液或积血、纤维隔膜、滑膜厚度、滑膜增厚伴滑膜血管增生、含铁血黄素沉积、软骨改变、骨侵蚀、骨重建、骨赘形成;除此之外还包括疾病程度、年龄、年关节出血次数。

4. 统计学处理:应用SPSS 21.0软件进行数据分析,计量资料用中位数(范围)表示,组间采用Mann-Whitney *U* 进行比较;计数资料用例数(百分比)表示,组间比较采用卡方检验;采用Pearson相关系数进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.018

作者单位:610091 成都市妇女儿童中心医院血友病工作组

通信作者:杨胜,Email:498259092@qq.com