

# 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

马洁 傅玲玲 陈振萍 马静瑶 张蕊 苏雁 张莉 魏运法 吴润晖

**【摘要】目的** 探讨大剂量地塞米松(HDD)静脉滴注,对原发免疫性血小板减少症(ITP)患儿的疗效及安全性。**方法** 2013年9月至2014年9月38例一线治疗无效的ITP患儿接受HDD治疗。用药方案:地塞米松 $0.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$ (最大剂量 $40\text{ mg/d}$ ),冲击治疗每疗程间隔 $28\text{ d}$ ,共6个疗程。**结果** ①38例患儿中男26例,女12例,中位月龄为 $54(6\sim 151)$ 个月,中位病程为 $6(1\sim 72)$ 个月;新诊断ITP 9例,持续性ITP 13例,慢性ITP 16例;治疗前中位PLT为 $16.3(1.0\sim 30.0)\times 10^9/\text{L}$ 。②中位随访时间 $180(90\sim 554)\text{d}$ ,17例(44.7%)获得治疗反应[完全反应(CR)7例(18.4%),有效(R)10例(26.3%)],中位起效时间为 $80.5(23\sim 245)\text{d}$ ;17例获得CR/R患儿中3例失效复发,中位反应持续时间为 $63(37\sim 67)\text{d}$ ;21例(55.3%)无效(NR),但其中18例(85.7%)患儿出血症状好转。③用药过程中仅1例患儿出现轻度可逆性不良反应。④CR/R组患儿外周血 $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{Foxp3}^+$ T细胞比例高于NR组[ $(7.54\pm 1.50)\%$ 对 $(5.69\pm 1.95)\%$ , $P=0.049$ ]。单因素分析显示骨髓巨核细胞 $<300$ 个患儿HDD疗效较好( $P=0.049$ )。**结论** HDD冲击治疗是ITP患儿一种比较理想的二线治疗选择;骨髓巨核细胞计数 $<300$ 个、 $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{Foxp3}^+$ T细胞比例高的患儿可能更适用于该疗法。

**【关键词】** 血小板减少; 地塞米松; 儿童; 治疗结果

**基金项目:**国家自然科学基金(81200351);北京市自然科学基金(7122065);北京市科技计划课题“首都临床特色应用研究”专项(Z141107002514130);北京市医院管理局临床医学发展专项(ZY201404);北京市卫生系统高层次卫生技术人才(2013-3-027)

**Clinical study of pulsed high-dose dexamethasone treatment in 38 children with primary immune thrombocytopenic purpura** Ma Jie, Fu Lingling, Chen Zhenping, Ma Jingyao, Zhang Rui, Su Yan, Zhang Li, Wei Yunyun, Wu Runhui. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Wu Runhui, Email: runhuiwu@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of pulsed high-dose dexamethasone (HDD) treatment in children with primary immune thrombocytopenic purpura (ITP). **Method** ITP children who failed to first-line therapy from September 2013 to September 2014 were given pulsed HDD treatment, dexamethasone was administered at a dosage of  $0.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  (maximum  $40\text{ mg/d}$ ) for 4 consecutive days. The cycle was repeated every 28 days for 6 months. **Results** ①A total of 38 cases were enrolled, 26 boys and 12 girls, median age was  $54(6\sim 151)$  months, median duration of disease was  $6(1\sim 72)$  months, 9 cases was newly diagnosed ITP, 13 cases with persistent ITP, 16 cases with chronic ITP. Median platelet count before treatment was  $16.3(1.0\sim 30.0)\times 10^9/\text{L}$ . ②A median follow-up time was 180 (90–554) days. Treatment response was obtained in 17 cases (44.7%), including 7 cases (18.4%) with complete response (CR), 10 cases (26.3%) response (R); the median time to response was  $80.5(23\sim 245)$  days. Of 17 CR/R cases, 3 turned to no response, with a median duration of response  $63(37\sim 67)$  days. Of 38 cases, 21 (55.3%) was no response, but the bleeding symptoms in 85.7% of this group improved. ③ Only 1 patient had mild reversible side effects during treatment. ④ The percentage of  $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{Foxp3}^+$ T cells is higher in effective group than that in ineffective group [ $(7.54\pm 1.50)\%$  vs  $(5.69\pm 1.95)\%$ ,  $P=0.049$ ]. Univariate analyses suggested that the efficacy of HDD treatment in children with megakaryocyte count  $<300/\text{slide}$  is better than that  $>300/\text{slide}$  ( $P=0.049$ ). **Conclusion** Pulsed HDD

treatment is a comparatively safe and effective choice for children with ITP who failed to first-line therapy. Children with less than 300 megakaryocytes or higher CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells may be more suitable for the therapy.

**【Key words】** Thrombocytopenia; Dexamethasone; Child; Treatment outcome

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81200351); Beijing Natural Science Foundation (7122065); Beijing Municipal Science and Technology Project, "The Capital characteristic Clinical Application Research" (Z141107002514130); Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical medicine Development of special funding support (ZY201404); Beijing Medical Field Outstanding Program (2013-3-027)

原发免疫性血小板减少症(ITP)是一种儿童常见的、免疫介导的获得性出血性疾病,年发病率为(1~6.4)/10万<sup>[1]</sup>。80%的ITP患儿表现为急性病程且预后良好,20%的患儿病程迁延、进展为慢性ITP而需要二线治疗<sup>[2]</sup>。国际ITP工作组(IWG)建议有出血的患儿需接受积极治疗<sup>[3]</sup>。儿童ITP的二线治疗选择相对有限,2011年美国血液学会(ASH)推荐利妥昔单抗和大剂量地塞米松(HDD)作为儿童ITP二线治疗选择<sup>[4]</sup>。HDD冲击治疗可避免长期应用糖皮质激素而引发的不良反应,与泼尼松治疗相比起效更快、反应率更高<sup>[5]</sup>,现已被美国FDA推荐为成人ITP的一线治疗<sup>[4]</sup>。同时相关报道显示HDD作为成人二线治疗效果也是肯定的<sup>[6]</sup>。HDD二线治疗儿童ITP的报道较少且年代较早。我们应用HDD冲击治疗作为38例ITP患儿的二线治疗方案,现分析其疗效及安全性。

### 病例与方法

1. 病例:回顾性收集2013年9月至2014年9月期间接受HDD冲击治疗的一线治疗无效ITP患儿的临床资料(性别、年龄、病程、治疗前出血情况、血小板计数、骨髓巨核细胞计数及既往治疗情况)。纳入标准:①诊断符合文献<sup>[3]</sup>标准;②年龄≤14岁;③一线治疗[泼尼松1.5~2.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>和(或)静脉丙种球蛋白(IVIg)400 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×3~5 d]效果不佳;④治疗结束后随访时间≥3个月;⑤患儿家长签署知情同意书。

2. 治疗方案:HDD治疗方案参照文献<sup>[7-8]</sup>:地塞米松0.6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(最大剂量40 mg/d)×4 d,静脉滴注,每疗程间隔28 d,共6个疗程。若治疗无效,则选用利妥昔单抗、血小板生成素(TPO)、环孢素A等其他二线治疗。

3. 疗效评价:疗效评定参照文献<sup>[9]</sup>:①完全反应(CR):治疗后PLT≥100×10<sup>9</sup>/L且没有出血;②有效(R):治疗后PLT(30~100)×10<sup>9</sup>/L并且至少比基线PLT数增加2倍且没有出血;③无效(NR):治疗

后PLT<30×10<sup>9</sup>/L或PLT增加不到基线值的2倍或存在出血。糖皮质激素或其他药物依赖亦视为NR。疗效判定时至少检测2次血小板计数(间隔7 d以上)。起效时间:治疗开始至获得CR/R的时间。反应持续时间:达到CR/R至失效复发的时间。

4. 流式细胞术检测外周血免疫指标:治疗前31例患儿行基线外周血B淋巴细胞检测,18例行T细胞亚群分析,28例行血小板相关抗体检测(PtIgG、PtIgM、PtIgA)。

5. 随访及观察指标:以电话及门诊方式进行随访,记录患儿的出血情况、HDD相关不良反应、伴随治疗情况、血小板计数变化情况。随访截至2015年5月1日。所有患儿的中位随访时间为180(90~554)d,无失访病例。

6. 统计学处理:应用SPSS19.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示,不符合则用中位数表示。计数资料采用卡方分析,计量资料应用独立样本 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般资料:研究纳入38例患儿,男26例,女12例,中位月龄为54.0(5.6~150.6)个月,其中<3岁7例、3~6岁16例,>6~12岁13例,>12~14岁2例。治疗前中位病程6(1~72)个月。新诊断ITP 9例,持续性ITP 13例,慢性ITP 16例。治疗前出血情况:皮肤瘀点、瘀斑33例,鼻出血7例,口腔黏膜血疱2例,泌尿系、消化道出血各1例;WHO出血分级<sup>[10]</sup>:1、2、3级出血分别为12、17、9例。治疗前中位PLT为16.5(1~30)×10<sup>9</sup>/L;骨髓巨核细胞计数<300、≥300个各19例。33例行自身抗体检测:3例抗核抗体(ANA)阳性(滴度均为1:20~1:40),抗双链DNA(ds-DNA)及可溶性抗原(ENA)抗体检测均阴性。既往治疗:除泼尼松和IVIg外,12例接受TPO治疗,2例接受环孢素A治疗,1例接受利妥昔单抗治疗,1例接受长春新碱治疗。

2. 疗效:全部38例患者均完成6个疗程HDD治疗。17例(44.7%)获得治疗反应[CR 7例(18.4%), R 10例(26.3%)],中位起效时间为80.5(23~245)d;至随访截止,14例(36.8%)维持CR/R,3例失效复发,失效患儿中位反应持续时间为63(37~67)d。21例(55.3%)患儿疗效评估为NR,但其中18例(85.7%)出血情况好转:4例(19.0%)出血评级从3级降至1级,6例(28.6%)从2级降至0级,8例(38.1%)从1级降至0级。

3. 不良反应:所有患儿中仅1例治疗过程中出现头痛、恶心、乏力伴轻度烦躁,停药后症状消失。

4. 疗效影响因素分析:单因素分析结果显示,性别、年龄(<3岁/>3~6岁/>6~12岁/>12~14岁)、疾病分期、基线血小板计数( $\leq 20 \times 10^9/L$ / $> 20 \times 10^9/L$ )对治疗反应率无影响( $P>0.05$ ),而骨髓巨核细胞计数<300个的患儿可获得较好的治疗反应( $P=0.049$ )。详见表1。

5. 不同疗效组基线免疫学指标检测结果:31例患儿(CR/R组16例,NR组15例)行B淋巴细胞检测;18例患儿行T细胞亚群检测(CR/R组7例,NR组11例);28例患儿行血小板相关抗体检测(CR/R组13例,NR组15例)。CR/R组患儿CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>T细胞比例高于无效组( $P=0.049$ )。血小板相关抗体、B淋巴细胞比例、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞及CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞比例在两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表2。

### 讨 论

儿童ITP的现有二线治疗包括利妥昔单抗、重组TPO及其受体激动剂等<sup>[11-12]</sup>。2011年ASH指南建议将HDD作为儿童ITP切脾前和激素治疗无效患儿的一种治疗选择<sup>[4]</sup>,但是已发表的相关文章年代较早,病例数较少(均未超过25例),且应用方案不一,部分研究还发现儿童应用HDD存在较多的不良反应及疗效不高的问题<sup>[13-16]</sup>。

表1 大剂量地塞米松治疗原发免疫性血小板减少症(ITP)患儿疗效影响因素分析[例(%)]

因素	例数	CR/R组 (17例) <sup>a</sup>	NR组 (21例)	$\chi^2$ 值	P值
性别					
男	26	11(42.3)	15(57.7)	1.970	0.658
女	12	6(50.0)	6(50.0)		
年龄					
<3岁	7	3(42.9)	4(57.1)	0.420	0.936
3~6岁	16	8(50.0)	8(50.0)		
>6~12岁	13	5(38.5)	8(61.5)		
>12~14岁	2	1(50.0)	1(50.0)		
疾病分期				1.547	0.461
新诊断ITP	9	3(33.3)	6(66.7)		
持续性ITP	13	5(38.5)	8(61.5)		
慢性ITP	16	9(56.3)	7(43.8)		
骨髓巨核细胞计数				3.830	0.049
<300个	19	12(63.2)	7(36.8)		
$\geq 300$ 个	19	5(26.3)	14(73.6)		
基线PLT				0.037	0.847
$\leq 20 \times 10^9/L$	23	10(43.5)	13(56.5)		
$> 20 \times 10^9/L$	15	7(46.7)	8(53.3)		

注:CR:完全反应;R:有效;NR:无效

早在1997年,Borgna-Pignatt等<sup>[15]</sup>应用HDD治疗17例慢性ITP患儿(地塞米松 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 分2次口服,连用4d,每疗程间隔28d,共6个疗程);治疗结束后1、12个月的反应率分别为35%、29%;在该研究中有1例青春期男孩因出现多毛、痤疮、体重增加而终止治疗;该研究还发现治疗前病程短者疗效较好。同年Kühne等<sup>[14]</sup>应用HDD治疗11例慢性ITP患儿,36.4%的患儿治疗反应维持 $\geq 6$ 个月,但出现较多的不良反应(头痛、咽痛等),3例患儿因不良反应没有完成第6个疗程。本组患儿HDD的治疗反应率高于上述研究,其中36.8%(14/38)的患儿在中位随访期180(90~554)d内维持CR/R,21例NR患儿中18例(85.7%)出血情况好转、出血评级降低。既往研究也发现HDD可作为慢性ITP患儿其他治疗无效时的急救措施之一<sup>[17]</sup>。本研究中仅1例

表2 大剂量地塞米松冲击治疗有效与无效ITP患儿治疗前外周血免疫学指标比较(%、 $\bar{x} \pm s$ )

组别	B淋巴细胞比例 <sup>a</sup>	T细胞亚群 <sup>b</sup>			血小板相关抗体 <sup>c</sup>		
		CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup>	PtIgG	PtIgM	PtIgA
CR/R组	18.31 $\pm$ 9.42	48.93 $\pm$ 10.91	40.73 $\pm$ 11.47	7.54 $\pm$ 1.50	15.82 $\pm$ 17.37	13.14 $\pm$ 9.09	3.60 $\pm$ 3.320
NR组	18.44 $\pm$ 8.53	38.99 $\pm$ 5.76	49.53 $\pm$ 6.44	5.69 $\pm$ 1.95	14.39 $\pm$ 22.95	18.29 $\pm$ 19.00	7.41 $\pm$ 21.37
t值	0.040	-2.221	1.854	-2.132	-0.183	0.892	0.635
P值	0.968	0.056	0.099	0.049	0.856	0.381	0.531

注:ITP:原发免疫性血小板减少症;CR:完全反应;R:有效;NR:无效。a:31例患儿行B淋巴细胞检测(CR/R组16例,NR组15例);b:18例患儿行T细胞亚群检测(有效组7例,无效组11例);c:28例患儿行血小板相关抗体检测(治疗有效组13例,无效组15例)



患儿在治疗期间出现轻微不良反应,不良反应发生率低于文献[14-15]的结果。

HDD 冲击疗法避免了长期持续应用糖皮质激素导致的库欣面容、体重增加、结石、骨质疏松、反复感染等不良反应,还可减轻儿童由于肥胖引发的心理障碍,但应注意眼压升高、胃溃疡等急性不良反应。Hedlund-Treutiger 等<sup>[18]</sup>发现不良反应大多出现在第 1 个疗程,因此首次用药时应密切监测病情变化。

本研究中骨髓巨核细胞<300 个患儿的治疗反应率更高。既往研究发现,ITP 患者 HDD 治疗后调节性 T 细胞水平上升<sup>[19-21]</sup>,但具体原因尚不明确。本研究中治疗前外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T 细胞水平高的患儿对 HDD 疗效反应较佳,其原因可能为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T 细胞水平越高,对异常免疫的抑制作用越强,应用 HDD 干预后患儿机体免疫耐受越容易纠正。

本研究结果表明,HDD 冲击治疗对于一线治疗失败的 ITP 患儿的治疗反应率达 44.7% (17/38),且用药过程简便、耐受性好、费用低廉,是儿童 ITP 比较理想的二线治疗选择。本研究结论尚需大样本、多中心、前瞻性研究加以验证。

#### 参考文献

- [1] Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports[J]. *Am J Hematol*, 2010, 85 (3):174-180. doi: 10.1002/ajh.21616.
- [2] Evim MS, Baytan B, Güneş AM. Childhood immune thrombocytopenia: long-term follow-up data evaluated by the criteria of the international working group on immune thrombocytopenic purpura [J]. *Turk J Haematol*, 2014, 31(1):32-39. doi: 10.4274/Tjh.2012.0049.
- [3] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. *Blood*, 2009, 113 (11):2386-2393. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
- [4] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2011, 117 (16):4190-4207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.
- [5] 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. doi: 10.1182/blood-2015-07-659656.
- [6] Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330 (22):1560-1564. doi: 10.1056/NEJM199406023302203.
- [7] 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. doi: 10.1182/blood-2005-12-015222.

- [8] Generali JA, Cada DJ. Dexamethasone: idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adolescents [J]. *Hosp Pharm*, 2013, 48(2):108-110. doi: 10.1310/hpj4802-108.test.
- [9] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 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):3825-3834. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.05.013.
- [10] Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group [J]. *Blood*, 2013, 121 (14):2596-2606. doi: 10.1182/blood-2012-07-442392.
- [11] Journeycake JM. Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, 2012: 444-449. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.444.
- [12] Garzon AM, Mitchell WB. Use of thrombopoietin receptor agonists in childhood immune thrombocytopenia [J]. *Front Pediatr*, 2015, 3:70. doi: 10.3389/fped.2015.00070.
- [13] Chen JS, Wu JM, Chen YJ, et al. Pulsed high-dose dexamethasone therapy in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1997, 19(6):526-529.
- [14] Kühne T, Freedman J, Semple JW, et al. Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. *J Pediatr*, 1997, 130(1):17-24. doi: 10.1016/S0022-3476(97)70305-6.
- [15] Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, Nobili B, et al. A trial of high-dose dexamethasone therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood[J]. *J Pediatr*, 1997, 130(1):13-16. doi: 10.1016/S0022-3476(97)70304-4.
- [16] Wali YA, Al Lamki Z, Shah W, et al. Pulsed high-dose dexamethasone therapy in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2002, 19 (5):329-335.
- [17] O'Brien SH, Ritchey AK, Smith KJ. A cost-utility analysis of treatment for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48 (2):173-180. doi: 10.1002/pbc.20830.
- [18] Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. 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.
- [19] Zhan Y, Zou S, Hua F, et al. High-dose dexamethasone modulates serum cytokine profile in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Immunol Lett*, 2014, 160(1):33-38. doi: 10.1016/j.imlet.2014.03.002.
- [20] 张茜,白海,王美亮,等. IL-21 在 ITP 中的表达及大剂量地塞米松对其调控的研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(2): 465-470. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.02.033.
- [21] 王春燕,朱效娟,侯明,等. 大剂量地塞米松对特发性血小板减少性紫癜患者 B 细胞活化因子及调节性 T 细胞的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31 (3): 164-167. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.03.007.

(收稿日期:2016-01-07)

(本文编辑:徐茂强)