

重组人血小板生成素治疗 41 例儿童 原发免疫性血小板减少症的疗效及安全性

黄月婷 刘晓帆 薛峰 陈云飞 刘葳 付荣凤 张磊 杨仁池

【摘要】 目的 观察重组人血小板生成素(rhTPO)治疗儿童原发免疫性血小板减少症(ITP)的疗效及安全性。方法 回顾性分析 2006 年 12 月至 2014 年 9 月接受 rhTPO 治疗(rhTPO 组)的 41 例儿童 ITP 患者临床资料,与同期接受长春地辛联合静脉丙种球蛋白治疗(对照组)的 26 例 ITP 患儿进行对比观察。结果 全部 67 例 ITP 患儿中男 31 例、女 36 例,中位年龄 10.0(1.6~17.0)岁;新诊断 ITP 19 例,持续性 ITP 18 例,慢性 ITP 30 例;重症 ITP($PLT < 10 \times 10^9/L$)43 例。rhTPO 组与对照组总有效率差异无统计学意义[68.29%(28/41)对 65.38%(17/26), $P=0.806$]。rhTPO 组与对照组新诊断 ITP、持续性及慢性 ITP 患儿总有效率差异均无统计学意义(P 值分别为 0.320 和 0.763)。rhTPO 组与对照组重症 ITP 患儿总有效率差异无统计学意义[56.67%(17/30)对 61.54%(8/13), $P=0.766$]。rhTPO 组与对照组治疗后 PLT 峰值、 $PLT > 30 \times 10^9/L$ 时间、 $PLT > 50 \times 10^9/L$ 时间差异均无统计学意义[52(7~608) $\times 10^9/L$ 对 40(3~152) $\times 10^9/L$, $P=0.05$; 7(3~13)d 对 4(2~24)d, $P=0.202$; 7.5(4~15)d 对 5.5(4~23)d, $P=0.557$]。rhTPO 组治疗后 PLT 升高值于对照组[43(3~605) $\times 10^9/L$ 对 32(-14~149) $\times 10^9/L$, $P=0.042$]。两组患儿均无明显不良反应发生。结论 rhTPO 单药治疗儿童 ITP 的疗效与长春地辛联合静脉丙种球蛋白相当,安全性较好。

【关键词】 血小板生成素; 儿童; 血小板减少; 治疗结果; 药物毒性

Efficacy and safety of rhTPO in the treatment of pediatric primary immune thrombocytopenia

Huang Yueting, Liu Xiaofan, Xue Feng, Chen Yunfen, Liu Wei, Fu Rongfeng, Zhang Lei, Yang Renchi. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Yang Renchi, Email: rcyang65@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in treatment of pediatric primary immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** The clinical characteristics of 41 pediatric ITP patients who received rhTPO therapy from December 2006 to September 2014 were retrospectively analyzed (as rhTPO group). During the same time another 26 pediatric ITP patients who received vindesine combined with human immunoglobulin therapy were selected as control group. The treatment outcomes were evaluated. **Results** A total of 67 cases of pediatric ITP, 31 males and 36 females with a median age 10.0(1.6~17.0) years were enrolled, including 19 cases of newly diagnosed ITP, 18 cases of persistent ITP and 30 cases of chronic ITP. Of them, 43 cases of whom were severe ITP ($PLT < 10 \times 10^9/L$). The total response rate had no statistically significant difference between the rhTPO group and the control group (68.29% vs 65.38%, $P=0.806$), neither in newly ITP, persistent and chronic ITP ($P=0.320$, $P=0.763$). In severe ITP patients, 17 of 30 cases (56.67%) achieved response with rhTPO therapy, while the control group was 61.54%(8/13) ($P=0.766$). The median maximum peak of platelet counts and the time of the platelet counts $> 30 \times 10^9/L$ and $> 50 \times 10^9/L$ had no statistically significant differences in rhTPO group compared with the control group [52(7~608) $\times 10^9/L$ vs 40(3~152) $\times 10^9/L$, $P=0.05$; 7(3~13) d vs 4(2~24)d, $P=0.202$; 7.5(4~15) d vs 5.5(4~23) d, $P=0.557$]. The mean platelet counts were 43(3~605) $\times 10^9/L$ in the rhTPO group, which were higher than the control group [32(-14~149) $\times 10^9/L$, $P=0.042$]. No severe adverse effects were observed in both groups. **Conclusions** For pediatric ITP, rhTPO has a similar outcomes with vindesine combined with human immunoglobulin, and it is an effective

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.06.014

基金项目:国家自然科学基金(81270581,81470286);天津市应用基础及前沿技术计划研究重点项目(14JCZDJC35100)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院血栓止血诊疗中心

通信作者:杨仁池,Email:rcyang65@163.com

and safe treatment option.

【Key words】 Thrombopoietin; Child; Thrombocytopenia; Treatment outcome; Drug toxicity

原发免疫性血小板减少症(ITP)是一种自身免疫性疾病,约占出血性疾病总数的1/3,以往认为主要由抗体介导血小板破坏增多所致血小板减少,近年研究发现多数ITP患者还存在血小板无效生成^[1-2]。内源性血小板生成素(TPO)水平相对不足可能是ITP患者血小板生成障碍的原因之一^[3-4]。中华医学会血液学分会及儿科分会均推荐重组人血小板生成素(rhTPO)作为ITP的二线治疗选择^[5-6]。国内多中心临床试验结果证实rhTPO对于成人ITP有效且安全性好^[7]。为评估重组人血小板生成素(rhTPO)治疗儿童ITP的疗效及安全性,我们回顾性分析接受rhTPO治疗的41例儿童ITP患者临床资料,并与同期接受长春地辛联合静脉丙种球蛋白(IVIG)治疗的26例患儿进行比较,报告如下。

病例和方法

1. 病例:2006年12月至2014年9月在我院住院治疗的67例ITP患儿纳入研究。男31例,女36例,中位年龄10.0(1.6~17.0)岁;疾病分期:新诊断ITP 19例,持续性ITP 18例,慢性ITP 30例,其中重症ITP(PLT<10×10⁹/L)43例。所有67例患儿均符合文献^[8]诊断标准。入选患者均为常规一线治疗复发或无效。患儿父母或监护人均知情同意。

2. 治疗方案及分组:①rhTPO组:41例(男21例、女20例),中位年龄10.0(1.7~17.0)岁,治疗前中位PLT为7(1~36)×10⁹/L。治疗方案:rhTPO(沈阳三生制药股份有限公司产品)300 U/kg每日1次皮下注射(最大剂量15 000 U/d),疗程14 d或PLT>100×10⁹/L停用。②对照组:26例(男11例、女15例),中位年龄9.0(1.6~17.0)岁,治疗前中位PLT为9(1~32)×10⁹/L。治疗方案:长春地辛0.5~3.0 mg每周1次静脉滴注,连用2~4次;IVIG 0.2~0.4 g/kg每周1次,连用2~4次。

3. 观察指标:每日观察患者生命体征,每周至少检测血常规2次,同时观察患儿出血情况、不良事件发生情况,监测肝肾功能。两组患儿均于停药后继续观察7 d。

4. 疗效判定:参照文献^[6, 8]评估疗效:①完全反应:治疗后PLT≥100×10⁹/L且没有出血表现;②有效:治疗后PLT≥30×10⁹/L并且至少比基础血小板计数增加2倍,且没有出血;③无效:治疗后PLT<

30×10⁹/L或者血小板计数增加不到基础值的2倍或者有出血表现。总有效率定义为完全反应率与有效率之和。

5. 统计学处理:采用SPSS18.0软件进行数据分析,计量资料用中位数表示,比较采用非参数检验或*t*检验;计数资料用百分率(%)表示,采用卡方检验进行比较。*P*<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:rhTPO组与对照组患者的性别、年龄、疾病分期、治疗前血小板计数比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表1)。

表1 rhTPO组和对照组ITP患儿临床特征比较

组别	rhTPO组(41例)	对照组(26例)	<i>P</i> 值
性别[例(男/女)]	21/20	11/15	0.477
中位年龄(岁)	10.0(1.7~17.0)	9.0(1.6~17.0)	0.657
治疗前中位PLT(×10 ⁹ /L)	7(1~36)	9(1~32)	0.253
治疗前PLT分组[例(%)]			0.054
<10×10 ⁹ /L	30(73.17)	13(50.00)	
≥10×10 ⁹ /L	11(26.83)	13(50.00)	
疾病分期[例(%)]			0.580
新诊断ITP	13(31.71)	6(23.08)	
持续性ITP	11(26.83)	7(26.92)	
慢性ITP	17(41.46)	13(50.00)	

注:rhTPO:重组人血小板生成素;ITP:原发免疫性血小板减少症

2. 总体疗效:rhTPO组41例患儿疗效评估为完全反应、有效、无效例数分别为10例(24.39%)、18例(43.90%)、13例(31.71%),总有效率为68.29%(28/41);对照组26例患儿疗效评估为完全反应、有效、无效例数分别为2例(7.69%)、15例(57.69%)、9例(34.62%),总有效率为65.38%(17/26)。两组患儿总有效率差异无统计学意义(*P*=0.806)。

3. 不同分期ITP患儿疗效比较:两组新诊断ITP、持续性及慢性ITP患儿总有效率比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表2)。rhTPO组重症ITP患儿30例,完全反应、有效、无效分别为8例(26.67%)、9例(30.00%)、13例(43.33%),总有效率为56.67%(17/30);对照组重症ITP患儿13例,完全反应、有效、无效分别为1例(7.69%)、7例

(53.85%)、5例(38.46%)，总有效率为61.54%(8/13)。两组重症ITP患儿的总有效率比较，差异无统计学意义($\chi^2=0.088, P=0.766$)。

4. 治疗后血小板变化规律：两组ITP患儿治疗后PLT峰值、PLT $>30 \times 10^9/L$ 时间、PLT $>50 \times 10^9/L$ 时间比较，差异均无统计学意义($P \geq 0.05$) (表3)。rhTPO组血小板计数升高值高于对照组($P=0.042$) (表3)。停药后第7天，rhTPO组、对照组分别有30例(73.33%)、18例(72.22%)患儿PLT降至 $20 \times 10^9/L$ 以下，差异无统计学意义($P=0.727$)。

5. 不良反应：治疗期间两组ITP患儿白细胞计数、血红蛋白水平、肝肾功能均未观察到明显变化。rhTPO组患儿未出现发热、皮疹、下肢痛、高血压、过敏样反应、乏力、腹泻等不良事件。对照组治疗期间未出现肢端麻木、脱发、发热、过敏等不良事件。

讨 论

儿童ITP的年发病率为(1~6.4)/10万，约80%的ITP患儿于发病后1~2年内病情完全缓解，约20%的患儿反复发作并转变为慢性ITP^[9-11]。目前，儿童ITP的一线治疗首选糖皮质激素、IVIG。一线治疗无效患者可选择利妥昔单抗、TPO、TPO受体激动剂、脾切除和免疫抑制剂等二线治疗方法^[6]。

TPO是高特异性的血小板刺激因子，是巨核细胞生长的内源性生长因子，其特异性受体c-MPL仅

在巨核细胞和红系前体细胞上表达^[12-13]，与受体结合后激活JAK和STAT，刺激巨核细胞增殖、分化成熟，促进血小板生成，增加血小板数量。ITP患者内源性TPO水平相对不足，可能是血小板生成障碍的原因之一^[3-4]。近年发现，多数慢性难治性ITP患者存在巨核细胞增多伴成熟障碍^[13]。rhTPO是由中国仓鼠卵巢细胞表达、提纯制成，具有与内源性TPO相似的升高血小板作用^[14]。国内多中心临床试验研究表明，rhTPO可一过性地提高成人慢性难治性ITP患者的血小板水平、安全性好，且不会引起rhTPO抗体产生^[7]。

研究发现，巨核细胞形成到成熟血小板释放需要5~8 d，IVIG起效时间为1~3 d，长春碱类起效时间7~14 d^[7]。作为一线用药，IVIG治疗儿童ITP的有效率 $>80%$ ^[15]。以往多中心临床研究结果显示，rhTPO治疗成人慢性难治性ITP患者的总有效率为85%^[3]和67.56%^[16]。故我们选择长春地辛联合IVIG方案作为对照组，与rhTPO单药治疗方案进行对比观察。结果显示，rhTPO组与对照组的总有效率、治疗后PLT峰值水平、PLT $>30 \times 10^9/L$ 时间、PLT $>50 \times 10^9/L$ 时间及不同分期患儿疗效比较，差异均无统计学意义($P \geq 0.05$)，但rhTPO组治疗后PLT升高值高于对照组($P=0.042$)，表明rhTPO单药治疗儿童ITP的疗效与长春地辛联合IVIG方案相当。

ITP是良性疾病，治疗方案的选择应遵循有效率高、安全性好的原则。IVIG治疗有效率高，但有

表2 rhTPO组和对照组不同分期ITP患儿疗效比较[例(%)]

组别	例数	新诊断ITP			持续性及慢性ITP		
		完全反应	有效	无效	完全反应	有效	无效
rhTPO组	41	4(9.76)	6(14.63)	3(7.31)	6(14.63)	12(29.27)	10(24.39)
对照组	26	0(0)	3(11.54)	3(11.54)	2(7.69)	12(46.15)	6(23.08)
χ^2 值			1.377			0.171	
P值			0.320			0.763	

注：rhTPO：重组人血小板生成素；ITP：原发免疫性血小板减少症

表3 rhTPO组和对照组ITP患儿治疗后PLT变化[M(范围)]

组别	例数	治疗前PLT ($\times 10^9/L$)	治疗后PLT峰值 ($\times 10^9/L$)	PLT升高值 ($\times 10^9/L$)	PLT $>30 \times 10^9/L$ 时间 (d)	PLT $>50 \times 10^9/L$ 时间 (d)
rhTPO组	41	7(1~36)	52(7~608)	43(3~605)	7(3~13)	7.5(4~15)
对照组	26	9(1~32)	40(3~152)	32(-14~149)	4(2~24)	5.5(4~23)
t值		-1.155	2.008	2.090	1.295	-0.607
P值		0.253	0.050	0.042	0.202	0.557

注：rhTPO：重组人血小板生成素；ITP：原发免疫性血小板减少症

血制品输注相关风险、大量输注可导致球蛋白血症、疗效维持时间短等缺点且费用昂贵。长春碱类存在细胞毒性药物相关不良反应。本研究结果表明rhTPO单药治疗儿童ITP起效时间短、安全性好,且对于不同分期ITP患儿均有较好的疗效,但停用后疗效不能长期维持。rhTPO可否长期维持应用、长期治疗的疗效及安全性需进一步研究。

参考文献

- [1] Zhou B, Zhao H, Yang RC, et al. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP [J]. Crit Rev Oncol/Hematol, 2005, 54(2):107-116.
- [2] Zhou Z, Yang R. Rituximab treatment for chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 65(1):21-31.
- [3] Wang T, Wang Z, Yang R. Thrombopoietic growth factors in the treatment of immune thrombocytopenic purpura [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 77(3):172-183.
- [4] 廖小梅,王迎,邓承祺,等.血小板生成素与慢性特发性血小板减少性紫癜的相关研究[J].中华血液学杂志,2001,22(9):473-475.
- [5] 中华医学会血液分会血栓与止血组.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012年版)[J].中华血液学杂志,2012,33(11):975-977.
- [6] 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):382-384.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] D'Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP in children: pathophysiology and current treatment approaches [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2013, 35(1):1-13.
- [11] Zhao H, Li H, Zhang L, et al. Retrospective analysis of 472 Chinese children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center experience [J]. Haematologica, 2005, 90(6):860-861.
- [12] Wendling F, Maraskovsky E, Debili N, et al. cMpl ligand is a humoral regulator of megakaryocytopoiesis [J]. Nature, 1994, 369(6481):571-574.
- [13] Sabath DF, Kaushansky K, Broudy VC. Deletion of the extracellular membrane-distal cytokine receptor homology module of Mpl results in constitutive cell growth and loss of thrombopoietin binding [J]. Blood, 1999, 94(1):365-367.
- [14] 刘一,吕欣,董振香,等.重组人血小板生成素的药理作用和临床评价[J].中国新药杂志,2008,17(3):254-258.
- [15] Parodi E, Giordano P, Rivetti E, et al. Efficacy of combined intravenous immunoglobulins and steroids in children with primary immune thrombocytopenia and persistent bleeding symptoms [J]. Blood Transfus, 2014, 12(3):340-345.
- [16] 赵永强,王庆余,翟明,等.重组人血小板生成素治疗慢性难治性特发性血小板减少性紫癜的多中心临床试验[J].中华内科杂志,2004,43(8):608-610.

(收稿日期:2014-11-27)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、病名、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部