

# 大剂量地塞米松联合重组人血小板生成素 治疗48例成人初治重症原发性 血小板减少症的有效性及安全性

李燕 黄琴 王超 木合塔拜尔 安利 王晓敏

**【摘要】** 目的 评价大剂量地塞米松联合重组人血小板生成素(rhTPO)治疗成人初治重症原发性免疫性血小板减少症(ITP)的有效性及安全性。方法 48例初治重症ITP患者,男26例,女22例,中位年龄45(20~69)岁,随机分为观察组(23例)和对照组(25例),分别给予大剂量地塞米松(40 mg/d×4 d)联合rhTPO(15 000 U/d×14 d)方案及大剂量地塞米松单药治疗。比较两组患者治疗后血小板计数、血小板增幅以及总有效率,观察药物的不良反应。结果 治疗第3、7、14、30天,观察组血小板计数及增幅均高于对照组( $P<0.05$ )。治疗第3、7天,两组总有效率差异无统计学意义(34.8%对36.0%, $\chi^2=0.008$ , $P=0.930$ ;56.5%对48.0%, $\chi^2=0.349$ , $P=0.555$ );治疗第14、30天,观察组总有效率均高于对照组(91.3%对68.0%, $\chi^2=3.945$ , $P=0.047$ ;82.6%对52.0%, $\chi^2=5.050$ , $P=0.025$ )。观察组出现肌肉酸痛不适1例,停药后自行好转。结论 与大剂量地塞米松单药比较,大剂量地塞米松联合rhTPO治疗成人初治重症ITP起效快速、血小板计数增幅较大、疗效持久,具有良好的安全性。

**【关键词】** 血小板减少; 地塞米松; 血小板生成素; 治疗结果; 药物毒性

**Efficacy and safety of high-dose dexamethasone combined with rhTPO for newly diagnosed adults with severe immune thrombocytopenia** Li Yan, Huang Qin, Wang Chao, Muhebaier, An Li, Wang Xiaomin. Department of Hematology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001, China

Corresponding author: Wang Xiaomin, Email: wangxiaoming@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of high dose dexamethasone combined with recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in adults with severe newly diagnosed immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** Forty-eight adult patients with severe ITP were randomized into two groups, experimental group and control group. The patients in experimental group were given high-dose dexamethasone combined with rhTPO treatment, the patients in control group were given single high-dose dexamethasone treatment. Platelet count, platelet increase, as well as the overall response rate were strictly observed in the process. At the same time, the patient's drug tolerance and any adverse drug reactions were observed. **Results** The platelet counts and platelet increase of the patients in experimental group were significantly higher than that in control group ( $P<0.05$ ) at day 3, 7, 14, 30. There was no significant difference in overall response rates between the two groups (34.8% vs 36.0%, 56.5% vs 48.0%,  $P>0.05$ ) at day 3, 7. The overall response rates of experimental group at day 14, 30 were significantly higher than that of control group (91.3% vs 68.0%, 82.6% vs 52.0%,  $P<0.05$ ). The muscle aches occurred in one patient in experimental group which was self-recovery without special treatment. **Conclusion** rhTPO combined with high-dose dexamethasone could rapidly increase the platelet count, reduce the risk of bleeding, and prolong the effect with a low incidence of tolerable adverse events compared to single high-dose dexamethasone. rhTPO combined with high-dose dexamethasone could be a new therapeutic choice for severe primary ITP.

**【Key words】** Thrombocytopenia; Dexamethasone; Thrombopoietin; Treatment outcome; Drug toxicity

原发免疫性血小板减少症(ITP)是一种获得性的自身免疫性出血性疾病,在所有出血性疾病中约占1/3,成年人的发病率为5~10/10万。泼尼松作为治疗ITP的首选药物,有效率约70%。近年来大剂量地塞米松(40 mg/d)被证实对ITP有较好的疗效<sup>[1-3]</sup>,成为国内外治疗ITP的一线推荐方案。重组人血小板生成素(rhTPO)与内源性的TPO具有相似的升高血小板数量的作用<sup>[4]</sup>。为了评价大剂量地塞米松联合rhTPO方案的疗效及安全性,我们对48例初治重症ITP患者进行随机分组,分别给予大剂量地塞米松联合rhTPO及同等剂量的地塞米松单药治疗,比较两种治疗方案的临床疗效以及安全性。

### 病例与方法

1. 病例:2013年1月到2015年6月期间我院收治的初治重症ITP患者48例,男26例,女22例,中位年龄45(20~69)岁。所有患者均符合文献<sup>[5]</sup>诊断标准。排除标准:①妊娠或哺乳期女性患者;②有血栓病史者;③合并严重心、肺、肝、肾功能不全者;④合并严重或难以控制的感染者;⑤有精神病史者;⑥有糖皮质激素和rhTPO应用禁忌证者;⑦研究者判定的不宜参加本试验的情况。参照Khellaf出血评分系统<sup>[6]</sup>进行出血评分。所有患者均知情同意。本研究获得医院医学伦理委员会核准。

2. 分组及治疗:采用简单随机分组。①观察组:23例(男12例,女11例)。地塞米松与rhTPO同日开始给药,地塞米松40 mg/d×4 d(口服),有效者进入停药随访,无效者2周后重复用药1次;rhTPO(沈阳三生制药股份有限公司产品)15 000 U/d(皮下注射)×14 d,在14 d疗程内PLT $>100\times 10^9/L$ 或PLT升幅 $\geq 50\times 10^9/L$ 时停用。②对照组:25例(男14例,女11例)。地塞米松用药方案与观察组相同。

所有患者治疗过程中不能使用除研究药物之外的其他治疗ITP的药物。对于合并口腔、鼻腔或内脏等部位严重活动性出血的患者,酌情给予血小板输注。

3. 观察指标:患者治疗前出血评分、PLT、血生化指标;治疗过程中第3、7、14、30天PLT,第7、14天生化指标以及治疗期间血小板输注情况和出现的不良反应。

4. 疗效标准:参照文献<sup>[5]</sup>,疗效包括完全反应(CR)、有效(R)、无效(NR)。完全反应率与有效率之和为总有效率。

5. 统计学处理:所有数据均采用SPSS 17.0软件统计分析。本研究中所有的计量资料均符合正态分布且方差齐,采用 $t$ 检验,结果均以中位数表示。所有计数资料采用 $\chi^2$ 检验。所有统计资料均为双侧检测。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般资料:两组ITP患者性别、年龄、基线PLT、基线平均出血评分等各项指标差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。

2. 观察组和对照组治疗后PLT比较:治疗后第3、7、14、30天观察组PLT均高于对照组( $P<0.05$ )(表2)。

3. 观察组和对照组PLT增幅比较:治疗后第3、7、14、30天,观察组PLT增幅均高于对照组( $P<0.05$ )(表3)。

4. 观察组和对照组不同时间疗效比较:治疗第3、7天,两组总有效率差异无统计学意义(34.8%对36.0%, $\chi^2=0.008$ , $P=0.930$ ;56.5%对48.0%, $\chi^2=0.349$ , $P=0.555$ )。治疗第14、30天,观察组总有效率均高于对照组(91.3%对68.0%, $\chi^2=3.945$ , $P=0.047$ ;82.6%对52.0%, $\chi^2=5.050$ , $P=0.025$ )(表4)。在治疗过程中,观察组、对照组输注血小板悬液的患者分别为4例(17.39%)、5例(20.00%),差异无统计学意义( $\chi^2=5.054$ , $P=1.000$ )。

5. 不良反应:观察组出现轻微肌肉酸痛不适、低钾血症各1例,对症处理后恢复正常,未出现恶心、呕吐、寒战发热、皮疹不适、血压升高等不良反应。对照组出现血糖增高1例、低钾血症2例,给予对症处理后改善。

### 讨 论

ITP的发病机制目前尚未明确。近年来研究表明ITP患者血小板减少由血小板破坏增多和血小板生成减少共同引起<sup>[7]</sup>。有研究认为血小板减少的同时也减少了对TPO的吸附与降解,使得血清TPO水平升高,从而刺激了骨髓巨核细胞的增加,但同时增加的巨核细胞也加速了对TPO的降解,使血小板水平升高<sup>[8-9]</sup>。随后的研究也证实ITP患者血清TPO水平低于因骨髓增生低下所致血小板减少的患者<sup>[10-11]</sup>,这一发现提示ITP患者可能存在内源性TPO的相对不足。

泼尼松作为治疗ITP的首选药物,有效率约

表 1 观察组和对照组患者基线资料比较[M(范围)]

| 组别  | 例数(男/女) | 年龄(岁)     | PLT( $\times 10^9/L$ ) | 出血评分    |
|-----|---------|-----------|------------------------|---------|
| 观察组 | 12/11   | 43(34~69) | 4(0~7)                 | 4(2~10) |
| 对照组 | 14/11   | 45(20~62) | 5(1~8)                 | 5(1~12) |
| P值  | 1.000   | 0.550     | 0.364                  | 0.690   |

注:观察组:大剂量地塞米松联合重组人血小板生成素治疗;对照组:大剂量地塞米松单药治疗

表 2 观察组和对照组患者治疗后不同时间点的PLT [ $\times 10^9/L$ , M(范围)]

| 组别  | 例数 | PLT      |            |             |             |
|-----|----|----------|------------|-------------|-------------|
|     |    | 第3天      | 第7天        | 第14天        | 第30天        |
| 观察组 | 23 | 38(9~81) | 85(17~163) | 119(74~173) | 123(71~166) |
| 对照组 | 25 | 26(2~54) | 53(30~81)  | 87(71~110)  | 82(67~103)  |
| t值  |    | 2.032    | 2.279      | 3.363       | 3.504       |
| P值  |    | 0.048    | 0.027      | 0.002       | 0.001       |

注:观察组:大剂量地塞米松联合重组人血小板生成素治疗;对照组:大剂量地塞米松单药治疗

表 3 观察组和对照组患者治疗后不同时间点的PLT增幅 [ $\times 10^9/L$ , M(范围)]

| 组别  | 例数 | PLT增幅    |           |             |             |
|-----|----|----------|-----------|-------------|-------------|
|     |    | 第3天      | 第7天       | 第14天        | 第30天        |
| 观察组 | 23 | 34(2~75) | 85(9~156) | 111(69~165) | 109(64~162) |
| 对照组 | 25 | 21(1~46) | 44(23~71) | 81(63~104)  | 74(56~98)   |
| t值  |    | 2.187    | 2.385     | 3.396       | 3.613       |
| P值  |    | 0.034    | 0.021     | 0.001       | 0.001       |

注:观察组:大剂量地塞米松联合重组人血小板生成素治疗;对照组:大剂量地塞米松单药治疗

表 4 观察组和对照组患者治疗后不同时间点的疗效[例(%)]

| 组别         | 例数 | 治疗有效(完全反应+有效) |          |          |          |
|------------|----|---------------|----------|----------|----------|
|            |    | 第3天           | 第7天      | 第14天     | 第30天     |
| 观察组        | 23 | 8(34.8)       | 13(56.5) | 21(91.3) | 19(82.6) |
| 对照组        | 25 | 9(36.0)       | 12(48.0) | 17(68.0) | 13(52.0) |
| $\chi^2$ 值 |    | 0.008         | 0.349    | 3.945    | 5.050    |
| P值         |    | 0.930         | 0.555    | 0.047    | 0.025    |

注:观察组:大剂量地塞米松联合重组人血小板生成素治疗;对照组:大剂量地塞米松单药治疗

70%,但是药物减量或停药后极易复发<sup>[2-3]</sup>。国内外有研究者采用大剂量地塞米松冲击治疗取得了较好的疗效<sup>[1,12]</sup>,成为国内外治疗ITP的一线推荐用药方案<sup>[5]</sup>。近年来多项临床研究证实了rhTPO治疗ITP的疗效<sup>[8-9,13]</sup>。

研究表明,rhTPO联合泼尼松治疗初治ITP患者的疗效优于单用糖皮质激素方案,不良反应少且可耐受<sup>[14-15]</sup>。基于上述研究,我们推测联合应用大剂量地塞米松和rhTPO,理论上可以更快速地提高ITP患者的血小板水平。我们在本研究中纳入了48例初治重症ITP患者,随机分为观察组(大剂量地塞

米松联合rhTPO治疗)及对照组(大剂量地塞米松单药治疗)。结果显示:在治疗的第3、7、14、30天,观察组PLT增幅均高于对照组,表明大剂量地塞米松联合rhTPO可以在短时间内迅速提高患者PLT。在治疗第3、7天两组总有效率比较差异无统计学意义,但是第14、30天观察组总有效率高于对照组(P值分别为0.047和0.025)。

尽快提高血小板水平以改善患者出血症状是降低重症ITP患者早期病死率的关键。我们的研究数据显示观察组患者第3天中位PLT已经达到安全水平以上,第7天已经达到较高的水平。同时,观察

组PLT在治疗第30天仍维持在较高水平,且第14、30天总有效率均高于对照组,表明地塞米松联合rhTPO方案可使ITP患者的PLT较长时间地维持在安全水平。与国内泼尼松联合rhTPO治疗ITP的结果<sup>[15]</sup>比较,本研究大剂量地塞米松联合rhTPO方案在早期快速提升PLT有一定优势,并且可减少长期口服糖皮质激素带来的不良反应,但是本组病例各时间段总有效率均低于该项研究。

本研究观察组中仅1例出现与rhTPO相关的轻度肌肉酸痛不适,停药后自行好转,表明大剂量地塞米松联合rhTPO方案是安全的。

本组病例结果表明,大剂量地塞米松联合rhTPO方案与大剂量地塞米松单药比较,能够更快、更大幅度地提高初治重症ITP患者血小板水平,并且可以较长时间维持PLT于安全水平,安全性较好。本研究随访时间有限、病例数偏少,大剂量地塞米松联合rhTPO方案治疗初治重症ITP的长期疗效还有待于进一步观察。

#### 参考文献

- [1] 崔中光,魏昱,侯明,等.连续2个周期大剂量地塞米松治疗成人原发免疫性血小板减少症的疗效和安全性[J].中华内科杂志,2011,50(5):401-403. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.05.011.
- [2] Nakazaki K, Hosoi M, Hangaishi A, et al. Comparison between pulsed high-dose dexamethasone and daily corticosteroid therapy for adult primary immune thrombocytopenia: a retrospective study[J]. Intern Med, 2012, 51(8):859-863. doi: 10.2169/internalmedicine.51.7005.
- [3] Mashhadi MA, Kaykhaei MA, Sepehri Z, et al. Single course of high dose dexamethasone is more effective than conventional prednisolone therapy in the treatment of primary newly diagnosed immune thrombocytopenia[J]. Daru, 2012, 20(1):7. doi: 10.1186/2008-2231-20-7.
- [4] 刘一,吕欣,董振香.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. doi: 10.3321/j.issn:1003-3734.2008.03.020.
- [5] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012年版)[J].中华血液学杂志,2012,33(11):975-977. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.021.
- [6] Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, et al. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count[J]. Haematologica, 2005, 90(6):829-832.
- [7] Wörmann B. Clinical indications for thrombopoietin and thrombopoietin-receptor agonists[J]. Transfus Med Hemother, 2013, 40(5):319-325. doi: 10.1159/000355006.
- [8] 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. doi: 10.3760/j.issn:0578-1426.2004.08.015.
- [9] 王书杰,杨仁池,邹萍,等.重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜的多中心随机对照临床试验[J].血栓与止血学,2010,16(4):149-153. doi:10.3969/j.issn.1009-6213.2010.04.002.
- [10] Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: what do we know, what do we need? [J]. Presse Med, 2014, 43(4 Pt 2): 61-67. doi: 10.1016/j.lpm.2014.02.004.
- [11] Bussel JB, Lakkaraja M. Thrombopoietic agents: there is still much to learn [J]. Presse Med, 2014, 43(4 Pt 2):e69-78. doi: 10.1016/j.lpm.2014.02.008.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 顾史洋,庄静丽,邹善华,等.重组人血小板生成素联合糖皮质激素治疗重症新诊断原发免疫性血小板减少症患者临床观察[J].中华血液学杂志,2013,34(10):883-886. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.10.012.
- [15] 杜以萍,张充力,毕珍宁,等.糖皮质激素联合重组人促血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜[J].血栓与止血学,2014,20(2):79-80. doi: 10.3969/j.issn.1009-6213.2014.02.010.

(收稿日期:2015-07-22)

(本文编辑:徐茂强)