

· 临床研究 ·

# 小剂量丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗成人特发性血小板减少性紫癜 22 例疗效分析

黄大雄, 徐桂华

(湖北省浠水县人民医院内科 438200)

**摘要:**目的 探讨糖皮质激素联合小剂量丙种球蛋白治疗成人特发性血小板减少性紫癜的临床疗效。方法 将该科 2004 年 1 月至 2010 年 6 月收治的急性、重症特发性血小板减少性紫癜患者 45 例,按随机数字表法分为常规剂量组(23 例)和小剂量组(22 例),常规剂量组静脉注射大剂量丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗,小剂量组静脉注射小剂量丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗,比较两种不同方案的治疗效果。结果 常规剂量组患者显效(43.5%)、有效(34.8%)比小剂量组(40.9%、31.8%)高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 小剂量静脉注射丙种球蛋白联合糖皮质激素在治疗成人特发性血小板减少性紫癜有与常规治疗相同的疗效,且花费少、安全性高。

**关键词:**紫癜,血小板减少性,特发性;成年人;丙种球蛋白类;糖皮质激素类;小剂量

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.13.017

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)13-1288-02

## Clinical analysis of low-dose intravenous immunoglobulin combined with glucocorticoids on treating 22 adult cases of idiopathic thrombocytopenic purpura

Huang Daxiong, Xu Guihua

(Department of Internal Medicine, Xishui People's Hospital, Xishui, Hubei 438200, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effectiveness of low-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) combined with glucocorticoids for treating adult idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). **Methods** 45 patients with acute severe ITP in our department from January 2004 to June 2010 were randomly divided into two groups: routine high-dose IVIG combined with glucocorticoids group (23 cases) and low-dose IVIG combined with glucocorticoids group (22 cases). The clinical results were compared between the two groups. **Results** The excellent effective rate and the effective rate were 43.5% and 34.8% in the routine dose group and 40.9% and 31.8% in the low dose group, showing no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Low-dose intravenous immunoglobulin combined with glucocorticoids for treating adult ITP has the same curative effect as traditional therapy with low costs and high safety.

**Key words:** purpura, thrombocytopenic, idiopathic; adult; gamma-globulins; glucocorticoids; low-dose

特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 是临床常见的一种自身免疫性出血性疾病,早期临床表现多较隐匿,但急、重症患者大多病情进展迅速、治疗难度大、预后较差。成人 ITP 的传统治疗措施主要包括糖皮质激素如泼尼松、地塞米松等联合免疫抑制剂如环磷酰胺、长春新碱等。对于急、重症患者往往采用静脉注射大剂量丙种球蛋白 (high-dose intravenous immunoglobulin therapy, HD-IVIG) 方案,但其价格昂贵,很多患者难以承受。现将本院收治的急性、重症 ITP 患者 45 例尝试采用静脉注射小剂量丙种球蛋白的疗效报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2004 年 1 月至 2010 年 6 月本院收治住院治疗的急性、重症成人 ITP 患者 45 例,按随机数字表法分为常规剂量组和小剂量组。常规剂量组 23 例,其中男 12 例,女 11 例,年龄 20~71 岁,平均(48.3±18.3)岁,治疗前血小板计数为(13.9±5.5)×10<sup>9</sup>/L;小剂量组共 22 例,其中男 9 例,女 13 例,年龄(19~69)岁,平均(46.4±19.2)岁,治疗前平均血小板计数为(15.1±3.7)×10<sup>9</sup>/L。两组患者在性别、年龄、病程等方面比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。全部患者

病史、症状、体征均符合 ITP 诊断标准,且均有明确的骨髓穿刺细胞学检查诊断,血小板计数均在 30×10<sup>9</sup>/L 以下,骨髓象见巨核细胞数量明显增多、胞质增大、颗粒减少,并伴有空泡变性和退化细胞数增多,其具体诊断标准参照《血液病诊断及疗效标准》<sup>[1]</sup>。标准:排除伴严重全身系统性疾病如糖尿病、难治性高血压、其他出血性疾病、恶性肿瘤患者和妊娠者等。

**1.2 治疗方法** 所有患者均给予相同的支持治疗和必要的对症治疗。常规剂量组静脉应用大剂量丙种球蛋白,剂量为 0.4 g/(kg·d),连用 5 d;小剂量组静脉应用小剂量丙种球蛋白,剂量为 0.1 g/(kg·d),连用 5 d。在丙种球蛋白疗程结束后,所有患者均给予口服泼尼松治疗,初始剂量为 1~2 mg/(kg·d),待血小板计数恢复至正常水平时逐渐减量,以 5~10 mg/d 的小剂量维持,总疗程为 3 个月。

**1.3 疗效评价** 疗效评价参照文献[1-2]。显效:血小板计数恢复至大于或等于 100×10<sup>9</sup>/L,无出血症状,持续时间达 3 个月;有效:血小板计数上升至(50~100)×10<sup>9</sup>/L,基本无出血症状,持续时间达 2 个月以上;改善:血小板计数上升至(30~50)×10<sup>9</sup>/L,出血症状较治疗前有所改善,持续时间达 2 周以上;无效:血小板计数仍小于 30×10<sup>9</sup>/L 及出血症状无改善甚至恶

表 1 两组患者治疗前、后出血症状和血小板计数变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	出血倾向消失 时间(d)	血小板上升至 50×10 <sup>9</sup> /L(d)	血小板计数(×10 <sup>9</sup> /L)			
				治疗前	停用丙种球蛋白时	停用泼尼松时	随访 3 个月
常规剂量组	23	8.1±5.2	6.6±2.6	13.9±5.5	46.1±12.7	179.7±37.3	176.2±38.2
小剂量组	22	9.4±6.5	9.4±4.2*	15.1±3.7	43.7±18.3	186.1±36.1	156.5±47.6

\*: P<0.05,与常规剂量组比较。

化。两组患者均随访至停用泼尼松口服治疗后 3 个月。显效和有效合计为“总有效”,改善和无效合计为“总无效”。

1.4 统计学处理 应用 SPSS10.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 t 检验和方差分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

所有患者对常规剂量及小剂量耐受均良好,患者均未出现过敏、发热、心动过速等不良反应。在其后泼尼松治疗阶段,两组患者不良反应发生率基本一致,均出现了与泼尼松相关的不良反应,常规剂量组 17 例、小剂量组 13 例出现了满月脸、多食等皮质醇增多症状,有 8 例(每组各 4 例)出现了低血钾,经补钾对症治疗后恢复。常规剂量组 2 例、小剂量组 3 例出现恶心、上腹不适、少量呕吐等消化道症状,经对症处理后缓解。常规剂量组 1 例、小剂量组 2 例出现了骨关节疼痛,嘱少运动、补钙后症状消失。治疗前、后出血症状和血小板计数变化及疗效见表 1~2。

表 2 两组患者疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	改善	无效	总有效
常规剂量组	23	10(43.5)	8(34.8)	3(13.0)	2(8.7)	18(78.3)
小剂量组	22	9(40.9)*	7(31.8)*	3(13.6)	3(13.6)	16(72.7)

\*: P<0.05,与常规剂量组比较。

3 讨 论

ITP 是临床常见的出血性自身免疫性疾病,其发病机制是患者体内出现了异常的抗血小板抗体,血小板与之结合后能被单核吞噬系统所识别、吞噬并破坏,使血小板寿命减少、数量降低,其病理表现是骨髓象中巨核细胞增多伴成熟障碍、外周血中血小板计数下降<sup>[3-5]</sup>。近年来对急性或重症 ITP 的主要治疗方案是糖皮质激素和 HD-IVIG 方案,治疗原则为迅速提高血小板数量、改善出血症状并将药物治疗的不良反应最小化,治疗目标为血小板计数不必苛求达到正常,只需达到可以预防和终止严重出血的安全值即可<sup>[6-7]</sup>。

糖皮质激素在临床上广泛用于 ITP 的治疗,是治疗 ITP 的一线方案之一,但使用方法各家报道的剂型和使用方案并不一致,如泼尼松 2 mg/(kg·d)连用 14 d 后减量,或泼尼松 60 mg/m<sup>2</sup> 连 14 d,或泼尼松 4 mg/kg 连用 7 d 继而减量,或泼尼松 0.25 mg/(kg·d)连用 21 d,或地塞米松 0.035 mg/(kg·d)连用 6 周等<sup>[8-9]</sup>。糖皮质激素治疗 ITP 可能的机制:一方面,抑制单核-巨噬细胞系统尤其是脾脏吞噬和破坏被血小板抗体结合的血小板的能力,同时减少抗血小板抗体的形成并抑制抗原-抗体反应和促使已结合的抗血小板抗体的游离,使外周血中的血小板生存时间延长;另一方面,刺激骨髓生成血小板和血小板向外周血释放,改善血管的脆性<sup>[10]</sup>。目前认为

糖皮质激素对 ITP 的治疗效果与治疗是否及时和初始剂量是否合适有关,而与患者本身的年龄和性别关系不大,单一口服糖皮质激素治疗 ITP 的缓解率为 50%~60%<sup>[11-12]</sup>。

自 1981 年应用于 ITP 的治疗之后,IVIG 即成为了 ITP 治疗的一线方案,常用剂量为 0.4~1.0 g/(kg·d),疗程大多为 5 d,其升高血小板、改善出血的效果颇为可靠。IVIG 治疗 ITP 的机制:(1)通过免疫调节作用,增强抑制性 T 淋巴细胞功能的同时减弱辅助性 T 淋巴细胞的功能,使其更好地发挥抑制 B 淋巴细胞产生抗血小板抗体的作用;(2)激活克隆 B 淋巴细胞产生独特型抗体,以中和抗血小板抗体;(3)抑制血小板与抗血小板抗体的结合;(4)可使机体内免疫球蛋白明显增高,增大了免疫球蛋白对 Fc 受体的竞争,封闭了巨噬细胞 Fc 受体的功能<sup>[10,13]</sup>。常规疗程的 HD-IVIG 可使 70%~80% 的患者血小板升高,约有 50% 的患者血小板会上升至正常水平,但这种血小板的升高是暂时的。研究发现在单一 HD-IVIG 治疗约 3~4 周后绝大多数患者的血小板水平会下降到治疗前水平。本研究也发现,在应用 IVIG 治疗结束后,无论是常规的 HD-IVIG 方案或是小剂量 IVIG 方案,患者的血小板计数均有了明显的升高,大多可在 5 d 内将患者的血小板提高到一个相对安全的水平。

常规的 HD-IVIG 联合糖皮质激素被认为是治疗急性或重症 ITP 的快速、有效、可靠的治疗方案。主要优点:(1)IVIG 和糖皮质激素的联合应用,避免了单一应用糖皮质激素对 T、B 淋巴细胞所产生的抑制作用以及由此导致的机体免疫功能低下;(2)解决了单一应用 IVIG 潜在的血小板停药后再次下降所造成的病情反复<sup>[4,14]</sup>。

但由于 HD-IVIG 联合糖皮质激素方案价格昂贵,本研究尝试用小剂量 IVIG 联合糖皮质激素方案同样也取得了满意的疗效,在出血倾向消失时间、治疗结束时血小板计数和总有效率上均与 HD-IVIG 联合糖皮质激素方案基本一致,差异无统计学意义,仅在提高血小板至 50×10<sup>9</sup>/L 水平的时间内较 HD-IVIG 联合糖皮质激素方案为长,但也可以达到预防和终止严重出血的要求。且小剂量 IVIG 联合糖皮质激素方案具有 IVIG 用量少、价格低、安全性和不良反应率与常规方案相当,值得在临床推广应用。

参考文献:

[1] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:北京科学出版社,2008.  
 [2] 侯明,秦平.免疫性血小板减少性紫癜的诊断及治疗[J].中国实用内科杂志,2006,26(7):489-492.  
 [3] Rodeghiero F,Stasi R,Gernsheimer T,(下转第 1292 页)

- [2] 王志国,杨晔. 胰岛素抵抗与高血压研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2006, 8(7): 495-496.
- [3] 陆克兴,李天资,潘兴寿,等. 壮族高血压患者胰岛素抵抗的研究[J]. 临床荟萃, 2007, 22(3): 196-197.
- [4] 李光伟. 对胰岛素抵抗与高血压关联研究的思考[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(3): 163-164.
- [5] Tan BK, Adya R, Farhatullah S, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose[J]. Diabetes, 2008, 57(4): 801-808.
- [6] Tan BK, Pua S, Syed F, et al. Decreased plasma omentin-1 levels in type 1 diabetes mellitus [J]. Diabet Med, 2008, 25(10): 1254-1255.
- [7] Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 290(6): 1253-1261.
- [8] Senolt L, Polanská M, Filková M, et al. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(7): 1410-1411.
- [9] Kuperman DA, Lewis CC, Woodruff PG, et al. Dissecting asthma using focused transgenic modeling and functional genomics [J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 116(2): 305-311.
- [10] Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue [J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 173(1-3): 96-102.
- [11] Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, et al. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 393(4): 668-672.
- [12] Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes [J]. Diabet Res Clin Pract, 2010, 88(1): 29-33.
- [13] 冯小萌,徐援. 血浆网膜素与冠心病关系的研究[J]. 中国医师进修杂志, 2009, 32(34): 21-23.
- [14] 矫磊,刘金波,凌明英,等. 网膜素-1、内脂素与新诊断 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的相关性[J]. 山东大学学报, 2010, 48(1): 8-16.
- [15] Lind L, Berne C, Lithe UH. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension [J]. J Hypertens, 1995, 13(12 Pt 1): 1457-1462.

(收稿日期: 2011-12-14 修回日期: 2012-02-02)

(上接第 1289 页)

- 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.
- [4] 曾春雪,赵越华,傅迎春. 肾上腺皮质激素联合丙种球蛋白治疗特发性血小板减少性紫癜临床疗效分析[J]. 四川医学, 2010, 31(8): 1123-1124.
- [5] 黄世华. 丙种球蛋白与地塞米松治疗急性重症 ITP 97 例分析[J]. 重庆医学, 2008, 37(21): 2476.
- [6] British commiffee for standards in haematology general haematology task force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy [J]. Br J Haematol, 2003, 120(4): 574-596.
- [7] Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. Blood, 2005, 106(7): 2244-2251.
- [8] Buchanan GR, Adix L. Current challenges in the management of children with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Pediatr Blood Cancer, 2006, 47(5 Suppl): S681-684.
- [9] 何正梅,朱家斌,李玉峰. 短周期大剂量地塞米松加小剂量地塞米松维持治疗特发性血小板减少性紫癜的疗效 [J]. 实用医学杂志, 2010(15): 2818-2820.
- [10] 张之南. 血液病治疗学 [M]. 北京: 科学文献出版社, 2005.
- [11] 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.
- [12] Panepinto JA, Brousseau DC. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood-diagnosis and therapy [J]. Pediatr Emerg Care, 2005, 21(10): 691-698.
- [13] 杨建忠,李碧玲,吴立德. 丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗特发性血小板减少性紫癜疗效观察 [J]. 临床医药实践, 2004, 9(12): 48-50.
- [14] Ling Y, Cao X, Yu Z, et al. Circulating dendritic cells subsets and CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasone [J]. Eur J Haematol, 2007, 79(4): 310-316.

(收稿日期: 2011-12-09 修回日期: 2012-01-28)