

· 临床研究 ·

血清免疫球蛋白水平与成人 ITP 患者疗效的相关性研究*

宋 军¹, 陈运芬^{2△}, 郭鹏翔¹, 朱红倩¹, 王 清¹, 陈 驰¹

(贵州省人民医院:1. 血液科;2. 肾内科, 贵阳 550002)

摘要:目的 探讨血清免疫球蛋白是否有助于免疫性血小板减少(ITP)患者的治疗策略选择。方法 收集该院 2009 年 1 月至 2012 年 7 月成人初诊 ITP 患者 128 例,所有患者予激素联合丙种球蛋白(IVIG)、环孢霉素 A(CsA)、血小板生成因子(TPO)受体激动剂联合利妥昔单抗的阶梯式治疗,通过监测血清免疫球蛋白水平,分别比较小于或等于 IgG、IGM、IgA 中位数组及大于中位数组的患者对治疗方案的反应率。结果 血清 IgA、IgM、IgG 水平与出血倾向并无相关性。低 IgM 水平与一线治疗抵抗相关,但对 CsA 及 TPO 受体激动剂联合利妥昔单抗治疗有反应;血清 IgA 水平增高往往与一线及 CsA 治疗抵抗相关,但对利妥昔单抗联合 TPO 受体激动剂治疗有反应。结论 血清免疫球蛋白检测有助于成人 ITP 患者的治疗策略选择。

关键词:免疫性血小板减少症;治疗策略;血清免疫球蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.31.017

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)31-3771-02

Correlation study on serum Ig levels and adult patients with immune thrombocytopenia*

Song Jun¹, Chen Yunfen^{2△}, Guo Pengxiang¹, Zhu Hongqian¹, Wang Qing¹, Chen Chi¹

(1. Department of Hematology; 2. Department of Nephrology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

Abstract: Objective To investigate whether the Serum Ig is help to choose the optimal treatment in patients with immune thrombocytopenia(ITP). **Methods** 128 ITP patients were collected for 3 years. All of ITP patients were treated with the step-style protocol including glucocorticoid(CsA) lombied IVIG, Ciclosporin A and TPO receptor agonist lombied rituximab. The treatment response were evaluated according the comparison between the two groups namely \leq IgG, IGM, IgA median and $>$ median groups. **Results** There was no relationship between the bleeding and IgA, IgM, IgG level. Low IgM level was associated with first line treatment resistance and showed the response to CsA and TPO receptor agonist lombied rituximab. High IgA level was associated with the resistance of first line and CsA treatment, but showed no response to TPO receptor agonist lombied rituximab. **Conclusion** Serum Ig level is helpful for the choice of optimal treatment strategies in adult ITP patients.

Key words: immune thrombocytopenia; treatment strategies; Ig

对于免疫性血小板减少(immune thrombocytopenia, ITP)的机制研究近年来已取得长足进步。在既往“针对血小板自身抗体所导致的小血小板破坏增加”的基础上,国内外诸多研究已表明 ITP 亦同时伴有血小板的生成受抑^[1-2]。而临床上,关于自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、风湿性关节炎)伴发 ITP 的报道则证实了免疫失调在 ITP 的发生、发展中亦起相对重要的作用^[3]。既往研究表明,血浆 IgG、IgA、IgM 水平降低的患者其自身免疫性疾病发病率为 22%,其中亦包括 ITP^[3]。

尽管国内外研究机构多次对 ITP 的治疗策略进行调整,但其均遵循阶梯式渐进性筛选原则。然而,这种渐进性筛选往往导致部分患者在筛选后并最终制订有效治疗方案时,已接受长期、大量的中程激素治疗甚至切脾及更强免疫抑制剂治疗,而这些治疗所带来的不良反应将会严重危及患者健康并影响其生活质量。本研究中,作者推测血清 Ig 的变化有可能通过体液免疫激活或其他未知机制对 ITP 的发生、发展、治疗应答产生影响,而通过对血清 Ig 的监测,将有助于对患者的病情、治疗应答及预后评估进行监测。有鉴于此,本研究从 2009 年 1 月至 2012 年 7 月共收集初诊 ITP 患者 128 例,通过持续监测患者 Ig 水平,探讨其与 ITP 的发生、发展、严重程度、治疗应答的相关性。此研究将有助于临床上制定更为有效、个体化的 ITP 治疗方案,从而减少因渐进性筛选所造成的各种伴随不良反应,使患者受益。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究从 2009 年 1 月至 2012 年 7 月共收集

临床新诊断 ITP 病例 128 例,患者的诊断标准均参照指南进行^[4]。本研究得到医院伦理委员会许可,所有患者均被告知并获得其同意。研究符合赫尔辛基宣言中关于伦理学的相关要求。128 例患者均接受了包括糖皮质激素、静脉用丙种球蛋白(IVIG)的一线治疗,血小板治疗后大于 $50 \times 10^9/L$ 视为对治疗有反应。单用或(和)使用一线治疗方案药物无效者,启用包括环孢霉素 A(CsA)、血小板生成因子(TPO)受体激动剂联合利妥昔单抗的二线治疗方案。具体方案为单用 CsA,如无效,则选用 TPO 受体激动剂联合利妥昔单抗;如对上述药物方案均无反应者,则认定为治疗失败。初治一线治疗有效者,其后复发、血小板再次降低而接受再次一线或其他二线药物治疗者,不予统计。予患者持续监测血小板计数,于治疗前、治疗后 1、3、5、7 d,其后改为每周 1 次(11 次)、1 个月 1 次(3 次);治疗前,予患者血清 Ig 监测。患者随访期限为 6 个月。

1.2 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析。计数资料的统计采用 Chi-Square 及非参数检验的 K-related Samples 法。计量资料的比较采用单因素方差分析进行比较。组内比较视方差齐性的不同,选用 LSD 法或 Games-Howell 法进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。Kaplan-Meier 曲线用于对长期随访结果进行分析。

2 结果

2.1 临床资料结果分析 128 例患者中,女性患者数量多于男性(60% vs. 40%, $P < 0.01$);约 59.37% 的患者一线治疗有

* 基金项目:贵州省科技计划资助项目(黔科合 SY[2011]3050 号)。 作者简介:宋军(1970~),主治医师,硕士,主要从事出血与血栓性疾病研究。 △ 通讯作者, E-mail: chensong2013@126.com。

效,但 6 个月持续缓解者仅 12.54%。而剩下的一线治疗无效患者中(52 例),约 32% 的患者对 CsA 的治疗有反应,但持续缓解率低,仅 13.46% 的患者可得到持续缓解。TPO 受体激动剂联合利妥昔单抗治疗,对于一线治疗无效的患者疗效要优于单用 CsA 治疗,35 例 CsA 治疗无效患者中,有 80% 的患者对治疗有反应(CsA 组 vs. TPO 受体激动剂联合利妥昔单抗组, $P < 0.01$)。持续缓解率的比较表明:TPO 受体激动剂联合利妥昔单抗组的持续缓解率要优于单用 CsA 组(51.43% vs. 13.46%, $P < 0.01$)。临床出血倾向的分析表明约 47.66% 的患者表现为皮肤的点状出血,而本研究中,未出现严重致死性颅内出血者。

2.2 Ig 值与 ITP 治疗反应、临床表现的相关分析 由表 1 可知:血清 IgA、IgM、IgG 的水平与出血倾向并无相关性。通过 Chi-Square 检验可知三者不同分组的临床症状比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 血清 Ig 与治疗反应的分析 通过 Fisher Exact 分析表明不同血清 IgG 水平在不同治疗方案组中的有效率差异无统计学意义。此结果表明 IgG 与治疗方案的选择及患者的治疗反应无相关。而不同的血清 IgM 水平在一线治疗中的治疗有效率有明显差异。数据表明小于或等于 IgM 中位数的患者,其对一线治疗的有效率(46.88%)明显低于大于 IgM 中位数组(71.88%)。而在 CsA、TPO 受体激动剂联合利妥昔单抗组,不同水平 IgM 组其治疗有效率差异无统计学意义。此结

果表明低 IgM 水平与一线治疗抵抗相关,但对 CsA 及 TPO 受体激动剂联合利妥昔单抗治疗有反应。IgA 水平与治疗有效率的比较分析表明,低于 IgA 中位数组的治疗有效率在一线治疗组(68.75%)、CsA 组(50.00%)均较大于 IgA 中位数组高(50.00%、15.38%)。而在 TPO 受体激动剂联合利妥昔单抗组,两者差异无统计学意义(77.78%、82.35%)。此结果表明血清 IgA 水平增高往往与一线及 CsA 治疗抵抗相关,但对利妥昔单抗联合 TPO 受体激动剂治疗有反应。见图 1。

表 1 血清 Ig 与 ITP 出血倾向的相关分析[n/n(%)]

| 组别 | 皮肤点状出血 | 广泛瘀斑 | 鼻衄、牙龈出血 |
|-------|--------------|--------------|-------------|
| IgG | | | |
| ≤中位数组 | 28/64(43.75) | 12/64(18.75) | 5/64(7.81) |
| >中位数组 | 31/64(48.44) | 15/64(23.44) | 3/64(4.69) |
| IgM | | | |
| ≤中位数组 | 12/64(18.75) | 8/64(12.50) | 4/64(6.25) |
| >中位数组 | 16/64(25.00) | 5/64(7.81) | 7/64(10.94) |
| IgA | | | |
| ≤中位数组 | 17/64(26.56) | 14/64(21.88) | 5/64(7.81) |
| >中位数组 | 11/64(17.19) | 9/64(14.06) | 2/64(3.13) |

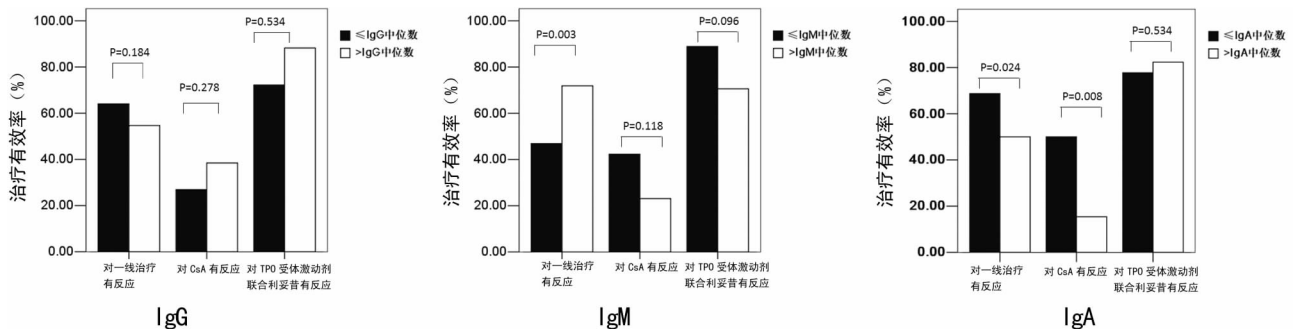


图 1 血清 Ig 与治疗反应的相关分析

3 讨论

免疫性血小板减少性紫癜是一种后天获得性免疫功能异常所介导的血液系统疾病。其发病率约为每年 9/100 000 人。以发病年龄而言,成人及儿童各占一半^[5]。与儿童 ITP 所表现出的感染诱发性起病、短病程、恢复快相比,成人 ITP 多表现出起病隐匿、病程长、不易恢复等特点^[6]。尽管随着对 ITP 发病机制的不断深入探讨,临床上对于 ITP 治疗已取得了可喜的进展,但糖皮质激素及 IVIG 仍一直是 ITP 临床治疗的一线主流药物。国内外最新指南尽管在治疗、诊断方面进行了调整,但“阶梯式渐进性治疗方案筛选”则被保持了下来。然而,本研究结果表明尽管有 59.37% 的 ITP 患者对于一线治疗(糖皮质激素联合 IVIG)有反应,但其长期缓解率仅为 12.54%; Stasi 等^[7]亦证实仅有 10%~15% 的成人患者可通过糖皮质激素治疗而得到长期、持续稳定的缓解(>6 个月)。这些数据意味着大部分患者对糖皮质激素治疗并不敏感,需要后续的更强有力治疗。然而,即使是上述的后续治疗方案,其选择也往往建立在上一治疗方案无效的基础上。因此,当患者最终选定有效的治疗方案时,其往往已经历了包括长期免疫抑制、手术治疗在内的对机体具有较大不良反应的治疗方案,而这些方案将

严重影响患者的生活质量。(1)经历脾切除术的患者往往承担手术风险及术后长期感染并发症的危险;(2)细胞毒性药物等尽管有效率高,但需数周至数月才可起效,其毒性限制了该药物在某些具有禁忌证患者中的应用^[8]。

本研究结果证实了之前的假设:即血清 Ig 水平的变化可对 ITP 的发生、发展、治疗及预后产生影响。数据表明低水平的血清 IgM 及高水平的 IgA 初诊 ITP 患者出现治疗抵抗的可能性较大,此结果与 Arnason 等^[9]的结果相似。但本研究在其基础上,进一步阐明了:(1)对于 IgM 降低的患者,其一线治疗无效率虽然增加,但对 CsA 及 TPO 受体激动剂联合利妥昔单抗的治疗有效率较高;(2)而 IgA 升高则预示其对一线治疗及 CsA 治疗无效率较高,但对 TPO 受体激动剂联合利妥昔单抗的治疗反应性则较好,且约半数的患者可获得长期缓解。因此,血清 Ig 水平可作为一种有效的临床指标用以快速评估、制定初诊 ITP 患者的治疗策略。

总之,本研究结果表明血清 Ig 水平可用于临床血液科医师对 ITP 初诊患者进行治疗策略的选择,该方法简便易行,即使是在基层医院亦可开展。此外,应进行包括动物模型、大规模临床调查在内的研究对相关机制进行探讨。(下转第 3775 页)

观察结果表明,肝十二指肠韧带内淋巴结转移不影响肝门部胆管癌切除术后远期生存率,但如累及腹腔干周围淋巴结,远期生存率明显降低。这也提示如受累范围超过第 3 站淋巴结,则很难获得根治性切除^[11]。本院通常根据术中情况选择性的施行切除主动脉旁淋巴结的扩大性手术。肝十二指肠韧带骨骼化清扫是肝门部胆管癌根治术的重要组成部分。结果显示,肝十二指肠韧带内隐匿性的微小淋巴结及结缔组织癌转移率高达 57.7%(15/26),同时肿瘤侵犯神经为 61.8%(21/34)。因此彻底的十二指肠韧带骨骼化是保证根治术的一个重要步骤^[11]。肝门部胆管癌常累及门静脉,所以门静脉受累是肝门部胆管癌无法获得 R0 切除的常见原因之一^[12-13]。作者认为以下情况切除重建门静脉是合理的:(1)术中及术前影像判断门静脉仅有主干肝动脉受累者;(2)三维血管重建受累门静脉主肝内外血流完整,血流未中断者。本组患者行门静脉切除重建 13 例,均获得满意的近远期效果,作者体会到合理的门静脉切除重建有助于降低术后肝功能衰竭、术后缺血性胆管病的风险,并有助于提高 R0 切除率和远期生存率。

总之,手术切除仍是治疗肝门部胆管癌的主要手段。根治性切除是患者获得治愈和长期生存最重要的措施,其中半肝切除是达到上述目的一种合理手术方式。

参考文献:

- [1] 陈孝平,黄志勇,张志伟,等.小范围肝切除治疗 Bismuth-Corlette III 型肝门部胆管癌[J].中华外科杂志,2009,47(15):1148-1150.
- [2] 董家鸿,项灿宏,孟翔飞.肝门部胆管癌外科治疗中的争议[J].中华消化外科杂志,2010,9(3):165-167.
- [3] 孙备,王拥卫,姜洪池.肝门部胆管癌的外科治疗进展[J].中华消化外科杂志,2010,9(3):237-240.
- [4] Aljiffry M, Abdulalah A, Walsh M, et al. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature[J]. J Am Coll Surg, 2009, 208(13): 1341-1347.

(上接第 3772 页)

参考文献:

- [1] Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro[J]. Blood, 2003, 102(3): 887-895.
- [2] McMillan R, Wang L, Tomer A, et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP[J]. Blood, 2004, 103(4): 1364-1369.
- [3] Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID) [J]. J Autoimmun, 2005, 25(1): 57-62.
- [4] 杨仁池.特发性血小板减少性紫癜的规范化诊治[J].中国实用内科杂志,2007,27(14):1095-1097.
- [5] Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(11): 2377-2383.

- [5] Edge SB, Compton CC. The American joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474.
- [6] Benson AR, Abrams TA, Ben-Josef E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7(4): 350-391.
- [7] Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, et al. Local surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: Is there still a place [J] HPB, 2008, 10(3): 174-178.
- [8] Bimurh H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma [J]. Ann Surg, 2007, 215(1): 31-38.
- [9] Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, et al. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection[J]. Ann Surg, 2001, 233(3): 385-392.
- [10] Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, et al. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients[J]. Arch Surg, 2012, 147(1): 26-34.
- [11] Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(3): 651-658.
- [12] 周泉波,陈汝福,林青,等.“两步评估法”对肝门部胆管癌手术治疗价值初探[J].中华肝胆外科杂志,2007,13(11):754-757.
- [13] 彭承宏,程坤.肝门部胆管癌手术方式的正确选择[J].中华消化外科杂志,2012,11(1):11-14.

(收稿日期:2013-06-24 修回日期:2013-07-28)

- [6] Zhang Y, Kolesar JM. Eltrombopag: an oral thrombopoietin receptor agonist for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Clin Ther, 2011, 33(11): 1560-1576.
- [7] Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management [J]. Thromb Haemost, 2008, 99(1): 4-13.
- [8] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2010, 115(2): 168-186.
- [9] Arnason JE, Campigotto F, Neuberger D, et al. Abnormalities in IgA and IgM are associated with treatment-resistant ITP[J]. Blood, 2012, 119(21): 5016-5020.

(收稿日期:2013-06-03 修回日期:2013-07-05)