

· 临床研究 ·

小剂量利妥昔单抗治疗老年慢性难治性免疫性血小板减少症的临床研究

郭素丽¹, 陈娜飞¹, 魏秋平¹, 陈铁虎²

(1. 河北省邢台市人民医院血液科 054000; 2. 冀中能源邢台矿业集团总医院检验科, 河北邢台 054000)

摘要:目的 研究小剂量利妥昔单抗(rituximab)治疗老年慢性难治性免疫性血小板减少症(ITP)的疗效和安全性。方法 收集河北省邢台市人民医院血液科 36 例老年慢性难治性 ITP 患者, 静脉注射 rituximab 100 mg, 每周 1 次, 共 4 周。观察疗效和不良反应, 随访 12 月。比较治疗前后血小板(PLT)、白细胞(WBC)、白细胞分化抗原 8+(CD8+)、CD19+淋巴细胞数和免疫球蛋白(IgG, IgM, IgA)的区别。结果 治疗后患者完全反应(CR)17 例(47. 2%), 有效(R)11 例(30. 6%), 无效(NR) 8 例(22. 2%), 2 例患者发生轻度头晕、胸闷; 患者治疗后 PLT 显著上升($P=0. 001$), CD19+淋巴细胞数明显下降($P=0. 001$), WBC、CD8+淋巴细胞数和血清免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 治疗前后无明显变化($P>0. 05$)。结论 小剂量 rituximab 治疗老年难治性 ITP 具有较好的临床效果、不良反应轻微, 可作为老年慢性难治性 ITP 的有效治疗方案之一。

关键词:血小板减少; 难治病; 利妥昔单抗; 老年人
doi:10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2013. 34. 019 文献标识码: A 文章编号: 1671-8348(2013)34-4155-02

Clinical study of low dose rituximab for the therapy in elderly patients with chronic refractory immune thrombocytopenia
Guo Suli¹, Chen Nafei¹, Wei Qiuping¹, Chen Tiehu²
(1. Department of Hematology, People's Hospital of Xingtai City, Xingtai, Hebei 054000, China;
2. Jizhong Energy Mining Industry General Hospital of Xingtai City, Xingtai, Hebei 054000, China)

Abstract: Objective To study the efficacy and safty of low dose rituximab therapy in elderly patients with chronic refractory immune thrombocytopenia(ITP). Methods 36 elderly patients with chronic refractory ITP were collected from Xingtai People's Hospital of Hebei, the patients were given intravenous injection of intravenous rituximab at the dose of 100 mg once weekly for 4 consecutive weeks, observing the efficacy and adverse reaction and following up for 12 months. Difference of platelet (PLT), white blood cell (WBC), cluster differentiation 8+ (CD8+), CD19+ eukomonocyte number and immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) were compared before and after treatment. Results The responses of complete remission (CR) were 17 cases (47. 2%), remission (R) were 11 cases (30. 6%) and no remission (NR) 8 cases (22. 2%) respectively, 2 patients experienced mild dizziness and chest tightness; PLT were significantly increased ($P=0. 001$) after treatment, CD19+ lymphocyte count decreased significantly ($P=0. 001$), WBC, CD8+ lymphocyte and serum immunoglobulin IgG, IgM, IgA showed no significant difference before and after treatment ($P>0. 05$). Conclusion Low dose rituximab had better clinical efficacy for the treatment of elderly patients with chronic refractory ITP, low dose rituximab may be a effective treatment in elderly chronic refractory ITP patients with minor adverse reactions.

Key words: thrombocytopenia; fefractory disease; rituximab; older

原发免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)主要是由于抗血小板自身抗体的产生, 机体免疫系统功能紊乱引起血小板破坏增加而致数目减少的自身免疫性出血性疾病, 常规治疗包括一线的糖皮质激素、丙种球蛋白和二线的脾切除等, 但是对于一些老年患者, 合并糖尿病、冠心病等慢性基础疾病, 这些方法治疗效果差, 预后不佳。利妥昔单抗(rituximab)是一种人鼠嵌合的抗白细胞分化抗原 20(cluster differentiation 20, CD20)单抗, 可与患者体内 B 淋巴细胞结合, 引起 Fc 受体介导的细胞溶解, 清除血液、淋巴结以及骨髓中的 B 淋巴细胞, 一些研究报道 rituximab 在治疗 ITP 中取得较好的疗效, 但这些研究大部分为儿童和成年 ITP 患者^[1-2], 为研究小剂量 rituximab 在老年慢性难治性 ITP 中的疗效, 对本科室收治的 36 例老年慢性难治性 ITP 患者进行研究, 现将报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月至 2011 年 6 月在河北省邢台市人民医院血液科住院治疗的老年慢性难治性 ITP 患者 36

例, 年龄 60~85 岁, 平均(72. 35±9. 52)岁, 男 16 例, 女 20 例。病程大于 12 月。所有病例符合难治性 ITP 诊断标准^[3]。患者均为糖皮质激素治疗无效或大剂量丙种球蛋白、脾切除治疗无效。排除标准: (1) 年龄小于 60 岁; (2) 入院前 3 周内应用大剂量糖皮质激素冲击治疗患者; (3) 入院前 3 个月内应用长春新碱、环孢素等药物治疗患者; (4) 乙型肝炎病毒表面抗原阳性, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)检查提示病毒高度复制患者; (5) 严重免疫缺陷患者; (6) 严重心、肝、肾功能不全患者; (7) 急性感染和血栓患者。用药前患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法 给予患者 rituximab(罗氏公司)100 mg 加入 100 mL 生理盐水中, 滴注速度为 50 mg/h 静脉滴注, 每周 1 次, 连用 4 周, 治疗前 30 min 给予甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注, 以预防相关不良反应。在用药过程中密切监测心率和血压的变化。当血小板(platelet, PLT)≤10×10⁹/L 或有明显出血倾向时, 给予血小板悬液输注。治疗过程中密切观察不良反应并给予对症处理。

1.3 观察指标 患者于治疗前给予血常规、肝、肾功能和凝血功能检查,治疗过程中隔日查血常规,随时记录 PLT 情况和用药后出现的不良反应。在治疗前后用流式细胞术检测外周 CD8⁺、CD19⁺ 淋巴细胞计数,免疫比浊法定量检测血清免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 的含量,密切观察出血情况和血常规的变化。

1.4 疗效判定 疗效判断标准参照 2011 年中国专家共识(修订版)拟定的 ITP 疗效标准^[3]:完全反应(complete remission, CR):治疗后 PLT≥100×10⁹/L 并且无出血症状;有效(remission, R):治疗后 PLT≥30×10⁹/L 并且至少比基础血小板计数增加 2 倍,并且无出血症状;无效(no remission, NR):治疗后 PLT<30×10⁹/L 或者血小板计数增加不到基础值的 2 倍或者有出血症状。定义 CR 或 R 时,应至少检测 2 次,其间至少间隔 7 d。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两个独立样本 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效和不良反应 治疗后患者 CR 17 例(47.2%),R 11 例(30.6%),NR 8 例(22.2%),总有效率 77.8%。中位起效时间为 20 d(6~34 d),中位疗效持续时间为 9 个月(6~22 个月)。其中 1 例 R 患者治疗后 30 周复发(PLT 降至 1.85×10⁹/L),其他患者疗效维持情况较好。治疗过程中有 2 例患者出现轻度头晕、胸闷,患者可耐受,对症处理后好转,未见其他严重不良反应。

2.2 治疗前、后 PLT、白细胞(white blood cell, WBC)、CD8⁺、CD19⁺ 淋巴细胞数和免疫球蛋白的比较 治疗后患者 PLT 较前显著升高(*P*=0.001),WBC 与治疗前比较差异无统计学意义(*P*=0.697),CD19⁺ 淋巴细胞数治疗后较治疗前明显下降(*P*=0.001),CD8⁺ 淋巴细胞数与治疗前比较差异无统计学意义(*P*=0.286),见表 1。免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 治疗前、后比较均无显著性差异(*P*>0.05),见表 2。

表 1 治疗前、后 PLT、WBC、CD8⁺、CD19⁺ 淋巴细胞数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PLT (×10 ⁹ /L)	WBC (×10 ⁶ /L)	CD8 ⁺ (×10 ⁶ /L)	CD19 ⁺ (×10 ⁶ /L)
治疗前	36	16.73±5.94	7.32±3.75	715.68±214.39	295.63±96.51
治疗后	36	125.46±64.35	6.98±3.64	658.46±236.71	3.47±2.58
<i>t</i>	—	10.09	0.39	1.07	18.15
<i>P</i>	—	0.001	0.697	0.286	0.001

—:此项无数据。

表 2 治疗前、后免疫球蛋白的比较($\bar{x} \pm s$,g/L)

组别	<i>n</i>	IgG	IgM	IgA
治疗前	36	11.24±3.92	1.73±0.47	0.92±0.13
治疗后	36	10.43±2.85	1.82±0.54	0.87±0.22
<i>t</i>	—	1.00	0.75	1.17
<i>P</i>	—	0.319	0.453	0.244

—:此项无数据。

3 讨 论

随着中国经济和社会的发展,老年患者不断增多,由于老年患者多合并糖尿病,冠心病等慢性基础疾病,所以 ITP 在老

年患者治疗难度较大,常规的激素治疗和脾切除治疗老年患者效果差或不易耐受,容易复发,因此需要更多种类的药物治疗老年慢性难治性 ITP 患者。rituximab 是近年来在治疗难治性 ITP 得到广泛应用的药物,具有较好的临床效果^[4-5]。

rituximab 是人鼠嵌合型的抗人 CD20 单抗,最早用于非霍奇金淋巴瘤的治疗,它通过与患者体内 B 淋巴细胞结合,引起 Fc 受体介导的细胞溶解,清除血液、淋巴结以及骨髓中的 B 淋巴细胞。2003 年英国 ITP 指南将 rituximab 用于治疗对其他治疗无效和确需升高血小板计数的 ITP 患者,从此开始应用 rituximab 治疗 ITP 患者^[6]。对于传统一线或二线等多种治疗方案治疗无反应或复发的难治性 ITP 患者,应用 rituximab 治疗均能取得较好的临床作用^[7]。

rituximab 的作用机制是促进 B 淋巴细胞死亡,它通过诱导补体介导的细胞毒作用,与效应细胞结合,诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用,抑制淋巴瘤细胞的增殖,改变细胞周期,诱导其凋亡。rituximab 的标准剂量为 375 mg/m² 静脉注射,每周 1 次,共 4 周治疗。朱愿超等^[8]应用标准剂量 rituximab 治疗 31 例难治性 ITP 患者,总有效率 61.29%,无严重不良反应,PLT 显著升高,CD19⁺ 明显下降(*P*=0.001)。

ITP 标准剂量方案源于恶性淋巴瘤的治疗方案,ITP 患者体内 B 淋巴细胞同恶性淋巴瘤相比,数量明显减少,其生物学性状也有差异。由于 rituximab 价格昂贵,且剂量较大时不良反应发生率也较高。因此对临床应用有一定的限制。近年来,应用小剂量 rituximab(每周 100 mg,共用 4 周)治疗复发性 ITP 在临床得到应用,研究结果显示有与标准剂量相近的疗效,不良反应较小^[9-10],故小剂量 rituximab 也能达到治疗目的,但这些研究多集中在儿童和成年 ITP 患者,对老年患者小剂量 rituximab 治疗 ITP 的有效性和安全性研究较少。本研究显示小剂量 rituximab 治疗老年难治性 ITP 也有较好的临床效果,血小板较治疗前显著上升(*P*=0.001),CD19⁺ 淋巴细胞数明显下降(*P*=0.001),未出现严重不良反应,与小剂量和标准剂量 rituximab 治疗成人 ITP 的研究结果相近^[11-12],都有较好的临床疗效和轻微的不良不良反应。

总之,小剂量 rituximab 治疗老年难治性 ITP 具有较好的临床较好疗效,不良反应少,在传统一线或二线治疗药物无效时,应尽早考虑应用小剂量 rituximab。

参考文献:

[1] 李燕,王晓敏,毛敏,等.小剂量利妥昔单抗治疗复发难治性原发免疫性血小板减少症的临床观察[J].中华血液学杂志,2012,33(3):204-206.
[2] 袁玉芳,杨晓春,何蓉,等.利妥昔单抗联合地塞米松治疗小儿难治性特发性血小板减少性紫癜临床效果观察[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2012,17(4):174-176.
[3] 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治的中国专家共识(修订版)[J].中华血液学杂志,2011,32(3):214-216.
[4] Zaja F,Volpetti S,Chiozzotto M,et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia[J]. Am J Hematol, 2012,87(9):886-889.
[5] Patel VL,Mahévas M, Lee SY,et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia[J]. Blood,(下转第 4159 页)

到一定的限制^[12-13]；而研究证实，慢病毒载体较其他病毒载体具有既可感染分裂期细胞，也可感染静止期细胞，还可整合于宿主基因组内，并随细胞基因组的分裂而分离，实现基因稳定长效表达，感染效率更高，容纳外源性大片段目的基因，免疫原性小，生物安全性好等优点，可作为基因治疗的理想载体^[14]。但艾滋病病毒-1(human Immunodeficiency Virus-1, HIV-1)毕竟是获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)的病原，其安全性是人们一直关注的问题，也是该载体能否应用到人体试验的关键；对此，人们不断改进以确保其安全性，在迄今的体内外研究中，尚未见因为慢病毒载体而出现 HIV 的产生，提示它是安全的^[15]。因此，本实验选择的以 HIV-I 为代表的慢病毒载体，具有更大时效优势。

本研究成功构建了含 CGRP 基因高纯度和滴度的慢病毒载体，同时检测到 293T 细胞高表达 CGRP，证实该过表达载体具有功能性，为后续转染载体细胞并研究 CGRP 的功能奠定了实验基础。

参考文献：

[1] Vause CV, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide differentially regulates gene and protein expression in trigeminal glia cells; findings from array analysis[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 473(3):163-167.

[2] Wang Z, Jin D, Tuo Y, et al. Calcitonin gene-related peptide promoting migration of rat bone marrow mesenchymal stem cells and stimulating expression of vascular endothelial growth factor[J]. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2011, 25(11):1371-1376.

[3] Bullen ML, Miller AA, Andrews KL, et al. Nitroxyl (HNO) as a vasoprotective signaling molecule[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(9):1675-1686.

[4] Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing [J]. *Nature*, 1983, 304(5922):129-135.

[5] 黄泰源, 张光武. 降钙素基因相关肽与骨折愈合[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, (3):826-829.

[6] Deng W, Hilaire RC, Chattergoon NN, et al. Inhibition of

vascular smooth muscle cell proliferation in vitro by genetically engineered marrow stromal cells secreting calcitonin gene-related peptide[J]. *Life Sci*, 2006, 78(16):1830-1838.

[7] 潘孝贵. 降钙素基因相关肽参与运动诱导的心脏保护作用[J]. *中国应用生理学杂志*, 2011, (2):172-174.

[8] 邓水秀, 曾泗宇, 任俊芳, 等. 降钙素基因相关肽对大鼠血管平滑肌细胞 CDK2 和 Cyclin E 的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011(3):249-253.

[9] 方立, 陈晓彬, 陈美芳, 等. 降钙素基因相关肽介导内皮祖细胞抑制血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞表型转化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, (2):99-104.

[10] Bai Y, Soda Y, Izawa K, et al. Effective transduction and stable transgene expression in human blood cells by a third-generation lentiviral vector[J]. *Gene Ther*, 2003, 10(17):1446-1457.

[11] Ruitenber MJ, Plant GW, Christensen CL, et al. Viral vector-mediated gene expression in olfactory ensheathing glia implants in the lesioned rat spinal cord[J]. *Gene Ther*, 2002, 9(2):135-146.

[12] Hendriks WT, Ruitenber MJ, Blits B, et al. Viral vector-mediated gene transfer of neurotrophins to promote regeneration of the injured spinal cord[J]. *Prog Brain Res*, 2004, 146:451-476.

[13] Bo X, Wu D, Yeh J, et al. Gene therapy approaches for neuroprotection and axonal regeneration after spinal cord and spinal root injury[J]. *Curr Gene Ther*, 2011, 11(2):101-115.

[14] 郭淑军, 万艳, 李丽玲, 等. FGFR2IIIc 重组慢病毒载体的构建及其在肌原细胞 L6 中的表达[J]. *中国生物工程杂志*, 2011, 31(5):1-7.

[15] Klonjowski B, Klein D, Galea S, et al. Gag-specific immune enhancement of lentiviral infection after vaccination with an adenoviral vector in an animal model of AIDS [J]. *Vaccine*, 2009, 27(6):928-939.

(收稿日期:2013-09-03 修回日期:2013-10-01)

(上接第 4156 页)

2012, 119(25):5989-5995.

[6] British Committee 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] 胡成琳, 陈林. 对免疫性血小板减少症发病机制及治疗的研究进展[J]. *重庆医学*, 2012, 41(24):2541-2544.

[8] 朱愿超, 王文, 周郁鸿, 等. 标准剂量利妥昔单抗治疗复发难治性原发免疫性血小板减少症的临床研究[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(3):163-167.

[9] Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia

[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85(4):329-334.

[10] 袁玉芳, 蒯文霞, 何蓉, 等. 利妥昔单抗治疗儿童难治性特发性血小板减少性紫癜的临床观察[J]. *中华全科医师杂志*, 2012, 11(1):67-69.

[11] 接贵涛, 王明松, 周倩. 小剂量利妥昔单抗治疗特发性血小板减少性紫癜的疗效分析[J]. *临床血液学杂志*, 2012, 24(7):418-421.

[12] Cervinek L, Cerna O, Caniga M, et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice[J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(5):594-599.

(收稿日期:2013-09-15 修回日期:2013-10-12)