

利妥昔单抗在治疗免疫性血小板减少症中的应用

阳文捷,林金盈,黄向英,许力,魏华萍

(广西壮族自治区人民医院血液内科,南宁 530021)

摘要:目的 评估利妥昔单抗在治疗免疫性血小板减少症中的临床应用价值及安全性。方法 采用标准剂量和小剂量的利妥昔单抗单用或者联合其他治疗方法对 2 例初诊初治的免疫性血小板减少症患者,以及 6 例确诊复发难治免疫性血小板减少症患者进行治疗,分析其近期疗效,观察使用后的不良反应。结果 2 例初诊初治患者的近期疗效良好,1 例 6 个月后复发。6 例复发难治患者中 4 例有效(其中 1 例 2 年后复发),2 例无效。所有患者均无明显近期不良反应。结论 利妥昔单抗治疗免疫性血小板减少症,疗效显著,安全性及耐受性好。

关键词:血小板减少;免疫;利妥昔单抗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.09.020

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)09-1081-02

Clinical application of rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia

Yang Wenjie, Lin Jinying, Huang Xiangying, Xu Li, Wei Huaping

(Department of Hematology, Guangxi People's Hospital, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness and safety of rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia. Methods Standard doses and small doses of rituximab alone or combined therapy with other methods were used in 2 cases with immune thrombocytopenia who diagnosed and treated for the first time, and 6 cases who diagnosed with refractory recurrent immune thrombocytopenia. The recent curative effect, adverse reactions were analyzed. Results The recent curative effect was well in the 2 cases who diagnosed and treated for the first time, but 1 case recurred after 6 months. 4 cases of effective in the 6 cases who diagnosed with refractory recurrent, in which 1 case recurred after 2 years, 2 cases had no effect. All of the patients have no obvious adverse reaction in the near future. Conclusion Rituximab treatment of immune thrombocytopenic, it is of good curative effect, good safety and tolerability.

Key words: thrombocytopenia; immune; rituximab

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenic, ITP)是一类较为常见的出血性疾病,其发病机制可能:(1)通过细胞介导的免疫调节形成并持续产生抗血小板的自身抗体,加速血小板破坏;(2)通过网状内皮系统加速破坏血小板,还有自身抗体作用于骨髓巨核细胞,使血小板生成受到抑制。ITP 无特效的根治方法,虽然大部分患者经常规治疗能得到缓解,但仍有约 30% 的患者成为慢性 ITP,血小板减少容易反复发生,成为难治性 ITP。复发难治性 ITP 在临床上非常棘手,无明确显效的治疗方法。近年来,随着抗 CD20 抗体的临床应用,给临床医师治疗 ITP 提供了新的方向。本文对本科收治的 2 例初诊初治的 ITP 患者和 6 例复发难治性 ITP 患者进行了分析总结,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本科 2008~2011 年收治的 8 例 ITP 患者,年龄 21~68 岁,男 3 例,女 5 例,病程 1~4 年。ITP 诊断符合血液病疗效与诊断标准^[1]:(1)多次化验检查血小板计数减少。(2)脾脏不增大或仅轻度增大。(3)骨髓检查巨核细胞数增多或正常,有成熟障碍。(4)以下 5 点中应具备任何一点,①泼尼松治疗有效;②切脾治疗有效;③血小板相关免疫球蛋白增多;④补体 C3 增多;⑤血小板寿命测定缩短。(5)排除继发性血小板减少症。复发难治性 ITP 的诊断目前无统一标准,本文诊断的患者为符合下述条件之一者:(1)标准剂量皮质激素治疗 4 周以上,血小板值低于 20×10^9 个/L,需继续治疗者;(2)标准剂量皮质激素治疗 4 周以上,丙种球蛋白、免疫抑制剂等多种药物治疗均无效,仍需要治疗者。

8 例 ITP 患者中,2 例初诊初治患者,其中男 1 例,女 1 例,

2 例患者均拒绝使用肾上腺皮质激素,要求首选标准剂量的利妥昔单抗。6 例复发难治患者中,复发患者 4 例,均为女性,排除怀孕;难治性患者 2 例,均为男性。8 例患者病程 1~4 年,血小板数目最低范围为 $1 \times 10^9 \sim 13 \times 10^9$ 个/L,合并严重出血者 4 例,先后使用过的治疗方式有标准剂量以及大剂量肾上腺皮质激素、长春新碱、达那唑、环孢素、抗幽门螺旋杆菌治疗等。

1.2 方法 2 例初诊初治患者使用标准剂量的利妥昔单抗。6 例复发、难治患者中,2 例单独使用标准剂量利妥昔单抗,2 例合并使用小于标准剂量(小剂量)的肾上腺皮质激素,2 例合并使用单独环孢素 A。利妥昔单抗使用方法为每周 375 mg/m²,小剂量的使用方法为每周 100 mg/m²,均通过外周静脉持续缓慢滴注,每周 1 次,连续使用 4 周。每次使用前 15 min,给予地塞米松 10 mg 静脉推注,或者使用异丙嗪 25~50 mg 肌肉注射等常规抗过敏治疗并进行生命体征监测。

2 结果

随访时间 1~3 年。8 例患者中 6 例(包括 5 例显效和 1 例良效)有效,2 例无效,起效时间为 1~8 周。有效的 6 例患者中 4 例无复发,2 例复发。4 例无复发患者中,1 例合并使用激素的患者在 2 个月内停用激素;1 例联合使用环孢素 A 的患者,继续口服环孢素 6 个月,并渐减量至停用。2 例复发患者均为单用利妥昔单抗,复发时间分别为 6 个月和 2 年后。在 8 例患者中仅 1 例在使用利妥昔单抗的过程中出现一过性胸闷,血压升高,经过减慢用药速度可缓解,未影响药物使用。

3 讨论

ITP 发病机制与 T 或 B 淋巴细胞免疫异常相关,即细胞免疫以及体液免疫均参加了其发病过程。抗 CD20 抗体是一

种基因工程人/鼠嵌合抗 CD20 单克隆抗体(IgG1/k 免疫球蛋白)。根据这一原理,利妥昔单抗可以用来治疗 ITP。利妥昔单抗能够特异地结合并溶解表达 CD20 阳性 B 淋巴细胞,从而妨碍 B 淋巴细胞产生自身抗体。其溶解淋巴细胞的作用机理考虑与补体、抗体依赖细胞毒作用及诱导凋亡有关。最新的研究认为,利妥昔单抗不仅能够作用于 B 淋巴细胞^[2],而且也能改善 ITP 患者的调节性 T 淋巴细胞缺陷,从而达到治疗目的。2003 年欧洲的 ITP 指南(以下简称指南)指出利妥昔单抗的适用人群为对其他治疗无效的患者和需要检测血小板计数的患者(有出血倾向)^[3]。

本研究中的 8 例患者起效的时间跨度较大,为 1~8 周。有研究指出,其早期反应可能是通过受调理的 CD20⁺ B 细胞使网状内皮系统的 Fc 受体饱和,从而抑制 Fc 受体功能,减少 IgG 包被的血小板的清除,所以起效时间短。有文献报道利妥昔单抗的起效时间为 2 周内至 6~10 周以后,平均起效时间为 5.5 周^[4-5],与本研究患者的起效时间基本相符。

按照指南推荐^[3],利妥昔单抗用于治疗 ITP 的标准剂量为 375 mg/m²,原因在于该剂量可以使得人体 90% 以上的成熟淋巴细胞得以清除,是基于淋巴瘤的治疗剂量。目前国内外均有小剂量利妥昔单抗治疗 ITP 的研究,使用方法为 100 mg/m²,每周 1 次,4 周为 1 个疗程。Zaja 等^[6]采用小剂量利妥昔单抗治疗 28 例复发难治性患者,总有效率达 75.0%,其疗效与标准剂量疗效相比无明显差别^[4-5]。Braendstrup 等^[5]以及 Cooper 等^[7]分别用标准剂量的利妥昔单抗治疗 39 例和 57 例难治或复发的 ITP 患者,总有效率为 44.0% 和 54.0%,毒副作用均可耐受。国内报道小剂量的利妥昔单抗单用或联合地塞米松治疗难治性 ITP 亦可取得良好的效果,总有效率达 61.6%^[8-11],且安全性良好。小剂量利妥昔单抗治疗 ITP 有效的原因推测可能是由于 ITP 的发病机制中,B 细胞的群数量可能与淋巴瘤患者的群数量不同,并且在 ITP 的发病机制中 B 细胞只是起病环节的一部分。金旸缙等^[7]通过对使用小剂量利妥昔单抗后检测 B 细胞数量发现,在首剂结束后,几乎所有的 B 细胞群已经消失,所以使用小剂量利妥昔单抗,既降低了患者费用,也减少了患者的用药风险。Cooper 等^[7]同时进行治疗前血小板相关抗体(PA-APAS)检测,以及 B 细胞免疫球蛋白和 T 细胞的克隆重排测定,发现 B 细胞与 PA-APAS 相关,对利妥昔单抗反应良好的患者 PA-APAS 水平高,但是即使 PA-APA 水平高而 CD8 细胞计数高,反应仍欠佳。该研究间接说明了 B 细胞的清除只能对部分 ITP 患者有效。

本文中的 4 例患者存在合并用药,其中 2 例合并使用肾上腺皮质激素,2 例合并使用环孢素 A,合并用药原因有以下四点:(1)预防突然使用引起的撤减综合征,引起不良反应;(2)在利妥昔单抗未起效之前,继续维持其可能存在的免疫抑制作用,可能对病情仍有部分作用;(3)从医疗安全方面解释,激素在血小板减少的患者中可缓解血管的脆性,减少出血可能。是否合并用药疗效患者获益更大,仍需进一步的研究。

由于利妥昔单抗只针对成熟的淋巴细胞进行清除及调理,所以存在复发的可能。但是间歇 6 个月后可重复使用,并可获得 2 次有效及缓解。淋巴瘤患者为预防复发,可使用利妥昔单抗维持治疗,即根据利妥昔单抗的半衰期,每 2 个月使用 1 次,可能是 ITP 患者防止复发可以借鉴的方式。本研究中的 1 例 2 年后复发的患者,再次治疗时选择使用肾上腺皮质激素,短期疗效较好,目前仍在追踪。Patel 等^[12]对 72 例对利妥昔单抗治疗有效的成人患者进行标准剂量维持治疗,21% 的患者能

坚持 5 年以上,能耐受并维持疗效。

由于利妥昔单抗是异体蛋白,在使用过程中最常见以及主要的不良反应为过敏,8 例患者在使用前均经过充分的抗过敏治疗,仅 1 例出现了可控制的不适症状,其余各例患者使用过程中顺利。可见,利妥昔单抗为治疗复发难治性 ITP 的有效、方便的选择。

参考文献:

- [1] 张之南,杨天楹,郝玉书. 血液病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2005.
- [2] Stasi R, Pagano A, Stipa E, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2001, 98(4):952-957.
- [3] 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.
- [4] Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. *Br J Haematol*, 2004, 125(2):232-239.
- [5] Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Am J Hematol*, 2005, 78(4):275-280.
- [6] 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.
- [7] Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. Platelet-associated antibodies, cellular immunity and FCGR3a genotype influence the response to rituximab in immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2012, 158(4):539-547.
- [8] 金旸缙,夏程美,赵敏蕾,等. 大剂量地塞米松联合小剂量利妥昔单抗治疗难治性免疫性血小板减少性紫癜[J]. *临床血液学杂志*, 2011, 24(1):39-41.
- [9] 万鼎铭,王岩,秦玲. 利妥昔单抗治疗难治性免疫性血小板减少症的临床疗效观察[J]. *医药论坛杂志*, 2011, 32(22):41-42,45.
- [10] 尹晓梅. 小剂量美罗华治疗慢性特发性血小板减少性紫癜的临床研究[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(4):172-173.
- [11] 隋涛,薛峰,赵海丰,等. 小剂量利妥昔单抗治疗慢性特发性血小板减少性紫癜疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(3):161-163.
- [12] 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*, 2012, 119(25):5989-5995.