

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.05.020

## 小剂量利妥昔单抗治疗继发于 CTD 的 TP 序贯维持的疗效分析

王吉刚, 周凡, 刘彦琴, 刘景华, 白颖, 徐宪平, 董援利, 孟广晗, 佟丹江

(沈阳军区总医院血液科, 辽宁沈阳 110016)

**[摘要]** **目的** 探讨小剂量利妥昔单抗治疗继发于结缔组织疾病(CTD)血小板减少症(TP)序贯维持的临床疗效及安全性。**方法** 选择 16 例继发于 CTD 的重症 TP 患者, 给予利妥昔单抗 100 mg 静脉滴注, 每周 1 次, 连用 4 周; 动态观察血常规变化, 采用流式细胞术检测治疗前、后 CD3<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> 淋巴细胞数, 免疫比浊法定量检测治疗前、后血清免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)水平。治疗有效患者序贯给予每 6 个月静脉滴注利妥昔单抗 100 mg 行维持治疗, 通过长期随访评价维持治疗有效性。**结果** 治疗后 7 例(43.75%)达完全缓解(CR), 4 例(25.00%)达有效(R), 总有效率为 68.75%, 5 例(31.25%)无效(NR)。患者利妥昔单抗治疗前、后血清免疫球蛋白及 CD3<sup>+</sup> 淋巴细胞数比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 但 CD19<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> 淋巴细胞数较治疗前明显下降( $P<0.01$ ), 并达到清除水平。11 例治疗有效患者接受了维持治疗, CR 的 7 例患者均未复发, 4 例 R 患者中有 2 例在维持治疗期间获得 CR, 1 例维持 R, 1 例复发。4 例发生轻度输液反应, 1 例发生肺炎, 抗感染治疗后治愈。**结论** 小剂量利妥昔单抗治疗继发于 CTD 的 TP 安全有效, 而对治疗有效的患者序贯维持治疗能有效减少复发。

**[关键词]** 继发性; 免疫性血小板减少症; 结缔组织疾病; 利妥昔单抗**[中图分类号]** R558.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)05-0639-03**Analysis on effect of low-dose rituximab sequential maintenance for treating thrombocytopenia secondary to connective tissue disease**

Wang Jigang, Zhou Fan, Liu Yanqin, Liu Jinghua, Bai Ying, Xu Xianping, Dong Yuanli, Meng Guanghan, Tong Danjiang

(Department of Hematology, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang, Liaoning 110016, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the efficacy and safety of low-dose rituximab therapy and sequential maintenance for treating thrombocytopenia(TP) secondary to connective tissue disease(CTD). **Methods** 16 patients with severe TP secondary to CTD were selected and given the intravenous drip of rituximab 100mg, once weekly for 4 consecutive weeks. The changes of blood routine were dynamically observed. The serum concentrations of immunoglobulin(IgG, IgM and IgA) were quantitatively detected by using the immunoturbidimetric method. The counts of CD3<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> lymphocyte cells were assayed by the flow cytometry before and after therapy. The patients acquiring effect were sequentially given the 6-month intravenous drip of rituximab 100 mg for conducting the sequential maintenance therapy. The effectiveness of maintenance therapy was evaluated through long-term follow-up. **Results** After treatment, 7 cases(43.75%) reached the complete remission(CR), 4 cases(25.00%) reached the response(R), the total effective rate was 68.75%, but 5 cases(31.25%) were non-response(NR). The serum immunoglobulin and CD3<sup>+</sup> lymphocyte counts had no significant changes between before and after treatment( $P>0.05$ ). However, the CD19<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> cells counts were decreased compared with before treatment( $P<0.01$ ), moreover which reached the clearing level. 11 cases acquiring effect received the maintenance therapy, 7 cases of CR had no recurrence. Among 4 cases acquiring R, 2 cases achieved CR during the maintenance therapeutic period, 1 case maintained R and 1 case relapsed. 4 cases developed the mild infusion reaction, 1 case happened pneumonia and cured after anti-infection therapy. **Conclusion** The low dose rituximab is effective and safe in treating TP secondary to CTD, the sequential maintenance therapy in the patients acquiring effect could effectively reduce recurrence.

**[Key words]** secondary; immune thrombocytopenia; connective tissue disease; rituximab

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等结缔组织病(connective tissue disease, CTD)的常见并发症, 现将此类自身 ITP 归入继发性 ITP(secondary ITP, sITP)的范畴<sup>[1]</sup>。相对于原发性 ITP, sITP 发病机制更为复杂, 但二者的发病机制间存在一些共性, 如 B 细胞在二者的发病机制中具有重要作用及均存在血小板糖蛋白抗体等<sup>[2]</sup>。因此, B 细胞清除治疗(B cell depletion therapy, BCDT)成为 CTD 的 sITP 新兴的治疗手段<sup>[3-5]</sup>。利妥昔单抗(rituximab, RTX)作为抗 CD20 单克隆抗体能特异性杀伤表达 CD20 的 B 细胞, 标准治疗方案为每周按 375 mg/m<sup>2</sup> 给予 RTX 1 次, 连用 4 周。该方案是借鉴淋巴瘤的治疗方案, 但 sITP 患者的 B 细胞数量远少于淋巴瘤患者, 应用标准剂量 RTX 后外周血 CD20 细胞几近消失, 将增加感

染机会<sup>[6-7]</sup>, 鉴于小剂量 RTX 对原发性 ITP 的良好疗效及安全性<sup>[8]</sup>, 且中位疗效持续时间长达 6 月以上<sup>[9]</sup>, 因此, 作者尝试以小剂量 RTX 治疗继发于 CTD 的重症血小板减少症(TP), 有效后序贯小剂量 RTX 维持(每 6 个月给予 RTX 100 mg)以期减少复发, 现将长期随访结果报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选择 2009 年 10 月至 2014 年 10 月来本院诊疗的重症继发于 CTD 的 TP 患者 16 例, 均为女性, 年龄 22~61 岁, 中位 39.5 岁。基础疾病: SLE 6 例、干燥综合征(sjogren syndrome, SS) 4 例、混合结缔组织病(mixed connective tissue disease, MCTD) 3 例、未分化结缔组织病(undifferentiated connective tissue disease, UCTD) 3 例。CTD 依据文献<sup>[10]</sup>确诊, 入组标准: (1)CTD 诊断明确; (2)PLT<10×10<sup>9</sup>/L 或 PLT<

$30 \times 10^9/L$  合并出血倾向;(3)糖皮质激素治疗无效或依赖。排除标准:(1)妊娠;(2)药物相关血小板减少;(3)重要脏器病变;(4)肿瘤;(5)活动性感染(包括乙型病毒性肝炎和丙型肝炎)。所有患者均签署书面知情同意书。

## 1.2 方法

### 1.2.1 治疗方法

RTX(美罗华,Rituximab,上海罗氏制药有限公司产品)初始治疗每 1 次 100 mg 静脉滴注,每周 1 次,连用 4 周。使用前 30 min 给予地塞米松注射液 5 mg 预防过敏反应。RTX 100 mg 加入 250 mL 0.9% 的生理盐水,滴注速度为 50 mg/h。在 RTX 应用中使用心电监护监测患者生命体征,出现不良反应时减慢或停止给药并对症处理。所有入组患者同时进行对症支持治疗,血小板计数(PLT) $<10 \times 10^9/L$  伴有明显出血倾向者,予输注机采血小板,常规予卡络磺钠、氨甲环酸等止血治疗,对于激素依赖且 PLT $<20 \times 10^9/L$  或存在活动性出血的患者允许在 RTX 治疗期间使用小量激素以维持 PLT 在安全范围,而对于在 RTX 治疗期间或治疗后显效的患者则激素逐渐减量并停用。经患者知情同意后选择 RTX 治疗有效的患者,每 6 个月给予 RTX 100 mg 静脉滴注,通过长期随访观察维持治疗效果。对于 RTX 治疗无效者,则参考相应指南给予其他治疗措施。

### 1.2.2 观察指标和实验室检查

临床观察:观察患者出血症状、体征有无改善及药物不良反应。实验室检查:RTX 初始治疗期间每周检测血常规 2 次,维持治疗期间每周检测血常规 1 次,一旦有出血倾向立即复查血常规,RTX 治疗前及治疗后 6 个月检测血清免疫球蛋白(包括有 IgG、IgM 及 IgA)及淋巴细胞亚群。

### 1.2.3 疗效判定

每次随访进行疗效评价,疗效评价基于主要疗效终点,无次要终点。疗效判定标准参考中华医学会血液学分会血栓与止血学组关于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)<sup>[11]</sup>,(1)完全缓解(complete response,CR):治疗后 PLT $>100 \times 10^9/L$ ,且无出血症状;(2)部分缓解(partial response,PR):治疗后 PLT $>30 \times 10^9/L$ ,至少比基础 PLT 增加 2 倍,且无出血症状;(3)无效(no response,NR):治疗后 PLT $<30 \times 10^9/L$ ,或 PLT 增加不到基础值的 2 倍或者有出血症状。定义 CR 或 PR 时,至少检测 2 次,其间至少间隔 7 d。总有效率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。复发标准参照 ITP 国际工作组专家共识<sup>[1]</sup>。有下列情况之一者为复发:(1)CR 后,PLT $<100 \times 10^9/L$  或有出血;(2)PR 后,PLT $<50 \times 10^9/L$  或血小板计数增加不到基础值的 2 倍或有出血症状。

### 1.3 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,治疗前、后比较采用配对  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

患者治疗前 PLT 为  $(1 \sim 27) \times 10^9/L$ ,中位数  $5 \times 10^9/L$ ,16 例患者均有不同程度的出血表现,RTX 治疗前均曾给予糖皮质激素治疗,16 例患者基本临床特征,见表 1。

### 2.2 临床疗效评价

16 例患者中 7 例(43.75%)达 CR,4 例(25.00%)达 PR,总有效率为 68.75%,而 5 例(31.25%)NR。治疗后有效患者均已止血且无再出血。有效患者 PLT $\geq 30 \times 10^9/L$  的中位时间为 21(7~26)d;PLT $\geq 100 \times 10^9/L$  的中位时间为 42(14~125)d。11 例有效患者中有 9 例为快速起效模式,2 例为迟发起效模式。

### 2.3 免疫学检查结果

RTX 治疗前、后免疫球蛋白 IgG、

IgM、IgA 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),结果见表 2。流式细胞术检测外周血中 CD3<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> CD20<sup>+</sup> 细胞数,结果提示,治疗后 6 个月 CD19<sup>+</sup> CD20<sup>+</sup> 淋巴细胞数治疗后较治疗前明显下降( $P < 0.01$ ),而 CD3<sup>+</sup> 淋巴细胞数与治疗前比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 1 16 例患者的基本临床特征

例号	年龄(岁)	原发病	病程	既往治疗	免疫指标
1	22	UCTD	2 个月	G,P	ANA <sup>+</sup>
2	50	MCTD	20 年	G,P,IVIG	ANA <sup>+</sup> SM <sup>+</sup> SSA <sup>+</sup>
3	39	SS	6 年	G,P,IVIG,D	ANA <sup>+</sup> SSA <sup>+</sup> SSB <sup>+</sup>
4	44	MCTD	18 年	G,P,IVIG	ANA <sup>+</sup>
5	31	SLE	5 年	G,P,IVIG、 CTX,IL-11	ANA <sup>+</sup> Ro52 <sup>+</sup> SSA <sup>+</sup>
6	28	UCTD	4 年	G,P,IVIG	ANA <sup>+</sup> Ro52 <sup>+</sup>
7	40	SLE	5 个月	G,P,IVIG	ANA <sup>+</sup> dsDNA <sup>+</sup>
8	46	UCTD	6 年	G,P,IVIG,CTX	ANA <sup>+</sup> Ro52 <sup>+</sup>
9	33	MCTD	6 年	G,P,IVIG	ANA <sup>+</sup>
10	61	SLE	5 年	G,P,CTX	ANA <sup>+</sup> dsDNA <sup>+</sup>
11	39	SLE	9 年	G,P,CTX、 VCR,CsA,IL-11	ANA <sup>+</sup> dsDNA <sup>+</sup>
12	33	SLE	2 年	G,P,CTX、 CsA,IL-11	ANA <sup>+</sup> dsDNA <sup>+</sup> Ro52 <sup>+</sup> SSA <sup>+</sup> AnuA <sup>+</sup> AH <sup>+</sup>
13	27	SLE	3 年	G,P,IVIG,CTX	ANA <sup>+</sup> dsDNA <sup>+</sup> AP <sup>+</sup>
14	55	SS	3 年	G,P	ANA <sup>+</sup> SSA <sup>+</sup> SSB <sup>+</sup>
15	45	SS	1 年	G,P,IVIG、	ANA <sup>+</sup> SSA <sup>+</sup> SSB <sup>+</sup>
16	58	SS	7 年	G,P	ANA <sup>+</sup> SSA <sup>+</sup> SSB <sup>+</sup>

G:糖皮质激素治疗;P:血小板输注;D:达那唑;IVIG:静脉丙种球蛋白输注;CsA:环孢素;CTX:环磷酰胺;IL-11:白介素 11;AP:抗磷脂抗体;AH:抗组蛋白;ANA:抗核抗体;SSA:抗 SAA 抗体;SSB:抗 SSB 抗体;dsDNA:抗双链 DNA 抗体;Ro-52:抗 Ro-52 抗体;AnuA:抗核小体抗体。

表 2 RTX 治疗前、后免疫球蛋白比较( $\bar{x} \pm s, n=16, g/L$ )

时间	IgG	IgM	IgA
治疗前	11.79 $\pm$ 3.98	1.86 $\pm$ 0.56	1.13 $\pm$ 0.21
治疗后 6 个月	11.35 $\pm$ 3.67	1.74 $\pm$ 0.51	1.07 $\pm$ 0.19
$t$	0.94	0.73	1.21
$P$	0.30	0.44	0.21

表 3 RTX 治疗前、后外周血中淋巴细胞数比较( $\bar{x} \pm s, n=16, \times 10^6/L$ )

时间	CD3 <sup>+</sup>	CD19 <sup>+</sup> CD20 <sup>+</sup>
治疗前	712.65 $\pm$ 214.56	298.35 $\pm$ 94.81
治疗后 6 个月	665.82 $\pm$ 208.54	4.17 $\pm$ 1.43
$t$	1.45	19.74
$P$	0.28	0.00

**2.4 不良反应** 16 例患者中 4 例静脉滴注 RTX 过程中出现轻度输液反应,减慢输液滴速后自行缓解。1 例随访第 13 个月发生细菌性肺炎,经抗感染治疗后治愈。

**2.5 长期疗效随访** 中位随访时间为 12(6~66)个月,11 例治疗有效患者实施了维持治疗,其中 7 例系 CR 患者,4 例系 PR 患者,接受维持治疗的 7 例 CR 患者均未复发,4 例 PR 患者中有 2 例在维持治疗期间获得 CR,1 例维持 PR,1 例复发。

### 3 讨论

CTD 常累积血液系统,可表现为贫血、白细胞减少、血小板减少。有研究显示,20%~25% 的 SLE 患者有不同程度的血小板减少,甚至血小板减少引起的出血症状成为 SLE 患者的首发症状,且血小板减少是 SLE 预后不良的一个独立危险因素<sup>[12]</sup>。目前继发于 CTD 的 ITP 主要治疗手段有激素、免疫抑制剂、丙种球蛋白输注或达那唑等治疗,但部分难治性、重症 SLE 患者对以上治疗反应不佳或激素依赖。鉴于 B 细胞耐受的丧失及功能异常是 SLE 发生的主要机制之一<sup>[2]</sup>,因此,BCDT 成为近年新兴的 CTD 治疗手段<sup>[3-4]</sup>。RTX 作为一种抗 CD20 的嵌合型单克隆抗体,通过诱导补体介导的细胞毒作用及抗体依赖的细胞毒作用而清除 B 淋巴细胞,Zheng 等<sup>[6]</sup>采用上述剂量及方案治疗 6 例继发于 CTD 的重型 ITP,3 例获得 CR,2 例患者分别死于卡氏肺囊虫肺炎及耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌合并曲霉菌的混合感染,提示严重感染成为标准剂量 RTX 的主要安全性问题。鉴于标准剂量 RTX 治疗方案起源于 B 细胞淋巴瘤的治疗,而 CTD 患者的 B 细胞数量远少于淋巴瘤患者,且小剂量 RTX 治疗原发性 ITP 的疗效与标准剂量方案相近<sup>[8]</sup>,因此,本研究尝试采用小剂量 RTX 治疗糖皮质激素疗效不佳的 sITP。

RTX 治疗后患者 PLT 升高有速发起效模式及迟发起效两种模式,速发起效模式在给药 1~2 次后 PLT 即逐渐升高,在第 6~10 周达到峰值,一般认为该模式系因补体依赖的细胞毒作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC);另外一种模式为治疗后第 6~8 周 PLT 开始升高,此后迅速达到峰值,即迟发型模式,该模式可能与清除 B 细胞克隆有关<sup>[13]</sup>。本研究中 16 例患者中有 7 例(43.75%)达 CR,4 例(25.00%)达 PR,总有效率为 68.75%,治疗有效的 11 例患者中有 9 例系快速起效模式,提示 RTX 治疗起效多为速发起效模式。

因 RTX 治疗的核心机制在于靶向性清除 B 细胞,为此,作者观察了 RTX 初始治疗前及治疗后 6 个月外周血中 CD19<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> 的细胞数变化,所有患者在治疗后外周血 CD19<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> 的细胞数均显著降低,并达到 B 细胞清除的标准( $<10 \times 10^6/L$ ),但不影响 T 细胞的数量。尽管 RTX 对所有患者均成功实施了 B 细胞清除,但仍有 5 例患者无效,提示部分患者除 B 细胞耐受丧失及功能异常外还有其他重要机制参与 sITP 的发生。鉴于 RTX 并不清除浆细胞,所以,本研究未观察到 RTX 治疗前后血清 IgG、IgM 及 IgA 水平的变化。

由于 RTX 只针对成熟的淋巴细胞进行清除及调理,而原 B 细胞不表达 CD20 得以保留,并在 RTX 治疗后逐渐发育为成熟 B 细胞,所以存在复发的可能<sup>[14]</sup>。Jt 等<sup>[15]</sup>使用 RTX 治疗中至重度肾外受累 SLE 的大型随机双盲对照研究结果显示,RTX 和安慰剂在预防或延缓中至重度 SLE 复发上无统计学意义( $P>0.05$ );该研究中在 14 个月内复查的 25 例患者,11 例 B 细胞重建,且 7 例复发,可见 RTX 治疗 SLE 的疾病复发仍是一个主要问题。鉴于小剂量 RTX 治疗原发性 ITP 的中位疗效持续时间长达 6 月以上<sup>[9]</sup>,为此,本研究对初始治

疗有效的患者每隔 6 个月给予 RTX 100 mg 行维持治疗,通过长期随访评价维持治疗疗效。结果提示,接受维持治疗的 7 例 CR 患者均未复发,4 例 PR 患者中除 1 例维持 PR 及 1 例复发外,可喜的是有 2 例初始治疗 PR 的患者在维持治疗期间获得 CR,上述结果提示小剂量 RTX 维持治疗能有效降低复发率,特别是对 CR 患者维持治疗效果更佳;对于初始治疗获得 PR 的部分患者序贯维持治疗期间可获得 CR,提示小剂量 RTX 维持治疗可进一步提高 CR 率,但维持治疗期间较 CR 患者易复发,或许对于 PR 患者有必要适当缩短维持治疗用药间隔。

本研究中除 4 例患者出现轻度输液反应外,减慢输液滴速后自行缓解,维持治疗随访期间 1 例发生细菌性肺炎,经抗感染治疗后治愈。樊贞瑜等<sup>[7]</sup>以标准剂量 RTX(375 mg/m<sup>2</sup> 每周 1 次,连用 4 次)治疗 15 例难治性重症 SLE,结果 4 例患者发生严重感染,其中 3 例系肺部感染并导致 2 例死亡;另 1 例发生革兰阴性杆菌败血症。此外,2 例患者随访期间发生带状疱疹。因此,相对于标准剂量 RTX,小剂量 RTX 在安全性上具有优越性。

综上所述,本研究初步证实小剂量 RTX 对于经典药物治疗无效或依赖的继发于 CTD 的重症 TP 患者具有较好的疗效,且安全性及耐受性良好;对于小剂量 RTX 初始治疗有效的患者序贯维持治疗不仅能有效减少复发,而且能进一步提高缓解率。鉴于本研究例数较少,还需要扩大样本量及进行多中心临床研究加以验证。

### 参考文献

- [1] Rodeghiero F, Stasi R, Germesheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenia purpura of adults and children: report from an international working group[J]. *Blood*, 2009, 113(11): 2386-2393.
- [2] Cines DB, Howard L, Roberto S. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia[J]. *Semin Hematol*, 2009, 46(1): 2-14.
- [3] Furtado J, Isenberg DA. Reprint of: B cell elimination in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Immunol*, 2013, 148(3): 344-358.
- [4] Levesque M, St-Clair E. Bcell-directed therapies for autoimmune disease and correlates of disease response and relapse[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(1): 22-23.
- [5] Jovancevic B, Lindholm C, Pullerits R. Anti B-cell therapy against refractory thrombocytopenia in SLE and MCTD patients: long-term follow-up and review of the literature[J]. *Lupus*, 2013, 22(7): 664-674.
- [6] Zheng WJ, Zhang X, Wang Q, et al. Refractory severe connective tissue disease thrombocytopenia: is rituximab treatment effective and safe[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(11): 1077-1078.
- [7] 樊贞瑜, 蔡宇波, 顾越, 等. 利妥昔单抗治疗难治性重症系统性红斑狼疮的临床初步观察[J]. *中国药物与临床*, 2009, 9(8): 675-678.
- [8] 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. (下转第 644 页)

影响的大脑部位黑质拥有高水平维生素 D 受体,而活化的维生素 D 缺乏,则会增加多巴胺诱导维生素 D 受体信号表达<sup>[12]</sup>。

此前有关 PD 骨质疏松的危险因素探讨结论不一,可能的影响因素包括:不合理的膳食摄入、久坐增多、较低的体质指数、肌力减退、维生素 D 缺乏及药物作用。但多数还处于初步研究,存在一定的局限性。如 Fink 等<sup>[9]</sup>的研究显示活动减少与骨质疏松无明显相关,仅进行了单因素分析。因而本文对危险因素进行了多元回归分析,进一步校正了可能的影响因素。本研究发现女性、体质量减轻和低 25-OH-维生素 D 水平为骨密度低的危险因素,与国外研究一致<sup>[2,3,10]</sup>。值得注意的是,高同型半胱氨酸通常认为可刺激破骨细胞的扩散和成骨细胞的凋亡,从而导致骨密度降低。长期左旋多巴治疗可引起同型半胱氨酸升高。但本研究高同型半胱氨酸升高未显示与 PD 的骨密度降低相关。

综上所述,推测骨密度在 PD 早期时可能就常受影响。本研究提倡在 PD 病程早期,即应考虑对患者的维生素 D 水平进行常规筛查。年纪较大的 PD 患者应注意评估其患骨质疏松的风险。如合并骨质疏松,可以考虑进行二磷酸盐治疗,并补充钙和维生素 D,并增加体力活动。此外,防止体质量减轻并恢复适当的体质量。步态平衡训练(以特别的治疗方式减轻步态的僵硬)可有助于减少摔倒和髌骨骨折的风险。临床医生亦应对骨密度降低高危人群提高警惕,做好防治宣教。

本研究尚存在一定局限,鉴于单中心调查的限制,仍需更多的研究进行检验。其次,缺乏对照组的骨密度资料。然而,实际上平均 Z 值为 0 即可作为一个同年龄人群的 Z 值作为对比,一定程度上弥补了这部分资料缺乏的影响。最后,本研究探讨的是病程早期久坐的 PD 患者,本研究结果不能适用到所有的 PD 患者中。

## 参考文献

- [1] Wood B, Walker R. Osteoporosis in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2005, 20(12): 1636-1640.
- [2] Abou-Raya S, Helmii M, Abou-Raya A. Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease [J]. *Age Ageing*, 2009, 38(6): 675-680.
- [3] Song IU, Kim JS, Lee SB, et al. The relationship between low bone mineral density and Parkinson's disease in a Ko-

rean population [J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(6): 807-809.

- [4] Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(1): 33-39.
- [5] Stel VS, Smit JH, Pluijm SM, et al. Comparison of the LASA Physical Activity Questionnaire with a 7-day diary and pedometer [J]. *J Clin Epidemiol*, 2004, 57(3): 252-258.
- [6] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale; status and recommendations [J]. *Mov Disord*, 2004, 19(9): 1020-1028.
- [7] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(15): 2129-2170.
- [8] Lorefalt B, Toss G, Granerus AK. Bone mass in elderly patients with Parkinson's disease [J]. *Acta Neurol Scand*, 2007, 116(4): 248-254.
- [9] Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, et al. Association of Parkinson's disease with accelerated bone loss, fractures and mortality in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(9): 1277-1282.
- [10] Evatt ML, Delong MR, Khazai N, et al. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(10): 1348-1352.
- [11] Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, et al. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(7): 808-811.
- [12] Matkovits T, Christakos S. Ligand occupancy is not required for vitamin D receptor and retinoid receptor-mediated transcriptional activation [J]. *Mol Endocrinol*, 1995, 9(2): 232-242.

(收稿日期: 2015-06-17 修回日期: 2015-10-09)

(上接第 641 页)

- [9] 杜小红, 曹俊杰, 裴仁治, 等. 小剂量利妥昔单抗联合 IL-11 治疗难治性免疫性血小板减少性紫癜的疗效观察 [J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(3): 212-213.
- [10] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学 [M]. 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [11] 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(4): 214-216.
- [12] Beyan E, Beyan C, Turan M. Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity [J]. *Hematology*, 2007, 12(3): 257-261.

[13] 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.

[14] Sutter JA, Kwan Morley J, Dunham J, et al. A longitudinal analysis of SLE patients treated with rituximab (anti CD20): factors associated with B lymphocyte recovery [J]. *Clin Immunol*, 2008, 126(2): 282-290.

[15] Jt M, Jp B, Ra F, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER) [J]. *Lupus*, 2011, 20(7): 709-716.

(收稿日期: 2015-06-18 修回日期: 2015-10-12)