

糖皮质激素联合小剂量利妥昔单抗治疗初治和复发 原发免疫性血小板减少症的疗效观察

罗璐遥, 吴娅琦, 李小良, 李护君, 张琦, 闫志凌, 张焕新, 徐开林, 李振宇*

(徐州医科大学附属医院血液科, 江苏 徐州 221002)

摘要:目的 比较糖皮质激素联合小剂量利妥昔单抗治疗初治和复发原发免疫性血小板减少症(ITP)的疗效。方法 51例患者纳入研究,男17例,女34例,中位年龄27(18~69)岁;初治ITP 28例(初治组),常规糖皮质激素治疗后复发ITP 23例(复发组),其中糖皮质激素依赖20例,糖皮质激素无效3例。治疗方案均为:第1~4天大剂量地塞米松40 mg/d口服,第5~7天泼尼松60 mg/d口服,第8~14天泼尼松30 mg/d口服,第15~21天泼尼松20 mg/d口服,第22~28天泼尼松10 mg/d口服;第7、14、21、28天小剂量利妥昔单抗100 mg静脉输注。观察比较初治组和复发组ITP患者的疗效及安全性。结果 治疗第4天,2组血小板计数均较治疗前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),组间差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗第7天,2组血小板计数继续升高,组间差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗第14、28天,2组血小板计数均处于相对安全水平,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗第28天和第6个月,初治组患者总有效率均高于复发组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 糖皮质激素联合小剂量利妥昔单抗治疗初治和复发原发免疫性血小板减少症的疗效相当,无严重不良反应发生。

关键词:原发免疫性血小板减少症;小剂量利妥昔单抗;地塞米松;泼尼松

中图分类号:R558+.2 **文献标志码:**A **文章编号:**2096-3882(2020)05-0347-04

DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2020.05.008

Observation of curative effect of glucocorticoid combined with low-dose rituximab in primary and recurrent primary immune thrombocytopenia

LUO Luyao, WU Yaqi, LI Xiaoliang, LI Hujun, ZHANG Qi, YAN Zhiling, ZHANG Huanxin,
XU Kailin, LI Zhenyu*

(Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy of glucocorticoid combined with low-dose rituximab in the treatment of primary and recurrent primary immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** A total of 51 patients were included in the study, 17 males and 34 females, with a median age of 27 (18-69) years; 28 patients with initial ITP (initial treatment group), 23 patients with recurrent ITP (recurrence group) after routine glucocorticoid treatment, including 20 patients with glucocorticoid dependence and 3 patients with ineffective glucocorticoid. The treatment regimen was: large dose of dexamethasone 40 mg/d on days 1-4, prednisone 60 mg/d on days 5-7, prednisone 30 mg/d on days 8-14, prednisone 20 mg/d on day 15-21, prednisone 10 mg/d on days 22-28, low dose of rituximab 100 mg intravenous drip on days 7, 14, 21 and 28. The efficacy and safety of ITP patients in initial treatment group and recurrence group were observed and compared. **Results** On the fourth day of treatment, the platelet count of the two groups was higher than that before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), there was no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). On the seventh day of treatment, the platelet count of the two groups continued to rise, without statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). On the fourteenth and 28th days of treatment, the platelet count of the two groups were in a relatively safe level, without statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). On the 28th day and the 6th month of treatment, the total effective rate in the initial treatment group was higher than that in the recurrence group, but the difference was not statistically significant ($P >$

基金项目:国家自然科学基金(81770223,81570183);江苏省医学重点人才(ZDRCA2016052)

*通信作者, E-mail: Lizhenyumd@163.com

0.05). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusions Glucocorticoid combined with low-dose rituximab has similar efficacy in the treatment of primary and recurrent immune thrombocytopenia, and there is no serious adverse reactions.

Key words: primary immune thrombocytopenia; low-dose rituximab; dexamethasone; prednisone

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是由免疫介导的以血小板减少为主要特征的出血性疾病之一。皮质类固醇是ITP的一线治疗药物,但持续反应率较低^[1]。利妥昔单抗(rituximab,美罗华)可引起B细胞耗竭而减少自身抗体的产生^[2],且小剂量与标准剂量的疗效相似,不良反应发生率较低^[3]。研究证实地塞米松与利妥昔单抗联合可获得更好的长期疗效,且不会增加不良反应^[4]。但大剂量地塞米松冲击治疗后,由于利妥昔单抗尚未起效(中位起效时间为5.5周^[5]),多数ITP患者血小板计数下降较快,故加用泼尼松口服,期望维持血小板计数。且我们前期研究^[6]表明,该方案可显著提高初治ITP患者治疗第14天的血小板水平,早期反应率优于无泼尼松组。但目前该方案治疗初治和复发ITP的疗效鲜有报道,故我们对应用糖皮质激素联合小剂量利妥昔单抗治疗初治和复发ITP的患者进行了对比观察。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选取2009年9月1日至2019年6月1日在徐州医科大学附属医院血液科就诊的51例ITP患者,男17例,女34例,中位年龄27(18~69)岁。初治ITP 28例,常规糖皮质激素治疗后复发ITP 23例,其中糖皮质激素依赖20例、糖皮质激素无效3例。诊断、分期和疗效评价均符合文献^[7]标准。纳入标准:①诊断符合ITP;②血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 或者血小板计数介于 $30 \times 10^9/L$ 和 $40 \times 10^9/L$ 之间但患者治疗意愿强烈。排除标准:①入组前曾接受抗凝血药、抗血小板及其他可能导致血小板减少的药物;②合并严重肝、肾、心血管疾病,严重糖尿病及妊娠、哺乳期患者等。

1.2 治疗方案和分组 按ITP患者治疗情况分为初治组(28例)和复发组(23例),初治组男10例,女18例,年龄 (32.71 ± 11.49) 岁,复发组男7例,女16例,年龄 (31.65 ± 15.32) 岁,2组性别、年龄的差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗方案均为:第1~4天大剂量地塞米松40 mg/d口服,第5~7天泼尼松60 mg/d口服,第8~14天泼尼松30 mg/d口服,第15~21天泼尼松20 mg/d口服,第22~28天泼

尼松10 mg/d口服;第7、14、21、28天小剂量利妥昔单抗100 mg静脉输注。治疗期间均予以质子泵抑制剂抑酸护胃,氟康唑预防真菌感染,治疗前或治疗期间有活动性出血患者酌情输注血小板悬液,在利妥昔单抗治疗前均予地塞米松磷酸钠5 mg预防过敏反应。所有患者均签署知情同意书。

1.3 疗效判断 完全反应(CR):治疗后血小板计数 $100 \times 10^9/L$ 且无出血;有效(R):治疗后血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 且至少比基础血小板增加2倍,无出血;无效(NR):治疗后血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 或血小板增加未达到基础的2倍或有出血;复发:治疗有效后,血小板计数降至 $30 \times 10^9/L$ 以下或达不到基础值的2倍或出现出血表现;总有效(OR)率为CR率与有效率之和;持续有效(SR)是指维持完全反应或有效至少6个月^[7]。

1.4 不良反应观察 不良反应包括发热、头痛、皮疹、感染、呼吸困难等症状;电解质紊乱、血糖升高、血压升高、肝肾功能损害、体重增加、胃肠道反应及库欣综合征等。

1.5 随访及观察指标 通过电子病历系统、门诊或电话随访,随访时间为6个月。治疗第1周至少复查2次血常规,治疗第2~4周每周至少复查1次血常规,治疗第2~6个月内每2周复查1次血常规。

1.6 统计学处理 采用SPSS 22.0对数据进行统计分析。计量资料均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间指标比较采用独立样本 t 检验。各组间不同时点血小板水平比较采用双因素重复测量方差分析。相同组间不同时点血小板水平比较采用单因素重复测量方差分析,进一步采用LSD法对各时点血小板水平进行两两比较。分类计数资料均以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 治疗第4天,2组血小板计数均较治疗前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗第7天,2组血小板计数继续升高,组间差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗第14、28天,2组血小板计数均处于相

对安全水平,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。2组治疗第14天血小板计数均较第7天下降,但2组下降幅度的差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗第28天时,初治组的28例患者中有26例(92.9%)达到缓解,其中14例(50%)达

完全反应,12例(42.9%)有效,2例(7.1%)无效。复发组的23例患者中有19例(82.6%)达到缓解,其中16例(69.6%)达完全反应,3例(13.0%)有效,4例(17.4%)无效。2组治疗后各时间点总有效率的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表1 初治组和复发组 ITP 患者治疗前后血小板计数比较($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)

时间点	初治组($n=28$)	复发组($n=23$)	t 值	P 值
治疗前	11.89 ± 6.20	14.74 ± 11.64	1.056	0.299
治疗第4天	132.00 ± 80.65 ^a	112.87 ± 82.17 ^a	0.836	0.407
治疗第7天	149.29 ± 75.65 ^a	155.48 ± 91.99 ^{ab}	0.264	0.793
治疗第14天	117.18 ± 91.68 ^{ac}	126.96 ± 94.70 ^a	0.373	0.710
治疗第1个月	119.25 ± 107.15 ^a	140.17 ± 96.58 ^a	0.725	0.472
治疗第6个月	111.32 ± 74.97 ^{ac}	108.48 ± 53.01 ^{ac}	0.153	0.879
F 值	16.003	12.760	—	—
P 值	<0.001	<0.001	—	—

与治疗前比较:^a $P < 0.05$;与治疗第4天比较:^b $P < 0.05$;与治疗第7天比较:^c $P < 0.05$

表2 初治组和复发组 ITP 患者疗效及不良反应发生率比较[%(例)]

疗效	初治组($n=28$)	复发组($n=23$)	χ^2	P
第28天OR率	92.9(26/28)	82.6(19/23)	0.481	0.258
第6个月OR率	82.1(23/28)	73.9(17/23)	0.506	0.477
第6个月CR率	64.3(18/28)	60.9(14/23)	0.063	0.802
第6个月复发率	17.9(5/28)	26.1(6/23)	0.506	0.477
不良反应发生率	35.7(10/28)	39.1(9/21)	0.063	0.802

2.2 远期疗效 随访至治疗后第6个月,初治组的28例患者中有23例(82.1%)为持续有效,其中18例(64.3%)达完全反应,5例(17.9%)有效,5例(17.9%)复发。复发组的23例患者中有17例(73.9%)为持续有效,其中14例(60.9%)达完全反应,3例(13%)有效,6例(26.1%)复发。初治组持续有效率高于复发组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 不良反应 在首次静脉输注利妥昔单抗的过程中,初治组有4例发生寒战、发热,予对症处理后缓解,2例出现皮疹,对症治疗后皮疹逐渐消失;复发组有3例有寒战、发热,予对症处理后缓解,2例有斑丘疹伴呼吸急促,通过减慢输注速度和低流量吸氧后症状得以缓解,在随后的3次静脉输注过程

中未再发生上述不良反应。在之后的随访中,初治组有1例出现转氨酶轻度升高,3例发生上呼吸道感染;复发组有3例出现上呼吸道感染,1例为肺部感染,均予抗感染治疗后好转。2组不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

3 讨论

ITP 是血液系统疾病中常见的出血性疾病之一。肾上腺糖皮质激素作为 ITP 一线治疗药物,其初始反应率较高,但大多数患者在减量甚至停药时复发^[8]。对于糖皮质激素治疗后复发的 ITP 患者,维持长期的缓解或血小板计数处于安全水平是治疗的关键和难题。利妥昔单抗作为 ITP 二线治疗药物之一,虽不能显著降低长期治疗的失败率,但可明显延长复发 ITP

患者的反应持续时间且反应率更高^[9]。

本研究结果显示,糖皮质激素联合小剂量利妥昔单抗治疗初治和复发 ITP 的疗效相当。Mazzucconi 等^[10]使用大剂量地塞米松冲击治疗初治 ITP 患者的初始反应率为 89.2%,治疗周期最长达 6 个周期,地塞米松用量高达 960 mg。本研究中初治组与其疗效相似,但糖皮质激素总量显著减少,但本研究中不良反应发生率较高,不过均可耐受,无严重不良反应发生,考虑可能与糖皮质激素治疗时间较长、病例数较少等有关。在早期反应率和 SR 率来看,Borst 等^[11]单用大剂量地塞米松治疗初治和复发 ITP 的研究结果显示初治和复发 ITP 患者的早期反应率均较高,但复发 ITP 患者的 SR 率较低,而本研究中初治 ITP 的疗效优于前者,复发 ITP 患者可获得更高的 SR 率(73.9% 比 50%)。本研究中复发组与前期应用大剂量地塞米松联合小剂量利妥昔单抗作为二线方案治疗 ITP 的疗效相似^[12]。有研究表明^[13]大剂量地塞米松联合小剂量利妥昔单抗对糖皮质激素依赖和无效的 ITP 患者均有效,且前者疗效更佳。本研究中初治组早期反应率和 SR 率均较高,但 2 组差异无统计学意义,考虑可能与小剂量利妥昔单抗对复发 ITP 患者仍然有效或病例数较少等有关,需进一步扩大样本量进行研究。

综上所述,本研究表明糖皮质激素联合小剂量利妥昔单抗治疗初治和复发 ITP 的疗效好,且不良反应可耐受,故对于初治和常规剂量糖皮质激素治疗失败的 ITP 患者均不失为良好的治疗选择,但是尚需大量多中心、大样本研究进一步证实。

参考文献:

[1] Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial[J]. *Blood*, 2016, 127(3): 296-302; quiz 370. DOI: 10.1182/blood-2015-07-659656.

[2] Perosa F, Prete M, Racanelli V. CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic[J]. *J Intern Med*, 2010, 267(3): 260-277. DOI:10.1111/j.1365-2796.2009.02207.x.

[3] Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Haematologica*, 2008, 93(6): 930-933. DOI:10.3324/haematol.12206.

[4] Wang J, Li Y, Wang C, et al. Efficacy and safety of the combination treatment of rituximab and dexamethasone for adults with primary Immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1316096. DOI:10.1155/2018/1316096.

[5] Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(1): 25-33.

[6] 邢伟伟, 李振宇, 闫志凌, 等. 两种糖皮质激素联合小剂量利妥昔单抗方案治疗成人原发免疫性血小板减少症的疗效比较[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(5): 409-412. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.05.007.

[7] 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断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2): 89-93. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.001.

[8] Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(10): e489-e496. DOI:10.1016/S2352-3026(16)30109-0.

[9] Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9978): 1653-1661. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61495-1.

[10] 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. DOI: 10.1182/blood-2005-12-015222.

[11] Borst F, Keuning JJ, van Hulsteijn H, et al. High-dose dexamethasone as a first- and second-line treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults[J]. *Annals of hematology*, 2004, 83(12): 764-768. DOI:10.1007/s00277-004-0908-1.

[12] 闫志凌, 李振宇, 张焕新, 等. 大剂量地塞米松联合小剂量利妥昔单抗作为二线方案治疗 65 例原发免疫性血小板减少症患者的临床观察[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(3): 206-209. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.007.

[13] 刘俊秀, 张焕新, 李德鹏, 等. 利妥昔单抗治疗不同激素敏感性的 ITP 患者的疗效比较[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(5): 1602-1606. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.05.037.

收稿日期:2020-03-10 修回日期:2020-05-10

本文编辑:李昕