

吗替麦考酚酯胶囊治疗原发性免疫性血小板减少症的临床研究[△]

陈婷*,张诚,罗晓庆,刘焕凤,刘嘉,陈幸华,张曦[#](第三军医大学新桥医院血液科,重庆 400037)

中图分类号 R973;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)38-3561-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.38.04

摘要 目的:观察吗替麦考酚酯胶囊治疗原发性免疫性血小板减少症的临床疗效及不良反应。方法:对某院血液科2011年12月—2013年2月收治的20例原发性免疫性血小板减少症患者使用吗替麦考酚酯胶囊(500 mg,q12h)治疗,观察其疗效及相关不良反应。结果:20例患者中14例(14/20,70%)患者在治疗2~8周后血小板回升,出血症状好转,但仅有1例患者血小板恢复至正常,其余患者血小板维持在 $41\times 10^9\sim 81\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 之间。14例血小板回升的患者在口服吗替麦考酚酯胶囊8周后开始减量,其中有6例患者分别在开始将吗替麦考酚酯胶囊减量2~6周后血小板进行性下降,并低于 $20\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 时,换用其他药物治疗;另外8例患者在减量过程中血小板能维持在 $35\times 10^9\sim 68\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 之间。20例患者中有6例(6/20,30%)患者使用吗替麦考酚酯胶囊治疗8周后血小板未恢复,仍低于 $20\times 10^9\text{ L}^{-1}$,换用其他药物治疗。20例患者的总有效率为70%,未见明显的不良反应。结果:吗替麦考酚酯胶囊治疗原发性免疫性血小板减少症安全有效。

关键词 吗替麦考酚酯胶囊;原发性免疫性血小板减少症;不良反应;临床研究

Clinical Observation of Mycophenolate Mofetil Capsules in the Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia

CHEN Ting, ZHANG Cheng, LUO Xiao-qing, LIU Huan-feng, LIU Jia, CHEN Xing-hua, ZHANG Xi (Dept. of Hematology, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and adverse drug reaction of Mycophenolate mofetil (MMF) capsules in the treatment of primary immune thrombocytopenia. METHODS: 20 patients with primary immune thrombocytopenia from Dec. 2011 to Feb. 2013 were treated with MMF capsules (500 mg, q12h) in department of hematology of a hospital. Therapeutic efficacy and adverse drug reaction were observed. RESULTS: In 14 patients among 20, blood platelet rose again and haemorrhage symptom was relieved after 2-8 weeks (14/20, 70%), all the patients' blood platelet maintained at $41\times 10^9\sim 81\times 10^9\text{ L}^{-1}$, excepted for 1 patient (recovered to normal). The drug dosage of the 14 patients whose blood platelet rose again was decreased after 8 weeks of oral administration of MMF capsules, among which the blood platelet of 6 patients was decreased progressively and lower than $20\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 2-6 weeks after decreasing the dose of MMF capsules, and then other drug replaced the therapy. The blood platelet of other 8 patients maintained at $35\times 10^9\sim 68\times 10^9\text{ L}^{-1}$ during decreasing the drug dosage. Among 20 patients, the blood platelet of 6 patients who received MMF capsules for 8 weeks didn't returned to normal but lower than $20\times 10^9\text{ L}^{-1}$, and then other drug replaced the therapy (6/20, 30%). Total effective rate was 70%. No serious adverse drug reaction was observed. CONCLUSIONS: It is safe and effective for MMF capsules in the treatment of primary immune thrombocytopenia.

KEY WORDS Mycophenolate mofetil capsules; Primary immune thrombocytopenia; Adverse drug reaction; Clinical study

=====

Neurologist, 2009, 15(6): 364.

[4] 朱振国,黄艳君,毕勇.可逆性后部脑病综合征国内160例临床分析[J].实用医学杂志,2011,27(5):855.

[5] Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, et al. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(2): 205.

[6] Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(6): 1 036.

[7] Raymond W, Guillermo Z, Sergio A, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2003, 122(1): 128.

[8] Wu Q, Marescaux C, Wolff V, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation [J]. *Eur Neurol*, 2010, 64(3): 169.

[9] Striano P, Striano S, Tortora F, et al. Clinical spectrum and critical care management of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) [J]. *Med Sci Monit*, 2005, 11(11): CR549.

(收稿日期:2013-05-05 修回日期:2013-07-10)

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81070388);国家重点基础研究发展计划(973计划)资助课题子课题(No.2012CB518103)

* 医师。研究方向:免疫性血液疾病。电话:023-68774309。E-mail:747640395@qq.com

通信作者:副主任医师,副教授,硕士研究生导师,医学博士。研究方向:造血干细胞移植与造血微环境功能损伤机制及重建新策略。电话:023-68755609。E-mail: zhangxxi@sina.com.cn

原发性免疫性血小板减少症(ITP)又称特发性血小板减少性紫癜,是一种常见的自身免疫性出血性疾病,临床上表现为皮肤、黏膜、牙龈、内脏等出血,实验室检查以血小板减少为主,伴有贫血,骨髓穿刺提示巨核细胞成熟障碍,脾不大为特点的免疫性疾病。目前ITP的一线治疗仍为糖皮质激素治疗,但应用糖皮质激素治疗需住院输液治疗,且相关毒副作用较大。目前也有研究表明使用利妥昔单抗治疗ITP是有效的,但是利妥昔单抗的价格较昂贵,对心脏、肝脏等脏器有损害。目前的二线治疗仍为切脾治疗,但是切脾需要承担麻醉及手术的风险。因此,对合并有糖尿病、高血压、慢性乙型病毒性肝炎的ITP患者的治疗选择中仍有一定的难度。吗替麦考酚酯胶囊作为新一代的免疫抑制剂,不良反应小,常见的不良反应为消化道症状、机会感染等,与其他免疫抑制剂相比,无明显的肝肾毒性,也无导致高血压、骨质破坏等不良反应,无需承担手术相关风险。因此,我院血液科自2011年12月—2013年2月采用吗替麦考酚酯胶囊治疗ITP,并取得了一定疗效。

1 资料与方法

1.1 基本资料

我院血液科2011年12月—2013年2月期间确诊的ITP患者共20例,均根据病史、症状、体征、实验室检查、骨髓细胞学等检查确诊。其中男性9例,女性11例,年龄17~67岁。在20例患者中,16例为糖皮质激素治疗无效,2例为糖皮质激素无法耐受,1例为糖尿病患者,1例为慢性乙型病毒性肝炎活动期。20例患者的血小板在 $2 \times 10^9 \sim 18 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 之间,其中有18例患者有明显的牙龈出血、鼻衄、皮肤瘀斑、月经量多等出血倾向。

1.2 治疗方法

20例患者均在血液科门诊采用吗替麦考酚酯胶囊500 mg、q12h、po,以2周为一观察点,每2周监测血常规、肝肾功能、血糖、血压,询问患者有无消化道症状、感染等,定期门诊及电话随访。此临床研究的疗效评估是在患者口服吗替麦考酚酯胶囊的4周后开始,最多至口服吗替麦考酚酯胶囊8周;8周后无论血小板是否恢复正常,均按每2周减量250 mg开始减量。随访时间:2、4、8、12周等,依此类推。如血小板能恢复正常,待血小板恢复正常后,维持4周,按每2周250 mg开始减量,6周后减停。

1.3 疗效标准

按张之南主编的《血液病诊断标准及疗效标准》^[1]进行评估。显效:血小板恢复正常,即血小板大于 $100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,持续3个月以上;良好:血小板上升至大于 $50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 或在较原有水平上升 $30 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 以上,持续2个月以上;进步:出血倾向改善,持续2周以上;无效:血小板达不到以上标准。有效=显效+良好+进步。

2 结果

2.1 疗效

20例患者中有14例(14/20,70%)患者在治疗2~8周后血小板回升,出血症状好转,但仅有1例患者血小板恢复至正常,其余患者血小板均无法恢复至正常,血小板维持在 $41 \times 10^9 \sim$

$81 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 之间。14例血小板回升的患者在口服吗替麦考酚酯胶囊的8周后开始减量,其中有6例患者分别在吗替麦考酚酯胶囊减量2~6周后血小板进行性下降,并低于 $20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,换用其他药物治疗;另外8例患者在减量过程中血小板能维持在 $35 \times 10^9 \sim 68 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 之间。

20例患者中有6例(6/20,30%)患者使用吗替麦考酚酯胶囊治疗8周后血小板未恢复,仍低于 $20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,换用其他药物治疗。

所以总结此临床研究的显效为0例,良好为8例(8/20,35%),进步为6例(6/20,30%),无效为:6例(6/20,30%)。有效率=(显效+良好+进步)/总例数 $\times 100\% = 70\%$ 。

2.2 不良反应

用药期间定期监测患者的肝肾功能,均未出现肝肾功能损伤;特别是合并有慢性乙型病毒性肝炎活动期的患者,在加用抗乙肝病毒药物治疗的同时,持续监测肝功均未见异常。合并有糖尿病、高血压的患者在使用原有降糖药、降压药的基础上,持续监测血糖、血压,均可控制。20例患者中有4例(25%)出现轻微胃肠道反应,1例(5%)患者用药期间出现发热、肺部感染,予抗感染治疗后好转。

3 讨论

目前有研究^[2]表明ITP的发病机制主要与人体自身免疫功能紊乱有关,细胞免疫、体液免疫均参与,导致血小板破坏和血小板生成障碍。有试验^[3]表明,ITP的患者Th与Ts比例失调,从而导致B淋巴细胞活化,产生了大量的抗体,从而使血小板生成减少。另有研究^[4]表明,ITP发病机制是激活了细胞毒T淋巴细胞,从而导致了血小板破坏增加。

吗替麦考酚酯胶囊作为新一代免疫抑制剂,是麦考酚酸(MMF)的衍生物,可抑制鸟嘌呤核苷酸的合成。DNA的合成需要依赖嘌呤核苷酸的合成,吗替麦考酚酯胶囊通过抑制鸟嘌呤核苷酸的合成,抑制T、B淋巴细胞的合成来减少血小板的破坏^[5]。吗替麦考酚酯胶囊还可以抑制抗体合成^[6]。通过对我院血液科20例患者的临床观察,吗替麦考酚酯胶囊的总有效率为70%,在使用过程中方便,患者依从性好,不良反应明显少于激素及其他免疫抑制剂,包括环孢素、硫唑嘌呤等。

有研究^[7]表明吗替麦考酚酯胶囊针对ITP患者,每日吗替麦考酚酯胶囊的剂量在1 500~2 000 mg,并联合其他免疫抑制剂同时使用。增大药物的剂量可增强免疫抑制,但由于强烈的免疫抑制作用,患者出现机会感染,诱发恶性肿瘤的几率增加,不良反应增大。在我们的研究中,采用的剂量较小,因此仅有1例患者血小板升至正常,其余患者均无法升至正常,这可能和药物的剂量有关。因此调节合适的吗替麦考酚酯胶囊剂量需要进一步的研究。

通过临床观察我院血液科的20例应用吗替麦考酚酯胶囊治疗ITP的患者,吗替麦考酚酯胶囊是有效并且安全的,但是治疗的剂量仍需要进一步的调整及观察。目前吗替麦考酚酯在临床上仍具有广泛的研究前景及临床应用价值。

参考文献

[1] 张之南.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:174.

利妥昔单抗治疗难治性原发性免疫性血小板减少症44例临床观察^Δ

刘焕凤*,张 诚,陈幸华,孔佩艳,高 力,刘 耀,陈 婷,罗晓庆,张 曦[#](第三军医大学新桥医院血液科,重庆 400037)

中图分类号 R973;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)38-3563-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.38.05

摘要 目的:探讨利妥昔单抗治疗难治性原发性免疫性血小板减少症(RITP)的临床疗效。方法:44例RITP患者接受利妥昔单抗治疗,每次采用100 mg/m²,每周1次,至少使用4次。于治疗前及治疗后半年定期检测外周血小板计数、T细胞亚群、血清免疫球蛋白水平,并观察不良反应。结果:16例(36.4%)患者在连续使用利妥昔单抗治疗结束1个月内,血小板计数大于50×10⁹ L⁻¹或在原有水平上升30×10⁹ L⁻¹;21例(47.7%)患者在使用利妥昔单抗治疗3个月内,血小板计数大于50×10⁹ L⁻¹或在原有水平上升30×10⁹ L⁻¹;7例(15.9%)患者在连续使用利妥昔单抗治疗6个月后,血小板达不到50×10⁹ L⁻¹或在原有水平上升30×10⁹ L⁻¹,但出血倾向明显改善。显效30例,良好7例,进步7例,总有效率为84.1%。治疗有效持续35例,其中2例治疗结束后第2个月肺部感染后血小板计数下降至低于50×10⁹ L⁻¹,持续有效率为79.5%。所有患者未见严重不良反应。结论:利妥昔单抗治疗RITP疗效确切、安全可靠。

关键词 原发性免疫性血小板减少症;难治性;利妥昔单抗

Clinical Observation of Rituximab in the Treatment of 44 Cases of Refractory Primary Immune Thrombocytopenia

LIU Huan-feng, ZHANG Cheng, CHEN Xing-hua, KONG Pei-yan, GAO Li, LIU Yao, CHEN Ting, LUO Xiao-qing, ZHANG Xi (Dept. of Hematology, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical efficacy of rituximab in the treatment of refractory primary immune thrombocytopenia (RITP). METHODS: 44 cases of RITP were treated with rituximab. Rituximab was administered at 100 mg/m² once a week for 4 times at least. Platelet counts, T cell subset and serum immunoglobulin were detected before and half year after therapy, and adverse drug reactions were observed. RESULTS: After consecutive treatment of rituximab, the platelet count of 16 patients was higher than 50×10⁹ L⁻¹ or increased by 30×10⁹ L⁻¹ within 1 month (36.4%); the platelet count of 21 patients was more than 50×10⁹ L⁻¹ or increased by 30×10⁹ L⁻¹ within 3 months after rituximab therapy (47.7%); the platelet count of 7 patients was lower than 50×10⁹ L⁻¹ or increased by 30×10⁹ L⁻¹ after 6 months of rituximab therapy (15.9%) but hemorrhagic tendency was improved significantly. Complete remission was achieved in 30 patients, partial remission was obtained in 7 patients, and 7 patients were considered a treatment progress. The total effective rate was 84.1%. Therapeutic efficacy of 35 patients was persistent, but the platelet count of 2 patients suffering from pulmonary infection decreased to lower than 50×10⁹ L⁻¹ at second month after therapy, with persistent effective rate of 79.5%. No serious adverse drug reaction was found. CONCLUSIONS: Rituximab is effective, safe and reliable in the treatment of refractory RITP.

KEY WORDS Primary immune thrombocytopenia; Refractory; Rituximab

- [2] 赵雪芸,贾瑞萍.特发性血小板减少性紫癜发病机制的研究现状[J].医学综述,2009,8(15):2277.
- [3] 张日文.吗替麦考酚酯联合糖皮质激素治疗难治性特发性血小板减少性紫癜[J].广州医学,2009,1(30):129.
- [4] 吕学文. Foxp3 基因表达与 CD4+ CD25+ 调节性 T 细胞在急性特发性血小板减少性紫癜发病中的作用[J].实用

儿科临床杂志,2007,22(3):188.

- [5] Smak Gregoor PJ, Van gelder T, Wemar W. Mycophenolate mofetil, Gellcep, a new immunosuppressive drug with great potential in jinternal medicine[J].*Neth J Med*, 2000,57(6):233.
- [6] Allison A. Euguiem Mycophenolaie mofetil and its mechanisms of action[J].*Immunopharmacology*, 2000,47(2/3):85.
- [7] Arnold DM, Nazi I, Santos A, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura[J].*Blood*, 2010, 115(1):29.

Δ 基金项目:国家自然科学基金(No.81070388);国家重点基础研究发展计划(973计划)资助课题子课题(No.2012CB518103)

* 医师。研究方向:单克隆抗体治疗血液疾病的临床研究。电话:023-68774309。E-mail:510200026@qq.com

通信作者:副主任医师,副教授,硕士研究生导师,医学博士。研究方向:造血干细胞移植与造血微环境功能损伤机制及重建新策略。电话:023-68755609。E-mail:zhangxxi@sina.com.cn

(收稿日期:2013-05-05 修回日期:2013-07-15)