

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的临床观察

李云*, 党惠兵[#](南阳医学高等专科学校第一附属医院血液科, 河南 南阳 473058)

中图分类号 R554*.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2819-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.26

摘要 目的:考察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(ITP)的疗效和安全性。方法:134例难治性ITP患者按照随机数字表法分为观察组和对照组,各67例。对照组患者口服醋酸泼尼松片,每日0.5 mg/kg,分早晚2次服用;观察组患者在对照组治疗的基础上口服吗替麦考酚酯分散片,每次1 g, bid。两组患者均以3周为1个疗程,根据患者病情治疗3~5个疗程。比较两组患者的临床疗效、治疗前后血小板计数(PLT)动态变化、治疗满意度和不良事件发生情况。结果:观察组患者的总有效率(91.04%)显著高于对照组(74.63%),差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗后7、14、21 d的PLT显著大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的总满意度显著高于对照组(89.55% vs. 80.60%),不良事件发生率显著低于对照组(2.99% vs. 10.44%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:吗替麦考酚酯联合糖皮质激素治疗难治性ITP,能显著提高临床疗效、PLT和患者满意度,且安全性较好。

关键词 吗替麦考酚酯;糖皮质激素;难治性特发性血小板减少性紫癜

Clinical Observation of Mycophenolate Mofetil Combined with Glucocorticoid in the Treatment of Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

LI Yun, DANG Huibing (Dept. of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473058, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the therapeutic efficacy and safety of mycophenolate mofetil combined with glucocorticoid in the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). METHODS: 134 cases of refractory ITP were randomly divided into observation group and control group, with 67 cases in each group. Control group was given Prednisone acetate tablet orally, 0.5 mg/kg each day, morning and evening. Observation group was additionally given Mycophenolate mofetil dispersible tablet, 1 g/time, bid. A treatment course lasted for 3 weeks, and both groups received 3-5 courses of treatment. Clinical efficacy of 2 groups were compared as well as the change of PLT before and after treatment, satisfaction degree of treatment and adverse event. RESULTS: The total effective rate of observation group (91.04%) was significantly higher than that of control group (74.63%), with statistical significance ($P<0.05$); PLT of observation group was significantly greater than that of control group 7, 14 and 21 d after treatment, with statistical significance ($P<0.05$); total satisfactory degree of observation group was significantly higher than that of control group (89.55% vs. 80.60%), and the incidence of adverse event was significantly lower than control group (2.99% vs. 10.44%), with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Mycophenolate mofetil combined with glucocorticoid can improve clinical efficacy, PLT and satisfactory degree significantly in the treatment of refractory ITP with good safety.

KEYWORDS Mycophenolate mofetil; Glucocorticoid; Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura

特发性血小板减少性紫癜(Idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)是一种原因不明的获得性出血性疾病,以缺乏任何原因的血小板减少、骨髓巨核细胞正常或增多为特征;其发

病原因尚不完全清楚,发病机制也未完全阐明^[1-3]。目前有研究表明,儿童ITP的发病可能与病毒感染相关^[4-5]。ITP在临床上以化学药治疗为主,其中糖皮质激素为一线用药;经过药物

mid on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(8):1 266.

[11] Biihling F, Lieder N, Ktihlmann UC, et al. Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro[J]. *Respir Med*, 2007, 101(11):2 386.

* 主管护师。研究方向:血液内科。电话:0377-63328340。E-mail: liyun06550@126.com

[#]通信作者:主任医师,硕士。研究方向:血液内科。电话:0377-63328340。E-mail: danghuibing@163.com

[12] Jen R, Rennard SI, Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, 7(7):587.

[13] Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(4): 660.

(收稿日期:2015-11-02 修回日期:2016-06-07)

(编辑:陶婷婷)

治疗后,大多数患者的临床症状能显著改善,但因病程较长,部分患者的常规治疗效果欠佳,成为难治性ITP。难治性ITP患者出血严重,病死率极高^[6-7],因而寻找一种高效、稳定的治疗方法已成为临床关注的重点。吗替麦考酚酯(Mycophenolate mofetil, MMF)是一种新型免疫抑制剂,广泛用于骨髓移植及系统性红斑狼疮等疾病的治疗中^[8-9]。本研究采用MMF联合糖皮质激素治疗难治性ITP,考察其治疗效果,旨在为临床诊治该病提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:符合《血液病诊断及疗效标准》^[10]中关于难治性ITP诊断标准的患者。

排除标准:(1)其他引起血小板减少和微血管病性溶血性贫血的疾病,如抗磷脂综合征和弥散性血管内凝血的患者;(2)对MMF或糖皮质激素有禁忌证者;(3)有其他严重并发症的患者。

1.2 研究对象

选择2013年1月—2015年1月我院收治的134例难治性ITP患者作为研究对象,研究方案经医院医学伦理委员会审核通过并予以授权,所有患者均知情同意并签署知情同意书。其中,男性78例,女性56例;年龄18~81岁,平均年龄(40.6±19.7)岁;病程0.5~3年,平均病程(1.3±1.1)年;出血部位分布:皮肤淤斑、淤点出血34例,口腔黏膜出血25例,牙龈出血22例,鼻衄出血11例,结膜出血12例,消化道出血12例,生殖泌尿道出血18例。采用随机数字表法将134例患者分为对照组和观察组,各67例。其中,对照组患者男性38例,女性29例;年龄18~81岁,平均年龄(40.9±19.7)岁;病程1~3年,平均病程(1.4±0.9)年;初次治疗60例,再次治疗7例。观察组患者男性40例,女性27例;年龄19~78岁,平均年龄(41.3±18.1)岁;病程0.5~2.5年,平均病程(1.2±1.0)年;初次治疗61例,再次治疗6例。两组患者的性别、年龄、病程、治疗史、出血部位等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均进行常规监护治疗,主要包括:限制活动、加强护理、避免外伤、禁用影响血小板聚集的药物等。在此基础上,对照组患者口服醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,批准文号:国药准字H33021207,规格:5 mg),每日0.5 mg/kg,分早晚2次服用;观察组患者在对照组治疗的基础上口服MMF分散片(杭州中美华东制药有限公司,批准文号:国药准字H20052083,规格:0.25 g),每次1 g, bid。两组患者均以3周为1个疗程,根据病情治疗3~5个疗程。

1.4 观察指标与疗效评价

(1)观察患者的临床疗效,参考文献^[10]制订疗效评价标准——显效:血小板计数(PLT)恢复正常,出血等临床症状消失;有效:PLT显著上升至 $50\times 10^9 L^{-1}$,出血等临床症状显著好转或基本无出血症状;无效:PLT及出血等临床症状无改善或恶化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)采用血细胞分析仪测定治疗前及治疗后7、14、21 d患者PLT动态变化。(3)统计患者的治疗满意度。采用我院自制的患者治疗满意度调查表,让患者从临床效果、住院时间、治疗费用等方面进行满意度评分,共计100分,由研究人员全程指导、解答

并叮嘱填写。总分 ≥ 90 分为非常满意, ≥ 70 但 < 90 分为一般满意, < 70 分为不满意;总满意度=(非常满意例数+一般满意例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(4)观察不良事件发生情况,主要包括:出血加重、消化道症状、水肿、高血压、严重感染、头痛或头晕、肝功能变化等,计算不良事件发生率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,两组患者临床疗效与治疗满意度的比较采用秩和检验,不良反应发生率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组患者的总有效率(91.04%)显著高于对照组(74.63%),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床疗效比较见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

分组	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
对照组	67	25(37.31)	25(37.31)	17(25.37)	50(74.63)
观察组	67	38(56.72)	23(34.33)	6(8.96)	61(91.04)
<i>Z</i>					-2.619
<i>P</i>					0.007

2.2 两组患者治疗前后PLT动态变化

治疗前,两组患者的PLT比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后7、14、21 d,观察组患者的PLT均显著大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后PLT动态变化见表2。

表2 两组患者治疗前后PLT动态变化($\bar{x}\pm s, \times 10^9 L^{-1}$)

Tab 2 Dynamic changes of PLT in 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s, \times 10^9 L^{-1}$)

分组	<i>n</i>	治疗前	治疗后7 d	治疗后14 d	治疗后21 d
对照组	67	11.1±3.2	62.6±7.1	111.2±17.2	67.2±11.9
观察组	67	10.9±3.4	69.2±8.2	134.8±14.1	87.4±12.2
<i>t</i>		0.350 6	4.980 6	8.685 6	9.701 8
<i>P</i>		0.124	0.022	0.005	<0.001

2.3 两组患者治疗满意度比较

治疗后,观察组患者的总满意度(89.55%)显著高于对照组(80.60%),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗满意度比较见表3。

表3 两组患者治疗满意度比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of satisfaction degree between 2 groups [case(%)]

分组	<i>n</i>	非常满意	一般满意	不满意	总满意
对照组	67	20(29.85)	34(50.75)	13(19.40)	54(80.60)
观察组	67	35(52.24)	25(37.21)	7(10.45)	60(89.55)
<i>Z</i>					-2.619
<i>P</i>					0.005

2.4 两组患者不良事件发生率比较

治疗后,对照组患者有3例出现头晕或头痛、4例出现肝功能异常,不良事件发生率为10.44%(7/67);观察组患者有1例出现头晕或头痛、1例出现肝功能异常,不良事件发生率为2.99%(2/67),组间比较差异有统计学意义($\chi^2=3.890, P<0.05$)。

3 讨论

ITP是临床上最常见的一种获得性自身免疫性出血性疾病,病因复杂,发病机制也未完全阐明,可能与自身免疫因素、血小板生存率降低和毛细血管通透性改变等有关^[1]。治疗该病的目标是控制出血症状、减少血小板破坏,但不强调将PLT提高至正常,以确保患者不因出血发生危险,又不因过度治疗而引起严重不良反应。初次治疗时采用糖皮质激素,重度患者可使用大剂量丙种球蛋白,国外也有使用抗Rh(D)免疫球蛋白治疗的案例;此外,也可采取脾切除术治疗^[9]。但是,有少数患者即使给予足剂量、足疗程糖皮质激素治疗和脾切除术后仍然无效,或先有效后复发,则成为了难治性ITP。

目前,难治性ITP尚无国际定义,临床上常用诊断标准为:符合国内ITP诊断标准,病程>6个月,正规糖皮质激素治疗无效及其他常用免疫抑制剂或脾切除术均无效,且 $PLT < 30 \times 10^9 L^{-1}$ 。难治性ITP的治疗原则与ITP类似,由于患者常在PLT下降到某一界值($10 \times 10^9 L^{-1}$)时才会发生严重出血,所以治疗时不必要求PLT达到正常值,使其维持在正常范围即可^[12-13]。关于难治性ITP的治疗机制主要包括以下三方面:第一,刺激巨核细胞以促进血小板生成;第二,切除脾脏或依靠免疫球蛋白抑制巨噬细胞的吞噬作用以减少血小板的破坏;第三,免疫抑制以减少自身抗体的生成。临床上治疗难治性ITP仍以药物治疗为主,糖皮质激素是其中应用最为广泛的药物种类。糖皮质激素是由肾上腺皮质分泌的一类甾体激素,也可由化学方法人工合成。它能抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和处理,促进淋巴细胞的破坏和解体,促使其移出血管而减少循环中淋巴细胞数量,因而具有免疫抑制作用。此外,它还可增强毛细血管的抵抗力,降低毛细血管通透性,抑制抗血小板抗体的生成,因此被临床上作为ITP的一线用药。但大量研究表明,有患者经过糖皮质激素治疗后效果并不理想,或者长期使用后副作用明显^[14]。

鉴于此,很多研究针对难治性ITP采用糖皮质激素联合免疫抑制剂的治疗方法,并取得了较好的疗效。MMF是一种免疫抑制剂,为麦考酚酸的衍生物,能特异性地抑制淋巴细胞嘌呤从头合成途径中次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(IMPDH)的活性,从而抑制淋巴细胞的增殖^[9,15]。在ITP的治疗中,MMF可通过抑制淋巴细胞的合成来减少血小板的破坏^[1],还可以通过抑制抗体合成来进一步减少自身免疫损伤,因而对ITP具有很好的临床疗效,是目前临床上较受患者与医务人员欢迎的ITP新型特效药。但是,由于MMF的免疫抑制性,患者往往会发生感染;虽然其肝毒性与肾毒性暂无研究报道,但少数患者可能会出现一过性肝酶升高;不良反应严重者甚至会出现胃肠道反应、骨髓抑制和肿瘤等。本研究中对照组患者有4例出现肝功能异常,与药物毒副作用有一定关系。因此,临床上如何通过联合用药来增加临床疗效和减少不良事件,已成为研究的热点^[16-17]。

本研究中,观察组患者的临床疗效显著优于对照组,治疗后7、14、21 d的PLT显著大于对照组,患者治疗满意度显著高于对照组,而不良事件发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。提示MMF联合糖皮质激素治疗难治性ITP的临床疗效显著,可提高PLT、改善患者满意度,且安全性

较好,具有临床借鉴意义。但本研究样本较小,尚需扩大样本量、完善试验设计,以进一步详细考察疗程、药物治疗剂量及维持剂量、停药后复发与否等问题。

参考文献

- [1] 赵德安,毕凌云,杨达胜,等.吗替麦考酚酯治疗以蛋白尿为主的儿童紫癜性肾炎疗效观察[J].临床儿科杂志,2011,29(4):328.
- [2] 许圣淳,刘正钊,章海涛,等.吗替麦考酚酯诱导治疗弥漫增生性狼疮性肾炎的临床疗效[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2014,23(6):512.
- [3] 孙蕊芸,余惠平.儿童原发免疫性血小板减少症研究进展[J].中国中西医结合儿科学,2015,7(4):328.
- [4] 施学文,陈娟,殷铭东,等.糖皮质激素在腹型紫癜中的应用时机及方法探讨[J].临床儿科杂志,2015,33(4):352.
- [5] 胡向东.复发及慢性过敏性紫癜患儿46例临床诊疗分析[J].中国社区医师,2014,30(14):74.
- [6] 李耀武,李江.来氟米特与吗替麦考酚酯治疗儿童难治性肾病综合征疗效比较[J].重庆医学,2011,40(9):867.
- [7] 李勤,欧英贤,吴正东,等.成人特发性血小板减少性紫癜糖皮质激素受体研究的临床意义[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2010,4(12):2450.
- [8] 陈樱花,刘正钊,杨柳,等.激素联合吗替麦考酚酯治疗抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎肾脏损害患者的远期预后[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2014,23(4):307.
- [9] 傅鹏,原爱红,于建平,等.吗替麦考酚酯联合激素治疗特发性膜性肾病36个月的前瞻对照性研究[J].第二军医大学学报,2012,33(3):270.
- [10] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].北京:科学出版社,2007:47.
- [11] 揭旭日,陈诗强,陶丽菊,等.吗替麦考酚酯联合糖皮质激素治疗伴抗核抗体阳性难治性特发性血小板减少性紫癜[J].广东医学,2011,32(22):2996.
- [12] 郭力,马道新,侯明.国际工作组免疫性血小板减少新分期标准与糖皮质激素疗效的关系[J].中华内科杂志,2010,49(12):1020.
- [13] 冯炜,唐榕蔚,廖蕴华.激素联合吗替麦考酚酯与环磷酰胺对成人难治性肾病综合征疗效的Meta分析[J].天津医药,2015,43(5):559.
- [14] 董毅,刘蕾,张飞虎,等.环孢素联合达那唑对糖皮质激素无效或依赖的特发性血小板减少性紫癜患者疗效分析[J].中国医药,2011,6(1):83.
- [15] 袁恒杰.吗替麦考酚酯临床应用新进展[J].天津药学,2012,24(4):62.
- [16] 刘春雅.吗替麦考酚酯治疗原发性膜性肾病的临床疗效[J].中华全科医学,2014,12(2):220.
- [17] 马春华.糖皮质激素与口服环磷酰胺联合治疗过敏性紫癜63例疗效观察[J].中国医药科学,2013,3(17):98.

(收稿日期:2015-12-01 修回日期:2016-01-25)

(编辑:胡晓霖)