

· 临床报道 ·

雷公藤多苷联合不同剂量利妥昔单抗对难治性成人原发免疫性血小板减少症疗效观察

杨继翔 刘学永

【摘要】 目的 对比雷公藤多苷联合不同剂量利妥昔单抗治疗难治性成人原发免疫性血小板减少症的疗效和不良反应。**方法** 选择难治性成人原发免疫性血小板减少症患者 88 例,分为利妥昔单抗小剂量组、利妥昔单抗标准剂量组、雷公藤多苷+利妥昔单抗小剂量组、雷公藤多苷+利妥昔单抗标准剂量组各 22 例,小剂量组采用利妥昔单抗(100 mg/m^2)静注,标准剂量组采用利妥昔单抗(375 mg/m^2)静注,均为每周 1 次,连用 4 周,联合治疗组分别在小剂量和标准剂量基础上口服雷公藤多苷,剂量为 $1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,3 次/天,4 疗程结束后观察出血症状和测定血小板计数、免疫球蛋白含量、血压、肝肾功、凝血功能等不良反应。**结果** 雷公藤多苷+利妥昔单抗小剂量组患者总有效率、完全反应率以及出血症状的改善显著高于不同剂量利妥昔单抗单用治疗组($P<0.05$),而与雷公藤多苷+利妥昔单抗标准剂量组无显著差异性($P>0.05$)。利妥昔单抗小剂量组、利妥昔单抗标准剂量组、雷公藤多苷+利妥昔单抗标准剂量组治疗后血清免疫球蛋白 IgM、IgG、IgA 含量均无明显变化($P>0.05$),而雷公藤多苷+利妥昔单抗小剂量组治疗后血清 IgM 含量明显有升高($P<0.05$),且显著高于其他治疗组的患者血清 IgM 水平($P<0.05$);四组患者治疗后血小板相关抗体(platelet-associated immunoglobulin, PAIg)阳性血小板百分比均明显降低($P<0.05$),但利妥昔单抗小剂量组、雷公藤多苷+利妥昔单抗小剂量组治疗后其百分比显著低于其他治疗组的患者($P<0.05$)。此外,利妥昔单抗标准剂量组患者不良反应发生率最高($P<0.05$),雷公藤多苷+利妥昔单抗小剂量组不良反应最小。**结论** 雷公藤多苷联合小剂量利妥昔单抗治疗难治性成人原发免疫性血小板减少症疗效显著,不良反应小。

【关键词】 雷公藤多苷; 利妥昔单抗; 难治性成人原发免疫性血小板减少症; 免疫球蛋白

【中图分类号】 R242 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.04.030

原发性免疫性血小板减少症(imune thrombocytopenia, ITP)是因体液和细胞免疫调节功能机制发生了紊乱致使血小板减少的一种临床常见出血性疾病,约占出血性疾病总数的 1/3,以皮肤、黏膜出血的症状为主。目前所采用的主要治疗包括糖皮质激素或静脉丙种球蛋白,疗效均不甚理想,因而利妥昔单抗(商品名:美罗华)逐渐成为临床上脾切除之前的主要治疗药物。目前临床上多采用标准剂量 375 mg/m^2 静脉滴注治疗,每周 1 次,共 4 次,已证实有确切疗效。近年来,有报道采用小剂量利妥昔单抗治疗反应率与标准剂量相近,不良反应明显减少^[1]。雷公藤多苷是从中药雷公藤中提取出来的一种具备免疫调节作用的单体,通过对 B 细胞产生直接和对 T 细胞产生间接的抑制作用来平衡体内失调的免疫系统^[2-3],因而常被用来进行 ITP 免

疫介导异常的干预治疗。目前雷公藤多苷联合利妥昔单抗治疗的疗效观察尚无报道,现选取本科近年收治的 88 例难治性成人 ITP 患者,观察应用不同剂量利妥昔单抗联合雷公藤多苷治疗效果,现总结报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2013 年 2 月至 2015 年 2 月在本院血液科病房住院的难治性成人 ITP 患者 88 例,其诊断均符合原发性免疫性血小板减少症的诊断标准^[4]。将所有患者按照随机数字表法分为四组:小剂量和标准剂量利妥昔单抗组,以及分别与雷公藤多苷联合治疗组各 22 例,每组患者平均年龄分别为 (45.3 ± 6.82) 岁、 (46.74 ± 7.88) 岁、 (45.66 ± 5.25) 岁、 (46.21 ± 6.33) 岁,性别构成比(男/女)分别 10/12、11/11、9/13、8/14,每组患者病程分别为 (12.2 ± 1.83) 年、 (11.94 ± 2.11) 年、 (12.32 ± 1.65) 年、 (13.04 ± 1.76) 年,经检验四组患者在年龄、性别及病程总体分布上均无显著性差异($P>0.05$)。所有患者均为常规(糖皮质激素、静脉丙种球蛋

作者单位:048026 山西省晋城市人民医院血液内科(杨继翔);廊坊市中医医院血液科(刘学永)

作者简介:杨继翔(1976-),女,本科,主治医师。研究方向:血液内科。E-mail:yangjixiang8008@163.com

白、免疫抑制剂)治疗无效,血小板 (platelet, PLT) $<20 \times 10^9/L$, 均有明显的出血症状如皮肤、黏膜出血或月经过多,但血压、肝肾功能正常。

1.2 治疗方法

利妥昔单抗(罗氏公司生产,商品名:美罗华,批号:J20120020)小剂量 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、标准剂量 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$,均为 1 次/周,共 4 次,静脉滴注。输注前均给予异丙嗪 25 mg 抗过敏治疗;联合治疗组在利妥昔单抗的基础上加用雷公藤多苷 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,每天 3 次,口服,治疗过程中监测患者血小板数量,若其数量超过 $100 \times 10^9/L$,则减低药量,若无明显变化则保持原剂量。

1.3 疗效评价标准

按照外周血小板计数分为^[5]:完全反应(CR):治疗后血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$,且没有出血症状和体征;有效(R):治疗后血小板 $\geq 30 \times 10^9/L$,并且至少比基础血小板数增加 2 倍,且没有出血;无效(NR):治疗后血小板计数 $<30 \times 10^9/L$ 或者血小板数增加不到基础值的 2 倍或者有出血。总有效率 = $(\text{CR} + \text{R}) / \text{总例数} \times 100\%$

1.4 观察指标

观察 3 个月期间,定期监测血常规,观察治疗反应时间、皮肤黏膜出血点情况,测定血小板计数,免疫球蛋白定量,血小板相关抗体(platelet-associated immunoglobulin, PAIG)阳性血小板百分比,监测血压、肝肾功、电解质、凝血功能和消化道反应等毒副反应情况。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料采用均

数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,两组之间的比较采用 LSD 检验;治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料采用率表示,其比较采用四格表的卡方检验(chi-square test)。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患者治疗后效果评价

所有患者均完成 3 个月治疗,利妥昔单抗小剂量组、标准剂量组的患者总有效率均明显低于加用雷公藤多苷治疗的患者($P < 0.05$),其中利妥昔单抗小剂量组和标准剂量组治疗反应中位时间分别为 57.5 天(26 ~ 89 天)和 62.62 天(23 ~ 90 天),均高于联合雷公藤多苷治疗的患者($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 患者出血症状改善情况

所有患者经药物治疗后皮肤、黏膜出血症状出均有明显改善($P < 0.05$),未再出现新鲜出血点情况,但联合雷公藤多苷组疗效却又明显优于未用雷公藤多苷治疗患者($P < 0.05$),而雷公藤多苷联合利妥昔单抗小剂量组的疗效与联合利妥昔单抗标准剂量组的疗效无显著差异性($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 血小板计数

所有患者经治疗后血小板计数明显提高($P < 0.0001$),但是雷公藤多苷联合利妥昔单抗小剂量、标准剂量组的患者其血小板数目明显高于单用不同剂量利妥昔单抗治疗的患者($P < 0.05$),此外,采用雷公藤多苷+利妥昔单抗小剂量组与雷公藤多苷+利妥昔单抗标准剂量组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 四组患者经治疗后疗效比较

组别	例数	完全反应	有效	无效	总有效率
利妥昔单抗小剂量组	22	10	3	9	59.09% ^a
利妥昔单抗标准剂量组	22	8	4	10	54.55% ^a
雷公藤多苷+利妥昔单抗小剂量组	22	12	8	2	90.9%
雷公藤多苷+利妥昔单抗标准剂量组	22	11	5	6	72.73%

注:与雷公藤多苷+利妥昔单抗小剂量组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者经治疗后皮肤黏膜出血症状改善对比

组别	例数	皮肤黏膜出血点(个,%)	
		≥ 2	< 2
利妥昔单抗小剂量组	22		
治疗前		15(68.18)	7(31.82)
治疗后		8(36.36)	14(63.64)
利妥昔单抗标准剂量组	22		
治疗前		17(77.27)	5(22.73)
治疗后		9(40.91)	13(59.09)
雷公藤多苷+利妥昔单抗小剂量组	22		
治疗前		16(72.73)	6(27.27)
治疗后		2(9.09)	20(90.91)
雷公藤多苷+利妥昔单抗标准剂量组	22		
治疗前		18(90.0)	4(18.18)
治疗后		6(27.27)	16(72.73)

表 3 两组患者经治疗后血小板计数变化比较

组别	例数	治疗前(×10 ⁹ /L)	治疗后(×10 ⁹ /L)
利妥昔单抗小剂量组	22	27.67±2.86	68.72±5.26
利妥昔单抗标准剂量组	22	28.11±3.24	67.95±4.72
雷公藤多苷+利妥昔单抗小剂量组	22	28.15±3.77	93.53±4.51
雷公藤多苷+利妥昔单抗标准剂量组	22	26.83±2.81	98.61±5.82

表 4 治疗前后患者血清 IgM、IgG、IgA 以及 PAIG 阳性血小板百分比变化比较

组别	例数	IgM(g/L)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	PAIG 阳性血小板(%)
利妥昔单抗小剂量组	22				
治疗前		0.92±0.03	10.73±2.67	3.25±0.61	32.87±4.37
治疗后		0.91±0.02	9.84±1.66	2.88±0.81	16.92±2.88
利妥昔单抗标准剂量组	22				
治疗前		0.93±0.04	9.16±2.15	3.3±0.74	32.19±3.88
治疗后		0.75±0.03	7.54±2.14	2.97±0.35	27.77±2.39
雷公藤多苷+利妥昔单抗小剂量组	22				
治疗前		0.94±0.04	9.89±1.64	3.62±1.03	33.15±3.78
治疗后		1.03±0.03	9.83±0.78	3.18±0.69	10.54±1.69
雷公藤多苷+利妥昔单抗标准剂量组	22				
治疗前		0.95±0.06	9.93±1.57	3.47±1.02	32.84±2.11
治疗后		0.93±0.03	9.78±1.38	3.56±1.75	21.57±1.68

表 5 治疗后患者出现不良反应事件比较

组别	不良反应事件(例)								
	高热 寒战	血压 升高	肝功 异常	肾功 异常	电解质 紊乱	凝血 异常	血糖 升高	消化道 反应	总计 (%)
利妥昔单抗小剂量组	0	0	0	0	3	0	1	1	22.7 ^a
利妥昔单抗标准剂量组	3	2	3	0	0	1	0	1	45.45
雷公藤多苷+利妥昔单抗小剂量组	0	0	0	0	1	0	1	0	9.09 ^a
雷公藤多苷+利妥昔单抗标准剂量组	0	0	0	0	0	0	2	1	13.64 ^a

注：与利妥昔单抗标准剂量组比较，^a*P*<0.05。

2.4 两组患者血清免疫球蛋白以及 PAIG 阳性血小板百分比变化情况

利妥昔单抗小剂量组、利妥昔单抗标准剂量组、雷公藤多苷+利妥昔单抗标准剂量组治疗后血清免疫球蛋白 IgM、IgG、IgA 含量均无明显变化(*P*>0.05)，而雷公藤多苷+利妥昔单抗小剂量组治疗后血清 IgM 含量明显有升高(*P*<0.05)，且显著高于其他治疗组(*P*<0.05)；四组患者治疗后 PAIG 阳性血小板百分比均明显降低(*P*<0.05)，但利妥昔单抗小剂量组、雷公藤多苷+利妥昔单抗小剂量组治疗后其百分比显著低于其他治疗组的患者(*P*<0.05)。见表 4。

2.5 不良反应事件比较

由表 5 可知，利妥昔单抗标准剂量组患者不良反应发生率最高(*P*<0.05)，主要为感染、肝功异常和血压升高。

3 讨论

雷公藤性凉味苦，归肝肾经，具有大毒性，能祛风除湿、

活血化瘀、解毒消肿、止痛、杀虫。临床上用于治疗癌瘤病以及自身免疫性疾病如类风湿性关节炎等，但因本药具有大毒性，为了使用方便，现多用其活性成分。从雷公藤提取出的活性物质现已发现多达几百种，主要包括萜类、生物碱类和糖类物质，而前两者主要与免疫和炎症调控功能有关^[6]。其中的雷公藤多苷即作为一种抑制炎症反应和进行免疫调控的活性成分，尤其是对体液免疫系统的 B 细胞有直接或通过对辅助性 T 功能上的抑制而间接发挥调控活性^[7]，研究发现这种活性物质能通过多种 T 细胞抑制机制恢复体内免疫系统平衡，明显降低 ITP 大鼠的死亡率^[8]，这就为临床上采用该种活性成分用于免疫性疾病的治疗提供了一定的理论和实验依据^[9]，而 ITP 正是由于体内免疫系统过度激活而造成了免疫平衡的失调，因而雷公藤多苷成为了临床上治疗 ITP 的一种有效药物。

利妥昔单抗为一种人鼠嵌合的抗 CD20 单克隆抗体，

因可以使带有 Fc 段受体的 B 细胞发生溶解,因而对于 ITP 的治疗往往效果显著,本研究结果也证实利妥昔单抗在改善患者出血症状和提升血小板数量方面显示出了非常好的疗效,而且还能改善免疫球蛋白和血小板相关抗体的含量。但曾经用于治疗 ITP 的利妥昔单抗多采用标准剂量,取得了很好的疗效,总有效率达到了 70%^[10],而本研究中的单独采用标准剂量总有效率偏低,可能与患者身体反应以及样本例数有关,但是联合雷公藤治疗后,总有效率可明显提升。但是标准剂量的利妥昔单抗因剂量较大,往往所产生的医疗费用比较高,患者负担较大,而且研究发现小剂量的利妥昔单抗的疗效与标准剂量相当^[11],本研究结果也证实了这一结论,而且小剂量利妥昔单抗所带来的不良反应明显要低于标准剂量治疗的患者,与 Cervinek L 的结果相一致^[12];这些结果表明对于 ITP 患者采用小剂量利妥昔单抗治疗具有稳定可靠的疗效,不良反应低。但是本研究与其他研究不同之处在于采用了利妥昔单抗联合中药单体治疗 ITP 的疗效观察,结果显示采用雷公藤多苷治疗 ITP 能协同增加利妥昔单抗的疗效,不良反应也有显著降低,而且对于小剂量的利妥昔单抗,这种效应更加显著,体现在阳性血小板数量改善方面,因此,对于在临床上采用其他治疗 ITP 无效时,可以考虑将小剂量利妥昔单抗与雷公藤多苷联合使用。

从中医的病机理论角度来看,ITP 属于中医的“血证”范畴,可为气虚或火盛引起,轻者表现为肌肤部位的点状或片状瘀点或瘀斑,重者可出现口鼻前后二阴等器官的出血,病位在血分,却与肝肾脾三脏密切相关。肝主疏泄,主藏血,脾主统血,肾为先天,所藏先天之气具有调控其他脏器正常生理功能的作用,三者共同对血液的正常运行起到了协同和促进作用,所以肝脾肾任一脏或多脏若出现病变,则会导致血液运行异常,出现血证。当然对于血证的治疗也不离气、火、血三方面,因气为血之帅,因气的病变引发的出血,若为实证当清气降气,虚证则补气,火邪具有灼伤脉络的特性,火热可损伤脉络,为出血性疾病的常见病机,对于实火引起的治疗当以清热泻火,虚火当以滋阴降火;另外,因血证疾患本病在血分,若要彻底达到止血的目的,除了进行正确辨证治疗外,还需要进行止血治疗,包括凉血止血、收敛止血和祛瘀止血等^[13]。通过本研究发现雷公藤多苷联合西药治疗的患者有效率明显高于单纯西药治疗患者,结合本病的病因病机以及雷公藤的性味归经,推测雷公藤多苷可能通过治气、

治血、治火,调节肝肾等人体整体功能来发挥治疗 ITP 作用,使火热之邪得祛,妄行的血液得以恢复,损伤的脉管才得以愈合,肝的疏泄和藏血功能才得以正常行使,雷公藤入肾,其多苷活性可能参与了对该病机的调控。

参 考 文 献

- [1] 郭素丽,陈娜飞,魏秋平,等. 小剂量与标准剂量利妥昔单抗治疗老年慢性难治性免疫性血小板减少症的临床研究[J]. 实用医学杂志,2013,29(13):2197-2198.
- [2] 虞海燕,秦万章,吴厚生,等. 雷公藤治疗系统性红斑狼疮免疫机制的研究[J]. 中国现代应用药学,1999,16(2):10-13.
- [3] 杨辉,严鲁萍. 不同剂量雷公藤多苷对 ITP 小鼠 T 细胞亚群的影响[J]. 湖南中医杂志,2006,22(3):92-93.
- [4] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:172-176.
- [5] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012 年版)[J]. 中华血液学杂志,2012,33(11):975-977.
- [6] 刘为萍,刘素香,唐慧珠,等. 雷公藤研究新进展[J]. 中草药,2010,41(7):1215-1218.
- [7] 虞海燕,秦万章,吴厚生,等. 雷公藤治疗系统性红斑狼疮免疫机制的研究[J]. 中国现代应用药学,1999,16(2):10-13.
- [8] 杨辉,严鲁萍. 不同剂量雷公藤多苷对 ITP 小鼠 T 细胞亚群的影响[J]. 湖南中医杂志,2006,22(3):92-93.
- [9] 周静,赵宁,贾红伟,等. 雷公藤多甙对大鼠胶原免疫性关节炎及佐剂性关节炎黏膜免疫功能影响的对比研究[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(8):723-726.
- [10] Zaja F, Marin L, Chiozzotto M, et al. Dapsone salvage therapy for adult patients with immune thrombocytopenia relapsed or refractory to steroid and rituximab[J]. Am J Hematol, 2012, 87(3):321-323.
- [11] 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.
- [12] Cervinek L, Cerná O, Caniga M, et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice [J]. Int J Hematol, 2012, 96(5):594-599.
- [13] 张津男,杨文华. 《血证论》之治血四法浅析[J]. 河北中医, 2015, 37(2):267-269.

(收稿日期: 2016-01-06)

(本文编辑: 董历华)

· 启事 ·

本刊声明

近期有代理单位或个人利用虚假网站,或通过电子邮件、QQ、电话、信函,以“环球中医药杂志”的名义,征稿并收取版面费。这些行为,严重侵犯了我社的合法权益。为此,我社郑重声明:我社从未委托他人或组稿代理单位为《环球中医药》杂志征稿,我社将保留依法起诉的权利。

《环球中医药》杂志官方网站 www.hqzyy.com 为本刊唯一投稿方式,不接受邮箱投稿,未开设 QQ 咨询,未开展电话征稿。希望作者投稿时注意甄别,谨防受骗。联系电话:010-65133322 转 5203, 010-65269860。编辑部邮箱:hqzhyy@163.com, hqzyy@126.com。微信公众号:hqzyy2008。