

丙种球蛋白联合大剂量地塞米松治疗原发免疫性血小板减少症疗效观察

王战芳, 张芳芳, 韩阳利, 王敏芳

(平顶山市第一人民医院 血液科, 河南 平顶山 467000)

摘要: **目的:**探讨丙种球蛋白联合大剂量地塞米松治疗原发免疫性血小板减少症(ITP)的疗效。**方法:**选取2017-01~2019-08我院就诊的ITP患者76例,根据治疗方案不同分为两组。常规组(35例)应用常规剂量糖皮质激素治疗的35例为常规组,大剂量组(41例)应用丙种球蛋白联合大剂量地塞米松治疗的41例为大剂量组。比较2组疗效、出血症状消失时间、血小板开始上升时间、血小板恢复正常时间、住院天数及不良反应、治疗前后CD4+、CD4+/CD8+水平。**结果:**与常规组总反应率74.29%对比,大剂量组总反应率92.68%较高高于常规组74.29%($P < 0.05$);2组出血症状消失时间、血小板开始上升时间、血小板恢复正常时间、住院天数对比,大剂量组短于常规组($P < 0.05$);治疗后大剂量组血清CD4+、CD4+/CD8+水平高于常规组($P < 0.05$);大剂量组不良反应发生率4.88%(2/41)低于常规组25.71%(9/35, $P < 0.05$)。**结论:**丙种球蛋白联合大剂量地塞米松治疗ITP疗效显著,副作用小。

关键词: 丙种球蛋白;糖皮质激素;血小板减少症;活动性出血;免疫功能

中图分类号: R593

文献标识码: B

文章编号: 1673-9388(2020)02-0203-03

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性自身免疫性出血性疾病,以血小板破坏增多及生成不足为主要病理生理过程^[1],患者短时间内外周血中血小板进行性持续降低,病情进展迅速,往往出现明显活动性出血表现。糖皮质激素为临床治疗ITP的首选治疗用药,能有效抑制机体异常免疫反应,改善患者症状,但疗程较长,预后不理想^[2-4]。而丙种球蛋白可通过抑制T淋巴细胞的增殖,从而预防血小板被破坏^[5]。本研究选取我院76例伴有活动性出血的ITP患者为研究对象,旨在分析大剂量地塞米松、联合丙种球蛋白治疗的效果。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017-01~2019-08我院就诊的ITP患者76例,根据治疗方案不同分为两组。常规组(35例)伴活动性出血的ITP患者76例,采用常规剂量糖皮

质激素治疗的35例为常规组,男性19例,女性16例,年龄22~59岁,平均 38.97 ± 8.01 岁;皮肤瘀斑瘀点21例,鼻腔出血6例、牙龈8例。采用丙种球蛋白与大剂量地塞米松联合治疗的41例为大剂量组41例,男性23例,女性18例,年龄23~59岁,平均 40.38 ± 7.69 岁;皮肤瘀斑瘀点25例,鼻腔出血8例,牙龈出血7例,阴道出血1例。2组年龄、性别、出血病情均衡可比($P > 0.05$)。本研究均经我院医学伦理委员会批准。

1.2 选例标准

(1)纳入标准:ITP相关诊断标准^[6];患者及家属知情本研究并签署同意书;(2)排除标准:其他继发性血小板减少症;全身系统性疾病;颅内出血、严重消化道大出血;有严重精神病史者;妊娠或哺乳期患者;既往对丙种球蛋白过敏者;临床资料不完整者。

1.3 方法

2组均要求绝对卧床休息,给予止血、制酸、补钙、对症等治疗。大剂量组采用静脉滴注地塞米松

收稿日期:2020-01-21;修回日期:2020-04-01

作者简介:王战芳(1974-),男,平顶山市第一人民医院血液科副主任医师。

(成都倍特药业股份有限公司, 国药准字 H32021561) 40mg/(kg·d), 连续 4d; 丙种球蛋白(山西康宝生物制品股份有限公司, 国药准字 S19994004) 联合治疗, 同时, 静滴丙种球蛋白(山西康宝生物制品股份有限公司, 国药准字 S19994004) 0.4g/(kg·d), 连续 5d; 静滴地塞米松针 40mg/(kg·d), 连续 4d。常规组采用常规剂量糖皮质激素治疗, 醋酸泼尼松 1mg/(kg·d), 或按此标准转换剂量的地塞米松, 血小板上升至 $100 \times 10^9/L$ 且糖皮质激素应用满 1wk 时, 开始减量, 待减至 15~10mg/d 的用量时, 维持治疗, 总疗程不超过 3mo。

1.3 观察指标

(1) 疗效。评估标准^[6]: 治疗后 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 且无出血为完全反应(CR); 治疗后 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 并且至少比基础血小板计数增加 2 倍且无出血为有效(R); 治疗后 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 或者血小板计数增加不到基础值的 2 倍或者有出血为无效(nR);。治疗有效后, 血小板计数降至 $30 \times 10^9/L$ 以下或者不到基础值的 2 倍或者出现出血症状为复发。CR、R 计

入治疗总反应率;(2)血小板开始上升时间、血小板恢复正常时间、出血症状消失时间、住院天数;(3)不良反应发生率, 包括胃肠道反应、血压升高、消化道溃疡;(4)治疗前后 $CD4+$ 、 $CD4+/CD8+$ 水平。以抗凝真空管取晨空腹静脉血 3mL, 离心(转速: 3500r/min, 离心半径: 8cm, 离心时间: 10min), 分离取上层血清, 以美国贝克曼库尔特公司提供的流式细胞仪(型号: CytoFLEX)测定。

1.5 统计学处理

SPSS22.0 统计分析, 计数资料以 $n, \%$ 表示, χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效

与常规组总反应率 74.29% 对比, 大剂量组 92.68% 较高 ($P < 0.05$) (见表 1)。

2.2 康复进程

表 1 2 组疗效比较 ($n, \%$)

组别	n	nR	R	CR	总反应率
大剂量组	41	3(7.32)	20(48.78)	18(43.90)	38(92.68)
常规组	35	9(25.71)	16(45.71)	10(28.57)	26(74.29)
χ^2					4.806
P					0.028

2 组康复进程对比, 大剂量组短于常规组 ($P < 0.05$) (见表 2)。

2.3 免疫功能治疗后大剂量组

血清 $CD4+$ 、 $CD4+/CD8+$ 水平高于常规组 ($P <$

表 2 2 组康复进程比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	血小板开始上升时间	血小板恢复正常时间	出血症状消失时间	住院天数
大剂量组	41	2.01 ± 0.74	4.60 ± 1.38	2.79 ± 1.28	10.68 ± 3.75
常规组	35	5.08 ± 0.85	12.49 ± 1.52	4.78 ± 1.30	19.86 ± 3.84
t		16.834	23.710	6.707	10.521
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

0.05) (见表 3)。

2.4 不良反应发生率大剂量组

出现胃肠道反应、血压升高各 1 例, 常规组出现

胃肠道反应 4 例、血压升高 3 例、消化道溃疡 2 例。大剂量组不良反应发生率 4.88% (2/41) 低于常规组 25.71% (9/35) ($\chi^2 = 6.622, P = 0.010$)。

表3 2组免疫功能对比($\bar{x} \pm s, n$)

组别	n	CD4 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
大剂量组	41	19.96 ± 4.58	44.01 ± 6.53 ^a	0.79 ± 0.26	1.75 ± 0.34 ^a
常规组	35	20.13 ± 4.27	32.45 ± 6.28 ^a	0.75 ± 0.28	1.46 ± 0.31 ^a
t		0.166	7.829	0.645	3.859
P		0.868	< 0.001	0.521	< 0.001

注: *与同组治疗前对比, ^aP < 0.05

3 讨论

患者对自身抗原的免疫耐受为ITP主要发病机制,其免疫介导的血小板破坏比正常人群增多,且巨核细胞成熟遭到障碍,造成血小板生成量降低。研究显示,体液免疫功能异常、细胞免疫功能异常均参与ITP发病过程^[7]。CD4⁺T、CD8⁺T细胞均为参与免疫细胞反应的细胞,CD4⁺T为辅助性T细胞及诱导性T细胞,CD8⁺T为抑制性T细胞Ts及细胞毒T细胞Tc,二者均可在稳定机体免疫系统中发挥作用^[8]。泼尼松、地塞米松等为临床治疗ITP的重要药物,通过与特异性受体结合,有效减少自身抗体形成,抑制单核-巨噬细胞系统对血小板的吞噬作用,减少异常免疫对骨髓巨核细胞成熟发育的影响,进而通过减少血小板破坏、促进血小板成熟释放而提高血小板数量,疗效确切,有效改善患者出血症状,但单用常规量糖皮质激素起效相对慢。而临床上ITP往往起病急、出血明显,急需快速提升血小板计数来有效治疗严重出血。大剂量地塞米松可在短时间内明显抑制抗体产生,减少血小板破坏。

静脉注射丙种球蛋白可以减少单核-巨噬细胞系统对血小板的破坏,进而快速提高血小板计数。具体表现为以下作用机理:(1)中和抗血小板抗体,促使患者暂时处于免疫保护状态;(2)对单核巨噬细胞表面Fc受体进行暂时封闭,对血小板抗体及血小板糖蛋白有竞争性抑制作用,从而降低自身免疫反应;(3)在血小板表面形成保护膜,对免疫球蛋白G生成具有反馈性抑制作用,减少导致自身抗体减少,降低血小板抗体量,提高机体抗感染能力;(4)降低巨噬细胞吞噬效果,抑制“抗原-抗体”的反应过程,减少血小板破坏,促使巨核细胞形成血小板,

增加机体血小板含量^[9-11]。本研究将丙种球蛋白与糖皮质激素联合用于血小板减少症伴活动性出血患者,结果显示,大剂量组总有效率92.68%高于常规组74.29%,不良反应发生率4.88%低于常规组25.71%($P < 0.05$),与袁明华^[12]研究结果相似,且大剂量组症状及体征恢复时间、住院天数短于常规组。分析大剂量地塞米松一方面抑制机体免疫活性,减少抗体形成,减少血小板破坏,同时也可通过降低毛细血管通透性,减轻患者出血表现;丙种球蛋白可有效抑制血小板抗体生成,影响细胞补体活性,调节T细胞、B细胞活性,二者合用产生协同功效,进一步促进患者血小板计数升高、减轻出血症状,提高治疗效果,减少住院天数。联合用药时同时地塞米松应用4d即停用,可有效降低长期应用糖皮质激素所带来的毒副作用。此外,本研究还发现,治疗后大剂量组血清T淋巴细胞亚群水平优于常规组,进一步证实丙种球蛋白、大剂量地塞米松治疗对T细胞免疫功能有调节作用,与吴国才等^[13]研究结果一致。

综上,丙种球蛋白联合大剂量地塞米松对ITP患者疗效显著,能有效调节患者免疫功能,缩短康复进程,降低不良反应发生风险。

参考文献

- [1] Lambert MP, Gerosheimer TB. Clinical updates in adult immunothrombocytopenia[J]. Blood, 2017; 129(21): 2829-2835
- [2] 张静, 颜丽华, 许伟, 等. 重组人血小板生成素注射液联合大剂量醋酸泼尼松片治疗难治性原发性免疫性血小板减少症疗效观察[J]. 疾病监测与控制, 2019; 13(04): 268-269, 275
- [3] 郑彩凤, 涂传清, 黄灿, 等. 糖皮质激素联合利妥昔单抗治疗

(下转第222页)

- 构建与实践[J]. 中国护理管理, 2016; 16(4):508-512
- [5]郭晶, 柏晓玲, 楼婷. 护理人员分层培训研究的文献计量学分析及其对策研究[J]. 护理研究, 2016; 30(19):2395-2398
- [6]黄玉贤, 申敏. 基于专业能力进阶制度的护理人员优化层级管理模式初探[J]. 中华医学教育探索杂志, 2019; 18(5): 510-514
- [7]叶蕾, 陈丽, 许瑛, 等. 迷你临床演练评量在重症监护室n1层级护士培训中的应用研究[J]. 中国药物与临床, 2019; 19(24):4396-4398
- [8]王丹, 况红梅, 万琴, 等. “6s”融合目视化管理模式在神经内科ICU病房管理中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2017; 23(13):118-120
- [9]高文汇, 戴靖华, 李欣徽. 信息化辅助手术室护士分层培训目标管理方法探讨[J]. 中国药物与临床, 2017; 17(12): 1851- 1853
- [10]冯石莲, 钟冰, 林杨萍, 等. 基于时钟目视化管理工具的时间细化分级护理在神经内科患者基础护理中的应用[J]. 护理实践与研究, 2018; 15(10):108-110
- [11]罗文娣. 目标管理在护士层级培训中的应用效果[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015; 25(11):186-188
- [12]苗勤, 刘海涛, 谭宏文, 等. 目视化标识管理在综合医院中医科医院感染管理中的应用[J]. 中国感染控制杂志, 2018; 17(9):806-810

.....

(上接第 205 页)

- 免疫性血小板减少症并发肺孢子菌肺炎一例[J]. 海南医学, 2017; 28(22):3768-3769
- [4]杨云, 马圣宇. 大剂量地塞米松联合环孢素 A 治疗免疫性血小板减少症疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2019; 48(20): 2508-2511
- [5]施丽, 朱海豹, 郎巧英. 不同剂量丙种球蛋白联合地塞米松治疗小儿中重症特发性血小板减少性紫癜[J]. 中国药师, 2016; 19(3):538-540
- [6]中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 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
- [7]谢坤莹, 魏锦, 邹兴立, 等. 重组人血小板生成素、重组人白介素 11 分别联合糖皮质激素治疗成人原发性免疫性血小板减少症的疗效[J]. 实用医学杂志, 2019; 35(16):2624-2627
- [8]钱琤, 司宇, 徐贵霞, 等. 原发性免疫性血小板减少症患者外周血 IL-23 p19 基因表达及意义[J]. 中国实验诊断学, 2016; 20(7):1068-1071
- [9]呼小茹, 王梅芳, 陈珂, 等. 静脉注射丙种球蛋白联合减量地塞米松与重组人血小板生成素联合减量地塞米松治疗成人原发免疫性血小板减少症的临床分析[J]. 临床血液学杂志, 2018; 31(04):528-530
- [10]杨金乐, 王庆海, 徐瑾, 等. 不同剂量丙种球蛋白与 rhTPO 治疗难治性血小板减少性紫癜的免疫学及氧化应激反应比较[J]. 河北医药, 2019; 41(16):2469-2472
- [11]刘会霞. 丙种球蛋白与重组人血小板生成素联合减量地塞米松对成人免疫性血小板减少性紫癜疗效比较[J]. 河南医学研究, 2019; 28(18):3364-336
- [12]袁明华. 糖皮质激素联合丙种球蛋白治疗血小板减少性紫癜疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2019; 12(28):75-76
- [13]吴国才, 李庆华, 马境志, 等. 大剂量地塞米松联合血小板生成素治疗免疫性血小板减少症临床观察[J]. 海南医学, 2019; 30(2):183-185