

达那唑联合 TPO 受体激动剂治疗免疫性血小板减少症的疗效观察

徐 征,张世君,韩璐璐

(河南省信阳市中心医院 血液内科 河南 信阳 464000)

摘要:目的:本文以免疫性血小板减少患者为研究主体,观察达那唑联合 TPO 受体激动剂的实际应用与效果。方法:以 2018-01~2021-06 为调查区间,选取这一时间段内我院收治的 80 例免疫性血小板减少患者作为研究对象。依据治疗方式不同,将 80 例患者分为联合用药组、普通组,每组 40 例。其中予以联合用药组达那唑联合 TPO 受体激动剂治疗;普通组则予以单一药物治疗,即达那唑治疗。治疗 6 个月后观察两组的疗效。结果:治疗后,联合用药组治疗有效率明显高于普通组,差异有统计学意义($P < 0.05$);不良反应对比上两组差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后血小板计数检测结果比较,联合用药组更佳,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:针对免疫性血小板减少患者的临床治疗,通过联合用药能够有效提升临床疗效,改善血小板情况。

关键词:免疫性血小板减少;达那唑;TPO(血小板生成素)受体激动剂;疗效;安全性

中图分类号:R762

文献标识码:B

文章编号:1673-9388(2022)01-0036-03

DOI:10.19891/j.issn1673-9388.(2022)01-0036-03

免疫性血小板减少症(ITP),临床将其分为急性型与慢性型两种类型,不同类型 ITP 患者具有不同症状^[1]。其中,急性型 ITP 患者主要表现为起病急、皮肤黏膜紫癜等症状;而慢性型 ITP 患者血小板减少比较隐匿,且临床症状较轻,常常发生反复性出血,身体无其他特殊症状^[2]。有研究资料显示^[3],ITP 发病率会随着年龄的增长而提高,药物治疗为该疾病临床主要治疗方式。樊凤娇等^[4]在通过大量的实验研究后表示,药物联合治疗方式对于 ITP 患者临床疗效更佳,且病情改善更为显著。为此,笔者在本次研究中选取 80 例 ITP 患者为观察对象,分析不同药物治疗的差异性、安全性。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2018-01~2021-06 为调查区间,选取这一时间段内我院收治的 80 例免疫性血小板减少患者作为研究对象。所有患者经临床诊断均已确诊为难治性 ITP,80 例患者均已接受过一线治疗,但效果不佳(现在不以脾切除为复发难治的标准),病情反复。排除标准:具有脾切除禁忌症患者、严重出血

患者、智力障碍以及合并严重感染、其他器官功能障碍者。在研究前,本院伦理委员会已对本次研究进行审核,且批准通过。所有研究对象及家属对本次研究目的、方式知情、同意,并已签署知情同意书,配合意愿良好。

80 例患者按照治疗方式的差异分为联合用药组、普通组,每组 40 例。联合用药组男性 13 例,女性 27 例;年龄 29~66 岁,平均年龄(42.56 ± 2.15)岁。普通组男性 15 例,女性 25 例;年龄 30~65 岁,平均年龄(43.22 ± 2.17)岁。经对比两组 ITP 患者基线资料,差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。

1.2 治疗方法

普通组:该组 ITP 患者临床只接受达那唑治疗,口服药物剂量:10 mg/(kg·d),共分为 3 次服用^[5]。

联合用药组:在普通组治疗基础上,联合 TPO 受体激动剂治疗。本研究选择重组人血小板生成素作为联合治疗药物,采用皮下注射治疗方式,1 次/d,每次 1.0 μ g/kg。根据患者实际情况而定,当患者血小板计数恢复正常值时停止用药。

1.3 疗效判定

本研究在两组患者分别接受治疗后,将对临床疗效、治疗期间出现的不良反应以及治疗前后血小

收稿日期:2021-10-15;修回日期:2021-11-26

作者简介:徐征(1978-),男,河南省信阳市中心医院血液内科副主任医师。

板计数的变化进行详细的统计与对比。

临床疗效判定将严格按照《血液病诊断与疗效标准》^[7]中的相关内容进行判断。本研究中治疗后的效果分为显效、有效以及无效。

显效:血小板恢复正常值,且未出现出血症状,时间持续3个月以上;

有效:血小板上升、改善,出血症状与治疗前明显变化,时间持续2个月以上;

无效:症状无变化,且血小板计数未改善。

1.4 统计学方法

数据处理采用SPSS 22.0统计学分析软件,计数资料用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间配对比较采用独立样本 t 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

对比后,联合用药组的总有效率明显高于普通组,对比结果差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者临床治疗效果比较($n, \%$)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
联合用药组	40	19	14	7	33(82.50)
普通组	40	10	12	18	22(55.00)
χ^2	-	9.658	10.220	12.014	13.688
P	-	0.002	0.001	0.003	0.001

2.2 两组治疗前后的血小板计数对比

治疗前,联合用药组与普通组在血小板计数上差异无统计学意义($P>0.05$);经过不同的临床治疗,联合用药组治疗后血小板计数改善情况明显,其差异与普通组相比较 $P<0.05$ 。见表2。

表2 两组患者治疗前后血小板计数比较($\times 10^9/L, \bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
联合用药组	40	9.58 \pm 2.15	43.66 \pm 25.68
普通组	40	9.62 \pm 2.67	28.54 \pm 20.11
t	-	1.256	9.668
P	-	0.102	0.002

2.3 两组治疗期间的不良反应对比

两组均出现不同程度的不良反应,比如激素面容、轻度肝功能损害以及女性月经减少等,并且通

过结果对比发现,联合用药组与普通组在不良反应对比上差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表3。

表3 两组患者治疗期间的不良反应比较($n, \%$)

组别	例数	激素面容	肝功能损害	月经减少
联合用药组	40	35(87.50)	13(32.50)	8(20.00)
普通组	40	36(90.00)	15(37.50)	7(17.50)
χ^2	-	2.023	1.689	3.221
P	-	0.120	0.052	0.063

3 结论

ITP临床也被称为特发性血小板减少性紫癜,属于自身获得性免疫疾病,不受外界其他因素影响,在普通人群中较为常见,且发病率较高^[8]。赵雪芸等^[9]指出,该疾病的发病原因比较多,目前受到广泛认可的病因在于,患者由自身免疫介导的血小板,在正常状态下受到了患者自身单核巨噬细胞系统的破坏,导致自身抗体致敏血小板数量减少。此外,李章巧等^[10]指出,ITP的发病原因与自身免疫介导不断损伤巨核细胞,同时抑制了巨核细胞所释放出的血小板,两者相互作用,导致血小板数量低于正常值,临床出现其他症状。在ITP患者的临床治疗中,达那唑属于具备弱雌激素作用的蛋白合成制剂,可以进行有效地免疫调控机理,从而有效抑制患者自身体内单核巨噬细胞的Fc受体表现,最终起到调节作用,有效减少抗体生成。因此,在以往的ITP临床治疗中,达那唑作为常用药物广泛使用。但是,笔者在查阅资料后发现^[11],达那唑治疗ITP临床疗效中,相对于年轻患者,老年患者的治疗效果更佳,这一结果与Ghanima等^[12]结果一致。另有研究表示,在达那唑药物治疗ITP中,年龄属于影响治疗效果的主要因素之一,其中年龄超过45岁的患者,治疗效果较年龄低于45岁的患者更佳。因此,笔者并不主张将达那唑作为ITP患者的治疗药物。这一结果经过本研究同样证实,普通组在接受单纯性的达那唑药物治疗后,临床治疗的总有效率仅为55.00%(22/40),治疗效果并不显著。

尽管随着临床医疗技术的不断发展、进步,ITP的治疗方式越来越多。但Suntsova等^[13]研究指出,经过长时间治疗,其效果仍然无法达到预期目标。再加上治疗期间容易出现各种不良反应,使得患者在治疗期间出现不同程度的药物毒性影响,自身的免疫功能也会因此出现一定的下降。临床医疗技

术不断发展,新型TPO受体激动剂不断出现与应用。不少研究表明TPO(血小板生成素)在临床使用中,能有效促进血小板多肽因子合成、加快巨核细胞成熟,最终增加患者血小板计数的有效作用。重组人血小板生成素属于高特异性的血小板刺激因子,可以直接作用于患者的骨髓造血干细胞,从而对血小板生成的各个阶段起到相应的调控作用。与此同时,该药物能够进一步诱导患者体内巨核细胞增殖,促其成熟,同时在此基础上还能够有效抑制巨核细胞的凋亡,从而大大增加患者血小板计数。因此,在ITP患者的临床治疗中能够起到明显作用。Allen等^[14]研究证实这一结果。与此同时,本研究中的联合用药组在临床治疗中,通过达那唑与TPO受体激动剂的联合使用,最终的临床疗效能够达到82.50%(33/40),远高于单纯性的达那唑治疗($P < 0.05$)。除此之外,在本次研究中,笔者在给予两组患者为期6个月的不同治疗后,分别对其治疗后的血小板计数情况进行了比较。最终结果显示,尽管两组患者在接受不同药物治疗后,自身血小板计数都有了一定的改善,但是接受达那唑联合TPO受体激动剂的联合用药组患者,其血小板计数的情况明显比普通组患者更佳,且结果比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Derek等^[15]的研究结果与本结果一致。这一结果显示,联合用药对于ITP患者改善血小板计数具有更加明显的效果。

综上所述,笔者认为在免疫性血小板减少患者的临床治疗中,达那唑联合TPO受体激动剂的治疗效果优于达那唑单纯治疗,尽管在治疗期间都会出现不同程度的不良反应,但是联合用药治疗效果更佳,对患者血小板计数改善情况更好,可作为该类患者治疗的首选。

参考文献

- [1] 李丹玲. TPO及其受体激动剂治疗ITP的疗效及安全性的Meta分析[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2018
- [2] 张珂,雷慧,陈曦,等. 血小板生成素受体激动剂治疗免疫性血小板减少症的新药研发进展[J]. 中国新药杂志,2017;26(20):2380-2385
- [3] 王辰,张珂,李婉,等. 淫羊藿苷元微乳制剂对小鼠免疫性血小板减少性紫癜模型的治疗作用[J]. 中国新药杂志,2017;26(5):555-561
- [4] 樊凤娇,何继祥,黄月婷,等. 小剂量利妥昔单抗联合艾曲波帕治疗激素无效/复发成人原发免疫性血小板减少症的临床观察[J]. 临床内科杂志,2021;38(11):773-775
- [5] 刘双. 血小板生成素受体激动剂对慢性ITP FcγRs的调控研究[D]. 济南:山东大学,2017
- [6] 刘金梅,徐莉莉,张志宏,等. 达那唑联合糖皮质激素治疗免疫性血小板减少性紫癜的疗效观察[J]. 家有孕宝,2021;3(7):167-169
- [7] 张湘兰,黄远颖,司徒健瑜,等. 达那唑联合小剂量利妥昔单抗治疗成人原发免疫性血小板减少症的临床研究[J]. 中国医学创新,2019;16(19):153-156
- [8] 吴庆,潘铭,黄建霞,等. 重组人血小板生成素联合环孢素A、达那唑治疗原发免疫性血小板减少症的疗效[J]. 甘肃医药,2021;40(11):995-996+999
- [9] 赵雪芸,贾瑞萍,张丽晶,等. CsA、达那唑联合rhTPO治疗难治性原发免疫性血小板减少症疗效[J]. 养生保健指南,2016;22(41):172-175
- [10] 李章巧,朱秋丽. 不同类型免疫抑制剂治疗原发免疫性血小板减少症的疗效比较研究[J]. 健康必读,2021;10(21):56-57
- [11] Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia[J]. British Journal of Haematology, 2018;183(3):479-490
- [12] Ghanima, Waleed, Boiocchi, et al. Immune thrombocytopenia is associated with persistently deranged fibrosis-related seromarker profiles but low bone marrow fibrosis grades: A 2-year observational study on thrombopoietin receptor agonist treatment[J]. Platelets, 2019;30(2):222-228
- [13] Suntsova EV, Maschan AA, Baydildina DD, et al. Thrombopoietin receptor agonist switch in children with persistent and chronic severe immune thrombocytopenia: A retrospective analysis in a large tertiary center[J]. Pediatric Blood & Cancer, 2019;66(6):e27704
- [14] Allen, Rachel, Bryden, et al. Cost-effectiveness of eltrombopag versus romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in England and Wales[J]. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2016;19(5):614-622
- [15] Derek W, Ahuva H, Mark H, et al. Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis[J]. Journal of Medical Economics, 2020;23(2):184-192