

大剂量地塞米松和常规剂量泼尼松治疗成人免疫性血小板减少症的临床研究

李淑美¹ 郝云良¹ 杨水个¹

[摘要] 目的:比较大剂量地塞米松和常规剂量泼尼松一线治疗成人免疫性血小板减少症(ITP)的疗效及安全性。方法:将成人 ITP 患者 87 例随机分为 A、B 组, A 组 42 例采用大剂量地塞米松治疗; B 组 45 例采用常规剂量泼尼松治疗, 无效后再给予大剂量地塞米松治疗, 比较 2 种治疗方案的疗效及安全性。结果: A 组有效率为 83.3%, B 组为 68.9%, 2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组随访 35 例, 长期缓解率为 60.0%; B 组随访 31 例, 长期缓解率为 35.5%, 2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组患者不良反应轻微, 无一例并发感染; B 组所有患者均出现不同程度的类库欣综合征表现, 部分患者并发感染。结论:大剂量地塞米松治疗方案治疗成人 ITP 的疗效高、维持时间长、不良反应小, 优于常规剂量泼尼松治疗方案。

[关键词] 大剂量地塞米松; 免疫性血小板减少症; 常规剂量泼尼松

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2014.01.008

[中图分类号] R558.2 **[文献标志码]** A

Clinical studies on the treatment of adult immune thrombocytopenia with high-dose dexamethasone and conventional-dose prednisone

LI Shumei HAO Yunliang YANG Shuige

(Department of Hematology, First People's Hospital of Jining City, Jining, 272100, China)

Corresponding author: HAO Yunliang, E-mail: 13953706878@163.com

Abstract **Objective:** To compare the efficacy and safety of first-line treatment of adult immune thrombocytopenia (ITP) with high-dose dexamethasone (Dex) and conventional-dose prednisone (Pred). **Method:** A total of 87 cases of adult ITP were randomly divided into group A ($n=42$) and group B ($n=45$). Patients in group A received high-dose Dex therapy, patients in group B received conventional doses of Pred treatment and then given large doses Dex treatment if no response. We compared the efficacy and safety of two kinds of treatment. **Result:** The effective rates of group A and group B were 83.3% and 68.9% respectively ($P>0.05$). The long-term remission rate was 60.0% in 35 cases of group A and 35.5% in 31 cases of group B ($P<0.05$). Adverse reactions in group A were mild without concurrent infections. Patients in group B had various degree of Cushing's syndrome manifestations and some patients had infections. **Conclusion:** High-dose Dex regimen is superior to conventional doses of Pred in adult ITP, with higher efficacy, longer duration and less side effects.

Key words high-dose dexamethasone; immune thrombocytopenia; conventional-dose prednisone

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种自身免疫性血小板减少综合征, 约占出血性疾病的 30%, 是临床最常见的出血性疾病。《国际 ITP 工作组关于 ITP 诊治的共识》及《国内成人 ITP 诊断治疗专家共识》中指出, 糖皮质激素是治疗成人 ITP 的一线药物, 其中包括大剂量地塞米松和常规剂量泼尼松, 但由于缺乏高强度循证医学证据, 共识中并未明确 2 种一线治疗哪种更佳, 对于长期使用泼尼松治疗的患者, 换用大剂量地塞米松也尚无循证医学证据的支持。本研究严格按照新标准, 组织实施前瞻性随机对照临床研究, 比较大剂量地塞米松和常规剂量泼尼松一线治疗成人 ITP 的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 资料

2011-08—2012-08 我院诊断的 ITP 患者 87 例, 男 25 例, 女 62 例, 中位年龄 35 (18~60) 岁。入组标准: ①符合 ITP 诊断标准 (《国际 ITP 工作组关于 ITP 诊治的共识》); ②年龄 18~60 岁, 初治住院患者; ③诊断后 3 个月内血小板计数 (PLT) $<30 \times 10^9/L$ 或 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 且合并出血, 出血程度判定见文献 [1]; ④凝血时间正常, 出血时间延长, 血块退缩不佳, 血清凝血酶原消耗不良; ⑤骨髓像: 巨核细胞正常或增多、血小板形成型巨核细胞减少; ⑥排除其他血液系统疾病; ⑦签署书面知情同意书。

1.2 治疗方案

A 组 42 例: 大剂量地塞米松 40 mg/d, 口服,

¹ 济宁市第一人民医院血液科 (山东济宁, 272100)
通信作者: 郝云良, E-mail: 13953706878@163.com

连用4 d,有效者不进行维持治疗;无效者2周后开始第2周期的冲击治疗,如果2个周期仍无效则考虑换用其他治疗。B组45例:常规剂量泼尼松1 mg/(kg·d),连用4周,有效者逐渐减量至完全停药;无效者换用大剂量地塞米松冲击治疗,若仍无效则换用其他方法治疗。基础治疗药物:钙剂、质子泵抑制剂;对 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 、出血明显者,输注PLT。

1.3 疗效判定标准

采用2009年《成人ITP诊断治疗专家共识》疗效判断:①完全有效(CR),治疗后 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 且没有出血;②有效(R),治疗后 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 并且至少比基础水平增加2倍,且没有出血;③无效(NR),治疗后 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 或者增加不到基础值的2倍或者有出血;④复发,有以下情况之一者:若患者原来为CR,当 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 或者出血;若患者原来为R,当 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 或者增加不到基础值的2倍或者有出血。本研究将CR归入R中一起观察。在定义CR或R时,应至少检测3次PLT,其间隔3 d以上。长期缓解率指患者在大剂量地塞米松治疗后3个月或泼尼松维持治疗后3个月,在未用其他治疗情况下 $PLT > 30 \times 10^9/L$,且无活动性出血。

1.4 观察项目

主要观察患者腹胀、腹泻、大便潜血、恶心、呕吐、肌痛、头痛、嗜睡、兴奋,检测血压,测定血糖、血钙浓度,观察库欣综合征的发生等不良反应;定期复查血常规、肝肾功能,长期缓解均以2组治疗方案完成后3~12个月的血常规统计疗效。

1.5 统计学处理

两样本均数比较采用 t 检验,样本率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效比较

2组疗效比较见表1。常规剂量泼尼松治疗无效时,换用大剂量地塞米松冲击治疗,有效率为28.6%(4/14)。

2.2 2组不良反应比较

所有患者均能耐受治疗,无一例因不良反应而停药。A组:失眠2例(4.8%),肌痛1例(2.4%),高血压3例(7.1%),无高血糖、继发感染患者;B组:失眠8例(17.8%),肌痛2例(4.4%),高血压9

例(20.0%),高血糖11例(24.4%),继发感染6例(13.3%),库欣综合征45例(100%),无股骨头坏死、消化道出血患者。对症处理后均能继续完成治疗。

3 讨论

近年来大量临床研究证明ITP患者大部分预后良好,其病死率与正常人群间差异无统计学意义。一般认为ITP的死亡率不大于5%,且ITP患者更多死于感染而非出血。既往认为,泼尼松是大多数患者的首选药物,但仅1/3的患者可获得长期缓解,且长期维持治疗不良反应发生率高,继发感染率亦高。因此,建立一种疗效高、疗程短、复发率低、不良反应小的治疗方案实属必要。受多发性骨髓瘤VAD方案的启发,地塞米松40 mg溶解破坏B淋巴细胞,同时考虑到抗血小板抗体在ITP中的作用,Andersen(1994)正式提出大剂量地塞米松冲击治疗方案,即地塞米松40 mg,连续口服,4、28 d为1个周期,连用6个周期,结果疗效显著,所有患者的PLT增加,能够维持在 $100 \times 10^9/L$ 以上至少6个月,并且不良反应轻微。为了便于临床实施,Andersen对此治疗方案调整为大剂量地塞米松40 mg,口服,连用4 d,冲击治疗有效者再巩固治疗1个周期,而冲击治疗无效者14 d后开始第2周期的冲击治疗,如果2个周期后仍无效则考虑换用其他治疗。该方案相对灵活,易于被患者接受,已广泛应用于临床,本研究方案就是根据此调整方案制定而来。Cheng等^[1]收集了125例初诊的ITP患者,早期给予大剂量地塞米松冲击治疗,有效率达85%(106/125);随访中53例(50%)停药后能够长期持续缓解(平均30.5个月),另外53例在6个月内病情复发($PLT < 30 \times 10^9/L$,再次给予大剂量地塞米松冲击治疗后 PLT 仍可增加($PLT > 50 \times 10^9/L$)。秦平等^[2]对47例初诊的ITP患者给予大剂量地塞米松冲击治疗1个周期,未进行维持治疗,发现总体有效率为87.2%,随访3~11个月,64.4%的患者病情持续缓解。可见,大剂量地塞米松冲击治疗初诊ITP患者的效果非常显著。于是,欧美国家制定了成人慢性ITP的治疗指南,已将大剂量地塞米松冲击与泼尼松治疗同等看待,作为初诊ITP患者的一线治疗。

然而,大剂量地塞米松冲击治疗是否优于甚至可否取代泼尼松而改写ITP的传统治疗策略,尚未

表1 2组疗效比较

例(%)

组别	例数	近期疗效				远期疗效	
		CR	R	NR	有效	缓解	复发
A组	42	26(61.9)	9(21.4)	7(16.7)	35(83.3)	21(60.0) ^D	14(40.0)
B组	45	19(42.2)	12(26.7)	14(31.1)	31(68.9)	11(35.5)	20(64.5)

与B组比较,^D $P < 0.05$ 。

明确。陈小林等^[3]报道,大剂量地塞米松与泼尼松近期疗效无显著差异,但长期反应率前者明显优于后者,与王晨等^[4]报道的结果一致。Borst 等^[5]将不同医院的 ITP 患者按照初诊和难治性分组,以评价 2 组的短期及长期效应,发现在短期效应方面二者治疗反应率相同,均为 83%;而长期效应方面,初诊组 59% 的患者持续有效,难治组仅为 25%。因此,就远期效应来讲,大剂量地塞米松作为初诊 ITP 一线治疗的效果更令人满意。本研究结果显示,大剂量地塞米松组有效率为 83.3%,常规剂量泼尼松组为 68.9%,2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$);而大剂量地塞米松组长期缓解率为 60.0%,常规剂量泼尼松组为 35.5%,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$);常规剂量泼尼松治疗无效时,换用大剂量地塞米松冲击治疗,有效率为 28.6%(4/14)。本研究同时发现,大剂量地塞米松组患者因治疗时间短,降低了患者因糖皮质激素治疗后并发症所致病死率,故不良反应明显少于常规剂量泼尼松组。

综上,大剂量地塞米松治疗成人初诊 ITP 反应快、花费少、不良反应轻微、耐受性好,并且 PLT 能

够长期维持较高水平,在某些方面是治疗成人初诊 ITP 的最佳方案。至于是否能取代泼尼松治疗 ITP,尚需大样本的临床研究。

参考文献

- [1] CHENG Y, WONG R S, SOO Y O, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349: 831-836.
- [2] 秦平, 陈峰, 张春青, 等. 大剂量地塞米松治疗慢性特发性血小板减少性紫癜的疗效观察[J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(6): 451-452.
- [3] 陈小林, 赖应昌, 冯秀娟, 等. 大剂量地塞米松治疗慢性特发性血小板减少性紫癜的临床研究[J]. *临床血液学杂志*, 2007, 20(1): 46-47.
- [4] 王晨, 赵晓红, 王智. 大剂量地塞米松冲击治疗初诊 ITP 的临床研究[J]. *中国血液流变学杂志*, 2009, 19(1): 46-47.
- [5] BORST F, KEUNING J J, VAN HULSTEIJN H, et al. High-dose dexamethasone as a first-and second-line treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults[J]. *Ann Hematol*, 2004, 83: 764-768.

(收稿日期: 2013-07-31)

(上接第 25 页)

参考文献

- [1] 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: 19-23.
- [2] YOUNG N S, BACIGALUPO A, MARSH J C. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16: S119-S125.
- [3] TICHELLI A, SCHREZENMEIER H, SOCIE G, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF; a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Blood*, 2011, 117: 4434-4441.
- [4] SCHEINBERG P, WU C O, NUNEZ O, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2009, 144: 206-216.
- [5] MATSUDA A, MISUMI M, SHIMADA T, et al. Soluble transferrin receptor and its ratio to erythroblasts in bone marrow may be a new diagnostic tool to distinguish between aplastic and refractory anemia[J]. *Acta Haematol*, 2004, 111: 138-142.
- [6] FENG X, KAJIGAYA S, SOLOMOU E E, et al. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4⁺ CD25^{high}FOXP3⁺ regulatory T cells in vitro[J]. *Blood*, 2008, 11: 3675-3683.
- [7] ATTA E H, DIAS D S, MARRA V L, et al. Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study[J]. *Ann Hematol*, 2010, 89: 851-859.
- [8] SCHEINBERG P, NUNEZ O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 430-438.
- [9] BING H, SIYI Y, WEI Z, et al. The use of anti-human T lymphocyte porcine immunoglobulin and cyclosporine a to treat patients with acquired severe aplastic anemia[J]. *Acta Haematol*, 2010, 124: 245-250.
- [10] MARSH J, SOCIE G, TICHELLI A, et al. Should irradiated blood products be given routinely to all patients with aplastic anaemia undergoing immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin (ATG)? [J]. *Br J Haematol*, 2010, 150: 377-379.
- [11] CALADO R T, YOUNG N S. Telomere maintenance and human bone marrow failure[J]. *Blood*, 2008, 111: 4446-4455.
- [12] CALADO R T, YEWDELL W T, WILKERSON K L, et al. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells[J]. *Blood*, 2009, 114: 2236-2243.
- [13] LOCASCITELLI A, BACIGALUPO A, BRUNO B, et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party[J]. *Br J Haematol*, 2010, 149: 890-895.

(收稿日期: 2013-06-24)