

改良的血浆置换术治疗成人重型 ITP 的疗效及安全性研究^{*}

李章志¹ 周梅玲¹ 夏云金¹ 张霞¹ 万楚成¹

[摘要] **目的:**评估一种改良的血浆置换术在治疗成人重型免疫性血小板减少性紫癜(ITP)中的效果及其安全性。**方法:**对确诊的 116 例重型 ITP 患者随机分组进入 A、B、C 组, A 组为改良的血浆置换术联合糖皮质激素 43 例患者, B 组为传统的血浆置换术联合糖皮质激素 37 例患者, C 组为单用糖皮质激素组治疗 36 例患者。ELISA 法检测各组患者治疗前后血小板相关抗体, 进行统计学分析; 检测血小板计数、凝血功能、血浆蛋白水平变化, 进行统计学分析, 记录各组治疗期间发生不良反应情况, 进行比较分析。**结果:**A 组和 B 组患者在治疗前后血小板提升及血小板抗体水平下降, 与 C 组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); A 组与 B 组间比较, A 组在提升血小板速度及幅度方面更佳, 差异无统计学意义; A 组在清除血小板相关抗体能力更强, 二者间差异有统计学意义。A、B、C 组患者治疗前后在凝血时间、血浆白蛋白、纤维蛋白原水平变化方面, 差异无统计学意义; A 组血浆球蛋白在治疗后较治疗前有明显下降, 差异有统计学意义。A 组患者置换后 24 h 内浮肿、头晕、乏力症状发生率较 B 组有所升高, 但 A 组过敏反应、发热反应等发生率较 B 组明显下降。**结论:**改良的血浆置换术联合糖皮质激素在治疗成人重型 ITP 中疗效明确, 疗效优于单纯糖皮质激素及传统的血浆置换术; 发生严重不良反应如过敏、发热较传统血浆置换降低, 不受血浆供给限制, 随时可以开展, 可节约大量血浆。但有可能发生低血浆蛋白血症, 尤其是低球蛋白血症, 需要积极预防。

[关键词] 血浆置换; 免疫性血小板减少性紫癜; 糖皮质激素

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806-b.2017.10.003

[中图分类号] R554 **[文献标志码]** A

Efficacy and safety of modified plasma exchange in treatment of adult patients with severe immune thrombocytopenic purpura

LI Zhangzhi ZHOU Meiling XIA Yunjin ZHANG Xia WAN Chucheng

(Shiyan Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, 442000, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of modified plasma exchange in the treatment of adult patients with severe immune thrombocytopenic purpura (ITP). **Method:** One hundred and sixteen patients with severe ITP were randomly divided into different treatment groups. Forty-three cases of severe ITP patients were treated with modified plasma exchange combined with glucocorticoid (group A). Thirty-seven patients were treated with traditional plasma exchange combined with glucocorticoid (group B). Thirty-four patients were treated only with glucocorticoid (group C). Before and after treatment, platelet associated immunoglobulin, platelet count, coagulation function and plasma protein level were detected in each group, then statistical analysis was taken. Adverse reactions were recorded in each group during the treatment period, and comparative analysis was done. **Result:** Compared with group C, platelet associated immunoglobulin levels in group A and B decreased more lower, and the platelet counts were increased more quickly, the difference were statistically significant. There was significant differences between the group A and B in the rise speed of platelet count, and also in the level of platelet

^{*} 基金项目: 十堰市科技局基金(No:2010st08)

¹ 十堰市太和医院 湖北医药学院附属医院 (湖北十堰, 442000)

- [2] Palmiere C, Augsburger M. Postmortem serum protein growth arrest-specific 6 levels in sepsis-related deaths [J]. Int J Legal Med, 2015, 129:1079-1084.
- [3] van der Meer JH, van der Poll T, van't Veer C. TAM receptors, Gas6, and protein S: roles in inflammation and hemostasis [J]. Blood, 2014, 123:2460-2469.
- [4] 卞佳兰, 莫清飞, 罗欢等. 生长停滞特异性蛋白 6 对脓毒症小鼠急性肺损伤的保护研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(2):161-167.
- [5] Giangola MD, Yang WL, Rajayer SR, et al. Growth arrest-specific protein 6 attenuates neutrophil migration and acute lung injury in sepsis [J]. Shock, 2013, 40:485.
- [6] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9):944-951.

(收稿日期: 2017-04-27)

associated immunoglobulin, group A was better than group B. Before and after treatment, the difference was not statistically significant between three groups in the clotting time, plasma albumin and fibrinogen levels. The incidence of edema, dizziness and fatigue in group A was higher than those in the group B within 24 hours after replacement, but the incidence rate of allergic reaction and fever reaction was significantly lower than those in group B. **Conclusion:** The treatment of group A had a considerable effect. The effect was better than that of group B and C. Severe adverse reactions such as allergic reactions and fever in group A were significantly lower than those in group B. Modified plasma exchange could save the plasma. But the occurrence of low plasma protein, especially low serum albumin, should be actively prevented.

Key words plasma exchange; immune thrombocytopenic purpura; glucocorticoid

免疫性血小板减少性紫癜 (immune thrombocytopenia purpura, ITP) 是成人中导致皮肤黏膜出血最常见的原因之一, 其中血小板低于 $20 \times 10^9/L$, 属于重型 ITP, 发生致命性出血风险极高, 静脉滴注大剂量丙种球蛋白、血浆置换及糖皮质激素冲击治疗作为抢救性治疗措施, 疗效确切。静脉滴注大剂量丙种球蛋白费用昂贵、疗效短暂, 大剂量糖皮质激素冲击治疗常常作为首选, 但大剂量激素冲击治疗的不良反应及出血风险仍有待解决。传统血浆置换术需要大量新鲜冰冻血浆, 由于血浆来源及其紧张, 导致很多患者无法接受传统血浆置换治疗。我科自 2010 年起参照文献[1]采用白蛋白、羟乙基淀粉、ACD 组成的置换液替代新鲜冰冻血浆, 治疗成人重型 ITP 患者, 取得良好的效果, 现将结果比较分析, 评估其疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2012-03—2016-10 我院血液科住院确诊的重型 ITP 患者 116 例 (入院时血小板均低于 $20 \times 10^9/L$), 入组患者均进行血液分析、外周血涂片、凝血功能、肝肾功能电解质、自身抗体谱、ANA、胸片、肝脾彩超、感染性疾病排查 (HBV、HCV、HIV)、血小板相关抗体 (PAIg)、骨髓细胞学、骨髓活检及骨髓流式分析 (必要时), 确诊为重型 ITP。其中排除 PAIg 水平正常患者、年龄大于 70 岁者、并发其他基础疾病影响治疗方案落实者、复发难治性 ITP 及激素无效或激素使用禁忌者, 不能正规系统接受治疗方案、或因患者主观原因不能完成治疗者退出组。对未入组的重型 ITP 患者选择其他二线治疗办法。

1.2 分组

对符合重型 ITP 患者随机进入不同治疗组, 其中对血小板低于 $5 \times 10^9/L$ 且伴有明显活动性出血者进行机采血小板输注。A 组 43 例患者 (改良的血浆置换术联合糖皮质激素), 采用人血白蛋白 30 g、羟乙基淀粉 130 : 500 ml、血液保液 (ACD) 500 ml 及平衡盐溶液 1 000 ml 替代等量的新鲜冰冻血浆作为置换液进行血浆置换治疗, 每次置换量约 2 000 ml 或 40 ml/kg, 治疗第 1 天起, 每 3 d 置换一次, 共置换 3 次, 并静脉滴注地塞米松 15 mg/d

或等量的泼尼松 ($1 \sim 2$) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 同时静脉滴注补充维生素 C 2.0 g/d、维生素 K1 20 mg/d, 患者每日进食富含蛋白食物, 以促进蛋白质、凝血因子合成, 治疗 2 周, 并进行疗效及安全评估。B 组 37 例患者 (传统的血浆置换术联合糖皮质激素), 采用等量新鲜冰冻血浆作为置换液, 每次置换 2 000 ml 或 40 ml/kg, 每 2~3 d 置换一次, 共置换 3 次, 并静脉点滴地塞米松 15 mg/d, 治疗 2 周, 并进行疗效及安全评估。C 组 36 例患者 (静脉点滴糖皮质激素) 为对照组, 以静脉点滴地塞米松 15 mg/d, 2 周内进行评估疗效及安全性。主要监测血小板抗体水平、白蛋白、球蛋白、凝血功能, 并进行统计分析。3 组患者均在治疗后第 4 天、第 8 天、第 14 天监测血小板数。治疗有效患者, 2 周后地塞米松针换口服激素治疗, 院外逐渐减量至停用; 治疗无效患者, 选择二线治疗方案。

1.3 设备及试剂

ELISA 检测血小板相关抗体 (PAIg), ELISA 检测试剂盒 (上海太阳生物技术有限公司) 说明书所附正常值: PAIgG ($0 \sim 108$) $\text{ng}/10^7 \text{ PLT}$, PAIgM ($0 \sim 40$) $\text{ng}/10^7 \text{ PLT}$, PAIgA ($0 \sim 22$) $\text{ng}/10^7 \text{ PLT}$ 。血浆置换: 德国费森尤斯公司的 COM. TEC 血细胞分离机。

1.4 统计学分析

采用 SPSS16.0 进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组均数间比较采用 t 验, 检验水准以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

血浆置换术联及糖皮质激素治疗 2 周后, 复查患者血浆血小板相关抗体水平变化 (ELISA 检测法), 与治疗前后比较。A 组及 B 组治疗前后比较, 差异有统计学意义, C 组治疗前后差异无统计学意义; A 组与 B 组治疗后比较, A 组下降更显著, 差异有统计学意义, 见表 1。

动态监测各组血小板水平变化, 分别在治疗后第 4 天、第 8 天及第 14 天监测, 统计各组血小板数。其中 A 组及 B 组患者在治疗后血小板上升较快, 上升幅度较高, 与 C 组比较, 差异有统计学意义, 见表 2。

观察 A 组及 B 组患者在初诊 (即第 0 天) 及 3

次置换后 24 h 检测凝血功能(PT、APTT、TT、FIB)、球蛋白(GLo)、白蛋白(ALB)水平变化。评估血浆置换对 ALB、GLo、PT、APTT、TT、FIB 影响。其中 A 组患者治疗前后 GLo 水平下降明显, 差异有统计学意义, 见表 3。

对 3 组患者在治疗期间出现不良反应例次进行记录统计分析(表 4), A 组患者发生浮肿、头晕、乏力症状增多, 无发热及过敏反应发生, B 组患者因血浆过敏反应、发热反应较多, C 组患者发生出血患者例数增多。

表 1 治疗前及治疗 2 周后各组患者血小板相关抗体水平测定值

ng/10⁷

组别	A 组			B 组			C 组		
	PAIgG	PAIgM	PAIgA	PAIgG	PAIgM	PAIgA	PAIgG	PAIgM	PAIgA
治疗前	196.41±	98.92±	31.57±	195.49±	97.74±	31.93±	189.31±	99.76±	27.71±
	46.52	37.43	13.98	45.27	31.31	12.45	47.14	38.41	14.53
治疗后	31.74±	18.46±	9.34±	65.12±	43.84±	15.43±	168.94±	93.85±	25.94±
	14.69 ¹⁾³⁾⁴⁾	9.78 ¹⁾³⁾⁴⁾	5.93 ¹⁾³⁾⁴⁾	16.57 ²⁾⁵⁾	9.11 ²⁾⁵⁾	6.57 ²⁾⁵⁾	45.19	37.69	8.72

与 A 组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$; 与 B 组治疗前比较,²⁾ $P<0.05$; 与 B 组治疗后比较,³⁾ $P<0.05$; 与 C 组治疗后比较,⁴⁾ $P<0.05$; 与 C 组治疗后比较,⁵⁾ $P<0.05$ 。

表 2 各组患者治疗前后血小板计数水平

×10⁹/L

组别	第 0 天	第 4 天	第 8 天	第 14 天
A 组	12.3±7.4	32.5±13.1	55.7±15.6	98.3±21.7
B 组	11.5±8.3	30.3±11.7	51.4±14.3	93.2±23.1
C 组	13.2±7.6	15.1±6.2	25.7±12.4	51.9±15.2
P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 A 组及 B 组患者 3 次血浆置换后生化凝血功能指标变化

组别	A 组		P	B 组		P
	治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
ALB/(g·L ⁻¹)	39.87±4.31	35.71±4.15	>0.05	39.62±3.97	38.47±4.38	>0.05
GLo/(g·L ⁻¹)	25.76±3.89	15.34±3.21	<0.05	25.66±4.23	25.74±3.87	>0.05
FIB/(g·L ⁻¹)	2.87±0.43	1.97±0.33	>0.05	2.75±0.52	2.88±0.49	>0.05
PT/s	12.4±2.2	14.3±3.1	>0.05	12.7±2.1	12.5±2.3	>0.05
APTT/s	39.9±4.7	44.6±4.5	>0.05	39.7±4.8	38.9±5.1	>0.05
TT/s	12.3±2.2	13.7±2.5	>0.05	12.7±2.4	13.5±2.6	>0.05

表 4 3 组患者在治疗 2 周内发生不良反应统计分析

例

组别	A 组(n=43)	B 组(n=37)	C 组(n=36)
水肿	4	2	2
头晕乏力	4	1	1
过敏反应	0	5	0
发热反应	0	3	0
四肢麻木	2	3	0
低血压	1	0	0
浆膜腔积液	1	0	0
出血	1	0	3
院感发生	3	1	2
累计发生例次	16	15	8

3 讨论

成人 ITP 的发生是由于患者对自身血小板抗原的免疫失耐受, 产生体液免疫和细胞免疫介导的血小板过度破坏和血小板生成受抑制, 出现血小板较少。50%~70% 的 ITP 患者血浆和血小板表面

可检测到血小板膜糖蛋白特异性自身抗体^[2]。曾明等^[3]研究显示 ITP 患者血小板表面 PAIg 较正常人升高, 且血小板相关抗体高低与病情程度有一定的相关性。血浆置换对急重型、难治性血小板减少, 能迅速有效地去除病理性成分, 补充机体所缺少的正常物质, 并调节免疫, 增强治疗药物敏感性, 从而改善症状, 提高生存率^[4-5]。

传统的血浆置换主要以血浆为主, 尤其是在肝脏、肾脏疾病中^[6]。但由于血浆稀缺性, 导致大量患者无法接受此类疗法。我科参照许多荣等^[1]自 2010 年起采用改良的血浆置换术治疗免疫性血液病, 置换液采用人血 ALB、羟乙基淀粉、血液保存液替代新鲜冰冻血浆进行血浆置换术, 在重型 ITP 中应用。Ohkubo 等^[7]研究认为 ALB 作为置换液将有效的清除不同亚型的免疫球蛋白 IgG。血浆里的蛋白成分为 ALB、GLo 和纤维蛋白原 3 类, ALB 是血浆中含量最多的蛋白质, 占血浆总蛋白的 40%~60%, 去除血浆后, 不补充新鲜血浆, 容易导致低

ALB 血症、低血容量发生风险。临床研究发现,有患者出现浮肿、头晕、低血压、浆膜腔积液等症状,考虑与低 ALB 血症、低血容量有关。我科改良的血浆置换术与传统的血浆置换术比较,二者在治疗后血小板相关抗体水平降低,与治疗前比较,均明显下降,差异有统计学意义;单纯糖皮质激素治疗组治疗前后血小板相关抗体水平轻度下降,与治疗前比较差异无统计学意义。2 种不同置换组间比较,改良血浆置换组治疗后血小板抗体下降更明显,差异有统计学意义。改良的血浆置换术在提升血小板数量方面,较传统血浆置换组及单纯糖皮质激素组速度更快,差异有统计学意义。因此改良血浆置换术在清除血小板相关抗体方面效果更佳,能迅速提高血小板计数,降低严重出血风险。

采用 ALB 等成分替代新鲜冰冻血浆的置换术在治疗安全性方面进行了临床研究。传统血浆置换术治疗多种疾病时均需要大量血浆,由于血浆来源不同献血者,很容易导致过敏反应、发热反应^[8-10]。观察记录不同治疗组患者治疗过程中发生不良反应,其中头晕、乏力等非特异性症状较传统血浆置换组有增加,但过敏反应、发热较传统血浆置换组比较明显下降,43 例接受这种治疗办法患者,无一例出现发热及过敏反应,提高了治疗的安全性。置换过程中有患者出现四肢麻木^[11],考虑枸橼酸钠过量,及时补充钙剂,症状可迅速缓解,常规给予 10% 葡萄糖酸钙 20 ml,可降低这种不良反应发生率。

临床研究发现,白蛋白等替代血浆的改良置换术,并未导致严重低蛋白血症发生,但在患者置换后 24 h 内,体液可能存在重新分布过程,有部分患者出现轻微浮肿、头晕、乏力等表现,但症状多在 48~72 h 内可缓解。监测患者在治疗前后凝血时间变化、纤维蛋白原水平,部分患者出现凝血时间轻度异常,有低纤维蛋白血症发生,但总体比例不高,临床出血加重例数较对照组无明显增加。严格间隔 72 h 置换频率,静脉补充维生素 C、维生素 K1 及 B 族维生素,置换过程中及时补充葡萄糖酸钙预防枸橼酸钠过量导致凝血异常及低钙血症发生,预防获得性凝血功能障碍发生。

改良的血浆置换术会引起血浆球蛋白丢失,本临床研究显示,经过 3 次改良的血浆置换术治疗,患者血浆球蛋白水平较治疗前比较明显下降,差异有统计学意义,而传统血浆置换组,球蛋白水平较置换前无明显变化。这也支持是改良的血浆置换术清除血浆 PAIg 方面能力更强,但低球蛋白可能

导致体液免疫功能下降,增加感染风险。本研究观察到,患者住院期间发生院内感染发生率较其他组略高,但由于样本量小,不排除糖皮质激素抑制免疫等因素,仍需要继续观察。

综上所述,在 ITP 诊治中,白蛋白等替代血浆的置换术在清除血小板抗体及迅速提升血小板计数方面较传统血浆置换术有明显优势,而且这种治疗措施不受血浆因素干扰,较传统的血浆置换术更安全。但这种治疗措施也有缺点,它可能会发生低血浆蛋白血症及凝血功能异常,尤其是并发肝脏疾病的患者,建议尽量避免选择这种办法。它可能发生低丙种球蛋白血症,有潜在感染风险。因此,我们下一步将探索在置换治疗后,输注免疫球蛋白来提高免疫力,降低感染并发症措施。

参考文献

- [1] 许多荣,陈惠珍,邹外一,等.一种新型血浆置换液在治疗高粘滞综合征中的应用[J].中国热带医学,2009,9(6):1083-1085.
- [2] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:624-625.
- [3] 曾明,程樱,钱婷,等.血小板表面相关抗体检测对 ITP 的诊断作用研究[J].河北医药,2016,38(10):1494-1497.
- [4] Sigdel MR, Shah DS, Kafle MP, et al. Severe immune thrombocytopenic purpura treated with plasma exchange[J]. Kathmandu Univ Med J (KUMJ), 2012,10: 85-87.
- [5] Welsh KJ, Bai Y. Therapeutic plasma exchange as a therapeutic modality for the treatment of IVIG complications[J]. J Clin Apher,2015,30: 371-374.
- [6] 王丹,黄丽红,姚锡满,等.治疗性血浆置换术 295 例及其血浆使用情况分析[J].中国输血杂志,2013,26(8): 712-715.
- [7] Ohkubo A, Okado T, Kurashima N, et al. Removal characteristics of immunoglobulin G subclasses by conventional plasma exchange and selective plasma exchange[J]. Ther Apher Dial,2015,19: 361-366.
- [8] 贾立明,进高梅,朱燕平,等.血浆置换在重症肌无力患者治疗中的应用效果分析[J].中国实用医药,2016,11(18): 26-27.
- [9] 张蔼玲,李颖玉,李永生,等.血浆置换与血浆免疫吸附治疗神经系统自身免疫性疾病的疗效及安全性[J].临床医学工程,2015,22(8): 1032-1033.
- [10] 王颖.血浆置换治疗格林巴利综合征的不良反应及护理[J].中华全科医学,2013,11(9): 1443-1444.
- [11] 黄东虹,严仲文.治疗性血浆置换不良反应调查分析[J].岭南急诊医学杂志,2012,17(3): 224-226.

(收稿日期:2017-01-04)