

CFA 治疗糖皮质激素不敏感或不耐受慢性免疫性血小板减少症的临床观察

李英华¹ 罗建民¹

[摘要] 目的:观察咖啡酸片治疗糖皮质激素不敏感或不耐受慢性免疫性血小板减少症的效果。方法:分析咖啡酸片治疗糖皮质激素不敏感或不耐受慢性免疫性血小板减少症的效果,并进行满意度调查。结果:共观察患者 62 例,良效 12 例,占 19.4%;进步 38 例,占 61.3%;无效 12 例,占 19.4%。咖啡酸片治疗前患者的血小板数量为 $(27.94\pm 11.31)\times 10^9/L$,治疗后血小板数量增高至 $(37.42\pm 13.74)\times 10^9/L(P<0.01)$ 。单因素及多因素 logistic 分析显示年龄及患者对糖皮质激素的反应状态是疗效的独立预后因素($P<0.01$);咖啡酸治疗前后患者生化指标无变化($P>0.05$);满意度调查结果为 48 例(77.4%)患者对应用咖啡酸片满意。结论:咖啡酸片治疗效果较好,患者满意度高,值得推广应用。

[关键词] 免疫性血小板减少症,慢性;咖啡酸;糖皮质激素;不耐受;不敏感;疗效
[中图分类号] R554 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2013)03-0193-03

Clinical observation of caffeic acid in the treatment of chronic immune thrombocytopenia patients who were glucocorticoid-insensitive or intolerant

LI Yinghua LUO Jianmin

(Department of Hematology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Province Key Laboratory of Hematology, Hebei Institute of Hematology, Shijiazhuang, 100022, China)
Corresponding author: LUO Jianmin, E-mail: luojm315@yahoo. com. cn

Abstract Objective: To investigate the treatment efficacy of caffeic acid (CFA) in glucocorticoid-insensitive or intolerant patients with chronic immune thrombocytopenia (CITP). **Method:** To retrospectively analyze the treatment efficacy of caffeic acid in outpatients with CITP. **Result:** To summarize the response to CFA, there were 12 patients (19.4%) achieving good effect, 38 patients (61.3%) having improvement, and 12 patients (19.4%) having no effect. The platelet counts were increased to $(37.42\pm 13.74)\times 10^9/L$ from $(27.94\pm 11.31)\times 10^9/L$ after caffeic acid treatment with statistical significance ($P<0.01$). Age and response to glucocorticoid were independent prognostic factors by univariate and multivariate logistic regression analysis ($P<0.01$). The biochemical indicators had no changes after administration of CFA. 48 cases (77.4%) were satisfied with the therapy. **Conclusion:** Caffeic acid was effective in patients with CITP and good for clinical use.

Key words immune thrombocytopenia, chronic; caffeic acid; glucocorticoid; insensitive; intolerant; treatment effectiveness

免疫性血小板减少症(ITP)是一组体液和细胞免疫介导的血小板破坏增多及生成障碍导致的自身免疫性出血性、异质性疾病。国际工作组建议将 ITP 按病程分为 3 个亚型:诊断后未超过 3 个月的称“新诊断 ITP”;疾病持续 3~12 个月的称“持续型 ITP”;病程超过 12 个月者称“慢性 ITP”(CITP)^[1]。成人 ITP 起病隐袭,常为慢性过程,成人新诊断 ITP 停止治疗后仅有 20% 的患者可以长期维持疗效,绝大部分演变为 CITP^[2]。数十年来脾切除术被认为是对糖皮质激素无反应或不耐受 CITP 患者的标准治疗^[1-3],但老年人有效率较低,最重要的是不为患者普遍接受,除此尚无统一的治疗方案。咖啡酸具有收缩微血管、提高凝血因子功能、升高血细胞作用,我们应用咖啡酸片治疗 CITP 患者 62 例,疗效较为满意,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

2011-01—2011-09 于我院血液科门诊诊治的糖皮质激素不敏感或不耐受的 CITP 患者 62 例,其中男 22 例,女 40 例;中位年龄 34(14~73)岁。本研究均由患者或其家属签署知情同意书,并按计划进行治疗和随访。入选标准满足下列条件:①诊断符合张之南的《血液病诊断及疗效标准》^[4];②经足剂量和疗程糖皮质激素治疗无效、减量或停药后复发的 ITP;③病程超过 12 个月的 CITP;④患者拒绝应用糖皮质激素或患者存在应用糖皮质激素的禁忌证(如活动性结核病、活动性消化性溃疡、严重高血压、糖尿病或癫痫等)。除外标准:①孕妇;②哺乳期女性;③内脏出血或严重的皮肤黏膜出血;④血小板数 $<10\times 10^9/L$ 。

1.2 治疗

全部患者单独应用德州德药制药有限公司生

¹ 河北医科大学第二医院血液内科 河北省血液病重点实验室 河北省血液病研究所(石家庄,100022)
通信作者:罗建民, E-mail: luojm315@yahoo. com. cn

产的口服咖啡酸片,0.3 g/次,3 次/d,共 2 周。

1.3 疗效判断

治疗前血小板计数方法为连续 2 次(间隔 5~7 d)上午血小板计数平均值;治疗结束每周上午检测血小板数量 1 次,连续 2 个月,取平均值。疗效标准参考文献[4],并比较应用咖啡酸片治疗前后血小板数量的变化。

1.4 满意度调查

自行编制调查问卷,内容包括血小板数量增高、临床出血倾向改善、药物不良反应、药物价格的认可程度、服药方便性、继续服用的意愿共 6 项,满意计 1 分,不满意计 0 分,调查问卷由患者或家属于随访结束时填写。满意度判断标准:≥5 分为满意,<5 分为不满意。

1.5 统计学处理

治疗前后血小板数量的变化采用配对 *t* 检验;治疗效果单因素相关分析采用 *t* 检验及 Fisher 精确概率法,多因素相关分析采用多元 Logistic 回归分析。应用 SAS 9.1 软件进行统计学分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血小板数量的变化

治疗前患者的血小板数量平均水平为 $(27.94 \pm 11.31) \times 10^9/L$,咖啡酸片治疗后血小板数量增高至 $(37.42 \pm 13.74) \times 10^9/L$ 。咖啡酸片治疗前后自身对照相比较,血小板数量增加,差异有统计学意义(*P* < 0.01)。单因素分析显示治疗后增加的血小板数量与年龄及患者糖皮质激素状态有关,年龄 ≥ 50 岁患者治疗后血小板升高量低于年龄 < 50 岁的患者治疗后血小板增高数量;糖皮质激素不敏感组治疗后血小板数量增加明显高于糖皮质激素不敏感组,差异均有统计学意义(均 *P* < 0.01)。治疗前血小板数量及性别与疗效无关(*P* > 0.05),见表 1。

2.2 疗效

无患者达到显效;良效 12 例,占 19.4 %;进步 38 例,占 61.3 %;无效 12 例,占 19.4 %。单因素分析显示疗效与年龄及患者对糖皮质激素的状态有关,年龄小于 50 岁者有效率(进步及良效)较高;糖皮质激素不耐受较不敏感组有效率高,差异均有统计学意义(均 *P* < 0.01);性别及治疗前血小板数量与疗效无关(*P* > 0.05),见表 2。多因素 Logistic 回归分析,变量引入及剔除水准为 $\alpha < 0.10$,结果显示年龄及糖皮质激素状态是咖啡酸治疗 CITP 独立预后因素,*P* < 0.05,年龄 < 50 岁的患者的有效率是年龄 ≥ 50 岁患者的 3.874 倍,糖皮质激素不耐受组是不敏感组的 2.932 倍。对于年龄 ≥ 50 岁患者治疗剂量上可以应用 0.3~0.4 g/次,3 次/d。

2.3 药物不良反应

治疗前后肝、肾功能,凝血功能,心肌酶检测均正常,咖啡酸治疗前后各项生化指标无变化,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 3。患者未诉其他不适。

2.4 满意度调查

62 例患者均完整填写满意度调查问卷,50 例(80.7%)患者认为血小板数量增高满意,54 例(87.1%)患者对出血倾向改善满意,全部患者(100%)自觉无药物不良反应,38 例(61.3%)患者认为药物价格合理,36 例(58.1%)患者认为服药方便,42 例(67.7%)患者表示愿意继续服药该药物。调查结果显示 48 例患者对应用咖啡酸片满意,满意率为 77.4%。

3 讨论

ITP 是一类较为常见的出血性疾病,新诊断的成人 ITP 一线治疗方案有糖皮质类固醇激素并用静脉注射免疫球蛋白(IVIG)或抗 Rh(D)抗体但长期预后很难确定,并且疗效随病程的延长而降低。CITP 首选的二线治疗是脾切除术,但多不为患者

表 1 咖啡酸片治疗前后血小板的变化 $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$

临床特征	例数	治疗前血小板	治疗后血小板	治疗前后血小板变化
年龄/岁				
≥50	15	28.00±11.74	32.07±39.13	4.07±8.22 ¹⁾
<50	47	27.95±11.29	39.13±12.26	11.21±8.94
性别				
男	22	25.18±10.33	34.59±13.22	9.41±9.86
女	40	29.45±11.65	38.98±13.94	9.56±9.00
治疗前血小板/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)				
<30	34	19.24±5.47	29.21±9.00	9.97±9.29
≥30	28	38.50±6.42	47.40±11.86	8.89±9.30
糖皮质激素状态				
不敏感	39	23.92±9.71	31.26±10.26	7.33±8.77 ²⁾
不耐受	23	34.74±10.71	47.87±12.66	13.13±9.03

与年龄 < 50 岁比较, ¹⁾ *P* < 0.01;与不耐受比较, ²⁾ *P* < 0.01。

表 2 咖啡酸片治疗效果单因素分析				例
临床特征	例数	无效	良效及进步	
年龄/岁				
≥50	15	4	43	
<50	47	7	8	
性别				
男	22	3	19	
女	40	8	32	
治疗前血小板/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)				
<30	34	5	11	
≥30	28	6	40	
糖皮质激素状态				
不敏感	39	11	28	
不耐受	23	0	23	

表 3 咖啡酸片治疗前后生化指标的变化				$\bar{x} \pm s$
指标	治疗前	治疗后		
谷丙转氨酶/($U \cdot L^{-1}$)	23.31±	23.47±		
	3.56	3.52		
谷草转氨酶/($U \cdot L^{-1}$)	18.34±	19.31±		
	2.89	2.96		
直接胆红素/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	2.52±	2.67±		
	0.35	0.67		
间接胆红素/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	4.33±	4.47±		
	0.29	0.30		
碱性磷酸酶/($U \cdot L^{-1}$)	7.84±	8.09±		
	0.40	0.38		
γ 谷氨酰基转移酶/($U \cdot L^{-1}$)	18.97±	19.38±		
	4.83	5.71		
肌酸激酶/($U \cdot L^{-1}$)	35.00±	34.71±		
	6.38	5.03		
肌酸激酶同工酶/($U \cdot L^{-1}$)	12.14±	13.40±		
	2.45	3.09		
乳酸脱氢酶/($U \cdot L^{-1}$)	174.35±	189.39±		
	20.82	23.85		
乳酸脱氢酶同工酶/($U \cdot L^{-1}$)	12.98±	13.76±		
	2.87	2.06		
α 羟丁酸脱氢酶/($U \cdot L^{-1}$)	131.29±	129.00±		
	20.74	23.18		
肌钙蛋白 I/($ng \cdot mL^{-1}$)	0.02±	0.01±		
	0.00	0.00		
尿素/($mmol \cdot L^{-1}$)	5.08±	5.39±		
	0.37	0.28		
血肌酐/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	42.64±	41.87±		
	8.90	9.06		
尿酸/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	258.23±	267.54±		
	32.89	34.98		

接受;抗 CD20 单抗(利妥昔单、美罗华)及促血小板生成素受体激动剂有效率较高,且相对安全,但因价格过于昂贵限制了其在我国推广应用;免疫抑制剂达那唑、硫唑嘌呤片、环孢素 A、霉酚酸酯等单独或联合应用可获得一定的缓解率^[1-3],因这些药物的不良反应较大或价格贵,临床应用也有其局限性。国际工作组指南建议在血小板高于 $30 \times 10^9/L$ 且无血小板功能异常或其他凝血异常疾病,无手术、创伤、同时应用抗凝剂,或存在容易受伤的生活方式时,一般不提倡进行治疗^[1]。尽管如此大部分

CITP 患者承受着乏力、出血恐惧、生活质量差及日常生活受限的痛苦,他们更愿意接受治疗,以保持血小板接近正常水平。因此寻求经济、合理适用的治疗方案有着重要的临床意义。

咖啡酸(CFA)又名二羟基肉桂酸(FCSK),是多种植物成分如绿原酸、朝藟酸及香豆素类等的中间体,具有收缩增固微血管、提高凝血因子的功能、升高白细胞和血小板的作用(张来新等,2002)。张强等(2008)发现咖啡酸对化疗引起白血病小鼠的血小板减少和损伤具有保护和治疗作用,并且咖啡酸联免疫治疗对 ITP 取得了较好的治疗效果^[5]。

我们的观察结果显示应用咖啡酸治疗 CITP 患者,2 周后血小板数量增加, $P < 0.01$,良效 12 例,占 19.4%;进步 38 例,占 61.3%;有效率(进步及良效)达 80.7%。单因素及多因素分析结果显示,年龄及患者对糖皮质的反应状态是咖啡酸片疗效独立的预后因素,咖啡酸不仅可以通过提高血小板数量达到控制或预防止血的目的,并且具有收缩增固微血管、提高凝血因子的功能。本组观察结果显示老年人疗效较差,考虑与老年患者可能合并高血压、动脉粥样硬化、毛细血管脆性增加等其他易导致出血的病理改变有关。我们的观察结果也说明应用咖啡酸治疗糖皮质激素不耐受 CITP 可能会取得较好的疗效。

CITP 治疗的目标并非是将患者的血小板提升至正常范围,而是控制和预防出血,同时要考虑治疗方案的安全性和性价比,要严格避免因过度治疗相关的毒副反应。本组患者应用咖啡酸治疗 CITP 效果较好,无任何药物不良反应,并且满意度调查显示咖啡酸片价格合理,42 例(67.7%)患者表示愿意继续服药该药物,满意率为 77.4%,值得推广应用,但尚需长期随访,进一步观察疗效维持时间,以便确定是否需要长期维持治疗。

参考文献

[1] RODEGHIERO F, STASI R, GERNSHEIMER T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group[J]. Blood, 2009, 114: 2003—2004.

[2] PALAU J, JARQUE I, SANZ M A. Long-term management of chronic immune thrombocytopenic purpura in adults[J]. Int J Gen Med, 2010, 21: 305—311.

[3] STASI R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia[J]. Blood Transfus, 2011, 9: 262—273.

[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—175.

[5] 林文远, 陈蓓莉, 莫东华. 咖啡酸片在特发性血小板减少性紫癜治疗中的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(20): 3491—3492.

(收稿日期: 2012-05-16 修回日期: 2012-09-03)