

文章编号:1000-5404(2014)05-0507-03

短篇论著

重组人血小板生成素治疗系统性红斑狼疮血小板减少的有效性和安全性研究

郑朝晖¹, 于若寒^{1,2}, 高冠民³, 王沛¹, 李红³, 肖静¹, 刘升云³, 刘章锁¹ (450052 郑州, 郑州大学第一附属医院: 肾内科, 郑州大学肾脏病研究所¹, 河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室², 风湿免疫科³)

[摘要] 目的 研究重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)对系统性红斑狼疮血小板减少患者的疗效和安全性。方法 70例系统性红斑狼疮伴血小板下降(血小板计数 $\leq 75 \times 10^9/L$)患者分为2组:①单用糖皮质激素组25例,给予糖皮质激素剂量相当于泼尼松 $\geq 1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,静脉注射或口服;②联合用药组45例,给予rhTPO 15 000 U/d,皮下注射;糖皮质激素剂量、给药途径同单用糖皮质激素组,观察3周或4周,评价疗效及不良反应。结果 单用糖皮质激素组有效率为85.7%,联合用药组有效率86.7%,两组相比差异无统计学意义($P > 0.05$);联合用药组血小板恢复所用天数显著少于单用糖皮质激素组($P = 0.014$);联合用药组治疗后白细胞计数有所升高,差异有统计学意义($P = 0.001$)。1例应用rhTPO后肝功能异常,停用rhTPO 5 d后恢复。结论 rhTPO对系统性红斑狼疮血小板减少具有良好的安全性和显著的疗效,糖皮质激素联合rhTPO起效快,效果更明显。

[关键词] 系统性红斑狼疮;血小板减少;血小板生成素

[中图分类号] R593.241; R969.4; R973

[文献标志码] A

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一组以体内产生多种致病性抗体、累及多系统、多脏器为特征的自身免疫性疾病。血液系统异常是SLE常见的临床表现之一,主要包括贫血、白细胞减少、血小板减少和抗磷脂抗体综合征,其中血小板减少发生率为3%~30%^[1]。血小板生成素(thrombopoietin, TPO)通过与巨核细胞膜表面的受体c-Mpl结合刺激血小板产生、巨核细胞增殖和分化^[2-4]。研究证明,在慢性特发性血小板减少性紫癜患者中TPO能够改善骨髓巨核细胞的形成和增加外周血小板计数^[5]。目前,几个多中心的临床试验报道了2个TPO类似物艾曲波帕(eltrombopag)和罗米司亭(romiplostim)的临床疗效,尽管此2种药物的疗效比较乐观,但是其不良反应却让人无法放心使用^[6-7]。

重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)是由中国仓鼠卵巢(CHO)细胞表达,经提纯而制成的全长糖基化rhTPO。多中心临床试验表明,rhTPO可加速肿瘤患者化疗后血小板计数的恢复,减少化疗后输注血小板的次数和数量,且不良反应轻微。而对于rhTPO治疗系统性红斑狼疮并血小板减少的疗效及安全性尚无临床观察,本中心对70例系统性红斑狼疮血小板减少患者进行前瞻性对照开放研

究,以评价rhTPO治疗系统性红斑狼疮血小板减少的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2012年1月至2013年1月就诊于郑州大学第一附属医院的系统性红斑狼疮伴血小板下降(血小板计数 $\leq 75 \times 10^9/L$)患者,共70例。主管医师与每例符合要求的患者谈话,根据患者意愿入组,入组结果:单用糖皮质激素组25例,联合用药组45例。入选标准:SLE患者年龄18~75岁,男女不限,血小板计数 $\leq 75 \times 10^9/L$,无严重心血管功能障碍。排除标准:对生物制剂有严重过敏史、有近期血栓病史、妊娠或哺乳期。本研究经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准,所有患者签署书面知情同意书。

1.2 给药方法

单用糖皮质激素组给予糖皮质激素剂量相当于强的松 $\geq 1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,静脉滴注或口服。联合用药组给予rhTPO(沈阳三生制药股份有限公司生产)15 000 U/d,皮下注射。给药部位可为两侧上肢、大腿及臀部或腹部皮下。每次给药部位距离上次给药部位宜 $> 2 \text{ cm}$ 。糖皮质激素剂量、给药途径同单用糖皮质激素组。停药指征:血小板 $\leq 50 \times 10^9/L$ 者,升高幅度为 $50 \times 10^9/L$ 总疗程 $\leq 14 \text{ d}$ 或血小板 $> 50 \times 10^9/L$ 者,恢复正常($\geq 100 \times 10^9/L$)总疗程 $\leq 14 \text{ d}$,或用药无效且已用满14 d,或根据患者病情调整治疗方案。另外,SLE患者除使用糖皮质激素或rhTPO外,均使用羟氯喹(0.2~0.4 g/d),根据病情选择使用环磷酰胺、吗替麦考酚酯等免疫抑制剂。环磷酰胺用量为每月500~1 000 mg/m²。吗替麦考酚酯用量为1.0~1.5 g/d。

1.3 观察指标

用药期间观察和监测患者生命体征及血常规、肝功能、肾

[基金项目] “十二五”国家科技支撑计划(2011BAI10B04)

[通信作者] 刘章锁, E-mail: zhangsuoliu@sina.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131220.1112.008.html> (2013-12-20)

功能、凝血酶原时间、纤维蛋白原等实验室指标。用药周期前和开始用药后隔日检测1次血常规至用药周期结束,若血小板计数降至 $20 \times 10^9/L$ 时则每日检测1次。用药周期前及治疗周期结束分别检测WBC、Hb、ALT、AST、总胆红素、尿素氮、肌酐及凝血酶原时间、纤维蛋白原。对应用rhTPO治疗患者观察3~4周以评价rhTPO疗效及安全性。每天记录患者用药后出现的不良反应。

1.4 疗效评价指标

评价两种治疗方案治疗SLE并血小板减少的疗效,有效定义为血小板 $\leq 50 \times 10^9/L$ 者,升高幅度为 $50 \times 10^9/L$ 或血小板 $> 50 \times 10^9/L$ 者,恢复正常($\geq 100 \times 10^9/L$),未达到上述标准者为无效。观察rhTPO用药天数、血小板恢复所需天数、外源性血小板输注情况、实验室指标变化。血小板恢复所用天数是指开始用药至血小板计数初次达到上述有效标准所用天数。

1.5 统计学分析

使用SPSS 17.0软件进行统计分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,定性资料以例数(百分比)表示,定量资料比较用 t 检验或Mann-Whitney U 检验,定性资料比较用 χ^2 检验。治疗前后实验室指标比较采用配对资料的 t 检验或配对资料的Wilcoxon符号秩和检验。

2 结果

2.1 一般情况

两组患者年龄、性别分布、治疗前血小板计数、其他免疫抑制剂的应用差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 用药前各组患者一般资料及血小板计数比较

变量	单用糖皮质激素组 (n=25)	联合用药组 (n=45)	χ^2 或 t 值	P值
性别			0.101	0.750
男/女(例)	3/22	3/42		
年龄(岁)	34.6 ± 14.0	38.9 ± 16.1	-1.095	0.274
血小板计数($\times 10^9/L$)	38.5 ± 17.4	30.0 ± 21.8	-1.680	0.098
其他免疫抑制剂				
环磷酰胺[例(%)]	10(40)	23(51)	0.796	0.372
吗替麦考酚酯[例(%)]	15(60)	22(49)		

2.2 疗效评价

根据上述有效标准计算,单用糖皮质激素组有效21例

(85.7%),无效4例(14.3%),联合用药组有效39例(86.7%),无效6例(13.3%),两组有效率相比差异无统计学意义($P = 1.000$)。联合用药组血小板恢复所用时间(4.5 ± 2.0 d)明显少于单用糖皮质激素组[(5.9 ± 2.1 d), $P = 0.014$]。对应用rhTPO患者观察3~4周,发现有5例患者在停用rhTPO 6~18 d后血小板再次出现下降。

2.3 外源性血小板输注情况

对于血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 且有出血征象者给予外源性血小板输注。单用糖皮质激素组有7例患者接受了外源性血小板输注,共输注血小板17治疗量。联合用药组8例患者接受了外源性血小板输注,共输注血小板47治疗量。两组接受外源性血小板输注患者所占比例差异无统计学意义($P = 0.318$)。

2.4 不良事件分析

联合用药组用药后WBC计数较用药前有所升高($P = 0.001$),1例患者应用rhTPO后肝功能异常,停用rhTPO 5 d后恢复。其余实验室指标用药前后差异均无统计学意义($P > 0.05$,表2)。用药周期内患者均未出现其他明显不良事件。

3 讨论

既往众多研究表明血液系统疾病,特别是血小板减少症是SLE患者不良预后因素之一,可增加SLE患者死亡风险^[8]。目前,SLE患者血液系统损害的发病机制尚未完全明确。对于系统性红斑狼疮血小板减少,常规治疗方法是应用糖皮质激素加免疫抑制剂,但部分患者应用常规剂量糖皮质激素,甚至甲泼尼松龙冲击治疗,仍无法改善患者血小板水平,严重影响了SLE患者预后。近年来研究表明rhTPO可明显改善肿瘤患者化疗引起的血小板减少及特发性血小板减少性紫癜^[9-15]。Vadhan-Raj等^[12]发现肿瘤患者化疗前应用rhTPO,仅需2个剂量就能明显改善化疗引起的血小板减少。赵永强等^[10]对难治性特发性血小板减少性紫癜的临床研究认为rhTPO可一过性升高ITP患者血小板计数。而rhTPO对SLE血小板减少的疗效尚未见报道,本中心对70例SLE并血小板减少患者进行临床观察分析。

表2 rhTPO用药前后各组指标比较

指标	单用糖皮质激素组(n=25)			联合用药组(n=45)		
	用药前	用药后	P值	用药前	用药后	P值
ALT(U/L)	46.12 ± 46.14	35.84 ± 19.77	0.492	38.84 ± 57.36	44.07 ± 57.40	0.631
AST(U/L)	35.72 ± 23.84	31.16 ± 9.30	0.483	53.88 ± 93.60	39.97 ± 52.28	0.155
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	8.77 ± 3.29	8.22 ± 3.16	0.090	14.46 ± 23.95	12.15 ± 20.83	0.071
尿素氮(mmol/L)	5.96 ± 2.77	5.66 ± 2.41	0.090	8.11 ± 8.11	8.53 ± 8.57	0.984
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	70.48 ± 28.99	69.24 ± 28.57	0.552	63.03 ± 44.97	58.21 ± 51.89	0.406
凝血酶原时间(s)	11.09 ± 1.71	10.99 ± 1.58	0.513	11.78 ± 2.07	11.00 ± 1.57	0.053
纤维蛋白原(g/L)	3.23 ± 1.01	3.39 ± 0.92	0.111	3.27 ± 0.97	3.78 ± 0.81	0.342
WBC($\times 10^9/L$)	6.76 ± 2.72	6.25 ± 2.41	0.196	6.39 ± 4.94	9.26 ± 10.48	0.001
Hb(g/L)	95.84 ± 19.51	97.04 ± 19.38	0.234	98.67 ± 24.20	99.78 ± 22.03	0.462

本研究结果表明 rhTPO 可有效治疗系统性红斑狼疮血小板减少,在与糖皮质激素合用时疗效更佳,起效更快。rhTPO 通过刺激巨核细胞生成及分化提高血小板计数,从而改善 SLE 患者体内血小板水平。在对应用 rhTPO 的患者观察 3~4 周时发现 5 例患者在停用 rhTPO 6~18 d 后血小板再次出现下降。其原因可能是 SLE 患者血小板减少主要是由免疫介导的血小板破坏引起,而 rhTPO 仅能刺激巨核细胞的增殖分化,并不改变 SLE 患者自身免疫状态,故在停用 rhTPO 后,血小板计数可能会再次下降,与赵永强等^[10] 研究结果一致。以上结果提示 rhTPO 仅可一过性升高 SLE 患者血小板计数,但不改善 SLE 自身病程,因此作为 SLE 基础用药的糖皮质激素仍是一个不可替代的重要治疗措施。对于血小板水平较低的 SLE 患者可早期应用糖皮质激素联合 rhTPO 以更快提高患者血小板水平,改善患者预后。在对外源性血小板输注情况分析发现两组中接受外源性血小板患者所占比例差异无统计学意义($P=0.318$)。可能由于 rhTPO 主要促进巨核细胞的分化与增殖,而从巨核细胞形成到成熟血小板释放需要 5~8 d。因此,应用 rhTPO 后血小板水平不会很快恢复,对于血小板较低且有出血倾向患者可早期给予输注外源性血小板辅助治疗。

本研究发现联合用药组治疗后白细胞计数高于治疗前白细胞计数($P=0.001$)。可能与应用糖皮质激素后白细胞计数会有一定程度升高有关。然而单用糖皮质激素组在治疗前后白细胞计数差异无统计学意义。提示 rhTPO 与糖皮质激素合用时可能对白细胞计数有一定影响,但其具体机制有待于进一步研究。45 例应用 rhTPO 的患者中仅有 1 例出现 ALT、AST 升高,在停药 5 d 后恢复正常,其余患者用药过程中均未发现明显不良事件,表明 rhTPO 不良反应发生率低,安全性好。

综上所述,rhTPO 对于系统性红斑狼疮并发血小板减少患者早期疗效明显,且不良反应少,安全性好。与糖皮质激素联合应用起效更快,效果更明显。本研究为单中心开放式研究,样本量有限,结果可能存在轻微偏差。因此,仍有待于进一步进行大样本多中心双盲对照研究以确定 rhTPO 对系统性红斑狼疮血小板减少的疗效性和安全性。

参考文献:

[1] Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas P D, et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment[J].

Ann Rheum Dis, 2006, 65(2): 144-148.

- [2] de-Sauvage F J, Hass P E, Spencer S D, et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand[J]. Nature, 1994, 369(6481): 533-538.
- [3] Lok S, Kaushansky K, Holly R D, et al. Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production *in vivo*[J]. Nature, 1994, 369(6481): 565-568.
- [4] Bennett M, Stroncek D F. Recent advances in the bcr-abl negative chronic myeloproliferative diseases[J]. J Transl Med, 2006, 4: 41.
- [5] von-dem-Borne A, Folman C, van-den-Oudenrijn S, et al. The potential role of thrombopoietin in idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Blood Rev, 2002, 16(1): 57-59.
- [6] Kuter D J, Bussel J B, Lyons R M, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial[J]. Lancet, 2008, 371(9610): 395-403.
- [7] Bussel J B, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373(9664): 641-648.
- [8] Mok C C, Lee K W, Ho C T, et al. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population[J]. Rheumatology (Oxford), 2000, 39(4): 399-406.
- [9] Vadhan-Raj S, Verschraegen C F, Bueso-Ramos C, et al. Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer[J]. Ann Intern Med, 2000, 132(5): 364-368.
- [10] 赵永强,王庆余,翟明,等.重组人血小板生成素治疗慢性难治性特发性血小板减少性紫癜的多中心临床试验[J].中华内科杂志,2004,43(8):608-610.
- [11] Wang S, Yang R, Zou P, et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant human thrombopoietin treatment in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Int J Hematol, 2012, 96(2): 222-228.
- [12] Vadhan-Raj S, Patel S, Bueso-Ramos C, et al. Importance of predosing of recombinant human thrombopoietin to reduce chemotherapy-induced early thrombocytopenia[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(16): 3158-3167.
- [13] 白春梅,徐光勋,赵永强,等.重组人血小板生成素治疗实体肿瘤患者化疗后血小板减少的多中心临床试验[J].中国医学科学院学报,2004,26(4):437-441.
- [14] 徐云华,陈智伟,叶翔赞,等.重组人血小板生成素治疗肺癌患者化疗后血小板减少的临床观察[J].中华肿瘤杂志,2008,30(9):716-719.
- [15] 戴晓芳,喻杰,刘莉,等.重组人血小板生成素治疗化疗相关血小板减少的临床价值[J].中华肿瘤杂志,2008,30(8):623-625.

(收稿:2013-10-06;修回:2013-11-17)

(编辑 吴培红)