

• 临床检验研究 •

利妥昔单抗治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的临床观察

刘焕凤, 张 曦, 高 蕾[#], 刘 耀, 张 诚, 高 力, 李云龙, 刘 学, 陈幸华[△]

(第三军医大学新桥医院血液科/重庆市医学重点学科, 重庆 400037)

摘要:目的 观察利妥昔单抗治疗难治性特发性血小板减少性紫癜(RITP)的临床疗效。方法 采用利妥昔单抗治疗 33 例 RITP 患者,于治疗前后定期监测外周血小板计数、血清免疫球蛋白水平、中性粒细胞计数,观察治疗可能存在不良反应。结果 临床治疗总有效率为 81.8%,不良反应轻微。结论 利妥昔单抗治疗 RITP 疗效确切。

关键词:紫癜,血小板减少性,特发性; 治疗; 利妥昔单抗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.021

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)11-1191-02

Clinical observation of the therapeutic effect of Rituximab on refractory idiopathic thrombocytopenic purpura

Liu Huanfeng, Zhang Xi, Gao Lei[#], Liu Yao, Zhang Cheng, Gao Li, Li Yunlong, Liu Xue, Chen Xinghua[△]

(Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Rituximab for the treatment of patients with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura(RITP). **Methods** 33 cases of patients with RITP were treated with Rituximab. Platelet counts, serum immunoglobulin, the proportion of neutrophils and adverse effect were determined or observed before and after therapy. **Results** The total effective rate was 81.8%, and only slight side effect was found. **Conclusion** The therapeutic effect of Rituximab in the treatment of RITP could be satisfactory.

Key words: purpura, thrombocytopenic, idiopathic; therapy; Rituximab

特发性血小板减少性紫癜(ITP)是一种免疫相关性疾病,目前临床上以发病的时间分为:急性特发性血小板减少性紫癜(aITP)和慢性特发性血小板减少性紫癜(cITP),大约有 1/3 成年 cITP 患者经过反复发病及治疗后转为难治性特发性血小板减少性紫癜(RITP)。针对这一人群目前尚无统一的治疗方法,目前国内外均有使用环孢素 A、全反式维甲酸、中药、脾切除等治疗 RITP 的相关文献报道。其中,使用环孢素 A 治疗约有 30%~70% 的完全缓解率(CR)及 8%~33% 的部分缓解率(PR)^[1]。成年 RITP 患者中,2/3 的患者脾切除可获完全缓解,国际上仍然认为脾切除是糖皮质激素治疗无效或糖皮质激素耐药患者标准的及最有效的二线治疗方案^[2]。然而,由于年龄、体质、并发症等多种因素的影响,越来越多的 RITP 患者拒绝行脾切除术。利妥昔单抗(Rituximab,商品名美罗华)是人鼠嵌合型抗 CD20 单克隆抗体,清除自动反应性 B 细胞克隆,最早应用于 CD20 表达阳性的 B 细胞淋巴瘤的治疗。该药目前已经运用于多种自身免疫系统疾病的治疗中,其中利妥昔单抗在 RITP 中的临床研究也逐渐开展^[3-4]。本科从 2008 年开始进行利妥昔单抗治疗 RITP,积累了一定临床经验,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本科 2008 年 9 月至 2011 年 3 月确诊的 33 例 RITP 患者,其中男 23 例,女 10 例;平均年龄 35 岁(16~65 岁),中位病程 2.1 年(6 个月至 4 年)。临床表现为多种形式的出血症状:全身皮肤广泛性瘀点、紫癜和瘀斑、口腔血疱、血便、血尿等。所有患者脾脏均未扪及肿大。其中,26 例患者使用泼尼松、长春新碱治疗无效;2 例患者先后使用泼尼松、长春新碱和环孢素 A 无效;5 例患者使用泼尼松和大剂量丙种球蛋白治疗无效。

1.2 方法 以上患者均给予小剂量利妥昔单抗(100 mg/m²)静脉缓慢滴注治疗,治疗前口服萘普生胶囊 0.125 g、肌肉注射异丙嗪注射液 25 mg、静脉滴注地塞米松 10 mg 预防过敏反应发生。同时给予心电监护,了解患者用药过程中生命体征变化情况。以上治疗方案每周进行 1 次,连续治疗 4~6 周,治疗前后定期监测血小板计数、血清免疫球蛋白水平,以及中性粒细胞比例。治疗结束后 1 个月,以血小板计数作为疗效判定标准,即:血小板计数大于 150×10⁹/L 定为显效;血小板计数在(50~150)×10⁹/L 定为有效;血小板计数小于 50×10⁹/L 定为无效。以显效+有效计算总有效率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 12.0 统计软件,数据比较采用 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗前、后患者血清免疫球蛋白水平以及中性粒细胞比例无明显变化。临床疗效:显效 28 例,有效 3 例,无效 2 例,总有效率 81.8%。治疗有效患者临床症状得到明显改善。用药后,不良反应较轻,患者均能耐受,其中寒战、皮疹 3 例(发生于首次注射后 30 min 至 2 h),肝功能损伤 1 例(该患者既往有慢性乙肝病史,使用利妥昔单抗治疗后,复查乙肝 DNA 拷贝数持续升高),未出现因不良反应而停药的患者。2 例患者在连续使用利妥昔单抗治疗 2 周后,血小板升至(50~150)×10⁹/L;5 例患者在使用利妥昔单抗治疗 2~3 周,血小板升至(50~150)×10⁹/L;30 例患者在连续使用利妥昔单抗治疗 3~4 周,血小板升至(50~150)×10⁹/L。可见,使用利妥昔单抗 81.8% 有效患者中,约 70% 患者在连续使用 3 次利妥昔单抗后才出现血小板升高的疗效。国际上也认为,利妥昔单抗在治疗 RITP 可能存在早期和晚期两种不同反应模式^[5]。早期反应是指血小板在输注第 1~2 次就有明显升高,晚期反应为输注

后第 6~10 周血小板持续增加。本研究大部分有效患者符合晚期反应规律。

3 讨 论

特发性血小板减少性紫癜是一种器官特异性自身免疫性疾病,临床上多以不同程度、不同部位的活动性出血为主要表现。成年人 ITP 发病率为(3.3~20)/10 万,多表现为慢性病程,国际上使用糖皮质激素治疗对大多数患者有效,但作用短暂,易于复发。部分患者随着病情的反复,容易演变为难治性特发性血小板减少性紫癜。对于 RITP 的诊断标准,最近 ICIS 专家共识为^[5-8]:持续和严重的小血小板计数减少($\leq 20 \times 10^9/L$);需要持续地治疗以提高和稳定血小板计数,尽管患者有或无治疗反应;如已行脾切除,显示无效。RITP 的治疗目前尚无固定的治疗模式。

目前有研究证明,ITP 的发病机制可能是患者 T 细胞调节紊乱导致 B 细胞功能异常,从而产生针对自身血小板的相关抗体,致敏的血小板主要通过和肝、脾的单核巨噬细胞 Fc 受体的相互作用,导致血小板破坏。Psaila 和 Busse^[8]认为,T 细胞在 ITP 的发病机制中的作用,不仅表现在对 B 细胞的调节紊乱上,而且对血小板和巨核细胞有直接的细胞毒作用。利妥昔单抗是人鼠嵌合型 CD20 抗体,由鼠抗 CD20 单克隆抗体的可变区 Fab 和人 IgG1 抗体恒定区 Fc 片段构成,这种人鼠嵌合抗体将鼠抗体的抗原结合部位装配至人类抗体的框架中。一方面保留了原来鼠源单抗的特异性和亲和力;另一方面,人类 Fc 结构域可更有效地与人类补体和效应细胞发生反应,更高效地介导细胞凋亡,也有助于减低抗体的免疫源性。利妥昔单抗的作用机制在于直接与表达在成熟 B 细胞和前 B 细胞膜上的 CD20 抗原结合;通过人 IgG1 抗体恒定区与效应细胞的 Fc 受体结合,发挥抗体依赖性的细胞杀伤作用(ADCC),募集 NK 细胞、巨噬细胞及单核细胞,并与 Fc 受体结合导致 CD20 阳性 B 细胞溶解;通过结合细胞表面 CD20 及 C1q,激活补体瀑布,产生膜攻击复合物导致 CD20 阳性 B 细胞溶解,即补体依赖性的细胞杀伤作用(CDCC);促进 CD20 阳性 B 细胞凋亡^[9]。利妥昔单抗可快速持久地清除循环中的 B 淋巴细胞,导致自身抗体产生消失或减少,血小板破坏减少。Giagounidis 等^[10]研究发现,在利妥昔单抗治疗后,血液中 4~9 个月不能检测到 B 淋巴细胞。另外,有研究观察到利妥昔单抗治疗 ITP 后,T 细胞亚群异常(Th1/Th2 升高)和 T 细胞寡克隆扩增恢复正常,其机制有待进一步阐明^[11]。Stasi 等^[12]对 ITP 患者利妥昔单抗治疗前后外周血调节性 T 细胞(CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T 细胞, Tregs)数量及调节功能进行检测,发现治疗前 ITP 患者的 Tregs 数量减少,抑制功能减弱。而利妥昔单抗治疗后有效的患者,Tregs 数量恢复,调节功能也恢复。本研究通过回顾性分析观察了 33 例 RITP 患者采用利妥昔单抗治疗的临床疗效,发现用药 4 周后患者临床出血症状和血液学指标均有不同程度改善,有效率达 81.8%,且不良反应轻微,患者均可耐受。

因此,认为利妥昔单抗治疗难治性 ITP 效果显著,值得临床上推广应用。

参考文献

- [1] Tanaka Y. B cell targeting therapy using the anti-CD20 antibody in autoimmune diseases[J]. Yakugaba Zasshi, 2009, 129(6): 675-679.
- [2] Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for dault patients with idiopatic thrombocy to penic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction ot response, and surgical complications[J]. Blood, 2004, 104(9): 2623-2634.
- [3] Tamary H, Roganovic J, Chitlur M, et al. Consensus paper-ICIS expert meeting basel 2009 treatment milestones in immune thrombocytopenia[J]. Ann Hematol, 2010, 89(Suppl 1): S5-10.
- [4] Provan D, Stasir R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and mamagement of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2010, 115(2): 168-186.
- [5] Keelly K, Gleeson M, Murphy PT, et al. Slow responses to standard dose rituximab in immune thrombocy to penic purpura[J]. Haematologica, 2009, 94(3): 443-444.
- [6] Fogarty PF. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation[J]. Hematolonc Clin North Am, 2009, 23(6): 1213-1221.
- [7] Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports[J]. Am J Hematol, 2010, 85(3): 174-180.
- [8] Psaila B, Busse JB. Refractory immue thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management [J]. Br J Haematol, 2008, 143(1): 16-26.
- [9] Stanglmaier M, Reis S, Hallek M. Rituximab and alemtuzumab induce a nonclassic, caspase independent apoptic pathway in lymphoid cell lines and in chronic lymphocytic leukemiacells[J]. Ann Hematol, 2004, 83(10): 634-645.
- [10] Giagounidis AA, Anhof J, Schneider P, et al. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab: apilot study[J]. Eur J Haematol, 2002, 69(2): 95-100.
- [11] Stadi R, del Poeta G, Stipa E, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 2007, 110(8): 2924-2930.
- [12] Stasi R, Cooper N, Dfl Poeta G, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab[J]. Blood, 2008, 112(4): 1147-1150.

(收稿日期:2011-03-07)