

心衰心室重构及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响 (J). 中国基层医药, 2015, 22(16): 2457-2460.

(3) 赵亚珍, 熊莹, 邢晨. 依普利酮结合卡托普利对老年慢性心力衰竭患者心功能, BNP 及 Nexilin 的影响 (J). 安徽医学, 2019, 41(2): 146-148.

(4) 王华, 梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 (J). 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.

(5) Jonckheer J, Slabbynck H, Spapen H. Diffuse alveolar haemorrhage with predominant upper lung lobe involvement associated with congestive heart failure: a case series (J). Journal of thoracic disease, 2017, 9(10): 3956-3960.

(6) Moertl D, Steiner S, Coyle D, et al. Cost-utility analysis of nt-probnp-guided multidisciplinary care in chronic heart failure (J). International journal of technology assessment in health care, 2013, 29(1): 3-11.

(7) 陈文明, 孙硕, 邓凯元, 等. 比索洛尔联合不同血管紧张素抑制剂对心力衰竭患者 β_1 肾上腺素受体及心功能的影响 (J). 广东医学, 2019, 40(13): 1916-1919, 1923.

(8) 曹丽娟. 氯沙坦钾联合血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 对慢性心力衰竭患者心功能的影响分析 (J). 云南医药, 2019, 40(6): 515-517.

(9) Fisher SA, Doree C, Mathur A, et al. Cochrane Corner: stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure (J). Heart, 2018, 104(1): 8-9.

(10) 普顺华, 蒋兴玲, 郑甲林, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪治疗慢性充血性心力衰竭临床疗效观察 (J). 重庆医学, 2020, 49(4): 539-543.

(11) Lueder T, Wang BH, Kompa AR, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor LCZ696 Attenuates Cardiac Remodeling and Dysfunction After Myocardial Infarction by Reducing Cardiac Fibrosis and Hypertrophy (J). Circulation Heart failure, 2015, 8(1): 71-78.

(12) Shah N, Madanieh R, Alkan M, et al. A perspective on diuretic resistance in chronic congestive heart failure (J). Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease, 2017, 11(10): 271-278.

(13) 徐莲琴, 刘瑞鹏, 宋铁兵. 非洛地平治疗慢性充血性心力衰竭的临床药理学效果观察 (J). 中国实用医药, 2019, 14(34): 107-108.

(14) 钟清珍, 詹万慧, 林静欢. 探讨非洛地平治疗慢性充血性心力衰竭 (CHF) 的临床疗效和药学特点 (J). 心血管病防治知识, 2020, 10(10): 3-5.

〔文章编号〕 1007-0893(2021)24-0101-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.24.034

艾曲波帕与硫唑嘌呤联合治疗难治性 ITP 的效果

马永华 罗达似 夏天 王飞*

(湛江中心人民医院, 广东 湛江 524000)

〔摘要〕 目的: 探讨艾曲波帕与硫唑嘌呤联合治疗难治性特发性血小板减少性紫癜 (ITP) 的临床效果。方法: 选取 2019 年 7 月至 2020 年 12 月湛江中心人民医院收治的 80 例难治性 ITP 患者, 采用随机单盲的方法分成观察组和对照组, 每组 40 例。对照组行常规治疗, 观察组给予艾曲波帕与硫唑嘌呤联合治疗, 比较两组患者的临床效果、不良反应发生情况, 以及治疗前后外周血白细胞介素 2 (IL-2)、 γ 干扰素 (IFN- γ)、IL-4 及 IL-5 水平。结果: 观察组患者治疗总有效率为 85.00%, 高于对照组的 65.00%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者 IL-2、IFN- γ 水平明显下降, 且均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); IL-4、IL-5 水平明显升高, 且均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者的不良反应总发生率 30.00%, 明显低于对照组的 62.50%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 艾曲波帕与硫唑嘌呤联合治疗难治性 ITP 可减少不良反应, 提高患者耐受度和治疗效果。

〔关键词〕 难治性特发性血小板减少性紫癜; 艾曲波帕; 硫唑嘌呤

〔中图分类号〕 R 554⁺6 〔文献标识码〕 B

特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP), 是自身免疫功能异常导致的获得性出血性疾病, 临床主要表现为出血, 外周血小板减少、骨髓巨核细

胞数正常或增多等^[1]。该疾病多以慢性病患者为主, 女性发病数量多于男性, 主要症状为皮肤、黏膜及内脏出血, 当前尚无特效治疗方法, 严重威胁患者的生命安全。艾曲波帕是

〔收稿日期〕 2021-10-18

〔作者简介〕 马永华, 男, 副主任医师, 主要从事血液风湿科工作。

〔*通信作者〕 王飞 (wangqwang@126.com)

一种促血小板生成素受体激动剂，硫唑嘌呤属于细胞毒性药物，相关研究表明将两者联合应用，在加快症状缓解、促进血小板生成等方面具有显著效果，是一种可行的治疗方案^[2]。本研究旨在探讨艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗难治性 ITP 的临床效果，笔者选取本院 2019 年 7 月至 2020 年 12 月收治的 80 例难治性 ITP 患者分组比较，以期为临床治疗提供参考，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

择取 2019 年 7 月至 2020 年 12 月本院收治的 80 例难治性 ITP 患者，采用随机单盲的方法分成观察组和对照组，每组 40 例。观察组男 15 例，女 25 例；年龄 18~65 岁，平均年龄 (45.62 ± 4.39) 岁；病程 6 个月~14 年，平均 (8.15 ± 1.42) 年；血小板计数平均 (44.36 ± 7.85) × 10⁹ · L⁻¹。对照组男 16 例，女 24 例；年龄 19~66 岁，平均年龄 (45.78 ± 4.63) 岁；病程 8 个月~15 年，平均 (8.21 ± 1.67) 年；血小板计数平均 (42.95 ± 7.36) × 10⁹ · L⁻¹。两组患者一般资料比较，差异均无统计学意义 (P > 0.05)，具有可比性。

纳入标准：(1) 均符合《成人特发性血小板减少性紫癜诊断治疗专家共识》^[3]，判定为难治性 ITP；(2) 多次化验及实验室检查显示血小板计数减少；(3) 脾脏不增大或轻度增大；(4) 患者知情同意并参与本研究。排除标准：

- (1) 继发性血小板减少症；(2) 合并高血压、糖尿病、心血管疾病等慢性病者；(3) 血栓性疾病及风湿性疾病者；(4) 临床资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 对照组 行常规治疗，采用泼尼松（浙江仙璐制药公司，国药准字 H33021207）1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹，1 次 · d⁻¹。晨起服用，待血小板回升后逐渐减量，每周按 10% 减量，直至停药。出血明显，血小板计数低于 20 × 10⁹ · L⁻¹ 者，使用安络血（江苏亚邦爱普森药业公司，国药准字 H32023286）止血，2.5~5.0 mg · 次⁻¹，3 次 · d⁻¹，口服，患者病情稳定后，改用静脉输注单采血小板。

1.2.2 观察组 给予艾曲波帕与硫唑嘌呤联合治疗，艾曲波帕（珠海润都制药股份有限公司，国药准字 H20040548），1 次 · d⁻¹，初始剂量为 50 mg · d⁻¹，伴有严重及中度肝功能不全患者初始剂量 25 mg · d⁻¹，待肝功能正常后转为 50 mg · d⁻¹，最大剂量不超过 75 mg · d⁻¹，口服。硫唑嘌呤（上海上药信谊药厂有限公司，国药准字 H31021422），1.5~2.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹，1 次 · d⁻¹，口服。

两组患者均连续治疗 3 个月。治疗期间，监测血糖、血压、组织水肿情况，采取积极的防感染措施；有出血倾向的患者注意多休息，减少活动甚至绝对卧床；调整日常饮食方案，养成良好的卫生习惯等。

1.3 观察指标

(1) 比较两组患者的临床治疗效果，判定标准：显效：血小板数 ≥ 100 × 10⁹ · L⁻¹，恢复正常参考值，无出血症状；有效：血小板计数 > 30 × 10⁹ · L⁻¹ 且 < 100 × 10⁹ · L⁻¹，偶有出血症或轻微出血症；无效是未达到以上标准，出血症状甚至加重^[4]。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

(2) 治疗前后规范采集患者的外周血 5 mL，使用全自动生化分析仪测定白细胞介素 2 (interleukin 2, IL-2)、γ 干扰素 (interferon gamma, IFN-γ)、IL-4、IL-5 水平。正常参考值范围：IL-2 为 3.5~6.5 ng · L⁻¹，IL-4 为 0.45~1.11 ng · mL⁻¹，IL-5 为 56.37~150.33 ng · L⁻¹，IFN-γ 为 1.21~5.51 μg · L⁻¹^[5]。(3) 不良反应发生情况，包括肝功能损伤、胃肠不适、皮疹、月经紊乱、血压增高等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件分析数据，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗总有效率比较

观察组患者治疗总有效率为 85.00%，高于对照组的 65.00%，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，见表 1。

表 1 两组患者治疗总有效率比较 (n = 40, n (%))

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	14(35.00)	12(30.00)	14(35.00)	26(65.00)
观察组	20(50.00)	14(35.00)	6(15.00)	34(85.00) ^a

与对照组比较，^aP < 0.05

2.2 两组患者治疗前后免疫指标水平比较

治疗前，两组患者的 IL-2、IFN-γ、IL-4、IL-5 水平比较，差异均无统计学意义 (P > 0.05)；治疗后，观察组患者 IL-2、IFN-γ 水平明显下降，且均低于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)；IL-4、IL-5 水平明显升高，且均高于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，见表 2。

2.3 两组患者不良反应发生率比较

观察组患者的不良反应总发生率 30.00%，明显低于对照组的 62.50%，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，见表 3。

表 2 两组患者治疗前后免疫指标水平比较 (n = 40, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IL-2 /ng · L ⁻¹	IFN-γ /μg · L ⁻¹	IL-4 /ng · mL ⁻¹	IL-5 /ng · L ⁻¹
对照组	治疗前	7.26 ± 1.55	7.64 ± 2.15	0.32 ± 0.10	40.81 ± 6.25
	治疗后	5.33 ± 1.12	4.48 ± 0.95	0.71 ± 0.22	70.48 ± 9.11
观察组	治疗前	7.28 ± 1.62	7.60 ± 2.08	0.35 ± 0.14	41.25 ± 6.76
	治疗后	4.52 ± 1.06 ^b	3.53 ± 0.79 ^b	0.92 ± 0.30 ^b	83.07 ± 9.46 ^b

与对照组治疗后比较，^bP < 0.05

注：IL-2 — 白细胞介素 2；IFN-γ — γ 干扰素；IL-4 — 白细胞介素 4；IL-5 — 白细胞介素 5

表 3 两组患者不良反应发生率比较 (n = 40, n (%))

组别	肝功能损伤	胃肠不适	皮疹	月经紊乱	血压增高	总发生
对照组	9(22.50)	5(12.50)	4(10.00)	4(10.00)	3(7.50)	25(62.50)
观察组	5(12.50)	2(5.00)	2(5.00)	2(5.00)	1(2.50)	12(30.00) ^c

与对照组比较, ^cP < 0.05

3 讨论

难治性 ITP 是临床常见的血液免疫性疾病, 临床研究发现患者体内的 IL-2、IFN- γ 水平明显高于健康人体水平, B1 淋巴细胞异常表达^[6-7]。流行病学显示, 该疾病在临床上较为常见, 成人发病率为 5 ~ 10/10 万人, 女性发病率高于男性, 60 岁以上的老年人是高发群体^[8]。就目前而言, 其病因和发病机制尚未完全明确, 感染、免疫、脾脏、遗传等因素均可能诱发疾病。有学者研究称, 难治 ITP 的发生, 可能涉及 T 细胞、B 细胞、巨核细胞、细胞因子等方面^[9]。患者临床治疗时, 要维持血小板稳定, 改善出血症状, 对成年患者选用肾上腺糖皮质激素和静脉滴注丙种球蛋白 (intravenous immunoglobulin G, IVIG) 一线药物治疗, 有助于促进血小板生成, 减轻对血小板的破坏, 但发现有 33 % 左右患者对一线治疗药物无效, 且长期使用易出现骨质疏松、股骨头坏死等情况, 限制了临床应用^[10]。

本研究选用艾曲波帕联合硫唑嘌呤的二线治疗药物。其中, 艾曲波帕属于非肽类的血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 受体激动剂, 通过对蛋白酪氨酸激酶和转录信号激活以刺激巨核细胞产生血小板, 但易出现肝功能损伤不良反应^[11]。硫唑嘌呤具有嘌呤拮抗作用, 通过抑制脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 的合成而抑制淋巴细胞的增殖生长, 抑制 T、B 淋巴细胞作用显著, 可能对患者胃肠产生一定刺激, 但两种药物联合运用疗效确切。张浩等^[12]针对糖皮质激素或脾切除无效的免疫性血小板减少症患者, 使用环孢素 A 联合硫唑嘌呤治疗, 结果显示疗效良好, 是一种高效而低毒性的免疫抑制治疗方案。罗洪强等^[13]对 46 例患者分组比较, 结果显示艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗安全有效, 患者耐受性好, 分析可能是通过调节患者的外周血 Th 淋巴细胞、B1 淋巴细胞, 促进血小板生成, 从而发挥出治疗作用。

本研究选取 80 例患者为研究对象, 从统计数据看: 与对照组比较, 观察组治疗总有效率更高, 不良反应发生率更低 (P < 0.05), 且治疗后的 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-5 水平优于对照组 (P < 0.05), 说明联合使用艾曲波帕与硫唑嘌呤的效果更好。分析其原因可能是: 这两种药物的作用机制不同, 可以调节外周血 Th 淋巴细胞及 B1 淋巴细胞, 进而促进血小板生成, 从而发挥出协同、增效的作用^[14]。联合用药可部分消除或减轻药物的毒副作用, 患者用药后的不良反应减少, 有利于提高依从性和舒适度。从淋巴细胞的表达来看, 主要包括 Th1 细胞亚群 (IL-2、IFN- γ) 和 Th2

细胞亚群 (IL-4、IL-5), 患者用药后 IL-2、IFN- γ 指标降低, IL-4、IL-5 指标升高, 且观察组患者的检测值优于对照组 (P < 0.05), 说明联合治疗可以调节 Th1 和 Th2 的比例, 纠正淋巴细胞异常表达, 促使血小板水平升高。

综上所述, 艾曲波帕与硫唑嘌呤联合治疗难治性 ITP 的临床效果显著, 可减少不良反应, 提高患者耐受度和治疗效果。

[参考文献]

- 蓝轶, 王亚磊. 中西医结合治疗特发性血小板减少性紫癜临床疗效观察 (J). 现代诊断与治疗, 2017, 28(23): 4348-4349.
- Komeda Y, Sakurai T, Sakai K, et al. Refractory case of ulcerative colitis with idiopathic thrombocytopenic purpura successfully treated by Janus kinase inhibitor tofacitinib: A case report (J). WORLD J CLIN CASES, 2020, 8(24): 6389-6395.
- 侯明. 成人特发性血小板减少性紫癜诊断治疗专家共识 (J). 中华血液学杂志, 2009, 30(9): 647-648.
- 李召, 刘璐, 杜雅慧, 等. 利妥昔单抗联合艾曲波帕治疗难治性原发免疫性血小板减少症一例 (J). 中华内科杂志, 2017, 56(1): 52-54.
- 余洪艳, 杨桂玲, 汤爱平, 等. 艾曲波帕在血小板减少中的应用进展 (J). 国际输血及血液学杂志, 2019, 42(1): 46-52.
- 齐昆明, 程海, 陈伟, 等. 血友病 A 患者合并免疫性血小板减少症一例临床分析 (J). 国际输血及血液学杂志, 2018, 41(6): 492-496.
- 彭大鹏, 魏旭东, 米瑞华, 等. CAG 方案联合培门冬酶治疗成年人难治性急性淋巴细胞白血病一例并文献复习 (J). 白血病·淋巴瘤, 2017, 26(1): 54-57.
- Sun T, Han SM, Wu WJ, et al. Femoral pseudotumor secondary to injury in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura: Case report (J). Medicine, 2020, 99(15): e19788.
- 刘冯, 肖丁华, 莫东华, 等. 小剂量利妥昔单抗注射液联合环孢素 A 治疗难治性 ITP 的临床观察 (J). 中国医院药学杂志, 2012, 32(3): 201-204.
- 黄俊, 黄杜娟. 脾大部栓塞治疗难治性特发性血小板减少性紫癜 12 例临床分析 (J). 内科急危重症杂志, 2015, 21(6): 448-449.
- 师铎轩. 升血小板胶囊联合环磷酰胺治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的临床观察 (J). 血栓与止血学, 2022, 28(6): 980-982.
- 张浩, 薛阿利, 冯爱梅, 等. 环孢素 A 联合硫唑嘌呤对糖皮质激素或脾切除无效的免疫性血小板减少症 (J). 浙江临床医学, 2014, 5(10): 1625-1626.
- 罗洪强, 钟永根, 封蔚莹. 艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的疗效及其对细胞免疫功能的影响研究 (J). 中国全科医学, 2019, 22(21): 2588-2592.
- 贾少艳, 刘瑞. 利妥昔单抗联合地塞米松治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的效果 (J). 河南医学研究, 2020, 29(22): 4100-4102.