

利妥昔单抗治疗难治性原发性免疫性血小板减少症44例临床观察[△]

刘焕凤*,张 诚,陈幸华,孔佩艳,高 力,刘 耀,陈 婷,罗晓庆,张 曦[#](第三军医大学新桥医院血液科,重庆 400037)

中图分类号 R973;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)38-3563-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.38.05

摘要 目的:探讨利妥昔单抗治疗难治性原发性免疫性血小板减少症(RITP)的临床疗效。方法:44例RITP患者接受利妥昔单抗治疗,每次采用100 mg/m²,每周1次,至少使用4次。于治疗前及治疗后半年定期检测外周血小板计数、T细胞亚群、血清免疫球蛋白水平,并观察不良反应。结果:16例(36.4%)患者在连续使用利妥昔单抗治疗结束1个月内,血小板计数大于50×10⁹ L⁻¹或在原有水平上升30×10⁹ L⁻¹;21例(47.7%)患者在使用利妥昔单抗治疗3个月内,血小板计数大于50×10⁹ L⁻¹或在原有水平上升30×10⁹ L⁻¹;7例(15.9%)患者在连续使用利妥昔单抗治疗6个月后,血小板达不到50×10⁹ L⁻¹或在原有水平上升30×10⁹ L⁻¹,但出血倾向明显改善。显效30例,良好7例,进步7例,总有效率为84.1%。治疗有效持续35例,其中2例治疗结束后第2个月肺部感染后血小板计数下降至低于50×10⁹ L⁻¹,持续有效率为79.5%。所有患者未见严重不良反应。结论:利妥昔单抗治疗RITP疗效确切、安全可靠。

关键词 原发性免疫性血小板减少症;难治性;利妥昔单抗

Clinical Observation of Rituximab in the Treatment of 44 Cases of Refractory Primary Immune Thrombocytopenia

LIU Huan-feng, ZHANG Cheng, CHEN Xing-hua, KONG Pei-yan, GAO Li, LIU Yao, CHEN Ting, LUO Xiao-qing, ZHANG Xi (Dept. of Hematology, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical efficacy of rituximab in the treatment of refractory primary immune thrombocytopenia (RITP). METHODS: 44 cases of RITP were treated with rituximab. Rituximab was administered at 100 mg/m² once a week for 4 times at least. Platelet counts, T cell subset and serum immunoglobulin were detected before and half year after therapy, and adverse drug reactions were observed. RESULTS: After consecutive treatment of rituximab, the platelet count of 16 patients was higher than 50×10⁹ L⁻¹ or increased by 30×10⁹ L⁻¹ within 1 month (36.4%); the platelet count of 21 patients was more than 50×10⁹ L⁻¹ or increased by 30×10⁹ L⁻¹ within 3 months after rituximab therapy (47.7%); the platelet count of 7 patients was lower than 50×10⁹ L⁻¹ or increased by 30×10⁹ L⁻¹ after 6 months of rituximab therapy (15.9%) but hemorrhagic tendency was improved significantly. Complete remission was achieved in 30 patients, partial remission was obtained in 7 patients, and 7 patients were considered a treatment progress. The total effective rate was 84.1%. Therapeutic efficacy of 35 patients was persistent, but the platelet count of 2 patients suffering from pulmonary infection decreased to lower than 50×10⁹ L⁻¹ at second month after therapy, with persistent effective rate of 79.5%. No serious adverse drug reaction was found. CONCLUSIONS: Rituximab is effective, safe and reliable in the treatment of refractory RITP.

KEY WORDS Primary immune thrombocytopenia; Refractory; Rituximab

- [2] 赵雪芸,贾瑞萍.特发性血小板减少性紫癜发病机制的研究现状[J].医学综述,2009,8(15):2277.
- [3] 张日文.吗替麦考酚酯联合糖皮质激素治疗难治性特发性血小板减少性紫癜[J].广州医学,2009,1(30):129.
- [4] 吕学文. Foxp3 基因表达与 CD4+ CD25+ 调节性 T 细胞在急性特发性血小板减少性紫癜发病中的作用[J].实用

儿科临床杂志,2007,22(3):188.

- [5] Smak Gregoor PJ, Van gelder T, Wemar W. Mycophenolate mofetil, Gellcep, a new immunosuppressive drug with great potential in jintemal medicine[J].*Neth J Med*, 2000,57(6):233.
- [6] Allison A. Euguem Mycophenolaie mofetil and its mechanisms of action[J].*Immunopharmacology*, 2000,47(2/3):85.
- [7] Arnold DM, Nazi I, Santos A, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura[J].*Blood*, 2010, 115(1):29.

(收稿日期:2013-05-05 修回日期:2013-07-15)

△基金项目:国家自然科学基金(No.81070388);国家重点基础研究发展计划(973计划)资助课题子课题(No.2012CB518103)

*医师。研究方向:单克隆抗体治疗血液疾病的临床研究。电话:023-68774309。E-mail:510200026@qq.com

#通信作者:副主任医师,副教授,硕士研究生导师,医学博士。研究方向:造血干细胞移植与造血微环境功能损伤机制及重建新策略。电话:023-68755609。E-mail:zhangxxi@sina.com.cn

原发性免疫性血小板减少症(ITP)是一种免疫相关性疾 病,主要由于免疫细胞功能异常,导致血小板破坏增多,伴有血小板相关抗体出现,进一步引起血小板成熟障碍,最终导致血小板减少。目前根据病程的时间,临床上分为急性原发性免疫性血小板减少症(aITP)和慢性原发性免疫性血小板减少症(cITP),后者大约有1/3的成年患者经过病程的反复演变后转为难治性原发性免疫性血小板减少症(RITP)。RITP是指激素治疗不甚敏感,其他传统的大剂量丙种球蛋白、长春新碱、免疫抑制剂等效果不佳者,急性患者采取常规治疗无效,病程可反复持续6~12个月。若病程反复持续12个月以上,则被称为慢性难治性ITP^[1]。目前国内外治疗RITP的手段多样但尚无统一的治疗方法。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)^[2]。约有2/3的成年RITP患者脾切除后可获完全缓解,但多数人因年龄、并发症等因素拒绝切脾。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,其在治疗RITP中的临床研究逐渐开展。相关文献报道有效率为25%~75%,其中PR和CR为25%~50%,达到完全缓解的患者易获长期缓解^[3-5]。我院血液科从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

我院2008年9月—2013年4月确诊的44例RITP患者,采用利妥昔单抗治疗。其中男性28例、女性16例,平均年龄35岁;病程6个月~14年,平均病程3.8年。临床表现为全身广泛性的瘀斑紫癜,眼睑及口唇黏膜苍白,黏膜有出血倾向,部分有口腔血疱,未扪及肝脾肿大。44患者均使用标准泼尼松龙治疗无效后,有32例患者曾经使用长春新碱,5例患者曾经使用环孢素,4例患者曾经使用吗替麦考酚酯治疗均无效。

1.2 方法

诊断为RITP的患者,每次给予小剂量的利妥昔单抗100 mg/m²缓慢静脉滴注,治疗前给予苯普生0.125 g口服、异丙嗪注射液25 mg肌肉注射、地塞米松10 mg输注预防过敏反应。以上治疗方案,每周1次,连续治疗4~6周。

1.3 指标的监测

开始用药后1、3、6个月随访外周血小板计数、T细胞亚群、血清免疫球蛋白水平,并观察治疗的不良反应。

1.4 疗效评价

以开始用药后1、3、6个月的血小板计数作为疗效判定数据,根据张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》进行治疗效果评估。显效:血小板恢复正常,即血小板大于100×10⁹ L⁻¹,持续3个月以上;良好:血小板上升至大于50×10⁹ L⁻¹或在较原有水平上升30×10⁹ L⁻¹以上,持续2个月以上;进步:出血倾向改善,持续2周以上;无效:血小板达不到以上标准。有效率=显效率+良好率。

1.5 统计学处理

采用SPSS 12.0统计软件,数据比较采用 t 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

16例(36.4%)患者在连续使用利妥昔单抗治疗1个月内,血小板计数大于50×10⁹ L⁻¹或在原有水平上升30×10⁹ L⁻¹;21例(47.7%)患者在使用利妥昔单抗治疗3个月内,血小板计数大于50×10⁹ L⁻¹或在原有水平上升30×10⁹ L⁻¹;7例(15.9%)患者在连续使用利妥昔单抗治疗6个月后,血小板达不到50×10⁹ L⁻¹或在原有水平上升30×10⁹ L⁻¹,但出血倾向明显改善。

44例患者中,显效30例、良好7例、进步7例,总有效率84.1%(37/44)。治疗有效持续35例,持续有效率为79.5%(35/44),其中2例治疗结束后第2个月肺部感染后血小板计数下降至低于50×10⁹ L⁻¹。75.0%(33/44)的患者在使用利妥昔单抗后持续3个月血小板大于50×10⁹ L⁻¹。

2.2 免疫球蛋白及T细胞亚群的变化

治疗后患者血清免疫球蛋白平均水平为65%,与治疗前比较无明显变化。治疗前患者T细胞亚群CD4/CD8比例在0.5~0.6之间,治疗后患者T细胞亚群CD4/CD8比例在0.7~0.8之间,但无统计学差异。有趣的是,有效的患者中使用利妥昔单抗后,抑制T细胞(CD8+)升高5%~10%;无效的患者抑制T细胞(CD8+),在使用利妥昔单抗后,不升高或者升高不明显(1%~5%)。

2.3 不良反应

所有患者未见严重不良反应。出现不良反应的患者经对症处理后均好转。寒战、皮疹4例(发生于首次输注后30 min~2 h内)给予地塞米松治疗后症状均缓解;未出现因不良反应而停药的患者。

3 讨论

ITP是一种自身免疫性疾病,是临床上最常见的出血性疾病。文献报道利妥昔单抗在治疗RITP可能存在早期和晚期反应模式^[5]。早期反应指血小板在输注第1~4周就有明显升高,晚期反应为输注后第6~10周血小板持续增加。本研究的大部分有效患者在治疗后2个月左右血小板持续升高,因此符合晚期反应规律。有研究表明,ITP的发病机制可能是由于患者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。Psaila B等^[6]发现,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抗原结合发挥作用: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),募集自然杀伤(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^[7]。

国内对使用利妥昔单抗的剂量尚未统一,目前采用大剂量(375 mg/m²)的利妥昔单抗和小剂量(100 mg/m²)的利妥昔单抗两种方式。研究发现,大剂量利妥昔单抗采用的是治疗非霍奇金病的方案:375 mg/m²,每周1次静脉滴注,共4次。Bengtson KL等^[8]使用大剂量利妥昔单抗治疗了22例ITP患者,结果7例完全缓解,6例部分缓解,5例复发,有效率为59.1%(13/22),复发率为38.5%(5/13),持续缓解的时间是2~16个月,但大剂量利妥昔单抗可引起严重的副作用^[9]。本研究

采用小剂量(100 mg/m²)利妥昔单抗治疗,取得较好的临床疗效,有效率为84.1% (37/44),持续有效率为79.5% (35/44),复发率为5.4% (2/37)。因此采用小剂量的利妥昔单抗和大剂量的利妥昔单抗在治疗ITP中的效果相当,并且未出现严重的不良反应。

研究发现,调节性细胞(Treg)在ITP患者中存在数量和质量的异常^[10-11]。Stasi R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。本研究的44例RITP患者采用利妥昔单抗治疗有效的患者中,治疗后抑制T细胞(CD8+)升高5%~10%,无效的患者抑制T细胞(CD8+)在治疗后不升高或者升高不明显。但其具体机制还有待进一步深入研究。

参考文献

[1] Provan D, Butler T, Evangelista ML, et al. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults[J]. *Haematologica*, 2007, 92(12):1695.

[2] Tanaka Y. B cell targeting therapy using the anti-CD20 antibody in autoimmune disease [J]. *Yakugaba Zasshi*, 2009, 129(6):675.

[3] Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. *Br J Haematol*, 2002, 125(2):232.

[4] Giagounidis AA, Anhu J, Schneider P, et al. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study[J]. *Eur J Haematol*, 2002, 69(2):95.

[5] Keelly K, Gleeson M, Murphy PT, et al. Slow responses to standard dose rituximab in immune thrombocytopenic purpura [J]. *Haematologica*, 2009, 94(3):443.

[6] Psaila B, Busse JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management[J]. *Br J Haematol*, 2008, 143(1):16.

[7] Stanglmaier M, Reis S, Hallek M. Rituximab and alemtuzumab induce a nonclassical, caspase independent apoptotic pathway in lymphoid cell lines and in chronic lymphocytic leukemia cells[J]. *Ann Hematol*, 2004, 83(10):634.

[8] Bengtson KL, Skinner MA, Ware RE. Successful use of anti-CD20 (rituximab) in severe, life-threatening childhood immune thrombocytopenic purpura[J]. *J Pediatr*, 2003, 143(5):670.

[9] Cooper N, Evangelista ML, Amadori S, et al. Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura? [J]. *Curr Opin Hematol*, 2007, 14(6):642.

[10] Liu B, Zhan H, Poon MC, et al. Abnormality of CD4+CD25+ regulatory T cell in idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Eur J Haematol*, 2007, 78(2):39.

[11] Sakakura M, Wada H, Tawara I, et al. Reduced CD4+CD25+ T cell in patients with thrombocytopenic purpura [J]. *Thromb Res*, 2007, 120(2):87.

[12] Stasi R, Cooper N, del 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.

(收稿日期:2013-05-05 修回日期:2013-07-10)

腾飞的第三军医大学新桥医院全军血液病中心

本刊讯 第三军医大学新桥医院全军血液病中心成立于1975年,历时30多年的建设和沉淀,学科取得了跨越式的发展和进步。现为“中国人民解放军血液病中心”、重庆市唯一“医学重点学科(内科血液病学)”、“重庆市血液内科质量控制中心”、“中华骨髓库(重庆分库)造血干细胞移植/采集中心”、“重庆市核事故医学救援中心”、“国家临床药物试验中心”、“博士后流动站”、“中华医学会及中国中西医结合学会重庆市血液病专业主任委员单位”、“重庆市学术技术带头人单位”。

第三军医大学新桥医院全军血液病中心主任张曦,主要从事“造血干细胞移植”的临床与基础研究,主持“973课题”子课题、国家自然科学基金、重庆市自然科学基金重点课题等8

项基金项目;发表SCI论文11篇,主编专著1部,副主编专著2部;获重庆市科技进步一等奖1项、二等奖1项、军队医疗/科技成果二等奖3项、重庆市高等院校优秀教育科研成果三等奖1项;获国家发明专利2项、实用新型发明专利2项;担任中华医学会血液学分会全国委员、中华医学会血液学分会青年委员会全国委员、中国病理学会实验血液学委员会全国委员、中国抗癌协会血液肿瘤专委会全国委员、中国免疫学会血液免疫分会全国委员、卫生部海峡两岸血液专家委员会全国委员、全军血液学青年委员会副主任委员、中西南血液病协作组常务委员等多项学术职务。