【简报】

大剂量地塞米松联合重组人白介素 -11 治疗新诊断原发免疫性血小板减少症的观察性研究

王育丽，唐宇宏，司　阳，张彦芳，朱　琦*
（上海交通大学医学院附属第九人民医院血液内科，上海 201900）

摘要：目的 探究大剂量地塞米松（HD-DXM）联合重组人白介素 -11（rhIL-11）治疗成年新诊断原发免疫性血小板减少症（ITP）的临床疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 47 例新诊断原发 ITP 伴出血症状或风险并接受 HD-DXM 单药或联用 rhIL-11 治疗患者的临床资料，根据治疗方案分为单药组（地塞米松，静脉滴注，一日 40 mg×4 d）和联合用药组（地塞米松，静脉滴注，一日 40 mg×4 d 联合 rhIL-11，皮下注射，一日 25 μg/kg×7 d）；同时根据出血评分再分为高危组（出血分数≥ 5）和低危组（出血分数＜ 5）两个亚组。系统分析和比较各组患者临床疗效、起效时间、疗效持续时间和血小板恢复水平及治疗相关不良反应。**结果** 联合用药组患者血小板恢复水平和疗效持续时间分别为（197.38±49.18）×10^9/L 和（18.15±4.54）d，明显高于单药组［（158.72±41.72）×10^9/L 和（12.43±3.18）d］，差异有统计学意义（P ＜ 0.01）；两组患者完全反应（CR）率、有效（R）率、无效（NR）率、复发率和起效时间组间差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。亚组分析显示，联合用药组高危患者 CR 率、血小板恢复水平和疗效持续时间分别为 37.50%、（226.75±52.68）×10^9/L 和（18.45±4.48）d，明显高于单药组［21.74%、（166.72±39.28）×10^9/L 和（11.84± 3.73）d］，差异有统计学意义（P ＜ 0.01）；两组高危患者 R 率、NR 率、复发率和起效时间差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。联合用药组低危患者疗效持续时间［（17.72±3.32）d］和血小板恢复水平［（184.36±44.50）×10^9/L］高于单药组［（14.52±4.18）d 和（148.48±46.37）×10^9/L］（P ＜ 0.05），两组低危患者的 CR 率、R 率、NR 率、复发率和起效时间差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。两组患者均未发生 3 级以上药物不良反应。**结论** 成年新诊断原发 ITP 患者，尤其是出血评分高危患者，接受 HD-DXM 联合 rhIL-11 治疗有助于提高血小板恢复水平和延长疗效持续时间，安全有效，值得进行进一步的前瞻性研究。

关键词：免疫性血小板减少症；新诊断；地塞米松；重组人白介素 -11
中图分类号：R588$^+$.2；R977.1$^+$1；R973　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2018）01-0019-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.01.005

Observation on the high dose dexamethasone combined with recombinant human interleukin-11 in the treatment of the patients with newly diagnosed primary immune thrombocytopenia

WANG Yu-li, TANG Yu-hong, SI Yang, ZHANG Yan-fang, ZHU Qi*
（*Department of Hematology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201900, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate clinical efficacy of the high dose dexamethasone（HD-DXM）combined with recombinant human interleukin-11（rhIL-11）in the treatment of the adult patients with newly diagnosed primary immune thrombocytopenia（ITP）. ***Methods*** The medical records of 47 newly diagnosed primary ITP patients with bleeding symptoms or risks, who received HD-DXM alone or in combination with rhIL-11, were retrospectively identified and

收稿日期：2017-10-25；**修回日期**：2017-11-29
作者简介：王育丽，硕士，主治医师，研究方向：血液疾病的免疫治疗。
通信作者：朱　琦，博士，主任医师，医学博士，硕士生导师。临床主攻恶性血液病的诊治，擅长淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、白血病和难治性血细胞减少的诊断和治疗。
基金项目：上海交通大学医学院附属第九人民医院科室融合基金。

systemically analyzed. These patients were divided into four groups according to their bleeding scale prior to initiation of treatment and therapeutic schedules, including monotherapy group（dexamethasone 40 mg/d on days 1-4）and combination therapy group［dexamethasone 40 mg/d on days 1-4 combined with rhIL-11 25 μg/（kg·d）on days 1-7］as well as high-risk group（bleeding scores≥5）and low-risk group（bleeding scores < 5）. The clinical efficacy, onset time of response, duration of response, the platelet recovery level and treatment related toxicity profiles among different groups were systematically analyzed and compared. ***Results*** The platelet recovery level and duration of response in combination therapy group were more pronounced than those in monotherapy group［（197.38±49.18）×10^9/L *vs*（158.72±41.72）×10^9/L and（18.15±4.54）d *vs*（12.43±3.18）d, $P < 0.01$］. The rates of complete response（CR）, response（R）, no response（NR）and relapse as well as onset time of response showed no statistical difference between combination and monotherapy groups（$P>0.05$）. Furthermore, the CR rate and platelet recovery level as well as duration of response in the ITP patients with high bleeding scores in combination therapy group was significantly higher than those in monotherapy group［37.50% *vs* 21.74%,（226.75±52.68）×10^9/L *vs*（166.72±39.28）×10^9/L and（18.45±4.48）d *vs*（11 .84±3.73）d, $P<0.01$］. Meanwhile, the rates of R, NR and relapse as well as onset time of response in high bleeding scores patients were shown little difference between combination therapy and monotherapy group（$P>0.05$）. The platelet recovery level as well as duration of response in ITP patients with low bleeding scores in combination group were significantly higher than those in monotherapy group［（184.36±44.50）×10^9/L *vs*（148.48±46.37）×10^9/L and（17.72±3.32）d *vs*（14.52±4.18）d, $P<0.05$］. In addition, the rates of CR, R, NR and relapse as well as onset time of response in ITP patients with low bleeding scores were shown little difference between combination and monotherapy group（$P>0.05$）. Concerning treatment related toxicity profiles, no grade 3～4 toxicity occurred in patients of combination and monotherapy group. ***Conclusion*** HD-DXM combined with rhIL-11 is an effective and well tolerated therapeutic approach for the adult patients with newly diagnosed primary ITP. It can increase the platelet recovery level and improve response duration as well as clinical efficacies in the patients with high bleeding risk, which serves as a platform for the design of future prospective clinical trials.

Key words: immune thrombocytopenia; newly diagnosed; dexamethasone; recombinant human interleukin-11

原发免疫性血小板减少症（ITP）是一种最常见的获得性自身免疫性出血性疾病。目前临床对于有出血症状或风险的新诊断 ITP 患者的治疗仍以糖皮质激素为主，但仍有部分患者在糖皮质激素减量和停用后复发或对糖皮质激素治疗无效。此外，长期应用糖皮质激素易产生药物相关不良反应因而临床应用受到限制，因此，积极寻找针对新诊断 ITP 的新型治疗方案有其必要性和临床意义。近年来，大剂量地塞米松（HD-DXM）冲击治疗用于新诊断 ITP 患者取得良好疗效而成为国内外诊疗指南的一线推荐方案[1]。体内外研究发现，重组人白介素 -11（rhIL-11）可以直接促进 ITP 患者骨髓内巨核细胞增殖、分化、成熟和血小板生成，还能够通过降低辅助性 T 淋巴细胞 1（Th1）和提高辅助性 T 淋巴细胞 2（Th2）水平调变 ITP 患者异常极化 Th1/Th2 细胞比例相关的免疫失调[2]。但 HD-DXM 联合 rhIL-11 作为一线方案治疗 ITP 的报道仍较少。鉴于此，本文通过回顾性分析有出血症状或风险的新诊断 ITP 并接受 HD-DXM 单药或联合 rhIL-11 治疗患者的临床资料，探究 HD-DXM 联合 rhIL-11 治疗新诊断 ITP 患者的临床疗效和安全性以及适宜患者群体，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

纳入 2010 年 1 月至 2016 年 12 月期间上海交通大学医学院附属第九人民医院血液内科收治的 ITP 患者 47 例。纳入标准：①符合《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识（2016 年版）》有关新诊断 ITP 的诊断标准[1]；②有出血症状或血小板计数（PLT）＜ 30×10^9/L 且伴有出血风险。排除标准：①合并难治性高血压、癫痫、消化道溃疡、血糖控制不理想糖尿病、血栓病史、精神病史、严

重过敏性疾病和急性感染；②妊娠或哺乳期患者；③治疗前 3 个月内接受过免疫抑制剂、抗凝血药及其他可能影响血小板计数药物患者；④有糖皮质激素和 rhIL-11 应用禁忌者；⑤心、肝、肾等重要脏器功能异常者（血清转氨酶和胆红素≥正常值上限的 1.5 倍，肌酐≥ 1.5 mg/L）。

1.2 药品

注射用地塞米松磷酸钠，商品名：多他可美，生产厂家：马鞍山丰原制药有限公司，批号：100115、121107、160823 等，规格 5 mg/ 支；rhIL-11，商品名：百杰依，生产厂家：山东阿华生物药业有限公司，批号：100317、130502、160712 等，规格 1.5 mg/ 支。

1.3 治疗方法和分组

根据患者治疗方案分为：①联合用药组（n = 24）：地塞米松，一日 40 mg，第 1 ～ 4 d 静脉滴注后停用；rhIL-11 25 μg/(kg·d)，一日 1 次，皮下注射，疗程 7 d（若在 7 d 疗程内 PLT ＞ 100×10^9/L 或 PLT 升幅≥ 50×10^9/L 时停用）。②单药组（n = 23）：地塞米松用药方案与联合用药组相同。在 HD-DXM 治疗期间给予质子泵抑制剂预防应激性溃疡，对于出现可能危及生命的严重出血时均予以血小板输注，并加用酚磺乙胺注射液（止血敏）等药物对症支持治疗。同时，根据患者治疗前的出血分数分为两组[3]：①高危组：患者出血分数≥ 5（包括年龄小于 65 岁有深部器官出血伴贫血者，或年龄大于 65 岁有内脏出血者，或年龄大于 75 岁有危及生命内脏出血及中枢神经系统出血者）；②低危组：患者出血分数＜ 5（包括包括年龄小于 65 岁有内脏出血无贫血者，大于 65 岁有多发难止黏膜出血无贫血者，或年龄大于 75 岁有皮肤出血者）。

1.4 观察指标和评价标准

收集入组患者每次治疗前、后及治疗后随访期的病史询问、常规体检、全血细胞计数、凝血功能指标、血清肝肾功能指标和心电图等临床资料，系统分析和评估临床疗效、起效时间、疗效持续时间和血小板恢复水平（以治疗后第 28 d 血小板水平为评估参数）。

临床疗效评价标准如下：①完全反应（CR）：PLT ＞ 100×10^9/L 且无出血；②有效（R）：PLT ＞ 30×10^9/L 且至少比基础血小板增加 2 倍且没有出血；③无效（NR）：PLT ＜ 30×10^9/L 或血小板计数增加不到基础值 2 倍或出现出血症状；④复发：治疗有效后，血小板计数降至 30×10^9/L 以下或者不到基础值的 2 倍或出现出血症状[1]。

1.5 不良反应观察

观察并记录不良反应，包括类型、频率和严重程度［参考美国国立癌症研究所常见不良事件标准（NCICTCAE）4.03 版］，并评定其与药物之间相关性。

1.6 统计学方法

全部数据采用 SPSS 13.0 软件分析，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用配对 t 检验，计数资料以率和构成比表示，用 χ^2 检验进行组间比较，以 P ＜ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

两组患者的中位年龄、性别构成和治疗前基线水平 PLT 见表 1，经分析比较，差异无统计学意义（P ＞ 0.05），具有可比性。

2.2 临床疗效

联合用药组患者中 15 例达到 CR，3 例为 R，6 例为 NR；3 例 CR 患者复发，其中 2 例发生于治疗结束后第 6 个月内，1 例出现于治疗结束后 6 ～ 12 个月，2 例 R 患者复发，均发生于治疗结束后 6 个月内，复发率为 20.83%（5/24）。单药组患者中 CR、R 和 NR 分别为 13 例、4 例和 6 例；6 例患者复发，其中 4 例 CR 患者于治疗结束后 6 个月内复发，2 例 R 患者于治疗结束后 3 ～ 5 个月内复发，复发率为 26.10%（6/23）。联合用药组患者血小板恢复水平和疗效持续时间明显高于单药组（P ＜ 0.01），但两组患者 CR 率、R 率、NR 率、复发率和起效时间，差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。

亚组分析显示，联合用药组高危患者 CR 率、疗效持续时间和血小板恢复水平高于单药组高危患者（$P < 0.01$）；但联合用药组高危患者 R 率、NR 率、复发率和起效时间与单药组高危患者比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。联合用药组低危患者疗效持续时间和血小板恢复水平高于单药组低危患者（$P < 0.05$）；但联合用药组低危患者的 CR 率、R 率、NR 率、复发率和起效时间与单药组低危患者比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 2。

2.3 药物不良反应

联合用药组发生下肢水肿 5 例（20.83%）、乏力 2 例（8.33%），失眠 1 例（4.17%）；单药组下肢水肿 3 例（13.04%）、乏力 2 例（8.70%）、失眠 1 例（4.35%）。联合用药组注射部位疼痛 2 例（8.33%），心律失常 1 例（4.17%）；单药组继发肛周感染 1 例（4.35%）。上述不良反应多为轻微，经积极对症治疗后缓解。两组患者均未出现 3 级以上血液学或非血液学毒性反应而导致停药的不良事件。

3 讨论

ITP 主要发病机制是免疫介导的血小板破坏增多和巨核细胞产生血小板不足。因此，抑制血小板过度破坏和促进血小板生成是新诊断 ITP 主要治疗策略。为了进一步提高新诊断 ITP 患者的临床缓解率、延长持续缓解时间并避免长期应用糖皮质激素的毒副作用，多项临床研究采用 HD-DXM 短期冲击治疗新诊断 ITP 患者，与传统糖皮质激素治疗方案相比，HD-DXM 能减少药物相关不良反应，但不能明显改善持续缓解率[4]。鉴于此，近来国内外多项临床研究采用 HD-DXM 联合促血小板生长药物治疗 ITP，其中促血小板生长药物包括重组血小板生成素（rhTPO）以及 TPO 类似物 eltrombopag 和罗米司汀[5]。与单用糖皮质激素治疗相比，联合治疗在临床起效时间和持续缓解时间等方面具有优势，虽然这些研究因其临床样本量和随访时间有限等还需进一步随

表 1 两组患者临床资料

Table 1 Clinical data of patients between two groups

	单药组（n=23）			联合用药组（n=24）		
	高危（n=11）	低危（n=12）	合计	高危（n=12）	低危（n=12）	合计
年龄/岁	46.7	48.4	47.5	46.5	47.2	46.8
性别（男/女）/例	4/7	4/8	23	4/8	5/7	24
PLT/×10^9/L	4.62±1.71	18.84±7.85	12.14±5.97	5.26±1.83	17.92±7.46	12.87±6.16

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of the clinical curative effect between two groups

	单药组（n=23）			联合用药组（n=24）		
	高危	低危	合计	高危	低危	合计
CR/例（%）	5（21.74）	8（34.78）	13（56.52）	9（37.50）$^{\triangle\triangle}$	6（25.00）	15（62.50）
R/例（%）	3（13.04）	1（4.35）	4（17.39）	1（4.17）	2（8.33）	3（12.50）
NR/例（%）	3（13.05）	3（13.05）	6（26.10）	2（8.33）	4（16.67）	6（25.00）
复发/例（%）	4（17.40）	2（8.70）	6（26.10）	3（12.50）	2（8.33）	5（20.83）
起效时间/d	4.51±1.62	3.50±1.06	3.74±1.25	3.98±1.54	3.42±1.03	3.58±1.29
疗效持续时间/d	11.84±3.73	14.52±4.18	12.43±3.18	18.45±4.48$^{\triangle\triangle}$	17.72±3.32$^{\#}$	18.15±4.54**
血小板恢复水平/×10^9/L	166.72±39.28	148.48±46.37	158.72±41.72	226.75±52.68$^{\triangle\triangle}$	184.36±44.50$^{\#}$	197.38±49.18**

与单药组相比，$^{**}P<0.01$；与单药组高危患者相比，$^{\triangle\triangle}P<0.01$；与单药组低危患者相比，$^{\#}P<0.05$

vs the monotherapy group, $^{**}P<0.01$; *vs* the high-risk patients of monotherapy group, $^{\triangle\triangle}P<0.01$; *vs* the low-risk patients of monotherapy group, $^{\#}P<0.05$

机化研究证实，然而这些结果提示 HD-DXM 联合促血小板生长药物可以进一步提高新诊断 ITP 治疗的临床疗效。

新近研究提示，经典促血小板生长药物 rhIL-11 不仅能促进造血干细胞向巨核细胞的分化成熟以及血小板的生成，还可抑制 Th1 细胞因子分泌、上调 Th2 细胞因子表达、纠正 Th1/Th2 失衡和改善调节性 T 淋巴细胞功能，从而诱导 ITP 患者免疫耐受 [6]。基于 rhIL-11 的这些生物学特性，理论上联合应用 HD-DXM 和 rhIL-11，可以提高 ITP 患者的临床疗效。本研究纳入了 24 例接受 HD-DXM 联合 rhIL-11 治疗的新诊断 ITP 患者，结果发现，联合用药组患者血小板恢复水平和疗效持续时间明显高于单药组（$P < 0.01$），提示 HD-DXM 联合 rhIL-11 可有效提高 ITP 患者血小板计数水平并使其较长时间地维持在安全水平以改善出血症状，同时有利于降低重症 ITP 患者早期病死率并提高生活质量。与国内外 HD-DXM 联合 rhTPO 或 eltrombopag 治疗 ITP 的结果比较 [5, 7]，HD-DXM 联合 rhIL-11 方案在临床疗效上相当，并在治疗费用和药物的可及性上有一定优势。但必须指出，联合用药组中有 5 例患者在随访期间复发，因此，在初始治疗有效后仍有必要密切随访血小板计数，一旦发现血小板计数下降或出现耐药问题，应及时调整治疗方案。此外，本研究亚组分析还发现，联合用药组中出血评分较高的高危患者的 CR 率、疗效持续时间和血小板恢复水平明显高于单药组中高危患者（$P < 0.01$），提示出血症状明显的高危患者经 HD-DXM 联合 rhIL-11 治疗获益明显，进一步验证重症 ITP 患者联合治疗的必要性。而出血评分较低的低危患者无论接受联合治疗或单药治疗，其临床疗效无显著差异，说明针对低危患者是否需要联合治疗有待进一步探究。另外，有 12 例新诊断 ITP 患者联用或单药治疗均无效，提示 ITP 发病机制具有高度异质性。因此，进一步探究这些难治性 ITP 患者有效治疗方案有其必要性。

本研究药物不良反应观察结果显示，联合用药组和单药组不良事件主要表现为下肢水肿、乏力和失眠，症状轻微，均可耐受，未出现 3 级以上血液学或非血液学毒性反应，提示 HD-DXM 联合 rhIL-11 治疗 ITP 具有良好安全性和耐受性。当然，本研究基于回顾性研究性质和样本量仍有局限性，有进一步完善空间。

4 结论

总之，本研究提示 HD-DXM 联合 rhIL-11 方案有助于提高新诊断 ITP 患者血小板水平，可以较长时间维持血小板计数于安全水平，且安全性较好，出血症状明显的高危 ITP 患者获益更为明显，值得做进一步前瞻性研究。

参考文献：

[1] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识（2016 版）[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 89-93.

[2] Lin Y, Zhou X, Guo W, *et al*. RhIL-11 treatment normalized Th1/Th2 and T-bet/GATA-3 imbalance in in human immune thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. Int Immunopharmacol, 2016 , 38: 40-44.

[3] 王 琳, 侯明. 原发免疫性血小板减少症出血评分系统[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(12): 1053-1055.

[4] Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, *et al*. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Haematol, 2016, 3(10): e489-e496.

[5] Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Jaime-Pérez JC, *et al*. Eltrombopag and high-dose dexamethasone as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults[J]. Blood, 2014, 123(25): 3906-3908.

[6] Yao R, Lin Y, Li Q, *et al*. Downregulation of T-bet/GATA-3 ratio induced by IL-11 treatment is responsible for Th1/Th2 balance restoration in human immune thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. Thromb Thrombolysis, 2014, 38(2): 183-189.

[7] 孙明玲, 王新有, 江明, 等. 重组人血小板生成素联合大剂量地塞米松治疗初治原发性免疫性血小板减少症的临床分析[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(3): 202-205.

（责任编辑：赵绪韬）