

小剂量美罗华治疗原发性免疫性血小板减少症的临床疗效观察

刘月波, 周泽平, 杨红, 姚锦, 张铀
(昆明医科大学第二附属医院, 云南昆明 650101)

[摘要] **目的** 观察小剂量美罗华治疗免疫性血小板减少症 (ITP) 的疗效. **方法** 选择 ITP 患者 20 例, 用小剂量美罗华治疗 (剂量为 100 mg/次, 每周 1 次, 连续 4 周), 观察血小板计数及不良反应. **结果** 总反应率 (OR) 和完全反应率 (CR) 分别为 70%, 95%CI 45.8% ~ 88.1% 和 45%, 95%CI 23.2% ~ 68.6%, 中位反应时间为 38 (16 ~ 92) d. **结论** 小剂量美罗华可作为对常规治疗无效患者一种有效的治疗.

[关键词] 小剂量; 美罗华; 疗效; 免疫性血小板减少症

[中图分类号] R554 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 11 - 0099 - 03

Efficacy of Low-dose Rituximab for Patients with Immune Thrombocytopenia

LIU Yue-bo, ZHOU Ze-ping, YANG Hong, YAO Jin, ZHANG You
(Dept. of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University,
Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of low-dose rituximab on immune thrombocytopenia (ITP). **Method** Twenty patients were given 100mg rituximab weekly for four weeks, the platelet count and adverse events were observed. **Results** Overall and complete response (OR and CR) rates were 70% and 45%, respectively. The median time to response was 38 (16-92) day. **Conclusion** The low-dose rituximab regimens (100 mg weekly for four weeks) is effective for patients with ITP.

[Key words] Low-dose; Rituximab; Treatment efficacy; Immune thrombocytopenia

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种器官特异性自身免疫性疾病, 以血小板减少和皮肤粘膜出血为主要表现. 常规的一线治疗有糖皮质激素、静脉免疫球蛋白, 二线治疗有脾切除术及免疫抑制剂, 如长春新碱、硫唑嘌呤、环磷酰胺等. 众多的治疗方法也说明了上述疗效的不确定性. 现多种研究表明, B 淋巴细胞在 ITP 的发生和发展中发挥了重要作用, 故一些新的免疫治疗方法, 特别是针对 B 淋巴细胞的抗 CD20 单抗美罗华已成为 ITP 治疗的新方法. 国外研究多采用标准剂量方案即美罗华 375 mg/m², 每周 1 次, 共 4 次, 此方案对传统一线或二线等多种治疗方案无反应或复发的 ITP 患者取得了良好的疗效, 但费用高, 第一次输注相关不良反应发生率高, 限制

了其临床应用. 近年来小剂量美罗华治疗 ITP 在临床观察中显示了良好的疗效, 现将收治的 20 例 ITP 病例报道如下.

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008 年 5 月至 2010 年 12 月在昆明医科大学第二附属医院血液科收治的 ITP 患者 20 例, 其中男 6 例, 女 14 例, 年龄 18 ~ 68 岁, 中位年龄 36 岁. 所有患者均符合 ITP 诊断标准^[1], 且已经常规治疗 (糖皮质激素, 静脉免疫球蛋白, 长春新碱、硫唑嘌呤等免疫抑制剂) 治疗无效或糖皮质激素依赖, 或有糖皮质激素治疗的禁忌症, 或切脾后复

[作者简介] 刘月波 (1967~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事血液内科临床工作.

[通讯作者] 张铀. E-mail: youzhangmd@yahoo.com.cn

发. 中位血小板计数 $8 \times 10^9/L$ (1~18), 中位病程 18 (8~240) 个月. 排除妊娠, 乙肝, 丙肝病毒、HIV 携带及 SLE 患者.

1.2 治疗方法

利妥昔单抗 (美罗华, 罗氏公司生产) 100 mg, 每周静脉点滴 1 次, 每次维持 2 h, 治疗前 30 min, 给予马来酸氯苯那敏片 8 mg, 盐酸异丙嗪片 25 mg 口服, 地塞米松 5 mg 静脉注射抗过敏治疗, 连续 4 周. 治疗前检测血小板计数及 CD20 (FCM 法) 表达水平. 治疗中每半小时监测血压、脉搏 1 次, 并给予心电监护. 治疗后每周检测血小板计数, 4 周后检测 CD20 表达水平.

1.3 毒副作用观察

部分病例出现静脉输注相关事件: 包括一过性头痛 1 例, 心悸 1 例, 寒战、发热 1 例, 皮疹 1 例, 上述症状均出现在首次用药的 30 min ~ 1 h 内, 减慢输注速度后上述症状缓解或消失.

1.4 疗效判断标准

血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 为完全反应 (CR), $50 \sim 100 \times 10^9/L$ 为部分反应 (PR), $30 \sim 50 \times 10^9/L$ 且无活动性出血为微小反应 (MR), $< 30 \times 10^9/L$ 或伴活动性出血为无反应 (NR). 总反应率包括 CR、PR 和 MR. 反应时间为首次用药至获得 CR、PR 和 MR 的时间.

2 结果

2.1 临床出血情况

20 例接受治疗的患者, 出血情况均得到改善, 未再次出现新鲜部位出血.

2.2 疗效

20 例患者均完成小剂量美罗华 4 个疗程治疗. 其中 CR 9 例, PR 4 例, MR 1 例; NR 有 6 例, 总反应率 70% (14/20) 95% CI 45.8% ~ 88.1%, CR 率为 45% (9/20), 95% CI 23.2% ~ 68.1%, 中位反应时间为 38 (16~92) d. 9 例 CR 的患者 CD20 表达于首次治疗后 2~3 周消失, 6 例患者治疗后 CD20 水平未降低, 其血小板计数也无上升, 两者间反应一致. 部分病例出现静脉输注相关事件, 包括一过性头痛、心悸、寒战、发热、皮疹等, 减慢输注速度后上述症状缓解或消失.

3 讨论

原发性免疫性血小板减少症是临床常见的出

血性疾病, 其发生机制与体内产生自身抗血小板抗体, 导致血小板破坏增多有关^[2]. 近年来随着免疫学及分子生物学技术的发展有关 ITP 的研究更加深入, 目前认为 B 淋巴细胞除通过产生自身抗体在 ITP 的发生中发挥重要作用外, 还通过其它一些机制发挥作用, 这些机制包括自身抗原的递呈, 对其它免疫细胞的调节, 影响树突状细胞等其它抗原递呈细胞分泌 IL-4、IL-10 等细胞因子作用于其它免疫细胞等^[3]. 因此, 去除体内的 B 淋巴细胞成为治疗 ITP 的一种新方法.

利妥昔单抗 (美罗华) 是 1997 年被批准用于 B 细胞淋巴瘤的抗 CD20 人鼠嵌合型单克隆抗体, 其在治疗 B 细胞淋巴瘤中已显示出良好的疗效及治疗耐受性^[4]. Maloney 等研究证明, 美罗华对 B 淋巴细胞有确切的清除作用, 其对 B 淋巴细胞的杀伤效应以其表面 CD20 抗原的表达水平具有显著相关性. 美罗华通过抗体依赖细胞毒 (ADCC) 和补体依赖细胞毒 (CDC) 作用溶解破坏 CD20 细胞, 快速持久地清除循环中的 B 淋巴细胞, 减少自身抗体的产生, 从而减少血小板的破坏^[5]. 以上研究为美罗华治疗 ITP 提供理论依据. 2007 年, Arnold 报道采用标准剂量方案 (375 mg/m², 每周一次, 共 4 次) 治疗难治性 ITP, 总反应率为 62.5%, CR 率 46.3%, 证实了美罗华治疗难治性 ITP 的有效性, 此方案虽疗效较好, 但费用高, 不良反应发生率高^[6]. 近年来有人尝试用小剂量美罗华治疗 ITP 获得成功. 意大利 Zaja 的研究中以小剂量美罗华 (100 mg/m²/周, 连用 4 周), 总反应率 75%, CR 率 43%, 中位反应时间为 31 d, 提示小剂量美罗华治疗 ITP 具有以标准剂量治疗相近的疗效^[7]. 笔者的临床研究与此有相似结果.

综上所述, 小剂量美罗华 (100mg/m²/周, 连用 4 周) 治疗难治性 ITP 临床疗效良好, 不良反应小, 治疗费用较标准剂量少, 值得临床推广运用.

[参考文献]

- [1] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 1998: 279 - 285.
- [2] GARCIA-SUARTZ J. The clinical outcome of autoimmune thrombocytopenic purpura patients is related to their T cell immunodeficiency [J]. Br J Haematol, 1993, 84: 464 - 470.
- [3] ANOLIK J, SANZ I, LOONEY R J. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus [J]. Curr Rheumatol Rep, 2003, 5(5): 350 - 356.
- [4] CZUCZMN M S, GREGORY S A. The future of CD20 mo-

noclonal antibody therapy in B-cell malignancies [J].
Leuk Lymphoma, 2010, 51(6):983.

- [5] MALONEY K G, LILES T M, CZERWINSKI D K, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody in patients with B-cell lymphoma [J]. Blood, 1994, 84:2 457.
- [6] ARNOLD D M, DENTALI F, CROWTHER M A, et al. S-

ystematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Ann Intern Med, 2007, 146: 25 - 33.

- [7] ZAJA F. Lower dose rituxinab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Haematologica, 2008, 93(6):930 - 933.
(2012 - 08 - 24 收稿)

(上接第 98 页)

感性和特异性尚不十分理想,但在治疗过程中,若肿瘤标记物持续升高或再次增高,往往提示肿瘤有残留、转移或复发,预后不良.本组资料 2 例混合癌患者经序贯治疗后随访期间 AFP、 β -HCG 和 LDH 再次升高,影像学检查提示腹膜后转移淋巴结复发,经挽救性治疗后肿瘤标记物正常,肿瘤消退,病情稳定.

所有睾丸肿瘤病人需要常规随访, Dunphy^[4]及 Fung^[5]等研究表明 NSGCT 术后复发的主要因素是肿瘤组织中以胚胎癌成分为主和有血管浸润,且绝大多数在 2 a 内复发.因此, NSGCT 术后应密切随访,定期复查胸片、B 超、CT 及肿瘤标记物等,早期发现可疑复发或转移病灶,进行有效的挽救性治疗.

[参考文献]

- [1] OZBEY I, AKSOYY, POLATO, et al. Metachronous tumo-

rs of testis in undescendent and ectopic testis [J]. Int Urol Nephro, 1 2001, 33(3):525 - 528.

- [2] LOGUE J P, HARRIS M A, LIVSEY J E, et al. Short course para-aortic radiation for stage I seminoma of the testis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57 (5): 1 304 - 1 309.
- [3] 杨宏, 雷永虹, 秦扬, 王文昌. 14 例新辅助化疗在腹腔型隐睾恶变治疗中的应用 [J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(7):91 - 93.
- [4] DUNPHY C H, AYALA A G, SWANSON D A, et al. Clinical stage I nonseminomatous and mixed germ cell tumors of the testis: A clinicopathologic study of 93 patients and surveillance protocol After orchiectomy alone [J]. Cancer, 1998, 62:1 202 - 1 206.
- [5] FUNG C Y, KATISH L A, BRODSKY G L, et al. Stage I nonseminomatous germ cell testicular tumor: prediction of metastatic potential by primary histopathology [J]. J Clin Oncol, 1998, 6:1 467 - 1 473.

(2012 - 08 - 26 收稿)