

·药物与临床·

丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗儿童免疫性血小板减少症的疗效分析

吴宁,陈晓,王新英

(海南省琼海市妇幼保健院儿科,海南 琼海 571400)

摘要:目的 探讨丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗儿童免疫性血小板减少症的疗效和安全性。方法 回顾性分析 2008 年 1 月~2018 年 1 月在我院儿科住院治疗的 72 例免疫性血小板减少症的病例,按不同的治疗方案分为观察组($n=37$)和对照组($n=35$)。两组均给予抗感染、止血等对症治疗,对照组采用糖皮质激素治疗,观察组在对照组基础上联合丙种球蛋白治疗。比较两组患儿的治疗效果及预后,观察指标包括血小板计数、不良反应发生率、出血症状控制情况及 3 个月复发的情况。结果 观察组的总有效率为 97.30%,高于对照组的 82.90%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后各时间点血小板计数均有所提升,观察组提升幅度较对照组明显,差异有统计学意义($P<0.05$);不良反应发生率,观察组与对照组对比(8.10% vs 5.70%),差异无统计学意义($P>0.05$);出血症状消失时间的情况对比,观察组明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);3 个月复发情况,观察组与对照组对比(2.70% vs 5.71%),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗儿童免疫性血小板减少症,临床效果显著,起效快,显著缩短血小板提升时间,可有效控制出血,不良反应少,预后佳。

关键词:免疫性血小板减少症;丙种球蛋白;糖皮质激素;不良反应

中图分类号:R725.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.19.044

文章编号:1006-1959(2019)19-0136-03

Therapeutic Effect of Gamma Globulin Combined with Glucocorticoid on Children with Immune Thrombocytopenia

WU Ning, CHEN Xiao, WANG Xin-ying

(Department of Pediatrics, Qionghai Maternal and Child Health Hospital, Qionghai 571400, Hainan, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of gamma globulin combined with glucocorticoids in the treatment of immunological thrombocytopenia in children. Methods A retrospective analysis of 72 cases of immunological thrombocytopenia hospitalized in our hospital from January 2008 to January 2018 was divided into observation group ($n=37$) and control group according to different treatment regimens ($n=35$). Both groups were given symptomatic treatments such as anti-infection and hemostasis. The control group was treated with glucocorticoids, and the observation group was treated with gamma globulin on the basis of the control group. The therapeutic effects and prognosis of the two groups were compared. The indicators included platelet count, incidence of adverse reactions, control of bleeding symptoms, and recurrence at 3 months. Results The total effective rate of the observation group was 97.30%, which was higher than that of the control group 82.90%, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The platelet counts were increased at each time point after treatment in the two groups. The increase in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was compared between the observation group and the control group (8.10% vs 5.70%), the difference was not statistically significant ($P>0.05$); the time of bleeding symptoms disappeared, the observation group was significantly shorter than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); The recurrence of 3 months was compared between the observation group and the control group (2.70% vs 5.71%), the difference was not statistically significant ($P>0.05$). Conclusion The combination of gamma globulin and glucocorticoid in the treatment of immunological thrombocytopenia in children has a significant clinical effect, rapid onset, significantly shortening the time of platelet elevation, and can effectively control bleeding, with fewer adverse reactions and better prognosis.

Key words: Immunological thrombocytopenia; Gamma globulin; Glucocorticoid; Adverse reactions

儿童免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种原因不明的自身免疫性疾病,多与感染有关,与其他因素如注射疫苗、免疫性疾病、过敏反应等亦有关,ITP 的主要发病机制为机体免疫系统异常介导的血小板破坏增加和生成受损,临床表现呈现个体化,多为急性起病,表现为不同部位、不同程度的出血症状,血小板计数减少,严重者可导致颅内出血,危及生命。既往临床上多采用糖皮质激素类药物进行治疗,但由于患儿个体差异,部分患儿疗效欠佳、治疗时间长,药物不良反应明显,长期用药对患儿生长发育影响较大。近年来研究表明^[1],丙

种球蛋白能够提高机体免疫效应,抵抗巨噬细胞等对血小板的免疫破坏,发挥保护血小板的作用,是治疗 ITP 的有效因素之一。本研究采用丙种球蛋白联合糖皮质激素疗法对 37 例 ITP 患儿进行治疗,观察其与 35 例单纯糖皮质激素治疗的 ITP 患儿的疗效差异,为 ITP 的临床治疗提供依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2008 年 1 月~2018 年 1 月在琼海市妇幼保健院儿科住院治疗的 72 例 ITP 的病例,按不同的治疗方案分为观察组($n=37$)和对照组($n=35$)。病例纳入标准^[2]:①所有患儿符合儿童免疫性血小板减少症诊疗的最新指南;②新诊断免疫性血小板减少症的患儿;③皮肤黏膜、牙龈、消化

作者简介:吴宁(1980.1-),男,海南琼海人,本科,副主任医师,从事儿科危重症临床工作

道等有不同程度出血症状;④近期内未使用影响血小板功能类的药物。排除标准:①感染、疫苗接种、药物等继发性血小板减少症患儿;②遗传性血小板减少症患儿;③免疫缺陷病导致的血小板减少症患儿;④合并严重肝肾功能异常患儿;⑤智力障碍、神经病以及过敏体质患儿;⑥治疗依从性差患儿。

1.2 方法 两组均给予抗感染、止血等对症治疗,对照组予以糖皮质激素治疗,观察组在此基础上给予丙种球蛋白治疗。丙种球蛋白(深圳市卫光生物制品股份有限公司,国药准字:S20043007)用法^[3]:0.4~0.5 g/(kg·d),连续 5 d 静脉滴注;糖皮质激素用法^[3]:轻微出血患儿可给予口服泼尼松片

1.5~2 mg/(kg·d),分 3 次,出血严重者予以甲强龙(辉瑞制药,国药准字:H20130301)20~30 mg/(kg·d)静滴 3 d,症状好转后改为口服泼尼松片,并逐渐减少剂量。治疗后随访 3 个月观察复发情况。

1.3 观察指标 比较两组患儿的治疗效果;治疗前和治疗后 3、5、7 天的血小板计数;不良反应发生率(发热、头痛、过敏反应及胃肠道反应);记录出血症状消失的时间及 3 个月复发情况,疗效评价标准^[4],显效:无出血症状,且血小板计数恢复正常,持续时间超过 3 个月;有效:基本没有或少有出血症状,血小板计数较原水平上升至 $30 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$,持续时间超过 2 个月;进步:出血症状改善或没有,血小板计数有所上升,持续时间超过 2 周;无效:出血症状没有改善甚至恶化,血小板计数没有改变。总

有效率=(显效+有效+进步)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料以(%)表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 观察组男 22 例,女 15 例,年龄 1 个月~11 岁,其中 1 个月~1 岁 9 例,1~3 岁 12 例,3~7 岁 10 例,7~11 岁 6 例,平均年龄(5.10 ± 2.41)岁。对照组男 19 例,女 16 例,年龄 1 个月~10 岁,其中 1 个月~1 岁 8 例,1~3 岁 12 例,3~7 岁 8 例,7~10 岁 7 例,平均年龄(5.19 ± 2.28)岁。两组患儿年龄、性别对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组总有效率比较 观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.132, P = 0.022$),见表 1。

2.3 两组治疗前后各时间点血小板计数比较 治疗后各时间点,血小板计数均有不同程度提升,观察组提升效果较对照组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.4 两组不良反应发生率比较 两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.550, P = 0.450$),见表 3。

2.5 两组出血症状消失时间及 3 个月复发情况比较 观察组出血症状消失时间短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后 3 个月的复发情况对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 1 两组总有效率比较(n,%)

组别	n	显效	有效	进步	无效	总有效率
观察组	37	31	4	1	1	97.30
对照组	35	15	9	5	6	82.90

表 2 两组治疗前和治疗后 3、5、7 天血小板计数比较($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)

组别	n	治疗前	治疗后 3 天	治疗后 5 天	治疗后 7 天
观察组	37	10.23 \pm 3.75	42.12 \pm 4.10	100.18 \pm 5.92	115.81 \pm 7.01
对照组	35	10.01 \pm 6.01	27.29 \pm 4.52	70.08 \pm 6.87	110.41 \pm 5.38
t		0.028	14.930	21.002	32.890
P		0.825	0.000	0.000	0.000

表 3 两组不良反应发生率的比较(n,%)

组别	n	发热、头痛	过敏反应	胃肠道反应	总发生率
观察组	37	1	1	1	8.10
对照组	35	0	0	2	5.70

表 4 两组出血症状消失时间及 3 个月复发情况比较($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

组别	n	出血症状消失时间(d)	复发
观察组	37	1.48 \pm 0.31	1(2.70)
对照组	35	2.72 \pm 0.29	2(5.71)
统计值		t=18.132	$\chi^2=0.208$
P		0.000	0.596

3 讨论

免疫性血小板减少症是小儿时期常见的出血性疾病,好发于 1~5 岁儿童,多与感染因素有关,机体感染后产生相应抗体及抗原抗体复合物,并与血小板膜发生反应而导致血小板损伤,血小板寿命缩短,容易被单核-巨噬细胞系统消除,巨核细胞与血小板有共同的抗原性,巨核细胞的生长亦受到破坏,部分患儿病程迁延进入慢性化,研究表明可能与相关细胞因子紊乱、细胞毒 T 细胞、辅助性 T 细胞的活化有关^[6]。临床表现为皮肤、黏膜出血,多为尖针大小出血点,少部分为紫癜、瘀斑,甚至血肿,四肢出血点多见,部分表现为牙龈、鼻腔、结膜、视网膜、消化道出血等,严重颅内出血病例较罕见。80~90%患儿在 1~6 个月内痊愈,10~20%患儿病程迁延进入慢性化,此病预后良好^[6]。国外有关专家不建议常规做骨髓象检查,但对于持续性、慢性免疫性血小板减少症的患儿,此项检查有鉴别诊断意义^[7]。及时给予迅速、有效的治疗方案,减少其并发症,降低病死率是目前 ITP 临床研究工作的重点。

使用糖皮质激素是临床治疗 ITP 的首选方案,糖皮质激素能够抑制 B 淋巴细胞活性,抑制抗血小板抗体的产生,降低毛细血管的通透性,防止巨噬细胞的吞噬作用,避免对血小板的破坏;相关研究发现,单纯采用糖皮质激素治疗 ITP 的疗程长、不良反应多且存在药物依赖性,停药后较易复发,不能达到理想的预后效果^[8]。本次研究中糖皮质激素的使用主要根据个体病情变化情况选择不同的方案,轻症患儿以口服泼尼松治疗为主,重症或出血严重患儿予以甲强龙静脉滴注治疗,病情好转后口服泼尼松治疗,治疗后患儿出血症状均能及时控制,血小板计数提升,患儿耐受好,不良反应发生率低;不良反应的发生与个体差异、长期超生理剂量用药有关^[9]。

免疫因素在 ITP 发病过程中的作用已得到公认,免疫疗法是治疗 ITP 的有效措施^[6];丙种球蛋白具有增强机体抗感染能力及免疫调节的作用,可作为人工被动免疫治疗用药,丙种球蛋白在血小板上形成保护膜,封闭巨噬细胞受体,抑制自身免疫反应,减少抗血小板抗体的生成,防止巨噬细胞的破坏和吞噬;有研究表明^[10],大剂量丙种球蛋白提升血小板的效果相当于糖皮质激素,丙种球蛋白的不良反应较少,本组病例中患儿的主要不良反应是在静脉

滴注时出现的一过性头痛、发热、恶心、过敏等现象,与个体差异或输注速度过快有关。

本研究中,经治疗后观察组的总有效率高于对照组,两组各时间点血小板计数均有所提升,观察组提升幅度较对照组明显,观察组出血症状消失的时间短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗 ITP 的疗效显著,能够迅速提升患儿血小板计数,控制出血症状。两组不良反应(发热、头痛、过敏反应、胃肠道反应)发生率及治疗后 3 个月的复发率较低,差异无统计学意义($P>0.05$),提示丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗儿童 ITP 的安全性高,预后良好。

综上所述,丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗儿童 ITP 临床效果显著,起效快,显著缩短血小板提升时间,可有效控制出血,不良反应少,复发率低,预后佳,值得临床应用。

参考文献:

- [1]潘韶英,朱斌,朱菊花,等.减低剂量免疫球蛋白联合激素治疗原发免疫性血小板减少症临床分析[J].当代医学,2017,23(18):51-53.
- [2]中华医学会儿科学分会血液学组,中华儿科杂志编辑委员会.儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议[J].中华儿科杂志,2013,53(3):382-384.
- [3]杨敏,刘文君,白永旗,等.糖皮质激素与静脉注射人免疫球蛋白治疗儿童原发性免疫性血小板减少症分析[J].临床儿科杂志,2016,34(9):696-704.
- [4]张静,韩艳秋.原发免疫性血小板减少症的发病机制及治疗进展[J].临床血液学杂志,2015,28(11):1006-1010.
- [5]方拥军,黄健.儿童原发性免疫性血小板减少症的发病机制[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(15):1121-1124.
- [6]林清华.单次大剂量丙种球蛋白在小儿重型 ITP 治疗中的疗效分析[J].系统医学,2017,2(2):79-81.
- [7]Zhou H,Xu M,Qin P,et al.A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP[J].Blood,2015,125(10):1541-1547.
- [8]曹振锋,张美慧,史长松,等.2 种不同剂量丙种球蛋白对儿童原发性免疫性血小板减少症的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2016,9(14):134-135.
- [9]曾令丽,蒋艳,朱元璐.静脉用丙种球蛋白联合甲泼尼龙冲击治疗免疫性血小板减少症的疗效观察[J].安徽医药,2017,21(2):324-326.
- [10]梁晓平.免疫球蛋白和激素治疗原发性血小板减少性紫癜的疗效对比[J].中国继续医学教育,2017,9(16):189-190.

收稿日期:2019-5-15;修回日期:2019-6-5

编辑/肖婷婷