

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2014.05.007

利妥昔单抗联合血浆置换 治疗特发性血栓性血小板减少性紫癜疗效观察

杨允玲

(济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011)

摘要 目的 评价利妥昔单抗联合血浆置换治疗特发性血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的疗效及安全性。**方法** 符合诊断标准的特发性 TTP 患者 28 例,2010 年 1 月至 2013 年 1 月在我院确诊的特发性 TTP 患者为治疗组 12 例,行利妥昔单抗联合血浆置换治疗,既往确诊的特发性 TTP 患者为对照组 16 例,仅给予血浆置换治疗。**结果** 治疗组有效率为 91.67%,对照组为 68.75%,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组血小板在治疗后第 3、5、12 天后数值上升速度明显快于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),第 21、28 天,差异无统计学意义($P>0.05$);随访 12 月,治疗组复发率 9.09%,对照组为 54.55%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 利妥昔单抗联合血浆置换可有效治疗特发性 TTP,且耐受性良好。

关键词 特发性血栓性血小板减少性紫癜;血浆置换;利妥昔单抗

中图分类号:R554.6 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2014)10-325-03

Efficacy and safety of rituximab combined with plasmapheresis therapy for idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura

YANG Yun-ling

(Jining First People's Hospital & the Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272011, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of rituximab on patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). **Methods** According to diagnosis and effect criteria of hematopathy, 28 cases meeting the diagnostic criteria of TTP were divided into treating group and control group. 12 patients were received rituximab and plasmapheresis, and the other 16 patients treated with plasmapheresis are in the control group. **Results** The effective rate in the treatment group was 91.67% and 68.75% in the control group. There was significant difference between two groups ($P<0.05$). The speed of the ascension of platelet was significantly faster than the control group on 3, 5 and 12 days ($P<0.05$) but not on 21 and 28 days after treatment ($P>0.05$). After 12 months, the recurrence rate was 9.09% in the treatment group and 54.55% in control group with a significant difference between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Therapy with rituximab was effective and well tolerated for patients with TTP.

Key words: Idiopathic thrombotic thrombocytopenic; Plasmapheresis; Rituximab

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是以微血管病性溶血性贫血,血小板减少,神经精神症状,肾脏损害及发热为主要临床表现的血栓性微血管病。其起病急骤,死亡率高。血浆置换(plasmapheresis, PE)疗法作为 TTP 的标准治疗方案已大大改善了患者的预后^[1]。但 TTP 复发亦较常见。据报道利妥昔单抗联合 PE 治疗复发的 TTP 患者缓解率高^[2]。

本文用利妥昔单抗联合 PE 治疗特发性 TTP,以血小板值为考察目标,观察治疗反应、复发率、死亡率及安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2010 年 1 月至 2013 年 1 月在我院确诊的特发性 TTP 患者为治疗组,既往确诊的特发性

TTP 患者为对照组。两组均符合血栓性血小板减少性紫癜诊断标准。治疗组 12 例,其中男 7 例,女 5 例,年龄 19~70 岁,平均年龄(43.05±10.51)岁;对照组 16 例,其中男 8 例,女 8 例,年龄 21~72 岁,平均年龄为(43.15±10.29)岁。两组患者年龄、性别差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

治疗组行 PE 联合利妥昔单抗治疗,血浆置换量为 40ml/(kg·d),频率为开始每天 1 次,直至清醒改为每 2 天 1 次,第 3 周每 3 天 1 次,利妥昔单抗 375mg/m²,每周 1 次,共 4 次。对照组仅行 PE 治疗,方案同治疗组,治疗中复查血常规每日 1 次,并对血小板数值进行统计学分析。治疗后,缓解的 TTP 患者随访 12 月。

1.3 疗效判定标准

参照张之南《血液病诊断及疗效标准》的疗效评定方法^[3],分为 1)治愈:血小板、血红蛋白、网织红细胞、血肌酐均恢复正常,临床症状消失持续 6 个月;2)有效:血小板介于(50~100)×10⁹/L,血红蛋白介于 90~110g/L,其他指标有所改善;3)无效:各项指标均无改善;完全缓解(CR):血小板恢复正常时间大于 30d,同时无微血管病性溶血性贫血及 TTP 相关症状;复发^[4]:TTP 治疗达 CR 后 30d 再次出现 TTP 急性发作;难治性 TTP^[5]:持续性血小板减少(<150×10⁹/L)或每日行 PE 治疗 7d 后乳酸脱氢酶仍高。总有效率=治愈率+有效率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组中 1 例 TTP 患者治疗第 2 天突发昏迷,放弃治疗,总有效率为 91.67%;对照组中 1 例肾衰,放弃治疗,1 例肺部严重感染,出现心衰死亡,1 例脑出血死亡,2 例治疗中疾病进展,放弃治疗,总有效率为 68.75%,两组有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。出院后患者均进行随访 12 月,治疗组复发率 9.09%,对照组为 54.55%,差异有统计学意义($P<0.05$)。复发后行利妥昔单抗联合 PE 治疗,均能达 CR。见表 1。

表 1 两组治疗临床疗效比较(n,%)

组别	n	治愈	有效	无效	总有效率	随访数	复发数	复发率
治疗组	12	6	5	1	91.67	11	1	9.09
对照组	16	5	6	5	68.75	11	6	54.55
χ^2					3.92			3.88
P					<0.05			<0.05

2.2 两组治疗前后血小板数值比较

两组治疗前血小板数值差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗过程中第 3、5、12 天,治疗组血小板数值明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗中第 21、28 天,两组血小板数值差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组血小板数值变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗第 3 天	治疗第 5 天	治疗第 12 天	治疗第 21 天	治疗第 28 天
治疗组	12	20.01±10.15	56.12±15.38	91.37±20.27	109.32±30.45	159.23±56.23	167.21±27.84
对照组	16	21.01±09.28	37.08±12.36	2.02±18.13	90.30±17.54	148.13±47.83	152.01 35.42
t		0.725	2.314	2.532	2.647	0.785	0.632
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.051	>0.05	>0.05

2.3 不良反应

偶有首次应用利妥昔单抗时出现轻度的输液相关反应,如发热,畏寒,乏力,恶心,头痛,皮肤瘙痒和皮疹等,3d 后耐受治疗,症状不再出现,整个治疗过程未出现与利妥昔单抗治疗相关的严重不良事件和潜在致命不良事件。

3 讨论

TTP 的病因及发病机制目前尚未完全明了。目前认为 TTP 的发病与 ADAMTS13 缺陷有关。由于 ADAMTS13 缺陷或活性降低不能及时裂解 vWF 多聚体以致循环中形成巨大、甚至超大 vWF 多聚体(ULvWF)进而导致广泛微血管血栓形成

及血小板消耗性减少。微血管血栓的出现导致脏器缺血(如肾脏)进而出现相应器官(如肾脏)受累的临床表现。红细胞通过有血栓形成的毛细血管和小动脉时发生破坏,导致红细胞碎片增多和 Coomb's 试验阴性的溶血性贫血^[6]。特发性 TTP 患者的发病常见原因是其体内产生了针对 ADAMTS13 的自身抗体。

PE 作为 TTP 的一线标准治疗方案。其治病主要机制是去除了患者体内的 vWF 多聚体和抗 ADAMTS13 自身抗体,同时提供了新的正常的 ADAMTS13^[7]。但是 PE 并不能抑制抗 ADAMTS13 自身抗体的产生,故尽管 PE 对大部分患者有效,但仍约有 20%~30% 的患者尽管每日行 PE 仍会发生疾病进展或者经 PE 治疗后达 CR 的患者仍约有 30% 的复发率^[8]。

特发性 TTP 患者体内有产生抗 ADAMTS13 抗体的自身免疫性质,为利妥昔单抗治疗特发性 TTP 患者提供了理论依据。利妥昔单抗能与 B 淋巴细胞上的 CD20 结合,特异性溶解 B 淋巴细胞,减少抗 ADAMTS13 自身抗体的生成以及降低 B 淋巴细胞产生抗原去活化 T 淋巴细胞的效应,通过调节体液免疫及细胞免疫而发挥作用。应用利妥昔单抗联合 PE 治疗特发性 TTP 国外已有文献报道^[9],对单用 PE 后复发或难治性 TTP 患者共 12 例行利妥昔单抗联合 PE 治疗,9 例获得 CR,1 例患者共复发 4 次行上述治疗后均能获得 CR。有研究显示在 ADAMTS13 活性<10% 的缓解期 TTP 患者采用利妥昔单抗预防性输注可预防 TTP 的复发^[10]。本文结果显示,治疗组随访 11 例患者,共 12 月,其中 1 例复发,复发率为 9.09%,对照组 11 例患者随访 12 月,复发 6 例,复发率为 54.55%,比较两组复发率差异有统计学意义,说明在本文中利妥昔单抗可以降低复发率和延长复发时间,复发的 7 例患者行利妥昔单抗及 PE 治疗,均能达到 CR,本文与国外研究观点相似。有研究显示,使用利妥昔单抗联合 PE 治疗初诊特发性 TTP 患者与单用 PE 比较,可明显缩短住院时间及减少复发倾向(10%比 57%)^[11]。本文治疗组有效率为 91.67%,对照组为 68.75%,两组比较有统计学意义,且治疗组在短期内血小板恢复速度

明显快于对照组,且有统计学意义,说明利妥昔单抗快速提升血小板数值,降低早期死亡率,缩短住院时间,减少 PE 次数。

总之,利妥昔单抗治疗特发性 TTP 能提高有效率,降低复发率,能快速提升血小板数值,不良反应可耐受。

参考文献:

- [1] Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients[J]. N Engl J med, 1991,325(6):398-403.
- [2] Caramazza D, Quintini G, Abbene I, et al. Rituximab for managing relapsing or refractory patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome[J]. Blood Transfus, 2010,8(3):203-210.
- [3] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学技术出版社,1998:285-289.
- [4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识(2012 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012,33(11):983-984.
- [5] Scull YM, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies [J]. Br J Haematol, 2012,158:323-335.
- [6] Verbeke LM, Delforge M, Dierickx D. Current insight into thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2007,21(1):3-10.
- [7] Sadler JE, Make JL, Miyata T, et al. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2004:407-23.
- [8] Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Blood, 2010,115(8):1500-1511.
- [9] Jasti S, Coyle T, Gentile T, et al. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: a report of 12 cases and review of literature[J]. J Clin Apher, 2008,23(5):151-6.
- [10] Bresin E, Gastoldi S, Daina E, et al. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti ADAMTS13 autoantibodies[J]. Thromb Haemost, 2009,101(2):233-238.
- [11] Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Blood, 2011,118(7):1746-1753.

(收稿日期 2014-07-15)