

## 环孢菌素 A 治疗糖皮质激素依赖或无效的 ITP 26 例临床观察

陈立东<sup>1</sup>, 谢 燕<sup>2</sup>

(1. 湖北医药学院附属太和医院 急诊科, 湖北 十堰, 442002;

2. 湖北省十堰市妇幼保健院, 湖北 十堰, 442000)

**摘要:** 目的 评价环孢菌素 A(CsA)治疗糖皮质激素依赖或无效的特发性血小板减少紫癜(ITP)的临床效果及副作用。  
**方法** 26例肾上腺皮质激素依赖或无效的成人慢性ITP住院患者口服CsA口服液,4~5 mg/(kg·d),2月后渐减量至停药,连服用3~5月后停药观察,动态观察血小板计数、尿常规、骨髓象、血小板相关免疫球蛋白、ENA多肽谱、ANA及肝、肾功能、心电图等。  
**结果** 26例患者中显效4例、良效10例、进步4例、无效8例,总有效率69.2%。血小板由治疗前的 $(18.8 \pm 11.2) \times 10^9/L$ 上升到治疗后的 $(53.0 \pm 26.8) \times 10^9/L$  ( $P < 0.01$ )。血小板相关抗体由治疗前的 $(118.2 \pm 18.7) \text{ng}/10^7 \text{PA}$ ,下降至 $(72.8 \pm 22.4) \text{ng}/10^7 \text{PA}$ , ( $P < 0.01$ )。12例出现不良反应,均在治疗过程中对症处理或停药后消失。  
**结论** CsA可作为肾上腺皮质激素依赖或无效的成人慢性ITP患者的重要治疗手段,使用方便、安全,有较好的近期疗效。

**关键词:** 特发性血小板减少性紫癜; 肾上腺皮质激素依赖或无效; 环孢菌素 A

**中图分类号:** R 554.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2012)17-0097-02

## Observation on the efficacy of ciclosporin A on 26 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura with glucocorticoid dependence or inefficacy

CHEN Li-dong<sup>1</sup>, XIE Yan<sup>2</sup>

(1. Taihe Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Shiyan, Hubei, 442002;

2. Shiyan Women and Children Health Care Hospital, Shiyan, Hubei, 442000)

**ABSTRACT: Objective** To assess the clinical efficacy and side effect of ciclosporin A(CsA) on idiopathic thrombo-cytopenic purpura (ITP) with glucocorticoid dependence or inefficacy. **Methods** Twenty-six patients with chronic idiopathic thrombo-cytopenic purpura with glucocorticoid dependence or inefficacy were administered cyclosporine A at a dose of 4-5 mg/(kg·d) for 2 months and gradually decreased the doses to discontinuation during 3 to 5 months. Platelet counts, urine routine bone marrow, platelet associated immunoglobulin, ENA, ANA and hepatic and renal function were carried out regularly. The side effects of cyclosporine A were observed. **Results** Among the 26 patients, 4 patients had a complete response, 10 a good response, 4 an improvement and 8 no response. The total efficacy rate was 69.2%. Platelet counts increased from  $(18.8 \pm 11.2) \times 10^9/L$  of pretherapy to  $(53.0 \pm 26.8) \times 10^9/L$  and platelet associated immunoglobulin decreased from  $(118.2 \pm 18.7) \text{ng}/10^7 \text{PA}$  to  $(72.8 \pm 22.4) \text{ng}/10^7 \text{PA}$  ( $P < 0.01$ ). Side effects were observed in 12 patients and were moderate. **Conclusion** Cyclosporine A is effective and convenient in the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with glucocorticoid dependence or inefficacy in the near future. The side effects are moderate and patients have good tolerance.

**KEY WORDS:** idiopathic thrombo-cytopenic purpura; glucocorticoid dependence or inefficacy; ciclosporin A

特发性血小板减少紫癜(ITP)是临床常见的 出血性疾病,大部分对肾上腺皮质激素治疗有效,

部分对皮质激素治疗无效或依赖者,常采用长春新碱、环磷酰胺等免疫抑制剂治疗,但往往副作用较大,停药后易复发。环孢菌素 A 是一种新的强效免疫抑制剂,本院自 2004 年 1 月~2007 年 8 月采用环孢菌素 A 治疗肾上腺皮质激素依赖或无效的慢性 ITP 26 例,现报告如下。

## 1 资料与方法

26 例入组患者均为本院 2002 年 2 月~2011 年 6 月住院的慢性 ITP 患者,其中男 6 例,女 20 例,年龄 13~48 岁,平均 28.6 岁,病程 0.5~4.5 年,平均 2.2 年。在 CsA 治疗前均接受过正规的糖皮质激素(泼尼松或地塞米松)治疗,19 例为肾上腺皮质激素依赖型,7 例为肾上腺皮质激素无效型。5 例患者用过长春新碱,12 例用过大剂量丙种球蛋白静脉注射。应用 CsA 治疗前血小板计数为  $(18.8 \pm 11.2) \times 10^9/L$ ,所有患者均有不同程度的出血表现,皮肤出血点和淤斑 17 例,月经过多 17 例,牙龈出血 11 例,鼻出血 10 例,血尿 3 例,黄体破裂致腹腔大出血 1 例。

肾上腺皮质激素依赖或无效的慢性 ITP 的诊断标准:参考 George 等<sup>[1]</sup>的标准,制定如下:符合 ITP 诊断标准<sup>[2]</sup>;病程大于 6 个月;血小板低于  $50 \times 10^9/L$ ;肾上腺皮质激素应用 3~6 月无效或缓慢减量后血小板很快下降即出现依赖;无引起血小板减少的其他原因。

采用 CsA 口服液(华北制药集团产品)3~5 mg/(kg·d),每日分 2~3 次口服,2 月后逐渐减量至停药,连服用 3~5 月后停药观察,治疗前常规检查血小板计数、尿常规、骨髓象、血小板相关抗体、ENA 多肽谱、抗核抗体及肝、肾功能、心电图等。CsA 治疗期间每 5~7 天查血象、每 2~4 周检查尿常规、肝肾功能、血糖、电解质、心电图等。治疗期间有 5 例出血严重者,输注单采血小板悬液 1 个治疗单位。治疗后预计血小板达峰值时复查血小板相关抗体。

疗效标准参照张之南主编的《血液病诊断标准及疗效标准》<sup>[2]</sup>进行判定:① 显效:血小板计数  $>100 \times 10^9/L$ ,出血症状停止;② 良效:血小板计数  $(50 \sim 100) \times 10^9/L$ ,或较原水平上升  $30 \times 10^9/L$  以上,无或基本无出血症状;③ 进步:血小板计数上升,出血症状改善;④ 无效:血小板计数和出血症状无改善。

万方数据

## 2 结果

### 2.1 CsA 口服液治疗前后的临床疗效及血小板的动态变化

CsA 口服液治疗后 23 例患者出血症状消失。按照疗效标准评估,26 例患者中显效 4 例、良效 10 例、进步 4 例、无效 8 例,总有效率 69.2%。血小板由治疗前的  $(18.8 \pm 11.2) \times 10^9/L$  上升到治疗后的  $(53.0 \pm 26.8) \times 10^9/L (P < 0.01)$ 。

### 2.2 CsA 口服液治疗前后血小板抗体的变化

26 例患者血小板抗体由治疗前的  $(118.2 \pm 18.7) \text{ ng}/10^7 \text{ PA}$ ,下降至  $(72.8 \pm 22.4) \text{ ng}/10^7 \text{ PA} (P < 0.01)$ 。

### 2.3 不良反应

共有 12 例患者出现不良反应,其中 9 例患者有不同程度的恶心、腹胀、纳差等胃肠道反应,5 例出现肝功能受损,ALT 轻度升高,经加用护肝药物甘利欣等治疗后均恢复正常;6 例出现不同程度牙龈肿胀,10 例出现多毛症,3 例肾功能轻度升高,停药及对症治疗后均恢复正常。

## 3 讨论

ITP 是因免疫机制使血小板破坏增多的临床综合征,首选糖皮质激素治疗,糖皮质激素治疗无效或依赖者可行脾切除<sup>[3]</sup>。对于糖皮质激素和脾切除治疗均无效或切脾有禁忌或者患者不选择切脾的慢性难治性 ITP 患者,目前尚无理想的治疗方法,对血小板严重低下和出血倾向明显的慢性难治性 ITP 患者,常需输注血小板,而血小板输注不仅价格昂贵,维持时间短,长期输注无效,且有感染输血传播性疾病等风险。特发性血小板减少性紫癜患者体内 T 淋巴细胞免疫功能失调,CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞比例升高,CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比例下降,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 升高<sup>[4]</sup>。B 淋巴细胞凋亡受抑可能也参与 ITP 自身免疫的发病机制<sup>[5]</sup>。此外,细胞毒性 T 淋巴细胞对血小板的直接破坏,也是 ITP 发病机制的重要环节<sup>[6]</sup>。

CsA 是一种含 11 个氨基酸残基的环多肽,是一种强效免疫抑制剂,可逆抑制 T 细胞介导的异基因免疫和自身免疫反应,抑制 T 辅助细胞和细胞毒 T 淋巴细胞活性,即 CsA 选择性抑制 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞活性,抑制细胞毒性 T 细胞的分化而造成有利于 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞增殖的环境,抑制活性 T 细胞合

(下转第 101 面)

理学研究表明<sup>[8]</sup>, 醒脑静注射液中的有效药物成分可通过血脑屏障而直接作用于神经细胞, 起到保护脑细胞、改善脑循环、增加脑供氧的作用, 以减轻脑水肿、缩短昏迷时间, 具有良好的促醒功效; 该药还可以抑制炎症反应, 减少肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6、IL-8 等炎症因子的释放, 以保护神经元功能。

本研究中, 醒脑静注射液联合左旋门冬氨酸-鸟氨酸对于 HE 患者的肝功能、血氨、NCT、DS 等的改善情况均显著优于单用左旋门冬氨酸治疗, 联合用药的清醒时间显著短于单药治疗, 且总有效率达 88.37%, 显著高于单药治疗的 69.05%, 说明 2 药联合应用具有一定的协同效应<sup>[9-10]</sup>, 且治疗组仅 1 例患者出现恶心、腹胀等消化道不适症状, 减慢低速后即消失, 未发生其他明显的不良反应。

#### 参考文献

[1] 李 琦, 徐红张, 月 萍. 门冬氨酸鸟氨酸注射液抗肝性

- 脑病的疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2008, 11(1): 41.
- [2] 徐 芳. 门冬氨酸鸟氨酸与乳果糖联合治疗肝性脑病临床观察[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(2): 230.
- [3] 林灏珠, 林果为. 实用内科学. 第 13 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2120.
- [4] 段志军, 张 鸣. 肝性脑病发病机制研究新进展[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(5): 441.
- [5] 李继红. 门冬氨酸鸟氨酸与乳果糖联合治疗肝性脑病 43 例[J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(6): 732.
- [6] 陈礼宏, 李德辉. 门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病 51 例[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(10): 1686.
- [7] 林爱明, 徐 勇, 刘佳骐, 等. 微创引流结合醒脑静对脑出血患者血脑屏障指数及 S100 蛋白和神经烯醇化酶的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(21): 16.
- [8] 郭晋辉, 姜 勇. 醒脑静注射液对蛛网膜下腔出血后海马神经元凋亡的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2011, 49(7): 57.
- [9] 任广红. 对肝硬化腹水患者的护理体会[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(16): 55.
- [10] 许 丰. 纳洛酮联合门冬氨酸鸟氨酸治疗肝硬化肝性脑病临床疗效观察[J]. 海南医学院学报, 2010, 16(9): 1172.

(上接第 98 面)

成及释放白介素 2(IL-2), 从而进一步抑制 T 辅助细胞功能, 使 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞对 B 细胞的抑制作用增加, 减少 B 细胞产生抗血小板抗体, 减少血小板破坏。本组采用 CsA 口服液治疗肾上腺皮质激素依赖或无效的 ITP 患者 26 例, 总有效率达 69.2%, 与治疗前比较, 治疗后血小板抗体下降, 提示 CsA 口服液抑制了肾上腺皮质激素依赖或无效的 ITP 患者的血小板抗体水平, 从而减少血小板的破坏, 若与其他药物联用可能会取得更好的效果<sup>[7-9]</sup>。

作者所用的 CsA 剂量应属小剂量, 因而出现的不良反应较轻。本组 26 例患者并没有出现严重的肾毒性副作用, 不同程度的消化道反应如恶心、腹胀、纳差等及肝功能受损, 经护肝、对症等治疗后均恢复正常; 患者也能耐受牙龈肿胀、多毛症, 在停药后均恢复正常。CsA 未增加感染机会, 对造血组织无抑制毒性, CsA 可作为难治性 ITP 的重要治疗药物, 使用方便, 比较安全, 有较好的近期疗效。

#### 参考文献

[1] George J N, Woolf S H, Ruskob G E, et al. Idiopathic throm-

bocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods American Society of Hematology[J]. Blood, 1996, 88: 3.

- [2] 张之南, 沈 悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 1998: 281.
- [3] 宋艳秋, 李 薇, 王冠军. 特发性血小板减少性紫癜治疗方案的选择[J]. 吉林医学, 2004, 25(10): 9.
- [4] Semple J W, Freedman J. Cellular immune mechanisms in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura[J]. Autoimmunity, 1992, 13: 311.
- [5] 曾 艳, 高清平, 陈友华, 等. 特发性血小板减少性紫癜患者 B 淋巴细胞凋亡研究[J]. 临床内科杂志, 2005, 22(6): 378.
- [6] Olsson B, Andersson P O, Jernas M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. NatMed, 2003, 9: 1123.
- [7] Giovanni E, Mario L, Monica M, et al. A possible role for low-dose cyclosporine in refractory immune thrombocytopenic purpura[J]. Haematologica, 2008, 93(7): 1113.
- [8] 罗 璟, 陈 路. 丙种球蛋白治疗特发性血小板减少性紫癜疗效观察[J]. 海南医学院学报, 2010, 16(2): 232.
- [9] 吉承玲, 孙 梅, 顾 健. 小剂量 CD20 单克隆抗体联合冰冻血浆治疗免疫性血小板减少症的护理[J]. 实用临床医药杂志, 2010, (14)20: 57.