

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.01.003

· 论 著 ·

不同剂量丙种球蛋白治疗儿童重症特发性血小板减少性紫癜

杨波¹, 唐俊海² (1. 广西壮族自治区南溪山医院, 广西桂林 541000; 2. 桂林市妇女儿童医院, 广西桂林 541000)

[摘要]目的:探讨不同剂量丙种球蛋白治疗儿童重症特发性血小板减少性紫癜(ITP)的临床效果,为临床治疗提供参考。方法:选取广西壮族自治区南溪山医院2018年3月至2019年2月收治的110例ITP患儿,按随机数表法分为观察组和对照组各55例,两组患儿均给予泼尼松口服治疗,对照组给予大剂量丙种球蛋白,观察组给予中小剂量丙种球蛋白,比较两组患儿治疗前后血小板参数变化情况、血小板恢复正常时间及出血停止时间、临床疗效、不良反应发生情况。结果:两组患儿治疗后各血小板参数较治疗前明显改善($P<0.05$),两组治疗前后各指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患儿血小板恢复正常时间及出血停止时间较对照组有所延长,对照组患儿治疗第2、3、5天的治疗有效率均高于观察组,两组患儿治疗第5天的治疗有效率均高于治疗第2、3天,但上述差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组临床总有效率为90.91%,低于对照组的94.55%,但差异无统计学意义($P>0.05$);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗费用低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:中小剂量丙种球蛋白与大剂量丙种球蛋白治疗儿童重症特发性血小板减少性紫癜疾病的临床疗效相当,可减轻患儿家庭经济负担。

[关键词] 剂量;丙种球蛋白;儿童;特发性血小板减少性紫癜

[中图分类号] R725.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)01-0007-03

Different Doses of Gamma Globulin in Children with Severe Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Yang Bo¹, Tang Junhai² (1. Nanxishan Hospital, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guangxi Guilin 541000, China; 2. Guilin Women and Children's Hospital, Guangxi Guilin 541000, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the clinical effects of different doses of gamma globulin in children with severe idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), and to provide reference for clinical treatment. **Methods:** Totally 110 children with ITP admitted into Nanxishan Hospital, Guangxi Zhuang Autonomous Region from Mar. 2018 to Feb. 2019 were extracted to be divided into the observation group and the control group via the random number table, with 55 cases in each group. Both groups were given oral prednisone, the control group was given high dose of gamma globulin, and the observation group was given medium and low dose of gamma globulin. Changes of platelet parameters, recovery time of platelets and bleeding cessation time, clinical efficacy, incidence of adverse drug reactions of two groups were compared before and after treatment. **Results:** The platelet parameters of two groups were significantly improved after treatment compared with those before treatment ($P<0.05$), and there was no statistically significant difference between two groups before and after treatment ($P>0.05$). The recovery time of platelets and bleeding cessation time in the observation group was longer than that in the control group. The effective rate of the control group was higher than that of the observation group on the 2nd, 3rd and 5th day, and the effective rate of two groups on the 5th day was higher than that on the 2nd, 3rd day, the differences were not statistically significant ($P>0.05$). The total effective rate in the observation group was 90.91%, lower than that in the control group (94.55%), with no significant difference ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups ($P>0.05$). The treatment cost of the observation group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** The clinical efficacy of medium and low dose of gamma globulin and high dose of gamma globulin in the treatment of children with severe ITP is equivalent, and medium and low dose of gamma globulin can reduce the family financial burden of children.

[Keywords] doses; gamma globulin; children; idiopathic thrombocytopenic purpura

儿童特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)是临床儿科较常见的免疫系统疾病,患儿免疫功能紊乱导致机体血小板水平降低,出现皮肤瘀点和瘀斑等表现。重症ITP患儿由于血小板计数处于极低水平,存在严重的黏膜或内脏出血,危及患儿生命^[1-2]。目前针对ITP的临床治疗多依赖激素类药物,对于重症ITP患儿多采取大剂量丙种球蛋白治疗且

疗效显著^[3-4]。但丙种球蛋白价格昂贵,部分家庭无法承受,有研究^[5-6]提出应用丙种球蛋白治疗可选择中小剂量。本研究通过综合考虑患儿的实际治疗需要及对相关研究结果的论证,选取广西壮族自治区南溪山医院2018年3月至2019年2月收治的重症ITP患儿进行随机分组研究,其中,对照组给予常规大剂量两种球蛋白治疗,观察组为确保治疗的有效性考虑患儿家庭的经济负担,在减

基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题,编号 Z20180560。

作者简介:杨波(1973.02-),女,大学本科,副主任医师,主要从事儿科临床工作,,E-mail: 376599508@qq.com。

少剂量的同时对治疗周期进行了个性化调整。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取我院 2018 年 3 月至 2019 年 2 月收治的 110 例 ITP 患儿为研究对象。纳入标准:(1)主要表现为皮肤、黏膜自发性出血和束臂实验阳性,临床实验室检查血小板计数(PLT)均低于 $25 \times 10^9/L$ 且出血时间延长;(2)参照临床 ITP 急重型诊断标准均诊断明确,存在 2 个或 2 个以上部位出血;(3)所有患儿均为首次确诊并入院接受治疗;(4)患儿家属签署知情同意书。排除标准:(1)严重基础疾病或心肝肾等功能障碍、严重血液或免疫系统疾病及严重继发性血小板减少者;(2)对本研究药物过敏、入院前 1 个月接受其他治疗者;(3)不能接受本研究治疗方案或不能按规定和要求进行服药及自动放弃或中途退出者。采用随机数字表法将所有患儿分为观察组和对照组各 55 例,其中观察组男 29 例,女 26 例,年龄 2 个月~11 岁,平均年龄 (6.80 ± 1.28) 岁,病程 (5.73 ± 1.26) d;对照组男 27 例,女 28 例,年龄 2 个月~12 岁,平均年龄 (6.23 ± 1.22) 岁,病程 (5.15 ± 1.33) d。两组患儿性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患儿确诊后嘱卧床休息,避免外伤,均给予丙种球蛋白冻干粉剂(同路生物制药有限公司, S20063139)+5% 葡萄糖注射液静脉滴注治疗,其中观察组给予 $0.4 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 丙种球蛋白治疗,1 次/日,连用 2~5 d;对照组给予 $1.0 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 丙种球蛋白治疗,1 次/日,连用 2 d。两组丙种球蛋白初始滴速原则上控制在每分钟 $0.01 \sim 0.02 \text{ mL}/\text{kg}$,30 min 后如患儿无不适及任何不良反应可调整滴速为每分钟 $0.04 \sim 0.10 \text{ mL}/\text{kg}$ 。两组患儿在接受丙种球蛋白治疗的同时给予 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 泼尼松口服治疗。

1.3 观察指标

检测两组治疗前后血小板参数变化情况,包括 PLT、血小板压积(PCT)、血小板平均体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW),记录两组血小板恢复正常时间及出血停止时间,比较两组临床治疗效果及不良反应发生情况。

1.4 疗效评价标准^[7]

显效:治疗后患儿 PLT 恢复正常,无任何出血症状;有效:治疗后患儿 PLT 升至 $50 \times 10^9/L$ 或在原来基础上

提高 $30 \times 10^9/L$;无效:治疗后患儿 PLT 及出血症状均未见明显改善,甚至加重。临床总有效率=(显效例数+有效例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后血小板参数比较

两组患儿治疗前 PLT、PCT、MPV、PDW 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后各血小板参数较治疗前明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后对照组 PLT、PCT、MPV、PDW 水平高于观察组,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿治疗前后血小板参数比较

组别	时间	PLT/ $(\times 10^9/L)$	PCT/%	MPV/fL	PDW/%
观察组	治疗前	19.98 ± 5.06	1.60 ± 1.21	8.84 ± 1.66	13.08 ± 4.71
	治疗后	262.59 ± 50.76	3.19 ± 1.40	9.50 ± 1.72	18.30 ± 3.00
t		35.271	6.372	2.048	6.932
P		<0.01	<0.01	<0.05	<0.01
对照组	治疗前	20.15 ± 5.08	1.64 ± 1.20	8.88 ± 1.65	12.93 ± 4.83
	治疗后	280.92 ± 76.36	3.38 ± 1.62	10.05 ± 2.05	21.28 ± 4.04
t		25.271	6.401	3.297	9.834
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 两组患儿 PLT 恢复正常时间、出血停止时间及治疗费用比较

观察组患儿 PLT 恢复正常时间、出血停止时间均较对照组有所延长,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗费用显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿 PLT 恢复正常时间、出血停止时间及治疗费用比较

组别	例数	PLT 恢复正常时间/d	出血停止时间/d	治疗费用/元
观察组	55	5.92 ± 1.53	3.92 ± 1.45	5311.72 ± 182.69
对照组	55	5.74 ± 2.15	3.82 ± 1.46	7245.58 ± 265.31
t		0.506	0.360	44.523
P		>0.05	>0.05	<0.01

2.3 两组患儿治疗后不同时间点临床疗效的比较

对照组患儿治疗第 2、3、5 天的临床有效率均高于观察组,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿治疗第 5 天的有效率均高于治疗第 2、3 天,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿治疗后不同时间点临床疗效比较

组别	例数	第 2 天			第 3 天			第 5 天		
		显效	有效	无效	显效	有效	无效	显效	有效	无效
观察组	55	20(36.36)	26(47.27)	9(16.36)	26(47.27)	22(40.00)	7(12.73)	33(60.00)	17(30.91)	5(9.09)
对照组	55	25(45.45)	24(43.64)	6(10.91)	30(54.55)	18(32.73)	7(12.73)	37(67.27)	15(27.27)	3(5.45)
χ^2		1.236			0.982			4.812		
P		>0.05			>0.05			<0.05		

例(%)

2.4 不良反应

治疗期间,对照组患儿发生荨麻疹、发热各 1 例,观察组发生发热 1 例,两组均未见神经系统毒性表现及其他严重不良反应,不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.343, P>0.05$)。

3 讨论

国内外相关研究^[8]均支持 ITP 的形成是患儿机体免疫功能异常导致自身血小板抗体合成增加,造成血管内正常血小板因抗原抗体复合物形成而被破坏,使其体内血小板水平下降从而影响患儿正常凝血功能的表达。苏保雄等^[9]提出通过联合应用免疫抑制剂和糖皮质激素治疗 ITP 患儿。因此,本研究的开展符合临床实际需要,具有一定针对性和参考性。

本研究中两组患儿均给予泼尼松和丙种球蛋白联合治疗,对照组采用大剂量丙种球蛋白,观察组则采用中小剂量丙种球蛋白。考虑到患儿家属对治疗效果的希望及最大程度减轻其治疗费用,根据患儿治疗实际效果调整观察组丙种球蛋白的治疗周期,其中 1 例观察组患儿治疗 5 d,其余患儿最长治疗时间仅 4 d,故对统计学结果的影响甚微。结果显示两组患儿血小板各参数水平均较治疗前显著改善,说明两组所采取的治疗方案均有效,观察组血小板各项指标水平低于对照组,差异无统计学意义($P>0.05$),提示中小低剂量丙种球蛋白治疗 ITP 的效果与大剂量相当^[10]。此外,本研究中两组患儿血小板恢复时间及出血停止时间比较差异无统计学意义,也进一步证实了以上结论,且观察组恢复时间及出血停止时间长于对照组,随着丙种球蛋白使用剂量的减少,其最终医疗费用较对照组明显减少,减少了患儿的住院治疗费用。

施丽等^[11]在应用不同剂量丙种球蛋白治疗 ITP 患儿的研究中,将 96 例 ITP 患儿随机分为标准大剂量丙种球蛋白+地塞米松的 A 组、中剂量丙种球蛋白+地塞米松的 B 组和仅应用地塞米松治疗的对照组,结果显示 A、B 两组血小板恢复正常时间、出血停止时间以及总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$),但 A、B 两组治疗后 PLT、PCT、PDW 水平、血小板恢复正常时间、出血停止时间和总有效率等指标均明显优于对照组($P<0.05$)。本研究观察组的总有效率在治疗第 2、3、5 天不同时间点均低于对照组,随着治疗时间的延长,其有效率呈上升趋势,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。上述文献及本研究结果都肯定了中小剂量丙种球蛋白在 ITP 治疗中的有效性。泼尼松能有效降低患儿体内血小板自身抗体的形成,促进骨髓巨核细胞成熟减弱自身免疫反应,降低巨噬细胞的吞噬作用达到缓解症状的目的^[12]。丙种球蛋白属于特异性免疫球蛋白,能阻碍自身相关抗体的形成,特别是自身血小板抗体的形成,因此有效避免了机体血小板的破坏。此外,丙种球蛋白还能显著增强患儿免疫力,两组治疗期间不良反应发生率比较差异

无统计学意义,且均未见神经系统毒性表现及其他严重不良反应^[13-14]。

综上所述,在儿童重症 ITP 的治疗中,中小剂量丙种球蛋白与大剂量丙种球蛋白的临床疗效相当,但前者更能减轻患儿家庭经济负担,值得推广应用。

参考文献:

- [1] HAMMAM A A, EZZAT D A, ELWAHAB M H A. Differential expression of T-bet and GATA3 in egyptian children with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2016, 32(4): 460-467.
- [2] OVIED J H, CSY L, BUSSEL J B. Treatment of children with persistent and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: 4 infusions of rituximab and three 4-day cycles of dexamethasone [J]. J Pediatr, 2017, 12(191): 225-231.
- [3] AKIZUKI A, KAMATANI T, KONDO S, et al. A case of two-jaw surgery under high-dose gamma-globulin therapy for a patient with ITP [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2016, 28(6): 555-558.
- [4] WONG P H, WHITE K M. Impact of immunoglobulin therapy in pediatric disease: a review of immune mechanisms [J]. Clin Rev Allerg Immun, 2016, 51(3): 1-12.
- [5] WANG M G, HUANG X X, YAO D, et al. Effect of glucocorticoid combined with gamma globulin in treatment of children with myasthenia gravis and its effects on immune globulin and complement of children [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(11): 2404.
- [6] 冯智, 钟清秀, 黄清波. 重组人血小板生成素丙种球蛋白冲击联合糖皮质激素治疗血小板减少性紫癜的效果观察[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(22): 2784-2786.
- [7] 李建厂, 贾秀红, 唐慎华, 等. 个体化剂量丙种球蛋白联合地塞米松治疗儿童重症特发性血小板减少性紫癜 78 例疗效观察[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2011, 16(4): 180-182.
- [8] 谭利娜, 张耀东, 卫海燕. 中西医结合治疗儿童特发性血小板减少性紫癜的荟萃分析[J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(4): 1-3.
- [9] 苏保雄, 梁璐, 葛繁梅, 等. 不同剂量丙种球蛋白联合地塞米松治疗儿童特发性血小板减少性紫癜的疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(28): 5511-5514.
- [10] 杨玉湘. 亚标准剂量丙种球蛋白联合地塞米松治疗儿童特发性血小板减少性紫癜的临床研究[J]. 四川医学, 2015, 36(7): 1026-1028.
- [11] 施丽, 朱海豹, 郎巧英. 不同剂量丙种球蛋白联合地塞米松治疗小儿中重症特发性血小板减少性紫癜[J]. 中国药师, 2016, 19(3): 538-540.
- [12] 戴蕾莲, 于洁. 免疫性血小板减少症的治疗和免疫抑制剂[J]. 儿科药理学杂志, 2011, 17(3): 4-7.
- [13] 刘晓娟. 丙种球蛋白对特发性血小板减少性紫癜患者血转化生长因子- $\beta 1$ 、白介素-17 及 T 细胞亚群的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(6): 77-79.
- [14] 章波, 栾佐. 慢性难治性原发性免疫性血小板减少症治疗进展[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 21(3): 52-56.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2018-12-30 修回日期:2019-04-18)