

救治1例重症原发性免疫性血小板减少症患者的病例报道

田明¹, 陈鸣^{1*}, 朱可嘉¹, 金磊², 李静娴³

¹中国人民解放军95829部队医院肾内科, 湖北 武汉

²中国人民解放军95848部队卫生连, 湖北 武汉

³武汉市武昌区黄鹤楼社区卫生服务中心, 湖北 武汉

收稿日期: 2024年7月23日; 录用日期: 2024年8月16日; 发布日期: 2024年8月27日

摘要

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种以免疫介导的血小板减少性疾病, 该病出血风险性高, 尤其是致命性颅内出血, 重症患者积极准确诊治可以帮助患者度过危险期。本文旨在报道我科的一名重症ITP患者的救治过程, 总结该患者的病历资料, 并对ITP的发病机制及治疗方法进行探讨。

关键词

原发性免疫性血小板减少症, 免疫球蛋白, 重组人血小板生成素, 海曲泊帕, 病例报道

A Case Report of Treating a Patient with Severe Primary Immune Thrombocytopenia

Ming Tian¹, Ming Chen^{1*}, Kejia Zhu¹, Lei Jin², Jingxian Li³

¹Department of Nephrology, 95829 Army Hospital, PLA, Wuhan Hubei

²Sanitation Company, 95848 Army, PLA, Wuhan Hubei

³Huanghelou Community Health Service Center, Wuchang District, Wuhan Hubei

Received: Jul. 23rd, 2024; accepted: Aug. 16th, 2024; published: Aug. 27th, 2024

Abstract

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an immune-mediated thrombocytopenia disease,

*通讯作者。

文章引用: 田明, 陈鸣, 朱可嘉, 金磊, 李静娴. 救治 1 例重症原发性免疫性血小板减少症患者的病例报道[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1262-1267. DOI: 10.12677/acm.2024.1482348

which has a high risk of bleeding, especially fatal intracranial hemorrhage. Active and accurate diagnosis and treatment of severe patients can help them overcome the critical period. The purpose of this paper is to report the treatment process of a severe ITP patient in our department, summarize the patient's medical history, and discuss the pathogenesis and treatment of ITP.

Keywords

Primary Immune Thrombocytopenia, Immunoglobulin, Recombinant Human Thrombopoietin, Herombopag, Case Report

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

ITP 是一种少见的自身免疫性疾病，以血小板减少和出血倾向为主要临床表现。对于出血风险高的血小板减少患者需要立即升高血小板[1]。本文将分享我科在救治重症 ITP 方面的经验，并对相关治疗方法进行讨论。重点分析在治疗重症 ITP 方面的临床方法，包括激素、免疫抑制剂、促血小板生产剂、免疫球蛋白和血小板输注等。希望通过本文的阐述，能够为重症原发免疫性血小板减少症的诊断和治疗提供有益的借鉴。同时，进一步提高我国在 ITP 救治领域的学术研究水平，为患者提供更优质的医疗服务。

2. 病例资料

患者青年男性，25 岁，于 2023 年 10 月 24 日无明显诱因出现腰痛，双侧腰部疼痛为主，未引起重视。于 26 日出现牙龈出血伴肉眼血尿，到驻地卫生连就诊，查体：双肾区叩击痛，双下肢小腿紫癜，伴有牙龈出血，余生命体征正常。卫生连考虑凝血功能障碍，积极联系转诊。于 2023 年 10 月 27 日上午 9 点在我科门诊就诊，门诊以“紫癜”收入院。患者既往无特殊病史，平素运动量大。入院体格检查：体温 36.2 摄氏度，心率 98 次/分，呼吸 20 次/分，血压 134/78 mmHg，口腔牙周多处凝血块，双下肢可见大面积紫癜，背部皮肤可见散在紫癜，左肾区叩击痛(+)，小便淡红色，余无阳性体征。入院急查血常规提示：HGB 146 g/L，血小板： $2.0 \times 10^9/L$ ，为排除乙二胺四乙酸(EDTA)依赖性假性血小板减少，在显微镜下观看外周血片，仍未见血小板。余相关检查结果见表 1。考虑原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)，合并多发性出血(皮下淤点、牙龈出血、肉眼血尿)，按照“成人原发免疫性血小板减少症出血评分系统[2]”出血症状评分 = 7 分，属于重症 ITP，立即启动治疗。该患者治疗和复查详情见表 2。住院期间血小板计数波动情况见图 1。

Table 1. Basic patient examination

表 1. 患者基本检查

检查项目	检查结果
	基本评估
外周血细胞计数、网织红细胞计数	WBC $8.08 \times 10^9/L$; RBC $5.01 \times 10^9/L$; HGB 146 g/L; PLT $2.0 \times 10^9/L$;
外周血涂片	WBC $7.08 \times 10^9/L$; RBC $4.45 \times 10^9/L$; HGB 129 g/L; PLT $0 \times 10^9/L$;
HBV、HCV、HIV 血清学检测	均阴性

续表

血清 IgG、IgA、IgM 水平测定	IgG 20.29 g/L、IgA 2.03 g/L、IgM 1.86 g/L
骨髓检查	骨髓增生明显活跃，粒红比 = 1.73:1；3. 粒系细胞占比 53.5%，其中嗜酸性粒细胞比值增高；4. 红系细胞占比 31%，比值偏高，形态大致正常；5. 淋巴细胞占比 10.5%；6. 巨噬细胞 165 个/片，分类 25 个巨核细胞，其中颗粒型巨核细胞 23 个，产板型巨核细胞 1 个，裸核型巨核细胞 1 个
抗核抗体谱	均阴性
抗磷脂抗体	抗心磷脂抗体阴性，余抗体未检测
甲状腺功能及抗甲状腺抗体	阴性
凝血系列	PT 16.2S↑, INR 1.25%, PTA 67.31%↑, APTT 43.4S, TT 16.1S, FIB 3.53g/L
特殊实验室检查	
血小板糖蛋白特异性自身抗体	GP IX、GP III a、GP II b、GMP140 抗体均阳性，GP Ib 阴性
血清 TPO 水平测定	未检测
幽门螺旋杆菌测定	未完善
直接抗人球蛋白实验	患者无贫血，未完善
细小病毒、EB 病毒、巨细胞病毒核酸定量	治疗有效，未完善
特殊检查	
腹部彩超	脾脏大小正常

注：WBC：白细胞；RBC：红细胞；HGB：血红蛋白；PLT：血小板；HBV：乙型肝炎病毒；HCV：丙型肝炎病毒；HIV：人类免疫缺陷病毒；IgG：免疫球蛋白 G；IgA：免疫球蛋白 A；IgM：免疫球蛋白 M；GP IX：血小板糖蛋白 IX；GP IIIa：血小板糖蛋白 IIIa；GP IIb：血小板糖蛋白 IIb；GMP140：血小板 α 颗粒膜蛋白 140；GP Ib：血小板糖蛋白 Ib；PT：凝血酶原时间；INR：国际标准化比值；TT：凝血酶时间；APTT：部分活化凝血酶时间；FIB：纤维蛋白原；TPO：血小板生成素；

Table 2. Patient treatment and review

表 2. 患者治疗和复查情况

时间节点	2023/10/27	2023/10/28	2023/10/29	2023/10/30	2023/10/31	2023/11/3
血小板计数	$0 \times 10^9/L$	$5 \times 10^9/L$	$43 \times 10^9/L$	$93 \times 10^9/L$	$212 \times 10^9/L$	$321 \times 10^9/L$
处理措施	输注血小板 1 人份； 地塞米松注射液 40mg 静脉输注； 输注血浆 400 ml； 免疫球蛋白 20 g 静脉输注	输注血小板 2 人份； 地塞米松注射液 40mg 静脉输注； 输注血浆 450 ml； 免疫球蛋白 20 g 静脉输注；	地塞米松注射液 40 mg 静脉输注； 免疫球蛋白 20 g 静脉输注；	地塞米松注射液 40 mg 静脉输注； 免疫球蛋白 20 g 静脉输注；	醋酸泼尼松片 口服 60 mg/日； 免疫球蛋白 20 g 静脉输注；	醋酸泼尼松片 口服 60 mg/日；
时间节点	2023/11/10	2023/11/13	2023/11/18	2023/11/21	2023/11/24	2023/11/25
血小板计数	$44 \times 10^9/L$	$22 \times 10^9/L$	$48 \times 10^9/L$	$94 \times 10^9/L$	$148 \times 10^9/L$	出院
处理措施	醋酸泼尼松片 口服 60 mg/日； 申请海曲泊帕乙醇胺片；	海曲泊帕乙醇胺片口服 2.5 mg/日； 醋酸泼尼松片 口服 40 mg/日	海曲泊帕乙醇胺片口服 2.5 mg/日； 醋酸泼尼松片 口服 40 mg/日	海曲泊帕乙醇胺片口服 2.5 mg/日； 醋酸泼尼松片 口服 30 mg/日	海曲泊帕乙醇胺片口服 2.5 mg/日； 醋酸泼尼松片 口服 30 mg/日	海曲泊帕乙醇胺片口服 2.5 mg/日； 醋酸泼尼松片 口服 30 mg/日

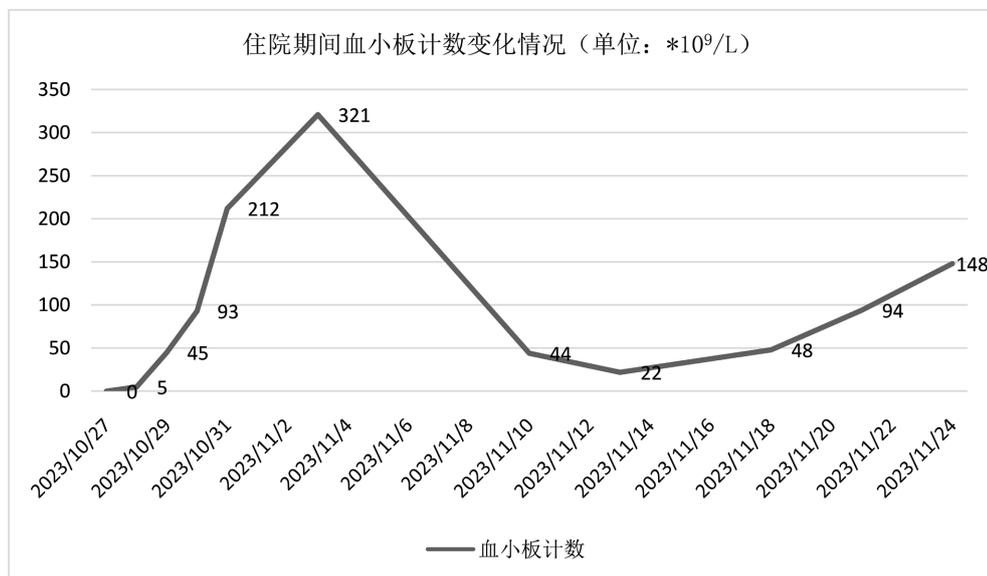


Figure 1. Platelet count changes in patient

图 1. 患者血小板计数变化情况

患者在住院第三天, 血小板升至 $45 \times 10^9/L$, 皮肤紫癜明显消退(见图 2), 小便黄色, 潜血 3+, 大便潜血阴性。血小板持续上升, 在 11 月 10 复查血小板降至 $44 \times 10^9/L$, 给予联用海曲泊帕乙醇胺片 2.5 mg 口服 1 次/日, 血小板计数逐渐上升。出院后持续跟踪随访, 在持续使用醋酸泼尼松片 30 mg 口服 qd 联合海曲泊帕乙醇胺片 2.5 mg 口服 qd 的情况下, 2023 年 12 月血小板最低降至 $20 \times 10^9/L$, 遂联合使用重组人血小板生成素注射液 15000U 皮下注射, 口服泼尼松片剂量在 20 mg~30 mg 之间调整, 血小板计数在 $10\sim 200 \times 10^9/L$ 范围内波动, 间断使用重组人血小板生成素注射液维持血小板数量, 未出现皮肤紫癜及其他出血症状。



Figure 2. The patient's skin purpura subsided

图 2. 患者皮肤紫癜消退

3. 讨论

原始免疫性血小板减少症是一种自身免疫性出血性疾病，其特点是外周血血小板计数在没有明显诱因的情况下减少。目前，我国尚无关于 ITP 在人口中的流行病学研究资料，据国外报道，成年人的 ITP 年发病率为(2~10)/10 万[3] [4]，老年人发病率高，年轻女性发病率略高于同年龄段的男性。该疾病临床症状主要包括血小板减少和出血症状，病情表现为无症状血小板计数减少、皮肤黏膜出血、内脏出血、颅内出血等[2]。ITP 主要发病机制是血小板自身抗原免疫耐受性丢失，其丢失原因尚不明确，可能与免疫紊乱相关，后导致体液和细胞免疫异常活化，调节性 T 淋巴细胞异常会导致 B 淋巴细胞过度活化，产生自身抗体，这些抗体会结合到血小板表面受体上，结合后，血小板会被吞噬细胞处理。作用于血小板表面受体的自身抗体，抗体与血小板结合后，进而被吞噬细胞处理，另外抗血小板自身抗体可以与骨髓内巨核细胞结合，影响血小板生成过程，两方面原因导致血小板消耗加快和巨核细胞产生血小板不足[5] [6]。

该疾病的治疗主要依据患者血小板计数及出血症状，血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ ，不合并出血症状，可定期随访，关注有无新出血情况；有出血症状的患者，应积极治疗。

一线治疗内容主要是口服糖皮质激素，一般是足量(1 mg/kg/d)醋酸泼尼松片口服，并且快速减量减停，一般 6~8 周内停药。糖皮质激素扩散至胞浆内与糖皮质激素受体结合，糖皮质激素与受体结合后的复合物进入细胞核，增加抗炎细胞因子基因转录，可减少白介素、干扰素、肿瘤坏死因子等炎症介质的释放，从而抑制 B 淋巴细胞向浆细胞转化，减少各种抗体的产生；也可阻止吞噬细胞摄取血小板，降低异常免疫对巨核细胞成熟发育的负面影响，同时抑制细胞免疫，调节 T 淋巴细胞的再平衡[7]。该病患者在使用四天静脉激素后改为口服激素，血小板计数明显改善，但是 2 周后(激素未减量)复查血小板降至 $44 \times 10^9/L$ ，考虑单纯激素维持治疗无效，遂开始二线治疗。

二线治疗包括促血小板生成剂、免疫抑制剂、生物制剂、脾切除术等。海曲泊帕乙醇胺片是我国自主研发的新一代血小板生成素受体激动剂，一项临床研究结果显示，海曲泊帕乙醇胺片治疗 ITP 8 周后，口服 2.5 mg/d 组和口服 5 mg/d 组患者治疗有效率分别为 58.9% (99/168)和 64.3% (110/157)，显著高于安慰剂组的 5.9% (5/85)，治疗目标为血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ ，提示该药治疗 ITP 效果明确[8]。但是，血小板生成素受体激动剂需长期维持使用，根据血小板数量调整剂量。一种药物效果不明显时也可联用其他作用机制的药物，本病历患者出院后在中等剂量激素联合海曲泊帕的情况下血小板计数不能长期维持，间断联用重组人血小板生成素注射液 15000 Iu 皮下注射，患者血小板才能维持在 $30 \times 10^9/L$ 以上。多数 ITP 患者血清血小板生成素水平与正常人相近，甚至略低，从而推测血小板生成素的相对缺乏是 ITP 发病的机制之一[9]。外源性重组血小板生成素与内源性血小板生成素具有类似的升高血小板的药理作用，该激素可促进巨核细胞分化、增殖，但并不能加快血小板从巨核细胞的释放，原因在于其主要作用于早期巨核细胞系祖细胞，而从巨核细胞形成到成熟血小板释放需要 5~8 天[10]，故而使用重组人血小板生成素大约在一周后看到效果。利妥昔单抗是一种专门与 B 淋巴细胞表面 CD20 分子结合的单克隆抗体，一旦结合，它能够促使 B 淋巴细胞死亡，降低体内抗体的水平[11]。循证医学证据证实利妥昔单抗有效率达到 50%左右[12]。尝试治疗 ITP 其他免疫抑制剂治疗包括环孢素、长春碱、全反式维甲酸、硫唑嘌呤等。

对于出血严重的患者可使用免疫球蛋白、输注血小板迅速升高血小板至安全水平。脾切除术仍然是糖皮质激素耐药或反复复发 ITP 患者的有效治疗方法之一，脾脏是血小板破坏和血清抗体产生的重要部位，可通过切除脾脏从而达到减少血小板清除和抗体的产生[13]，鉴于脾切除是有创治疗方法，需在各种药物治疗后血小板数量仍难以维持的前提下推荐脾脏切除，有研究估计脾脏切除长期缓解率达 60%~70%

[14]。

该疾病部分能自发缓解,部分经规范治疗后能完全缓解,经治疗 12 个月血小板仍减少的患者称为慢性 ITP。有研究指出,初诊 ITP 患者 $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ 是 ITP 转为慢性化的危险因素[15]。成年人多为慢性过程,儿童患者病程短,80% 儿童在 6 月内自发缓解[1]。该病例患者经半年的治疗及随访,血小板计数仍有波动,后续需持续关注。

参考文献

- [1] 王吉耀,葛均波,邹和建,等.实用内科学[M].第16版下.北京:人民卫生出版社,2022:1612.
- [2] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J].中华血液学杂志,2020,41(8):617-623.
- [3] Lee, J.Y., Lee, J., Lee, H., Kang, B., Kim, J., Kim, S.H., *et al.* (2017) Epidemiology and Management of Primary Immune Thrombocytopenia: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *Thrombosis Research*, **155**, 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.010>
- [4] Moulis, G., Palmaro, A., Montastruc, J., Godeau, B., Lapeyre-Mestre, M. and Sailler, L. (2014) Epidemiology of Incident Immune Thrombocytopenia: A Nationwide Population-Based Study in France. *Blood*, **124**, 3308-3315. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-578336>
- [5] Zufferey, A., Kapur, R. and Semple, J. (2017) Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *Journal of Clinical Medicine*, **6**, Article No. 16. <https://doi.org/10.3390/jcm6020016>
- [6] Colunga-Pedraza, P.R., Peña-Lozano, S.P., Sánchez-Rendón, E., De la Garza-Salazar, F., Colunga-Pedraza, J.E., Gómez-De León, A., *et al.* (2022) Oseltamivir as Rescue Therapy for Persistent, Chronic, or Refractory Immune Thrombocytopenia: A Case Series and Review of the Literature. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **54**, 360-366. <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02651-3>
- [7] 胡星月,赵彤,张思源,等.联合用药治疗成人原发免疫性血小板减少症[J].中国医药科学,2023,13(14):45-48,85.
- [8] Mei, H., Liu, X., Li, Y., Zhou, H., Feng, Y., Gao, G., *et al.* (2021) A Multicenter, Randomized Phase III Trial of Heteromopag: A Novel Thrombopoietin Receptor Agonist for the Treatment of Immune Thrombocytopenia. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01047-9>
- [9] Molineux, G. and Newland, A. (2010) Development of Romiplostim for the Treatment of Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: From Bench to Bedside. *British Journal of Haematology*, **150**, 9-20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08140.x>
- [10] 唐广,张晓南,武永强,等.重组人血小板生成素联合糖皮质激素治疗重症新诊断原发免疫性血小板减少症的效果观察[J].中国实用医刊,2023,50(16):105-108.
- [11] 郭冠一.利妥昔单抗联合地塞米松治疗原发免疫性血小板减少症有效性及安全性的系统评价及 Meta 分析[D]:[硕士学位论文].石家庄:河北医科大学,2022.
- [12] Chugh, S., Darvish-Kazem, S., Lim, W., Crowther, M.A., Ghanima, W., Wang, G., *et al.* (2015) Rituximab Plus Standard of Care for Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Haematology*, **2**, e75-e81. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(15\)00003-4](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(15)00003-4)
- [13] 胡倩倩.基于数据挖掘探讨中医药治疗成人原发免疫性血小板减少症的用药规律[D]:[硕士学位论文].武汉:湖北中医药大学,2023.
- [14] Chaturvedi, S., Arnold, D.M. and McCrae, K.R. (2018) Splenectomy for Immune Thrombocytopenia: Down but Not out. *Blood*, **131**, 1172-1182. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-742353>
- [15] 郭红霞,赵雪芸.成人原发免疫性血小板减少症慢性化的危险因素分析[J].中国医药科学,2023,13(24):131-134.