



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.012

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.012

· 论著 ·

小剂量利妥昔单抗联合地塞米松治疗成人原发性免疫性血小板减少症的 Meta 分析

刘祥祥 王健红 梁蓉

【摘要】 目的 探讨小剂量利妥昔单抗(RTX)联合地塞米松(DXM)与单用DXM方案治疗原发性免疫性血小板减少症(ITP)的疗效及不良反应。**方法** 计算机检索PubMed、Cochrane Library、Web of Science、VIP、WanFang Data、CNKI、CBM数据库发表的关于RTX+DXM方案与单用DXM方案治疗成人ITP的随机对照试验(RCT)。由两位研究者独立进行文献筛选、资料提取和质量评价后,采用RevMan 5.0软件进行Meta分析。**结果** 共纳入11项研究的679例患者。Meta分析结果显示,小剂量RTX联合DXM方案和单用DXM方案治疗ITP时,小剂量RTX联合DXM方案组的完全反应(CR)率($OR=3.74, 95\% CI 2.15 \sim 6.50, P<0.000\ 01$)和总反应(OR)率($OR=4.85, 95\% CI 3.28 \sim 7.17, P<0.000\ 01$)均明显高于单用DXM方案组;两组的有效率比较差异无统计学意义($OR=0.84, 95\% CI 0.59 \sim 1.20, P=0.34$)。两组的不良反应(包括感染、高血压、高血糖、电解质紊乱)的发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 小剂量RTX联合DXM方案治疗ITP的CR及OR高于单用DXM方案,其不良反应相当,提示小剂量RTX联合DXM方案治疗ITP的疗效显著,且不良反应较小。

【关键词】 利妥昔单抗; 地塞米松; 原发性免疫性血小板减少症; Meta分析

Effectiveness of low-dose rituximab combined with dexamethasone for primary immune thrombocytopenia: a Meta-analysis Liu Xiangxiang, Wang Jianhong, Liang Rong. Department of Hematology, Xijing Hospital, the Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

【Abstract】 Objective To study the effectiveness and adverse reaction of low-dose rituximab (RTX) combined with dexamethasone (DXM) in the treatment of adult primary immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** PubMed, Cochrane Library, Web of Science, VIP, WanFang Data, CNKI, CBM databases were searched to collect the randomized controlled trials (RCTs) on low-dose RTX and DXM in treating adult ITP. Document selection, data fetch and the quality of included studies were evaluated by two reviewers independently, and then the meta-analysis were performed using Review Manager 5.0 software. **Results** A total of eleven studies involving 679 patients were included. Results of meta-analysis showed that when low-dose RTX and DXM were used in the treatment of adult ITP, the complete response rate ($OR=3.74, 95\% CI 2.15-6.50, P<0.000\ 01$) and the overall response rate ($OR=4.85, 95\% CI 3.28-7.17, P<0.000\ 01$) were both higher than those of DXM group, but no significant difference was found in response rate ($OR=0.84, 95\% CI 0.59-1.20, P=0.34$). And there were no significant differences in the incidence rate adverse reaction (including infection, hypertension, hyperglycemia and electrolyte disturbance) after treatment between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** In the complete response and the overall response of treatment for ITP, the low-dose rituximab combined with dexamethasone regimen is superior to dexamethasone alone, and the adverse reaction were quite comparable.

【Key words】 Rituximab; Dexamethasone; Primary immune thrombocytopenia; Meta-analysis

原发性免疫性血小板减少症(ITP)是临床常见的自身免疫性出血性疾病,其发病率约为5~10/100 000人,各年龄段均可发病,成人多为慢性型。临床上治疗ITP首选糖皮质激素,近期有效率约为80%,但长期有效率较低,近80%的患者在激素减量后反复发作,需

行二线治疗^[1-2]。利妥昔单抗(RTX)为抗CD20单克隆抗体,可有效清除体内B淋巴细胞,减少自身抗体生成,是指南推荐的ITP的二线治疗药物^[3]。国内外均有小剂量RTX联合地塞米松(DXM)治疗ITP的文献报道,疗效显著^[4-6],但各研究纳入患者的例数均较少,缺乏大样本的随机对照试验(RCT)加以验证。本研究采用Meta分析的方法对已发表的小剂量RTX联合DXM方案与单用DXM方案治疗ITP的RCT进行系

统评价,以期为 ITP 的临床治疗提供更为可靠的依据。

资料与方法

1. 文献检索:计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、VIP、WanFang Data、CNKI、CBM 数据库中涉及小剂量 RTX 联合 DXM 治疗成人 ITP 的 RCT 研究,同时手工检索相关杂志,追溯纳入研究的参考文献。中文检索词为“小剂量利妥昔单抗、地塞米松、原发免疫性血小板减少症”,英文检索词为“Rituximab、Dexamethasone、Immune thrombocytopenia”。检索时间为数据库建库日期至 2019 年 12 月。

2. 文献纳入与排除标准:(1)纳入标准:①研究对象为成人 ITP 患者,ITP 诊断符合《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)》^[3]中相关诊断标准;②干预措施为小剂量 RTX 联合 DXM 方案治疗;③结局指标按《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)》中的疗效标准进行评估,完全反应(CR):出血症状消失,PLT 计数 $\geq 100 \times 10^9/L$;有效(R):出血症状消失,PLT 计数 $\geq 30 \times 10^9/L$,PLT 计数 ≥ 2 倍基础 PLT 计数;总反应(OR) = CR + R;④研究类型为 RCT。(2)排除标准:①研究对象为妊娠、哺乳期妇女、严重心血管疾病患者、严重肝肾疾病患者、精神病患者、合并恶性肿瘤者。②同一研究重复报道或结局资料缺失。

3. 文献筛选和资料提取:文献筛选由 2 名研究者独立完成,并交叉核对,有争议者讨论决定是否纳入。提取的文献内容包括:(1)一般资料:文献的题目、作者、发表时间和文献来源;(2)试验设计的一般特征,包括研究对象的纳入标准、排除标准、干预措施等;(3)结局指标:CR、R、OR、不良反应(感染、电解质紊乱、高血糖、高血压)。

4. 文献质量评价:质量评价内容包括随机分组方法、盲法、分配隐藏、结果数据的完整性、选择性报告结果、其他偏倚,以上各条目按“是”(低偏倚风险)、“不清楚”、“否”(高偏倚风险)为评价结果。

5. 统计学处理:应用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析,计数资料的效应量采用比值比(OR)表示。首先对检出文献进行异质性分析,采用 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。若 $P \leq 0.05$ 且 $I^2 \geq 50\%$ 时,表明有统计学异质性,应分析异质性来源和原因,如无临床异质性,采用随机效应模型进行合并分析;若 $P > 0.05$, $I^2 < 50\%$,表明纳入文献间无异质性或异质性较小,则采用固定效应模型进行 Meta 分析。如异质性明显是由纳入研究的方法学质量不同导致,可采用敏感性分析评价结果的稳定性,采用倒漏斗图和

Egger's 检验检测文章潜在的发表偏倚。

结 果

1. 纳入研究的基本特征:初步检索出相关文献 518 篇,阅读文题、摘要、全文,严格按照纳入、排除标准进行总结,剔除重复报道和结局指标不全的文献,共排除文献 507 篇,最终纳入 11 项研究^[7-17],共 679 例患者。纳入研究的发表时间为 2014 ~ 2019 年,患者的年龄范围为 12 ~ 65 岁,治疗组和对照组患者的基线资料一致,具有可比性,文献筛选流程见图 1,纳入研究基本特征见表 1。

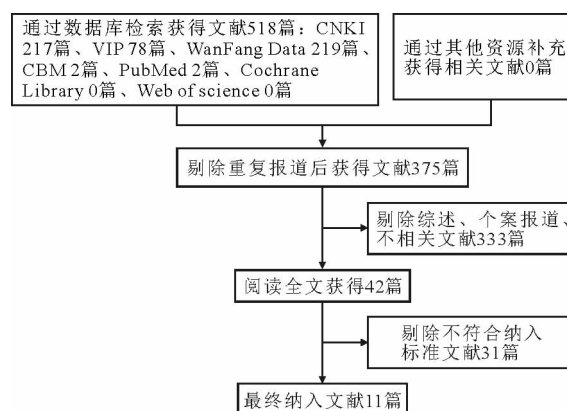


图 1 文献筛选流程

2. 纳入研究的方法学质量评价:纳入研究均为 RCT,未提及具体随机分组方法;纳入研究均未提及分配隐藏及是否应用盲法;11 项研究均完整性报告研究结果,表明纳入研究的方法质量评价一般。

3. Meta 分析结果

(1)CR:共 10 项研究^[7-16](599 例患者)报告了小剂量 RTX 联合 DXM 方案和单用 DXM 方案治疗 ITP 的 CR。随机效应模型 Meta 分析结果显示,治疗组的 CR 明显高于对照组($OR = 3.74, 95\% CI 2.15 \sim 6.50, P < 0.000 01$),见图 2。

(2)R:共 10 项研究^[7-16](599 例患者)报告了小剂量 RTX 联合 DXM 方案和单用 DXM 方案治疗 ITP 的 R。固定效应模型 Meta 分析结果显示,两组 R 比较差异无统计学意义($OR = 0.84, 95\% CI 0.59 \sim 1.20, P = 0.34$),见图 3。

(3)OR:共 11 项研究^[7-17](679 例患者)报告了小剂量 RTX 联合 DXM 方案和单用 DXM 方案治疗 ITP 的 OR。固定效应模型 Meta 分析结果显示,治疗组的 OR 率明显高于对照组($OR = 4.85, 95\% CI 3.28 \sim 7.17, P < 0.000 01$),见图 4。

(4)不良反应:共 4 项研究^[10,12,15-16](267 例患者)报告了感染、高血糖的发生率,固定效应模型 Meta 分

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究地点	例数 (试验组/对照组)	性别 (男/女)	年龄 (试验组/对照组,岁)	观察时间 (个月)	干预措施		结局指标
						试验组	对照组	
孟秋丽 2016 ^[7]	河南 巩义	16/18	T:4/12 C:5/13	中位年龄 41/37	6	DXM 40 mg/d d1 ~ d4 + RTX 100 mg d7、d14、d21、d28, 2 周为 1 疗程,共 6 个月	DXM 40 mg/d d1 ~ d4, 2 周为 1 疗程,共 6 个月	①②③
杨弘 2014 ^[8]	云南 昆明	32/32	T:18/14 C:17/15	平均年龄 T:30.5 ± 5.6 C:32.6 ± 8.6	4	DXM 40 mg/d d1 ~ d4 + RTX 100 mg d7、d14、d21、d28, 1 个月为 1 疗程,共 4 个月	DXM 40 mg/d d1 ~ d4, 1 个月为 1 疗程,共 4 个月	①②③
高春梅 2016 ^[9]	河南 商丘	35/26	T:18/17 C:13/13	平均年龄 T:39.92 ± 11.34 C:40.03 ± 11.36	6	DXM 40 mg/d d1 ~ d4, RTX 100 mg d7、d14、d21、d28 1 个月为 1 疗程,共 6 个月	DXM 40 mg/d d1 ~ d4, 1 个月为 1 疗程,共 6 个月	①②③
陈荣伴 2015 ^[10]	广东 江门	60/60	T:33/27 C:32/28	平均年龄 T:40.6 ± 2.5 C:48.0 ± 3.0	3	DXM 40 mg/d d1 ~ d4 RTX 100 mg d7、d14、d21、d28 2 周为 1 疗程,共 3 个月	DXM 40 mg/d d1 ~ d4, 2 周为 1 疗程,共 3 个月	①②③④
孟景晔 2017 ^[11]	广东 深圳	28/28	T:18/10 C:20/8	中位年龄 38/35	1	DXM 40 mg/d d1 ~ d4, RTX 100 mg d7、d14、d21、d28 2 周为 1 疗程,共 1 个月	DXM 40 mg/d d1 ~ d4, 2 周为 1 疗程,共 1 个月	①②③
张晓娟 2015 ^[12]	河南 郑州	27/25	20/32	中位年龄 38	1	DXM 40 mg/d d1 ~ d4 RTX 100 mg d7、d14、d21、d28 2 周为 1 疗程,共 1 个月	DXM 40 mg/d d1 ~ d4, 2 周为 1 疗程,共 1 个月	①②③④
冯波 2018 ^[13]	湖北 武汉	35/35	T:20/15 C:19/16	平均年龄 T:40.12 ± 3.15 C:39.12 ± 5.14	1	DXM 40 mg d1 ~ d21 RTX 100 mg d7、d14、d21	DXM 40mg d1 ~ d21	①②③
张博超 2019 ^[14]	安徽 广德	23/23	T:13/10 C:14/9	平均年龄 T:68.1 ± 6.8 C:69.9 ± 8.1	1	DXM 40 mg/d d1 ~ d4 RTX 100 mg d7、d14	DXM 40 mg/dd1 ~ d4	①②③④
夏琴 2019 ^[15]	四川 宜宾	17/16	T:9/8 C:8/8	平均年龄 T:39.36 ± 3.78 C:39.50 ± 3.70	1	DXM 40 mg/d d1 ~ d4 RTX 100 mg d7、d14、d21、d28	DXM 40 mg/d d1 ~ d4	①②③④
陈玉姬 2015 ^[16]	吉林 吉林	31/32	T:16/15 C:16/16	平均年龄 T:39.89 ± 2.16 C:39.94 ± 1.99	1	DXM 40 mg/d d1 ~ d4 RTX 100 mg d7、d14、d21、d28 2 周为 1 疗程,共 1 个月	DXM 40 mg/d d1 ~ d4, 2 周为 1 疗程,共 1 个月	①②③④
张大林 2015 ^[17]	湖北 天门	45/35	T:26/19 C:22/13	T:12 ~ 65 C:15 ~ 60	1.5	DXM 40 mg/d d1 ~ d4 RTX 100 mg d7、d14 2 周为 1 疗程,共 6 周	DXM 40 mg/d d1 ~ d4, 2 周为 1 疗程,共 6 个月	①②③

注:T:试验组;C:对照组;①:CR;②:R;③:OR;④:不良反应

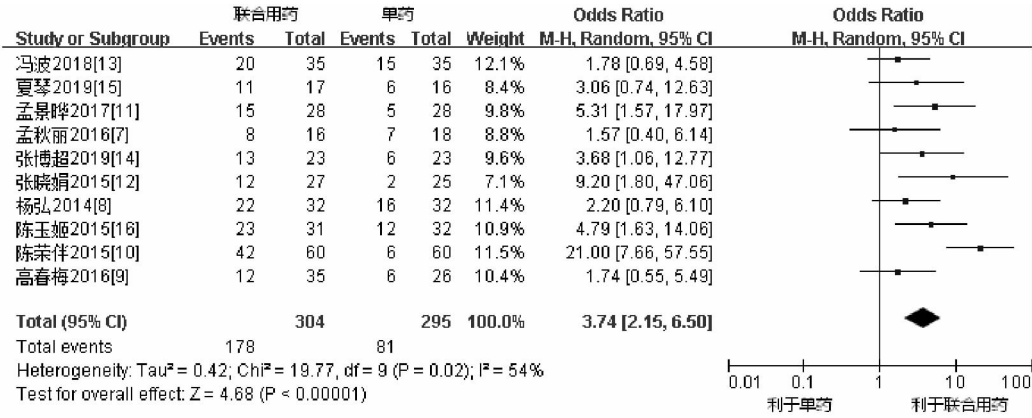


图 2 小剂量 RTX 联合 DXM 方案和单用 DXM 方案治疗 ITP 的 CR 的 Meta 分析森林图

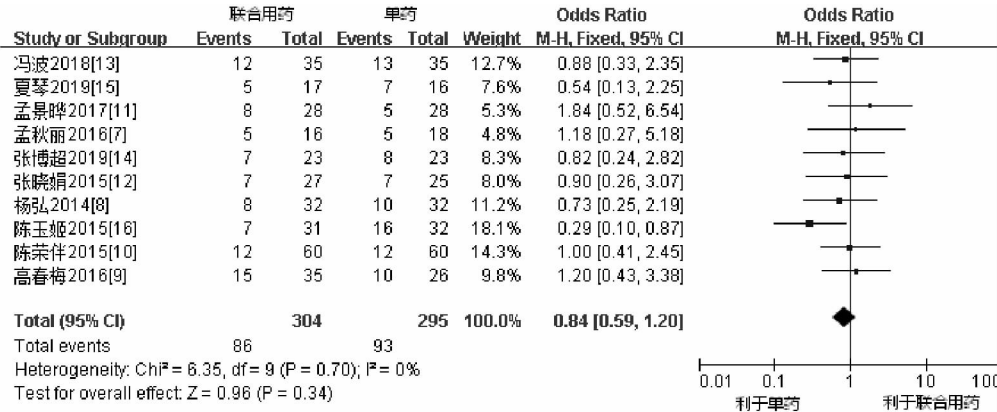


图 3 小剂量 RTX 联合 DXM 方案和单用 DXM 方案治疗 ITP 的 R 的 Meta 分析森林图

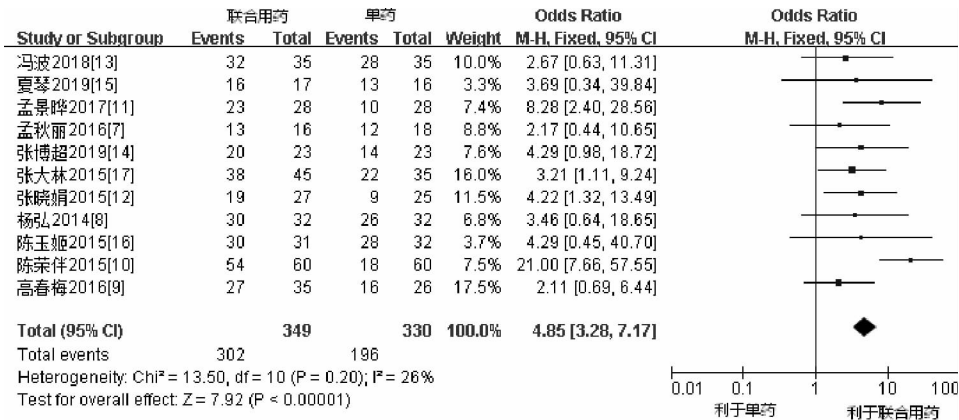


图 4 小剂量 RTX 联合 DXM 方案和单用 DXM 方案治疗 ITP 的 OR 的 Meta 分析森林图

析结果显示,两组比较差异均无统计学意义(分别为 $OR = 0.81, 95\% CI 0.44 \sim 1.49, P = 0.49$ 和 $OR = 1.16, 95\% CI 0.61 \sim 2.22, P = 0.65$)。共 5 项研究^[10,12,14-16](314 例患者)报告了高血压、电解质紊乱的发生率,固定效应模型 Meta 分析结果显示,两组比较差异均无统计学意义(分别为 $OR = 1.15, 95\% CI 0.62 \sim 2.13, P = 0.66$ 和 $OR = 1.31, 95\% CI 0.72 \sim 2.39, P = 0.38$)。

4. 敏感性分析:逐一剔除每一项研究,对剩余研究重新行 Meta 分析,将新的合并效应值与未剔除前的结果进行比较,敏感性分析结果显示,各项结局指标均未出现明显改变,提示 Meta 分析结果稳定,无离群研究。

5. 发表偏倚检测:针对 ITP 患者治疗后的 CR、PR、OR 的倒漏斗图基本对称,Egger's 检验结果显示,CR、R、OR 的 P 值分别为 0.125、0.276、0.469,提示不同结局指标中各项研究不存在明显发表偏倚。

讨 论

ITP 的发病机制尚不明确,目前普遍认为 ITP 是一种以血小板减少为特征的获得性自身免疫性疾病

病^[18],其发病与 T 淋巴细胞调节免疫紊乱,导致 B 淋巴细胞功能异常,产生抗血小板自身抗体 IgG,最终导致血小板破坏增多、生成不足相关^[19]。DXM 属于糖皮质激素,可抑制巨噬细胞和白细胞聚集,能够抑制 T 淋巴细胞向淋巴母细胞转化,具有减轻细胞介导的免疫反应的作用^[20]。其起效快,近期有效率达 80%,但对部分 ITP 患者的疗效有限,且疗效不能维持。RTX 为 CD20 单克隆抗体,对 CD20 阳性 B 淋巴细胞具有较强亲和力,可与 B 淋巴细胞表面的 CD20 受体特异性结合,引起 B 淋巴细胞溶解死亡,减少抗体产生^[21]。但其起效慢,通常在首次用药后 4~8 周起效。因此,DXM 联合 RTX 治疗 ITP 有助于增加血小板计数,可发挥良好的治疗作用^[22]。

糖皮质激素常见的不良反应包括高血压、高血糖、电解质紊乱、免疫力低下、感染、骨质疏松等,大剂量 DXM 冲击治疗的激素相关不良反应较小,患者耐受性好。此外,由于淋巴干细胞和浆细胞上不表达 CD20,不会引起淋巴细胞数量显著下降,也较少影响 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞),其不良反应较小,因此患者对 RTX 有良好的血液学耐受性。有研究报道,RTX 联合 DXM 治疗小儿难治性 ITP 的疗效确切,不

不良反应较少^[23];也有多项研究结果显示小剂量 RTX 联合 DXM 治疗成人 ITP 取得了较好疗效,且不增加患者的不良反应,患者的耐受性尚可^[7-9],但以上研究的样本量均较小,临床缺乏小剂量 RTX 联合 DXM 治疗 ITP 的大样本 RCT,其疗效及安全性的系统评价亦有待证实。

本研究采用 Cochrane 系统评价的方法,搜集近年来发表的小剂量 RTX 联合 DXM 治疗 ITP 的 RCT 研究,比较小剂量 RTX 联合 DXM 方案和单用 DXM 方案治疗 ITP 的疗效及不良反应,对临床工作具有重要意义。本 Meta 分析结果显示,与单用 DXM 方案相比,小剂量 RTX 联合 DXM 治疗 ITP 的 CR 及 OR 明显升高,差异有统计学意义;而两组的不良反应(感染、电解质紊乱、高血压、高血糖)比较差异无统计学意义,且患者可耐受。本研究中的敏感性分析结果提示 Meta 分析结果尚稳定,发表偏倚检测无显著的偏倚,说明本研究结果较为可靠。

本 Meta 分析尚存在一定的局限性:(1)本研究纳入的 11 篇文献均未提及具体的随机方法、盲法及分配隐藏,纳入研究方法学质量欠佳,且系统评价仅纳入已发表的文献,单个研究的样本量有限,影响研究质量。(2)本研究纳入的部分研究对治疗后患者的不良反应仅进行描述性报告,未进一步量化。(3)本研究的观察时间短,对长期疗效不确定,且未收集到有关性价比方面的数据。

综上所述,小剂量 RTX 联合 DXM 治疗成人 ITP 的疗效明显,不良反应较小。但由于本研究纳入文献质量、患者数量及研究设计的局限性,上述结果有待在今后的临床研究中进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Provan D, Arnold DM, Bussell JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2019, 3(22): 3780-3817.
- [2] Samson M, Fraser W, Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review[J]. Cureus, 2019, 11(10): e5849.
- [3] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 89-93.

- [4] Zhou H, Liu L, Shu X, et al. Clinical Efficacy and Safety of High-Dose Dexamethasone Plus Low-Dose Rituximab as First-Line Therapy in Newly Diagnosed Primary Immune Thrombocytopenia [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2019, 35(3): 507-512.
- [5] Gomez-Almaguer D, Tarin-Arzaga L, Moreno-Jaime B, et al. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia [J]. Eur J Haematol, 2013, 90(6): 494-500.
- [6] 邢伟伟, 李振宇, 闫志凌, 等. 两种糖皮质激素联合小剂量利妥昔单抗方案治疗成人原发免疫性血小板减少症的疗效比较[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(5): 409-412.
- [7] 孟秋丽, 张茵, 吴晓那, 等. 地塞米松联合利妥昔单抗治疗成人免疫性血小板减少症疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(9): 902-903.
- [8] 杨弘, 聂波. 小剂量利妥昔单抗联合大剂量地塞米松治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的临床研究[J]. 哈尔滨医药, 2014, 34(1): 38.
- [9] 高春梅. 不同方案对原发免疫性血小板减少症患者外周血调节 T 细胞水平变化的影响[J]. 药物研究进展, 2016, 8(28): 116-118.
- [10] 陈荣伴. 糖皮质激素联合小剂量利妥昔单抗治疗原发免疫性血小板减少症的临床效果观察[J]. 临床医学, 2015, 35(3): 6-7.
- [11] 孟景晔, 龙露, 骆子义, 等. 糖皮质激素联合小剂量美罗华治疗难治性原发性免疫性血小板减少症的临床研究[J]. 临床医学, 2017, 2(37): 21-22.
- [12] 张晓娟, 郭树霞, 陈荣华, 等. 小剂量利妥昔单抗联合地塞米松治疗成人持续性 ITP 疗效观察[J]. 山东医药, 2015, 55(21): 69-70.
- [13] 冯波. 小剂量利妥昔单抗治疗慢性免疫性血小板减少症的临床效果[J]. 药物应用, 2018, 10(5): 84-85.
- [14] 张博超. 地塞米松联合利妥昔单抗对老年难治性免疫性血小板减少症的疗效研究[J]. 心血管外科杂志, 2019, 8(1): 25-26.
- [15] 夏琴. 小剂量美罗华联合糖皮质激素治疗成人 ITP 的疗效观察[J]. 医药前沿, 2019, 9(12): 34-35.
- [16] 陈玉姬. 小剂量利妥昔单抗联合地塞米松对成人持续性 ITP 的疗效观察[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(32): 155-156.
- [17] 张大林. 地塞米松联合利妥昔单抗初治原发免疫性血小板减少疗效及对患者外周血调节 T 细胞影响[J]. 现代仪器与医疗, 2015, 21(6): 409-412.
- [18] 张晓琳, 侯明. 原发免疫性血小板减少症的诊疗进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(1): 5-7.
- [19] 袁永平, 杨翔, 陈懿建. 原发性免疫性血小板减少症的发病机制研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(5): 1706-1710.
- [20] Li J, Wang Z, Hu S, et al. Correction of abnormal T cell subsets by high-dose dexamethasone in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Immunol Lett, 2013, 154(1-2): 42-48.
- [21] Mohammed R, Milne A, Kayani K, et al. How the discovery of rituximab impacted the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphomas [J]. J Blood Med, 2019, 10: 71-84.
- [22] 叶辛, 张蕾, 藏艳, 等. 原发免疫性血小板减少症患者外周血 CD14⁺CD16⁺ 单核细胞增高及临床意义[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(9): 1081-1084.
- [23] 袁玉芳, 杨晓, 何蓉, 等. 利妥昔单抗联合地塞米松治疗小儿难治性特发性血小板减少性紫癜临床效果观察[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2012, 17(4): 174-176.

(收稿日期: 2020-02-22)

(本文编辑: 张一冰)

更 正

《临床内科杂志》2020 年第 37 卷第 4 期第 276~279 页刊登的《辅助性 T 淋巴细胞 17/调节性 T 淋巴细胞在 Graves 病合并甲状腺过氧化物酶抗体阳性患者中的机制研究》一文的中文摘要中,“TPOAb 重度升高组(26 例)”应为“TPOAb 重度升高组(20 例)”,特此更正。

本刊编辑部