论著

文章编号:1000-5404(2010)23-2536-05

慢性免疫性血小板减少性紫癜的循证治疗

邓 伟,席亚明,张 豪,李 明,李 培 (730000 兰州,兰州大学第一医院血液科,血液学研究所)

【摘要】 目的 针对1例慢性免疫性血小板减少性紫癜(chronic immune thrombocytopenic purpura, CITP)患者,检索当前最佳循证治疗方案。方法 根据循证临床实践的PICO原则,计算机检索Cochrane Library、MEDLINE、Embase、CBM、CNKI、VIP、万方数据库,对所获证据进行严格质量评价,采用RevMan 5.0软件对纳入文献进行Meta分析,最后结合患者意愿制定治疗方案。结果 共纳入18个前瞻性研究,2个系统评价,1篇临床指南。证据结果表明:检索未发现利妥昔单抗与脾切除比较的随机对照试验;利妥昔单抗对约60%的患者治疗有效,其副作用较脾切除轻且发生率低。对国内外利妥昔单抗治疗ITP的Meta分析研究结果显示,脾切除不影响利妥昔单抗的治疗效果($P>0.05$)。结论 慢性免疫性血小板减少性紫癜患者在脾切除之前选用利妥昔单抗治疗适当可行,也是不适宜脾切除患者的最佳选择。

【关键词】 免疫性血小板减少性紫癜;脾切除;利妥昔单抗;循证治疗
【中图法分类号】 R45;R554.6;R593 【文献标志码】 A

Evidence-based treatment of a patient with chronic immune thrombocytopenic purpura

Deng Wei, Xi Yaming, Zhang Hao, Li Ming, Li Pei (Department of Hematology, Institute of Hematology, First Clinical Hospital, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu Province, 730000, China)

【Abstract】 Objective To retrieve the best evidence-based treatment modality for a patient with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). Methods According to the principles of patient intervention comparison outcome (PICO), studies on chronic ITP were retrieved from Cochrane Library, MEDLINE, Embase, CBMdisc, CNKI, VIP and Wanfang databases. All studies were critically assessed and analyzed by meta-analysis using the RevMan 5.0 software. A treatment modality for chronic ITP was established according to the preference of the patient. Results Eighteen prospective studies, 2 systematic reviews, and 1 study on clinical guidelines for the treatment of chronic ITP were included in the study. The evidence indicated that no random control study on comparison between the effects of rituximab and splenectomy was found in patients with chronic ITP. Rituximab was effective against chronic ITP in approximately 60% of patients. The incidence of its adverse events was lower than that of splenectomy. Meta-analysis showed that splenectomy did not influence the curative effect of rituximab on chronic ITP ($P>0.05$). Conclusion Rituximab can be used in treatment of chronic ITP before splenectomy and is the best choice of treatment for those at a high risk for splenectomy.

【Key words】 extensive small cell lung cancer; chemotherapy; radiotherapy; evidence-based treatment

Corresponding author: Xi Yaming, Tel: 86-931-8625200, E-mail: xiyaming02@163.com

慢性免疫性血小板减少性紫癜(chronic immune thrombocytopenic purpura, CITP)是因免疫异常造成的血小板破坏增多的综合征,为临床上常见的出血性疾病。常规治疗有糖皮质激素、静脉免疫球蛋白、脾切除等,对于应用皮质激素和脾切除治疗无效的患者治疗相当困难,目前尚无基于循证医学证据的一致意见[1]。本研究通过对1例慢性免疫性血小板减少性紫癜的治疗,探讨当前最佳循证治疗方案。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者,男性,21岁,1年前因"反复皮肤瘀点、瘀斑,鼻腔出血1个月"入院。查体:全身皮肤可见较多大小不等瘀点、瘀斑,鼻腔有少量渗血,余无异常。血常规:WBC 9.8×10^9/L,中性粒细胞百分比(Gran)29%,淋巴细胞百分比(Lymph)66%,RBC 4.22×10^{12}/L,Hb 126 g/L,Plt 15×10^9/L;骨髓象诊断为CITP。血清免疫球蛋白及补体正常;Plt抗体流式细胞测定为76%(正常参考值<30%);肝炎病毒全套筛选、EBV-IgM和CMV-IgM均阴性;诊断:CITP。给予强的松1 mg/(kg·d)治疗,1个月后复查血常规示Plt 20×10^9/L,仍有皮肤瘀点、瘀斑,后又给予达那唑、环孢霉素A、硫唑嘌呤、长春新碱、大剂量静脉用丙种球蛋白和中医药等,治疗效果均不佳。曾建议患者行脾切除术,但被拒绝,现因鼻腔出血再次入院,入院后血常规示Plt 7×10^9/L。

1.2 循证方法

1.2.1 提出问题 根据2009年ITP国际工作组诊治标准[1],该患者可以选择脾切除和/或利妥昔单抗治疗,旨在减轻患者临床出血症状。针对这类患者提出如下问题:①利妥昔单抗与脾切除,各自疗效如何,有哪些副作用?②利妥昔单抗的用

【通信作者】 席亚明,电话:(0931)8625200,E-mail:xiyaming02@163.com

法用量及疗程？③脾切除是否影响利妥昔单抗的治疗效果？

1.2.2 检索证据

1.2.2.1 检索策略 检索采用主题词[MEDLINE(MeSH)，EMBASE(EMTREE)]与自由词结合的方式。简单检索用布尔逻辑(Boolean logical)运算连接检索词；高级检索遵循 Cochrane 协作网 Handbook RCT 检索策略。以“purpura”、“thrombocytopenic”、“idiopathic”、“ITP”、“immune thrombocytopenic purpura”结合“rituximab”、“rituxan”、“mabthera”、“anti CD20”、“anti CD20 antibody”为英文检索词，检索 Cochrane Library(2010年第1期)、MEDLINE(1966－2010年)、EMbase(1974－2010年)，以“利妥昔单抗、美罗华、抗 CD20 抗体结合特发性血小板减少性紫癜、免疫性血小板减少性紫癜”为中文检索词，检索中国生物医学文献数据库(CBM，1978－2010年)、中国期刊全文数据库(CNKI，1994－2010年)、中文科技期刊全文数据库(VIP，1989－2010年)、万方数据库(1980－2010年)。手工检索《中国免疫学杂志》等，同时检索灰色文献。

1.2.2.2 检索证据的分级 采用牛津大学循证医学中心2001年证据分级标准，选用1a～1c级证据，对于循证指南建议的证据级别高低采用2004年 GRADE 证据等级标准来进行评价，并用以下原则选择合适的指南：临床指南是否为循证指南，指南的患者纳入标准与本例患者的基线情况如年龄、性别、疾病分期等相似，同等条件下首选本国指南和最新版本的指南。

1.2.3 证据检索的结果 初检文献826篇。通过阅读摘要和全文排除785篇，纳入41篇，但经过认真阅读全文，最终纳入与本病例相关的18个前瞻性研究，2个系统评价，1篇临床指南。

1.2.4 问题讨论

1.2.4.1 利妥昔单抗与脾切除疗效及副作用 检索未发现利妥昔单抗与脾切除比较的随机对照试验。在2007年 Arnold 等[2]关于利妥昔单抗治疗 ITP 的 Meta 分析中，各纳入了19个和29个前瞻性研究，313和306例患者进行有效性和安全性评价，其完全缓解率(CR)为43.6%，总缓解率(OR)为62.5%，其输液相关副反应，如发热、寒战发生率为21.6%；较严重副作用如支气管痉挛、低血压、血管性水肿为3.7%；此外还有2.9%的患者死亡，但都存在其他严重基础疾病，与利妥昔单抗无明显相关性。Kojouri 等[3]在2004年共纳入135例病例，2 623例患者进行了脾切除治疗 ITP 的 Meta 分析，其结果 CR 为66%。同时，该系统评价还就开腹和腹腔镜脾切除的副作用做了对比，二者死亡率分别为1.0%和0.2%，其他手术并发症如感染等发生率分别为12.9%和9.6%，但不包括其他远期罕见并发症如脓毒症[4]、血栓形成[5]等。在2008年 Godeau 等[6]的一个Ⅱ期临床试验中，共纳入60例拟行脾切除的原发性慢性 ITP 患者，均给予利妥昔单抗单药治疗，随访1年后，有40%的患者血小板 $> 50 \times 10^9$/L，无临床出血症状；随访2年后，仍有33.3%的患者 Plt $> 50 \times 10^9$/L，且无临床出血症状。Cooper 等[7]研究发现，首次对利妥昔单抗有效的患者，复发后再次利妥昔单抗治疗仍有75%的患者可获得2次缓解。

1.2.4.2 利妥昔单抗的用法、用量及疗程 检索发现绝大多数研究中利妥昔单抗的用法、用量及疗程均为375 mg/m^2，每周1次，连用4周。检索未发现利妥昔单抗普通剂量和小剂量2种方案疗效的对比分析。

1.2.4.3 脾切除是否影响利妥昔单抗的治疗效果 检索未发现就此问题的随机对照试验及 Meta 分析，仅有部分前瞻性研究涉及。鉴于此，我们通过认真筛选共纳入18个前瞻性研究[6-23]，299例基线情况类似的患者，分为未行脾切除组(NS)与脾切除组(S)，二者均应用利妥昔单抗治疗，然后采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 统计软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比(*OR*)及其95% *CI* 表示。采用 χ^2 检验判断各研究间的异质性，当组内各研究间有统计学和临床同质性时($P \geq 0.05$，$I^2 \leq 50\%$)，采用固定效应模型，若存在统计学异质性时($P < 0.05$，$I^2 > 50\%$)，分析异质性来源，确定是否能采用随机效应模型。当各组间存在明显的临床和统计学异质性时，则不合并，进行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究的基本情况

纳入与本病例相关的18个前瞻性研究，基本情况见表1。

表1 纳入研究的基本情况

研究者	国家	年龄(岁)	病程(月)	治疗前 Plt ($\times 10^9$/L)	未行脾切除组		脾切除组	
					n	疗效(例)	*n*	疗效(例)
Godeau 等[6]	法国	48(18～84)	18(11～42)	<30	60	CR(24)；PR(2)	0	CR(0)；PR(0)
Cooper 等[7]	美国、意大利	46(21～79)	34(3～360)	<20	26	CR(9)；PR(7)	31	CR(9)；PR(6)
Stasi 等[8]	意大利	40(20～66)	14(10～84)	11(1～19)	4	CR(2)；PR(1)	3	CR(2)；PR(1)
Stasi 等[9]	意大利	46(22～74)	22(9～56)	13(3～25)	17	CR(4)；PR(3)	8	CR(1)；PR(2)
Alasfoor 等[10]	科威特	39(16～72)	10(1～59)	4(2～13)	9	CR(8)；PR(1)	2	CR(2)；PR(0)
Provan 等[11]	意大利、英国	32(20～58)	17(8～60)	13(3～22)	7	CR(4)；PR(0)	0	CR(0)；PR(0)
Cooper 等[12]	美国	NA	NA	<20	5	CR(1)；PR(1)	6	CR(4)；PR(2)
Pasa 等[13]	土耳其	37(24～66)	19(9～41)	13(1～18)	0	CR(0)；PR(0)	17	CR(2)；PR(8)
Garcia-Chavez 等[14]	墨西哥	43.5(17～70)	60(25～348)	13(3～26)	3	CR(0)；PR(1)	15	CR(5)；PR(4)
Giagounidis 等[15]	德国	45(28～71)	NA	<20	1	CR(0)；PR(1)	11	CR(5)；PR(1)
Schweizer 等[16]	德国	66.5(16～84)	21(1～480)	13(3～69)	9	CR(3)；PR(2)	3	CR(3)；PR(0)
Jacoub 等[17]	美国	42(21～74)	32.6(1～192)	NA	2	CR(1)；PR(0)	6	CR(5)；PR(1)
Lieb 等[18]	NA	NA	NA	NA	2	CR(2)；PR(0)	3	CR(2)；PR(1)
Narang 等[19]	美国	53(30～70)	29(5～36)	3(3～6)	0	CR(0)；PR(0)	6	CR(4)；PR(1)
Narat 等[20]	英国	53.5(19～74)	NA	17(8～89)	3	CR(2)；PR(0)	3	CR(2)；PR(1)
Perrotta 等[21]	NA	NA	NA	NA	1	CR(0)；PR(1)	9	CR(5)；PR(1)
Zaja 等[22]	意大利	60(26～76)	65(4～264)	18(4～55)	13	CR(4)；PR(2)	2	CR(2)；PR(0)
王文等[23]	中国	33.5(16～54)	29(14～240)	8(4～13)	9	CR(3)；PR(3)	3	CR(1)；PR(0)

CR：完全缓解；PR：部分缓解；NA：未报道

2.2 Meta分析结果

完全缓解：异质性检验结果显示 $I^2=0\%$，$P=0.78$，采用固定效应模型进行数据合并。Meta分析结果显示：$OR=0.63$，95% CI(0.34,1.18)，差异无统计学意义(图1)。部分缓解：异质性检验结果显示 $I^2=0\%$，$P=0.88$，采用固定效应模型进行数据合并。Meta分析结果显示：$OR=1.21$，95% CI(0.68,2.57)，差异无统计学意义(图2)。总缓解率：异质性检验结果显示 $I^2=5\%$，$P=0.39$，采用固定效应模型进行数据合并。Meta分析结果显示：$OR=0.72$，95% CI(0.39,1.32)，差异无统计学意义(图3)。Meta分析对国内外利妥昔单抗治疗ITP的研究进行合并处理，结果显示，脾切除不影响利妥昔单抗的治疗效果。

研究者	未行脾切除组		脾切除组		权重(%)	OR(95% CI)
	某事件发生例数	总例数	某事件发生例数	总例数		
Alasfoor 等[10]	8	9	2	2	2.3	1.13[0.03,37.44]
Cooper 等[12]	1	5	4	6	11.7	0.13[0.01,2.00]
Cooper 等[7]	9	26	9	31	21.6	1.29[0.42,3.97]
Garcia-Chavez 等[14]	0	3	5	15	7.8	0.27[0.01,6.29]
Giagounidis 等[15]	0	1	5	11	4.7	0.39[0.01,11.76]
Godeau 等[6]	24	60	0	0		–
Jacoub 等[17]	1	2	5	6	5.0	0.20[0.01,6.66]
Lieb 等[18]	2	2	2	3	1.4	3.00[0.08,115.34]
Narang 等[19]	0	0	4	6		–
Narat 等[20]	2	3	2	3	2.7	1.00[0.03,29.81]
Pasa 等[13]	0	0	2	17		–
Perrotta 等[21]	0	1	5	9	5.5	0.27[0.01,8.46]
Provan 等[11]	4	7	0	0		–
Schweizer 等[16]	3	9	3	3	13.1	0.08[0.00,1.96]
Stasi 等[9]	4	17	1	8	4.2	2.15[0.20,23.18]
Stasi 等[8]	2	4	2	3	4.6	0.50[0.02,11.09]
王文等[23]	3	9	1	3	4.0	1.00[0.06,15.99]
Zaja 等[22]	4	13	2	2	11.3	0.09[0.00,2.41]
总计(95% CI)		171		128	100.0	0.63[0.34,1.18]
总的某事件发生例数	67		54			

异质性：$Chi^2=8.86$，$df=13$($P=0.78$)；$I^2=0\%$

总效应：$Z=1.45$($P=0.15$)

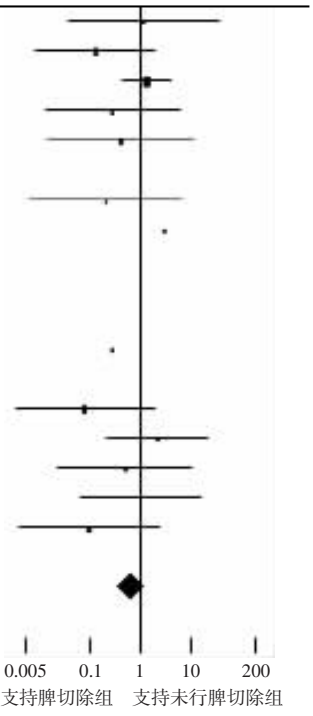


图1 利妥昔单抗治疗未行脾切除组和脾切除组CR率的Meta分析

研究者	未行脾切除组		脾切除组		权重(%)	OR(95% CI)
	某事件发生例数	总例数	某事件发生例数	总例数		
Alasfoor 等[10]	1	9	0	2	4.3	0.88[0.03,29.15]
Cooper 等[12]	1	5	2	6	9.6	0.50[0.03,7.99]
Cooper 等[7]	7	26	6	31	26.4	1.54[0.44,5.32]
Garcia-Chavez 等[14]	1	3	4	15	5.9	1.38[0.10,19.64]
Giagounidis 等[15]	1	1	1	11	0.7	21.00[0.56,791.29]
Godeau 等[6]	2	60	0	0		–
Jacoub 等[17]	0	2	1	6	5.0	0.73[0.02,25.09]
Lieb 等[18]	0	2	1	3	7.1	0.33[0.01,12.82]
Narang 等[19]	0	0	1	6		–
Narat 等[20]	0	3	1	3	8.7	0.24[0.01,8.62]
Pasa 等[13]	0	0	8	17		–
Perrotta 等[21]	1	1	1	9	0.8	17.00[0.45,648.20]
Provan 等[11]	0	7	0	0		–
Schweizer 等[16]	2	9	0	3	3.5	2.33[0.09,62.68]
Stasi 等[9]	3	17	2	8	14.8	0.64[0.08,4.89]
Stasi 等[8]	1	4	1	3	5.7	0.67[0.02,18.06]
王文等[23]	3	9	0	3	3.1	3.77[0.15,95.82]
Zaja 等[22]	2	13	0	2	4.5	1.09[0.04,30.37]
总计(95% CI)		171		128	100.0	1.32[0.68,2.57]
总的某事件发生例数	25		29			

异质性：$Chi^2=7.41$，$df=13$($P=0.88$)；$I^2=0\%$

总效应：$Z=0.82$($P=0.41$)

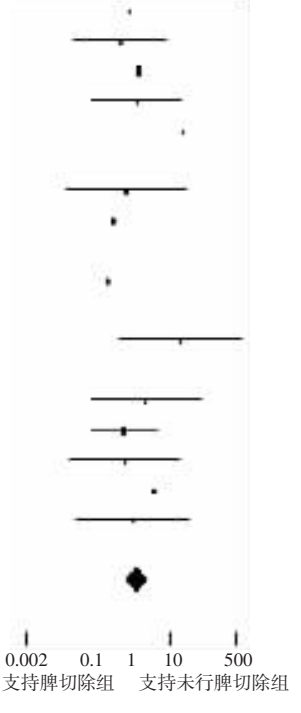


图2 利妥昔单抗治疗未行脾切除组和脾切除组PR率的Meta分析

研究者	未行脾切除组		脾切除组		权重(%)	*OR*(95% *CI*)	*OR*(95% *CI*)
	某事件发生例数	总例数	某事件发生例数	总例数			
Alasfoor 等[10]	9	9	2	2		–	
Cooper 等[12]	2	5	6	6	14.2	0.05[0.00,1.49]	
Cooper 等[7]	16	26	15	31	21.4	1.71[0.59,4.92]	
Garcia-Chavez 等[14]	1	3	9	15	8.1	0.33[0.02,4.55]	
Giagounidis 等[15]	1	1	6	11	1.9	2.54[0.09,75.76]	
Godeau 等[6]	26	60	0	0		–	
Jacoub 等[17]	1	2	6	6	7.9	0.08[0.00,2.99]	
Lieb 等[18]	2	2	3	3		–	
Narang 等[19]	0	0	5	6		–	
Narat 等[20]	2	3	3	3	5.3	0.24[0.01,8.62]	
Pasa 等[13]	0	0	10	17		–	
Perrotta 等[21]	0	1	6	9	6.6	0.18[0.01,5.68]	
Provan 等[11]	4	7	0	0		–	
Schweizer 等[16]	5	9	3	3	9.1	0.17[0.01,4.35]	
Stasi 等[9]	7	17	3	8	9.7	1.17[0.21,6.56]	
Stasi 等[8]	3	4	3	3	4.7	0.33[0.01,11.34]	
王文等[23]	6	9	1	3	2.0	4.00[0.25,63.95]	
Zaja 等[22]	6	13	2	2	9.0	0.17[0.01,4.31]	
总计(95% *CI*)		171		128	100.0	0.72[0.39,1.32]	
总的某事件发生例数	91		83				

异质性：$Chi^2 = 11.62$；$df = 11$（$P = 0.39$）；$I^2 = 5\%$
总效应：$Z = 1.06$（$P = 0.29$）

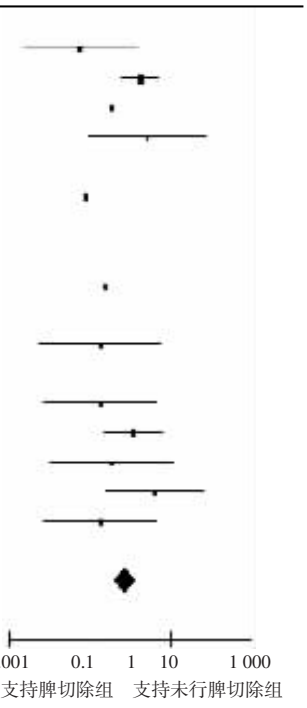


图 3　利妥昔单抗治疗未行脾切除组和脾切除组 OR 率的 Meta 分析

3　讨论

在我们检索的证据中，其纳入的研究均为前瞻性研究[6-23]，缺乏随机对照研究，样本含量较小，不能体现疾病异质性对于利妥昔单抗治疗的疗效评估的影响，部分研究 CR、PR 的定义不同，以上因素均会使研究结果产生较大偏倚，在一定程度上降低了其论证强度。根据以上检索结果及患者实际情况，征得患者同意后，我们制定了相应的循证治疗方案：利妥昔单抗 375 mg/m^2，静脉滴注，每周 1 次，连用 4 周。用药后第 1 周血常规 Plt 32×10^9/L，第 2 周 Plt 53×10^9/L，第 3 周 Plt 96×10^9/L，第 4 周 Plt 151×10^9/L 出院。于第 6 周复查 Plt 158×10^9/L，第 8 周及第 12 周仍正常。至今出院后 6 个月，复查 Plt 仍正常。

目前，对于 ITP 患者，尤其是难治性 ITP 的治疗方案尚未达成共识，现行的治疗方案多数均为经验性治疗，且疗效不尽人意，需进一步寻求新的更为有效的治疗方法。约 2/3 的 ITP 患者脾切除后可获得较好疗效，但被其病发症限制了广泛应用。基于此，利妥昔单抗在 ITP 患者中的应用日益广泛。通过本例患者的循证治疗过程，我们发现脾切除不影响利妥昔单抗的疗效，表明利妥昔单抗可以“暂时避免”脾切除治疗，是对不适宜脾切除患者的最佳选择。

参考文献：

[1] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, *et al*. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group[J]. Blood, 2009, 113(11): 2386-2393.

[2] Arnold D M, Dentali F, Crowther M A, *et al*. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Ann Intern Med, 2007, 146(1): 25-33.

[3] Kojouri K, Vesely S K, Terrell D R, *et al*. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications[J]. Blood, 2004, 104(9): 2623-2634.

[4] Kumar S, Diehn F E, Gertz M A, *et al*. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses[J]. Ann Hematol, 2002, 81(6): 312-319.

[5] Kang C M, Lee J G, Kim K S, *et al*. Long-term follow-up of laparoscopic splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura[J]. J Korean Med Sci, 2007, 22(3): 420-424.

[6] Godeau B, Porcher R, Fain O, *et al*. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study[J]. Blood, 2008, 112(4): 999-1004.

[7] Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, *et al*. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol, 2004, 125(2): 232-239.

[8] Stasi R, Stipa E, Forte V, *et al*. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 2002, 99(10): 3872-3873.

[9] Stasi R, Pagano A, Stipa E, *et al*. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 2001, 98(4): 952-957.

[10] Alasfoor K, Alrasheed M, Alsayegh F, *et al*. Rituximab in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)[J]. Ann Hema-

tol, 2009, 88(3):239-243.
[11] Provan D, Butler T, Evangelista M L, *et al*. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults[J]. Haematologica, 2007, 92(12):1695-1698.
[12] Cooper N, Stasi R, Michel M, *et al*. Retreatment of 11 patients with immune thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab[J]. Blood, 2003, 102 (Suppl):87b.
[13] Pasa S, Altintas A, Cil T, *et al*. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocythopenic purpura[J]. J Thromb Thrombolysis, 2009, 27(3):329-333.
[14] Garcia-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, *et al*. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis[J]. Ann Hematol, 2007, 86(12):871-877.
[15] Giagounidis A A, Anhuf J, Schneider P, *et al*. Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: a pilot study[J]. Eur J Haematol, 2002, 69(2):95-100.
[16] Schweizer C, Reu F J, Ho A D, *et al*. Low rate of long-lasting remissions after successful treatment of immune thrombocytopenic purpura with rituximab[J]. Ann Hematol, 2007, 86(10):711-717.
[17] Jacoub J, Mchlayeh W, Tabbara E, *et al*. The Use of anti-CD20 chimeric monoclonal antibody, rituximab in adult patients with treatment refractory immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2004, 104:3950.
[18] Lieb J V, Rossetti J M, Shadduck R K, *et al*. Rituximab therapy for relapsed or refractory autoimmune thrombocytopenia [J]. Blood, 2003, 102 (Suppl):83b.
[19] Narang M, Penner J A, Williams D. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura: responses to treatment with a recombinant antibody to lymphocyte membrane antigen CD20 (rituximab)[J]. Am J Hematol, 2003, 74(4):263-267.
[20] Narat S, Gandla J, Hoffbrand A V, *et al*. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults[J]. Haematologica, 2005, 90(9):1273-1274.
[21] Perrotta A, Sunneberg T A, Scott J, *et al*. Rituxan in the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. Blood, 1999, 94(Suppl 1):14a.
[22] Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, *et al*. B-cell compartment as the selective target for the treatment of immune thrombocytopenias[J]. Haematologica, 2003, 88(5):538-546.
[23] 王文, 俞庆宏, 张海燕, 等. 利妥昔单抗治疗糖皮质激素无效的特发性血小板减少性紫癜疗效观察[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(3):225-227.

(收稿 2010-06-12 修回 2010-07-11)
(编辑 龙 亮)

(上接2535页)

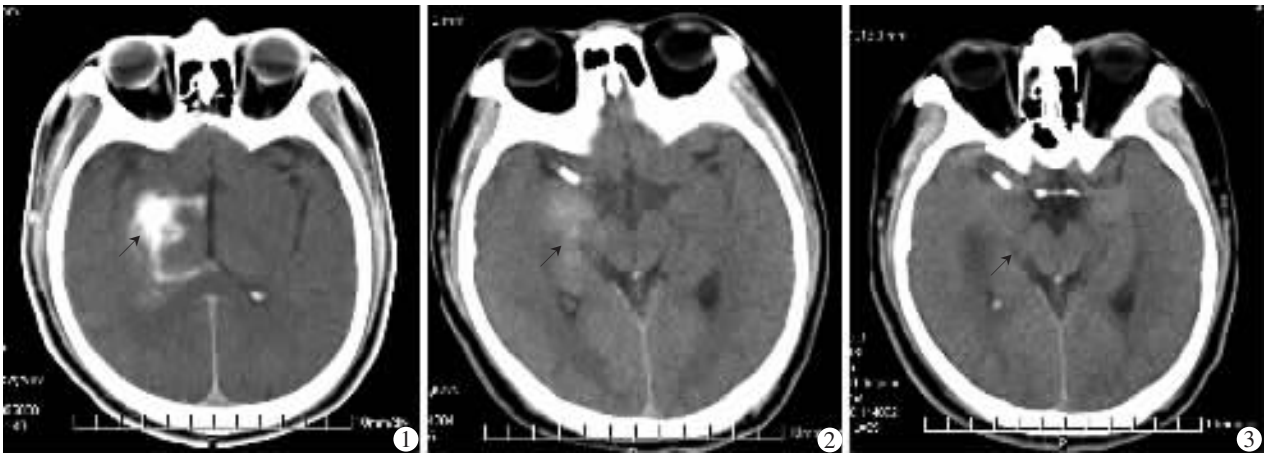


图1 大脑中动脉支架术后造影剂外渗患者术后即刻头颅CT表现 ↑:右侧基底节区大片高密度影
图2 大脑中动脉支架术后造影剂外渗患者术后7 h复查头颅CT表现 ↑:右侧基底节区高密度影范围较术前明显减小
图3 大脑中动脉支架术后造影剂外渗患者术后第2天复查头颅CT表现 ↑:右侧基底节区高密度影完全消失

不可能这么快吸收;此外,我们检测了CT值,高密度影CT值70~72 Hu,而新鲜出血CT值介于50~65 Hu。因此我们考虑该患者术后右侧基底节区高密度影为造影剂外渗,而不是出血。给予患者抗血小板聚集、抗凝治疗后,患者症状、体征不但没有加重,反而逐渐好转,同时复查头颅CT示高密度影完全消失,进一步证明该患者未发生脑出血。

造影剂外渗发生在术前正常脑组织中的原因,我们推测与脑动脉狭窄的支架成形手术中,向支架成形侧的脑动脉内快速注入较大量的对比剂有关。我们采用的碘海醇注射液是非离子型造影剂,其渗透压为血浆渗透压的168 022倍[3]。因此有可能使支架侧血脑屏障受到破坏,造影剂通过开放的血脑屏障进入脑实质[4],从而使患者出现左侧肢体肌力下降、一过性左侧病理征阳性等神经损害的表现。

参考文献:

[1] 杜彬, 姜卫剑, 金雯, 等. 脑动脉狭窄支架成形术后即刻头颅CT影像分析[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39(1):39-42.
[2] 杨清武, 李敬诚, 张莉莉, 等. 脑动脉狭窄支架成形术后即刻头颅CT的表现及临床意义[J]. 重庆医学, 2008, 37(18):2027-2029.
[3] Sharp S, Stone J, Beach R. Contrast agent neurotoxicity presenting as subarachnoid hemorrhage[J]. Neurology 1999, 52(7):1503-1505.
[4] Fang H Y, Kuo Y L, Wu C J. Transient contrast encephalopathy after carotid artery stenting mimicking diffuse subarachnoid hemorrhage: a case report[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2009, 73(1):123-126.

(收稿 2010-07-30 修回 2010-09-26)
(编辑 吴培红)