doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.16.023

维生素 D_3 佐治初诊成人原发免疫性血小板减少症临床研究*

李　琦,范　凌,康虹阳,张　灵,佟长青,刘　洁,张　斌

(河北北方学院附属第一医院,河北 张家口　075000)

摘要:目的　探讨维生素 D_3 佐治初诊成人原发免疫性血小板减少症(ITP)的临床疗效及对患者血清 25 羟维生素 D_3[25(OH)D_3]和外周血淋巴细胞维生素 D 受体(VDR)水平的影响。**方法**　选取医院血液科 2018 年 1 月至 2019 年 6 月收治的初诊成人 ITP 患者 90 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 45 例。两组患者均口服醋酸泼尼松片,观察组患者加服维生素 D 滴剂治疗。两组患者均连续治疗 4 周。**结果**　观察组总有效率为 86.67%,显著高于对照组的 68.89%($P < 0.05$)。观察组从首剂应用至获得完全反应或有效的天数为(6.48 ± 3.75)d,显著短于对照组的(8.56 ± 4.61)d($P < 0.05$)。治疗 2 周、4 周后,两组患者血小板计数(PLT)和血清 25(OH)D_3 水平均显著高于治疗前,且观察组显著高于对照组($P < 0.05$);两组患者血清 C 反应蛋白(CRP)水平和外周血淋巴细胞 VDR 水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者治疗 4 周后以上 4 项指标显著优于治疗 2 周后($P < 0.05$)。治疗 4 周后,两组患者的 ITP 患者生活质量评估量表(ITP - PAQ)评分均显著高于治疗前,且观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(33.33% 比 28.89%,$P < 0.05$)。随访 6 个月后,观察组持续有效率和复发率分别为 66.67% 和 20.00%,显著优于对照组的 28.89% 和 40.00%($P < 0.05$)。**结论**　应用维生素 D_3 佐治初诊成人 ITP 的近、远期疗效确切,其作用可能与提高患者血清 25(OH)D_3 水平和下调外周血淋巴细胞 VDR 表达水平有关。

关键词:初诊;成人原发免疫性血小板减少症;维生素 D_3;25 羟维生素 D_3;维生素 D 受体;临床疗效;辅助治疗

中图分类号:R969.4;R973　　**文献标志码:A**　　**文章编号:1006 - 4931(2022)16 - 0089 - 04**

Clinical Study of Vitamin D_3 in the Adjuvant Treatment of Adult Primary Immune Thrombocytopenia in Newly Diagnosed Patients

LI Qi, FAN Ling, KANG Hongyang, ZHANG Ling, TONG Changqing, LIU Jie, ZHANG Bin

(The First Affiliated Hospital of the Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China 075000)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of vitamin D_3 in the adjuvant treatment of adult primary immune thrombocytopenia (ITP) in newly diagnosed patients and its effect on the levels of serum 25 hydroxyvitamin D_3 [25 (OH) D_3] and peripheral blood lymphocyte vitamin D receptor (VDR). **Methods**　A total of 90 newly diagnosed adult patients with ITP treated in the Department of Hematology of the hospital from January 2018 to June 2019 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 45 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Prednisone Acetate Tablets, on this basis, the patients in the observation group were treated with Vitamin D Drops. Both groups were continuously treated for four weeks. **Results**　The total effective rate in the observation group was 86.67%, which was significantly higher than 68.89% in the control group ($P < 0.05$). The time from application of the first dose of vitamin D_3 to complete reaction (CR) or reaction (R) in the observation group was (6.48 ± 3.75) d, which was significantly shorter than (8.56 ± 4.61) d in the control group ($P < 0.05$). After two and four weeks of treatment, the platelet count (PLT) and serum 25 (OH) D_3 level in the two groups were significantly higher than those before treatment, and those in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum C - reactive protein (CRP) and peripheral blood lymphocyte VDR in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with two weeks after treatment, the above four indexes in the observation group were significantly better than those in the control group after four weeks of treatment ($P < 0.05$). After four weeks of treatment, the scores of the ITP - Patient Assessment Question (ITP - PAQ) in the two groups were significantly higher than those before treatment, and those in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (33.33% *vs.* 28.89%, $P < 0.05$). After six months of follow - up, the sustained effective rate and recurrence rate in the observation group were 66.67% and 20.00% respectively, which were significantly better than 28.89% and 40.00% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion**　The short - term and long - term efficacy of vitamin D_3 in the adjuvant treatment of adults ITP in newly diagnosed patients is accurate. Its effect may be related to increasing the level of serum 25 (OH) D_3 and down - regulating the expression of peripheral blood lymphocyte VDR.

Key words: new diagnosis; adult primary immune thrombocytopenia; vitamin D_3; 25 hydroxyvitamin D_3; vitamin D receptor; clinical efficacy; adjuvant treatment

* **基金项目:**河北省2020年度医学科学研究课题[20200505]。

第一作者:李琦,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为血液病的临床诊疗,(电子信箱)liqi010000@163.com。

原发免疫性血小板减少症(ITP)属获得性自身免疫性出血性疾病,主要临床表现为皮肤黏膜出血,严重者可发生致命性出血,如内脏出血和颅内出血,部分患者还伴有明显的乏力症状,但也有部分患者仅表现为血小板计数(PLT)减少[1]。初诊成人ITP的一线治疗目前仍以肾上腺糖皮质激素(如泼尼松等)为主,但对约1/3的患者无效[2]。同时,该治疗方法复发率较高,长期应用可能引发较多严重药品不良反应。维生素D_3属免疫调节剂,除参与体内钙、磷代谢外,还能调控T淋巴细胞、B淋巴细胞的免疫功能。既往研究发现,多种自身免疫性疾病、血液病的发生发展与体内维生素D_3活性形式25羟维生素D_3[25(OH)D_3]的缺乏密切相关[3-4],外源性补充25(OH)D_3有助于改善病情。本研究中探讨了维生素D_3佐治初诊成人ITP的临床疗效及对患者血清25(OH)D_3和外周血淋巴细胞维生素D受体(VDR)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合ITP的诊断标准[5]且为初次诊断;$10\times10^9/L\leqslant PLT<30\times10^9/L$,伴或不伴活动性出血;年龄18~75岁;入组前近3个月内未使用抗凝血药、免疫抑制剂及其他可能影响PLT的药物;依从性较好,能接受定期随访;既往无脾切除手术史。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件号为201694),患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:确诊为其他或继发性血小板减少症;合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染;有活动性肝炎证据,丙型肝炎、慢性乙型肝炎感染史;伴有神经、行为障碍;正在参与其他临床试验;存在激素替代治疗、糖尿病、高胆固醇血症、恶性肿瘤或口服避孕药等情况;肝肾功能不全;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取医院血液科2018年1月至2019年6月收治的初诊成人ITP患者90例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各45例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=45$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n=45$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\overline{X}\pm s$,岁)	PLT($\overline{X}\pm s$,$\times10^9/L$)
观察组	15/30	43.25±12.17	16.59±4.24
对照组	18/27	40.83±11.59	15.93±4.72
χ^2/t值	0.431	0.966	0.698
P值	0.512	0.337	0.487

1.2 方法

两组患者均予醋酸泼尼松片(深圳市中联制药有限公司,国药准字H44023408,批号为171008,181203,规格为每片5 mg)口服,起始剂量为1.0 mg/(kg·d),分次服用或顿服,病情稳定后快速减量,维持剂量<15 mg/d。观察组患者加服维生素D滴剂(胶囊型)(国药控股星鲨制药<厦门>有限公司,国药准字H35021450,批号为20171004,20181209,规格为每粒含维生素D_3 400单位),每次2粒,每日1次。两组患者均连续治疗4周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

实验室检查指标:分别于治疗前及治疗2周、4周后,采用血球分析仪测定患者PLT水平;于治疗前及治疗2周、4周后分别采集患者空腹肘静脉血5 mL,离心,取血清,采用生化分析仪、以免疫比浊法测定血清C反应蛋白(CRP)水平,试剂盒购自北京利德曼生化股份有限公司;采用酶标仪、以酶联免疫吸附法检测血清25(OH)D_3水平,试剂盒购自上海悦妍生物科技有限公司;取患者空腹肘静脉血;分离、裂解淋巴细胞后,取上清液待检,以酶联免疫吸附法测定外周血淋巴细胞中VDR含量,试剂盒购自晶抗生物工程有限公司。以上操作均严格按说明书进行。

生活质量:采用ITP患者生活质量评估量表(ITP-PAQ)[6]评估,共44个问题,涉及症状、焦虑、心理、生活质量、乏力/睡眠、运动等10个方面的内容,满分100分,分值越高表明生活质量越好。

疗效判定[5]:完全反应(CR),治疗后$PLT\geqslant100\times10^9/L$且无出血;有效(R),治疗后$PLT\geqslant30\times10^9/L$,且至少比基础PLT增加2倍,同时未出血;无效(NR),治疗后$PLT<30\times10^9/L$或PLT增加不到基础值的2倍或有出血。总有效=CR+R。

安全性:统计治疗期间患者血糖升高、类库欣综合征症状和胃肠道不适等不良反应发生情况。

随访:利用门诊或电话方式进行为期至少6个月的追踪随访,反应时间为从首剂应用至获得CR或R的天数;持续有效为患者维持CR或R的时间不短于6个月[7];复发指获得CR或R后,PLT再次低于$30\times10^9/L$,或低于基础值的2倍,或有出血现象[5]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X}\pm s$表示,行t检验;计数资料以率(%)表示,行χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%),$n = 45$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 45$]

组别	CR	R	NR	总有效
观察组	29(64.44)	10(22.22)	6(13.33)	39(86.67)
对照组	22(48.89)	9(20.00)	14(31.11)	31(68.89)
χ^2值				4.114
P值				0.042

表 3 两组患者反应时间、持续有效和复发情况比较($n = 45$)

Tab. 3 Comparison of reaction time, sustained effectiveness and recurrence between the two groups ($n = 45$)

组别	反应时间($\overline{X} \pm s$,d)	持续有效[例(%)]	复发[例(%)]
观察组	6.48 ± 3.75	30(66.67)	9(20.00)
对照组	8.56 ± 4.61	13(28.89)	18(40.00)
t / χ^2值	2.348	12.870	4.286
P值	0.021	0.000	0.038

表 4 两组患者实验室检查指标比较($\overline{X} \pm s$,$n = 45$)

Tab. 4 Comparison of laboratory examination indexes between the two groups ($\overline{X} \pm s$, $n = 45$)

指标	组别	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
PLT($\times 10^9$/L)	观察组	16.59 ± 4.24	113.56 ± 29.32*	134.95 ± 38.82*#
	对照组	15.93 ± 4.72	97.41 ± 26.79*	95.27 ± 30.58*
	t值	0.698	2.728	5.386
	P值	0.487	0.008	0.000
CRP(mg/L)	观察组	11.84 ± 4.20	5.98 ± 2.46*	4.17 ± 1.98*#
	对照组	12.29 ± 3.87	7.31 ± 3.20*	6.98 ± 2.63*
	t值	0.529	2.210	5.726
	P值	0.598	0.030	0.000
25(OH)D_3(ng/mL)	观察组	11.47 ± 4.51	15.34 ± 3.96*	17.02 ± 3.47*#
	对照组	10.99 ± 4.02	12.85 ± 4.28*	13.37 ± 4.45*
	t值	0.533	2.865	4.339
	P值	0.595	0.005	0.000
VDR(nmol/L)	观察组	223.73 ± 82.54	170.84 ± 61.95*	142.92 ± 44.70*#
	对照组	230.46 ± 77.69	199.53 ± 68.41*	184.30 ± 52.67*
	t值	0.398	2.085	4.018
	P值	0.691	0.040	0.000

注:与本组治疗前比较,*$P < 0.05$;与本组治疗 2 周后比较,#$P < 0.05$。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$; Compared with those at two weeks of treatment, #$P < 0.05$.

表 5 两组患者 ITP - PAQ 评分比较($\overline{X} \pm s$,分,$n = 45$)

Tab. 5 Comparison of ITP - PAQ scores between the two groups ($\overline{X} \pm s$, point, $n = 45$)

组别	治疗前	治疗 4 周后	t值	P值
观察组	73.64 ± 15.72	86.91 ± 7.58	5.101	0.000
对照组	70.49 ± 13.86	78.37 ± 9.85	3.109	0.002
t值	1.008	4.609		
P值	0.316	0.000		

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),$n = 45$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), $n = 45$]

组别	血糖升高	类库欣综合征症状	胃肠道不适	上呼吸道感染	头晕	合计
观察组	4(8.89)	6(13.33)	3(6.67)	0(0)	2(4.44)	15(33.33)
对照组	5(11.11)	7(15.56)	0(0)	1(2.22)	0(0)	13(28.89)
χ^2值						0.207
P值						0.649

3 讨论

ITP 是临床最常见的出血性疾病,约占全部出血性疾病的 1 / 3,发病机制复杂,病因未明,但主流观点认为,患者失去对自身抗原的免疫耐受是其主要诱因。调节性 B 细胞功能异常、B 细胞激活因子作用和 1 型 / 2 型辅助性 T 淋巴细胞(Th_1 / Th_2)平衡漂移等多种机制可能参与了血小板的破坏增加及产生不足[8]。泼尼松为强效糖皮质激素,是治疗初诊成人 ITP 的常用药物,主要可通过抑制或防止细胞介导的免疫反应,减少免疫细胞(如单核细胞、T 淋巴细胞等)数量,降低免疫球蛋白(Ig)浓度及减少补体成分,阻断白细胞介素(IL)的合成与释放,削弱 Ig 与细胞表面受体的结合能力,从而阻止原发性免疫反应的进一步扩展等多种免疫调控途径,切断由免疫介导的血小板破坏增加;同时还具有改善巨核细胞成熟障碍,以及刺激骨髓造血和血小板向外周血释放等药理作用,最终达到治疗 ITP 的目的[9]。25(OH)D_3是维生素 D_3在体内的主要存在形式,可通过与免疫细胞的 VDR 结合,调节免疫细胞的增殖与分化、降低体液和细胞免疫应答能力等,进而参与机体免疫调控。维生素 D_3缺乏可导致多种自身免疫性疾病、血液病,具体机制至今未明,但与 T 淋巴细胞等免疫细胞有关[10-11]。FATTIZZO 等[12]的研究结果显示,ITP 患者体内 25(OH)D_3水平较健康体检者显著降低,VDR 水平显著升高,而 25(OH)D_3在 ITP 患者体内可表现出明显的免疫调节作用,包括抑制外周血单个核细胞增殖、逆转异常 T 淋巴细胞的极化、调控细胞因子分泌等,这对由免疫介导的血小板破坏增加和产生不足有保护作用。顾悦等[13]研究发现,25(OH)D_3的体内代谢产物 1,25 - 二羟维生素 D_3[1,25(OH)$_2D_3$]对 ITP 模型小鼠在增加 PLT 数量和体质量、改善一般情况、促进骨髓血小板生成和减少出血倾向等方面有促进作用,推测 25(OH)D_3缺乏和 VDR 表达异常可能参与了 ITP 的发生、发展,外源性补充 25(OH)D_3可能是 ITP 的一种有效的辅助治疗手段。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,两组患者治疗 4 周后 ITP - PAQ 评分均显著高于治疗前,且观察组升高更显著,提示维生素 D_3辅助治疗在

提高早期反应率和生活质量上优势显著。观察组反应时间较对照组更短，表明维生素D_3的使用能短期内升高初诊成人ITP患者PLT；与治疗2周后相比，观察组治疗4周后PLT继续显著升高，对照组则变化不明显，提示加用维生素D_3可进一步提升初诊成人ITP患者PLT水平。

本研究随访结果显示，观察组持续有效率、复发率均显著优于对照组，表明加用维生素D_3辅助治疗能维持长期疗效。这可能与观察组初诊成人ITP患者治疗后血清CRP和25(OH)D_3水平的显著改善有关，但25(OH)D_3治疗ITP的机制尚不清楚，现有文献[14-15]表明可能与以下因素密切相关：抑制Th_1相关细胞因子分泌，上调Th_2相关细胞因子表达，从而纠正Th_1/Th_2平衡漂移；抑制CD_8^+T细胞增殖，刺激骨髓巨核细胞的增殖、分化，促进PLT生成；破坏B细胞成熟及稳态，减少抗血小板抗体的产生，阻断共刺激信号激活T细胞；通过对树突状细胞成熟和功能的负性调节、激活调节性T细胞的免疫抑制功能，从而抑制自身免疫应答。

CRP是吞噬细胞Fc受体的配体，具有增强抗血小板抗体介导的血小板破坏作用[16]。本研究结果显示，观察组治疗4周后血清CRP水平较治疗2周后显著下降，而对照组变化不明显。另外，作为25(OH)D_3在体内唯一已知的调节者VDR，其在初诊成人ITP患者外周血淋巴细胞中的含量随血清25(OH)D_3水平的升高而降低，分析原因可能为患者治疗后体内25(OH)D_3水平升高，增加了25(OH)D_3与淋巴细胞VDR的有效结合，从而无须VDR的代偿性表达有关。

两组患者均顺利完成全部疗程，其不良反应发生率相当，且均未见严重不良事件，其中类库欣综合征症状、胃肠道不适、头晕均无须特殊处理便可自行消失，血糖升高、上呼吸道感染经对症处理后也很快消失，表明加用维生素D_3治疗初诊成人ITP也未明显增加不良反应。

综上所述，维生素D_3辅助治疗初诊成人ITP，具有起效快、早期反应率高、复发率低、长期疗效稳定和患者耐受性较好等优势，同时有助于改善患者生活质量，其作用可能是通过提高患者血清25(OH)D_3水平、下调外周血淋巴细胞VDR表达水平的方式来实现的。但该治疗方案的有效性与安全性仍有待临床更多随机对照试验验证。

参考文献

[1] FURUDOI A, RIVIERE E, LAZARO E, et al. Adult primary immune thrombocytopenia: Spleen histology findings and outcomes according to rituximab use based on analysis of 41 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2018, 42(3): 401-412.
[2] MITHOOWANI S, GREGORY-MILLER K, GOY J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Haematol, 2016, 3(10): e489-e496.
[3] ZHAO M, DUAN XH, WU ZZ, et al. Severe vitamin D deficiency affects the expression of autophagy related genes in PBMCs and T-cell subsets in active systemic lupus erythematosus[J]. Am J Clin Exp Immunol, 2017, 6(4): 43-51.
[4] MARJANOVIC G. The use of inexpensive broad spectrum lower toxicity therapeutics in chronic lymphocytic leukemia[J]. J BUON, 2017, 22(2): 288-294.
[5] 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年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 89-93.
[6] 王网娣. ITP-PAQ特异性评价原发免疫性血小板减少症患者的生活质量[D]. 济南：山东大学, 2018.
[7] 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.
[8] TOMIYAMA Y. Current topics in primary immune thrombocytopenia[J]. Rinsho Ketsueki, 2017, 58(5): 537-541.
[9] ZHANG L, CHEN K, LI T, et al. Prednison provokes serum and vasoactive substances in a mice model of immune thrombocytopenia[J]. Iran J Basic Med Sci, 2016, 19(9): 1010-1015.
[10] 罗高权, 刘 玲, 李 鸥, 等. 血清维生素D水平及添加治疗对多发性硬化患者预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(5): 731-735.
[11] KUBECZKO M, NOWARA E, KARWASIECKA D, et al. C-C motif ligand 11 reduction in CLL patients serum after vitamin D supplementation[J]. Hematology, 2016, 21(6): 343-350.
[12] FATTIZZO B, ZANINONI A, GIANNOTTA JA, et al. Reduced 25-OH vitamin D in patients with autoimmune cytopenias, clinical correlations and literature review[J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(7): 770-775.
[13] 顾 悦, 刘莉侠, 杨明珍, 等. 1,25-二羟维生素D_3对免疫性血小板减少症模型小鼠的治疗作用[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(11): 1574-1578.
[14] LIU W, LI H, HAO Y, et al. Decreased immunosuppressive actions of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 in patients with immune thrombocytopenia[J]. Mol Immunol, 2016, 78(1): 89-97.
[15] 陈 林, 张 琪. 25(OH)D免疫功能的研究进展[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(10): 754-759.
[16] KAPUR R, HEITINK-POLLE KM, PORCELIJN L, et al. C-reactive protein enhances IgG-mediated phagocyte responses and thrombocytopenia[J]. Blood, 2015, 125(11): 1793-1802.

（收稿日期：2021-09-09；修回日期：2022-01-12）