

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00696

• 病例报告 •

英夫利昔单抗治疗强直性脊柱炎合并血小板增多症 1 例报告

吴 歆, 李 婷, 徐沪济*

第二军医大学长征医院风湿免疫科, 上海 200003

[关键词] 强直性脊柱炎; 血小板增多; 英夫利昔

[中图分类号] R 593.23

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2015)06-0696-02

Infliximab in treatment of ankylosing spondylitis combined with thrombocythemia: a case report

WU Xin, LI Ting, XU Hu-ji*

Department of Rheumatology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Key words] ankylosing spondylitis; thrombocytosis; infliximab

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(6):696-Inside back cover]

1 病例资料 患者,男,23岁,以“反复多关节疼痛5年余,加重1年”收治入院。患者2007年无明显诱因出现持续性双膝关节剧烈疼痛,活动受限,同时伴有颈部、臀部疼痛。就诊当地医院,查血常规示血小板 $1\ 041 \times 10^9/L$,HLA-B27阳性。颈部淋巴结活检示:淋巴结非特异性慢性炎症。骨髓穿刺示:骨髓增生活跃,粒:红=10.53:1;粒系增生活跃,中性杆状、分叶核粒细胞比值均增高,余各阶段粒细胞比值大致正常,形态大致正常,可见嗜酸、嗜碱粒细胞;红系增生减低,中晚幼红细胞比例均减低,幼红细胞形态正常,成熟红细胞大小形态正常,血红蛋白充盈可;淋巴细胞比例正常,偶见异性淋巴细胞;巨核细胞192/片,血小板成堆或成簇易见。骶髂关节X线未见明显异常。诊断为:未分化脊柱关节病、血小板增多症。予泼尼松、美洛昔康、羟基脲及干扰素治疗,出院时血小板控制为 $(400 \sim 500) \times 10^9/L$ 。患者使用干扰素治疗期间,反复乏力伴发热,遂于2008年停用,同时予17.5 mg甲氨蝶呤1/周、1 g柳氮磺胺吡啶2/d、50 mg沙利度胺1/d、0.6 g白芍总苷3/d、0.1 g尼美舒利2/d。患者关节症状逐渐缓解。2012年7月患者复查血常规示血小板 $800 \times 10^9/L$,再次予干扰素治疗1个月,血小板降至 $400 \times 10^9/L$,但关节疼痛症状加剧,双髋关节为著,无法行走。症状逐渐加重,遂于2013年1月入我院进行治疗。入院主要专科查体显示:脊柱枕墙距0 cm,胸颏距3 cm,胸廓活动度4.5 cm,Schöber试验6 cm,指地距

35 cm,双侧4字试验阳性,双下肢活动稍受限。BASDAI评分3.2,BASFI评分1.6。血常规示:血小板 $565 \times 10^9/L$,红细胞沉降率25 mm/1 h,C反应蛋白9.4 mg/L。骶髂关节CT示:双侧骶髂关节面模糊毛糙,可见小囊样破坏,关节间隙略增宽,符合强直性脊柱炎表现。颈椎X线示:曲度变直。骨密度扫描提示骨质疏松。入院诊断为强直性脊柱炎、血小板增多症、继发性骨质疏松。血液科会诊认为患者目前特发性血小板增多症诊断依据不足,建议行BCR-Ab1融合基因、Jak-2突变检测明确诊断,同时复查骨穿骨髓细胞形态学。但患者拒绝相关检查。根据目前尚无报道英夫利昔单抗引起严重骨髓抑制的用药禁忌,予患者英夫利昔单抗200 mg静脉点滴治疗,辅以补钙、抗凝等对症治疗。关节症状明显缓解,多次复查血常规示血小板逐渐降至正常水平。2014年3月第11次使用英夫利昔单抗时复查血小板 $243 \times 10^9/L$,红细胞沉降率11 mm/1 h,C反应蛋白2.1 mg/L。

2 讨论 强直性脊柱炎是一种原因不明的全身炎症性疾病,主要累及中轴关节、外周关节,关节外结构也可受累。常在十多岁或二十多岁起病,男女患病比例约为3:1。强直性脊柱炎与组织相容性抗原HLA-B27关系密切,且HLA-B27约占强直性脊柱炎遗传成分的1/3^[1]。目前,强直性脊柱炎的治疗除了传统药物如柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤、沙利度胺等外,还有各种抗TNF- α 生物制剂的应用,如英夫利昔单抗^[2]、阿达木

[收稿日期] 2014-11-30 [接受日期] 2015-01-30

[作者简介] 吴 歆,主治医师. E-mail: wuxin@smmu.edu.cn

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885511, E-mail: xuhuji@smmu.edu.cn

单抗^[3]和依那西普^[4]等。

已有的研究表明, 血液系统中血小板的激活是强直性脊柱炎病情活动的标志以及病情恶化的警示。有学者发现强直性脊柱炎患者外周血中 CD62P 阳性细胞和 CD63 阳性细胞的表达显著高于健康对照, 而 CD62P 和 CD63 均被认为是血小板激活的标志, 前者更被认作是金标准。强直性脊柱炎患者外周血高表达 CD62P 不仅预示着血小板的激活, 更是炎症活化的标志^[5]。也有研究表明, 血小板计数、血小板体积和平均血小板体积与强直性脊柱炎疾病活动性显著相关^[6-7]。Romero-Sánchez 等^[8]对强直性脊柱炎患者应用英夫利昔单抗治疗发现, 治疗 2 周后强直性脊柱炎患者红细胞沉降率、C 反应蛋白和血小板计数降低 ($P < 0.0001$), 而在治疗第 6 周和第 10 周, 以上各项参数仍维持在较低水平且较基线期降低 ($P < 0.0001$)。他们指出红细胞沉降率、C 反应蛋白和血小板可作为组合来更精确地评测患者运用生物制剂的治疗效果。同时, 平均血小板体积也可以用于评价类风湿关节炎患者抗 TNF- α 的治疗效果^[9]。

强直性脊柱炎患者血小板激活的机制目前尚未完全明确, 可能与其体内多种细胞因子如 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等的活化有关, 而这些细胞因子的刺激又可以促进血小板表达和释放更多的细胞因子^[10]。同时, 由于强直性脊柱炎是一种全身慢性自身免疫性疾病, 对骨髓的不断刺激也可以增强骨髓巨核细胞系统的造血功能, 从而促使外周血小板计数升高。

本例强直性脊柱炎患者以血小板异常增高为主要表现, 与病情活动有一定相关性, 但因患者拒绝行进一步基因学检查, 未能明确患者是否合并特发性血小板增多症, 也无从鉴别患者血小板升高是原发病还是强直性脊柱炎病情活动的反应。但根据患者应用英夫利昔单抗治疗 1 年后, 未服用任何控制血小板药物, 血小板计数从 $565 \times 10^9/L$ (2013 年 1 月) 降至 $243 \times 10^9/L$ (2014 年 3 月), 可以推测患者血小板异常升高与病情活动密不可分, 这再次说明血小板异常活化在强直性脊柱炎发病机制中发挥着不可忽视的作用。英夫利昔单抗主要是通过抑制患者体内 TNF- α 细胞因子水平达到控制炎症、治疗疾病的作用; 而通过降低 TNF- α 水平, 减少细胞因子对血小板表达和释放的刺激, 可能是英夫利昔单抗降低强直性脊柱炎患者体内血小板活化反应的分子机制, 这提示血小板活化和 TNF- α 致病通路或许存在某种关联, 但仍需更多的研究加以探索和证实。

[参 考 文 献]

- [1] Fauci A S, Kasper D L, Braunwald E, Hauser S L, Longo D, Larry Jameson J. Harrison's rheumatology [M]. New York: McGraw-Hill Companies, Inc, 2006: 116-120.
- [2] Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy [J]. Arthritis Rheum, 2002, 46: 755-765.
- [3] Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease P J, Maksymowych W P, Brown M A, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1) [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72: 815-822.
- [4] Davis J C Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D O, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial [J]. Arthritis Rheum, 2003, 48: 3230-3236.
- [5] Wang F, Yan C G, Xiang H Y, Xing T, Wang N S. The significance of platelet activation in ankylosing spondylitis [J]. Clin Rheumatol, 2008, 27: 767-769.
- [6] Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk M A, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis [J]. Joint Bone Spine, 2008, 75: 291-294.
- [7] Weyrich A S, Lindemann S, Zimmerman G A. The evolving role of platelets in inflammation [J]. J Thromb Haemost, 2003, 1: 1897-1905.
- [8] Romero-Sánchez C, Robinson W H, Tomooka B H, Londoño J, Valle-Oñate R, Huang F, et al. Identification of acute phase reactants and cytokines useful for monitoring infliximab therapy in ankylosing spondylitis [J]. Clin Rheumatol, 2008, 27: 1429-1435.
- [9] Gasparyan A Y, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas G D. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF- α therapy [J]. Rheumatol Int, 2010, 30: 1125-1129.
- [10] Tewari A, Buhles W C Jr, Starnes H F Jr. Preliminary report: effects of interleukin-1 on platelet counts [J]. Lancet, 1990, 336: 712-714.