

2012 版成人原发免疫性血小板减少症 诊治的中国专家共识解读^{*}

秦平¹ 侯明¹

[关键词] 免疫性血小板减少症,原发性;诊断;治疗;共识;解读

[中图分类号] R554 [文献标志码] A [文章编号] 1004-2806(2013)03-0151-04



专家简介:侯明,瑞典哥德堡大学医学院血液学博士、博士后。山东大学齐鲁医院肿瘤中心主任、血液科主任。山东大学关键岗位教授、博士生导师、泰山学者、卫生部有突出贡献中青年专家,享受政府特殊津贴。兼任亚太血栓与止血学会执行委员,ASH、EHA、国际血液学会会员,中华医学会血液学分会常委,中华医学会血液学分会止血血栓组副组长, *Blood*、*Haematologica*、*Br J Haematol* 等特邀审稿人,《中华血液学杂志》、《中国实验血液学杂志》、《临床血液学杂志》常务编委。长期致力于 ITP 的基础与临床研究,近期主要研究成果涉及 ITP 的体液与细胞免疫机制、特异性诊断与治疗,其系列研究成果丰富了 ITP 自身免疫发病和疗效机制的理论内容,国内率先开展并积极推广 ITP 特异性诊断和机制判定试验,积极倡导 ITP 的规范化诊治。发表论著 130 余篇,其中 62 篇全文发表于 *Blood*、*J Thrombos Haemostas*、*Thrombos Haemostas* 等国际血液学权威刊物(SCI 源刊),多篇论文被国际血液学权威专著连续引用。目前承担国家自然科学基金和卫生部临床重点项目等多项在研课题。

原发免疫性血小板减少症(ITP)既往称特发性血小板减少性紫癜,是最为常见的出血性疾病,成人发病率为 5~10/10 万,育龄期女性发病率高于男性,60 岁以上老年人是该病的高发群体。中华医学会血液学分会止血与血栓学组于 2012 年制定了“成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(修订版)”,现解读如下。

1 关于命名

由于部分 ITP 患者仅有血小板减少没有出血的临床表现,故 2007 年 ITP 国际工作组建议将原来病名中的“purpura(紫癜)”去掉,旨在说明本病患者不一定有出血;同时为了强调本病由免疫因素介导,将过去的所谓“特发性”改为“免疫性”,所以将本病更名为 immune thrombocytopenia(免疫性血小板减少症),“ITP”的缩写仍然保留。按病因将 ITP 分为原发性 ITP 和继发性 ITP^[1]。国内中华医学会血液学分会止血与血栓学组于 2009 年在《中华血液学杂志》上发表“成人原发免疫性血小板

减少症诊治的中国专家共识(第 1 版)”,正式将本病更名为“原发免疫性血小板减少症”^[2]。

2 关于发病机制

过去认为 ITP 的发病主要是由于患者体内产生血小板自身抗体,自身抗体与血小板结合,然后被单核巨噬细胞系统过度破坏,即自身抗体介导的血小板破坏。ITP 患者大部分血小板特异性自身抗体的靶抗原是 GP II b/III a,其次是抗 GP I b/IX 复合体以及其他血小板糖蛋白。抗体包被的血小板通过 Fc γ 受体与抗原提呈细胞(APC)结合,主要在脾脏破坏。在脾脏切除后,肝脏和骨髓即成为主要场所。除了自身抗体介导的血小板破坏,研究发现 ITP 患者细胞毒 T 细胞可直接破坏血小板,在 ITP 的发病中起一定作用^[3]。另外研究发现介导血小板破坏的自身抗体或者细胞毒 T 细胞,同时可损伤患者巨核细胞或抑制巨核细胞释放血小板^[4-5],造成 ITP 患者血小板生成不足,即血小板生成不足是 ITP 发病的重要机制之一。ITP 患者血小板生成素(TPO)水平正常或仅轻度升高(TPO 水平相对不足)^[6],也是 ITP 患者血小板生成不足的证据。

所以目前认为 ITP 的主要发病机制是体液和细胞免疫介导的血小板过度破坏,以及体液和细胞

^{*} 基金项目:卫生公益性行业科研专项经费项目(No: 201202017);卫生部临床学科重点项目(No:2010-82);国家自然科学基金(No:81070396);山东省自然科学基金(No:ZR2009CM001);山东省优秀中青年科学家奖励基金(No:BS2011YY020)

¹ 山东大学齐鲁医院血液科(济南,250012)

通信作者:侯明, E-mail:houming@medmail.com.cn

免疫介导的巨核细胞数量和质量异常,血小板生成不足。阻止血小板过度破坏和促血小板生成已成为 ITP 现代治疗不可或缺的重要方面。

3 关于临床表现

ITP 的临床以皮肤黏膜出血为主,一般来说,患者出血的严重程度与其血小板计数负相关,即血小板计数越高,出血症状越轻;反之,出血越严重。但临床发现部分患者血小板重度减少($PLT<20\times 10^9/L$),但其没有出血的表现或仅有轻度出血症状;另外研究发现老年患者严重出血的发生率明显高于年轻患者^[7]。所以仅用血小板计数来评价患者出血的严重程度,显然不够全面与客观。目前中华医学会血液学分会止血与血栓学组结合我国 ITP 诊疗现状正在积极推进出血评分体系的制定。根据客观的评分判断患者出血的严重程度,有助于临床医生选择适当的治疗措施。ITP 出血评分量表(草案)见表 1^[8]。

除了出血症状外,临床医生还需注意 ITP 患者的乏力症状和血栓形成倾向。多项研究发现,许多 ITP 患者存在明显的乏力症状,在部分患者表现比较突出。所以对于那些明显乏力的患者,如果治疗确实可以改善患者乏力症状,则有必要对其进行治疗^[9]。另外,研究证明,ITP 患者静脉血栓形成风险增高^[10]。所以最好将 ITP 患者的血小板计数控制在 $(50\sim 100)\times 10^9/L$,而无需将达到正常水平($>100\times 10^9/L$)。对于持续缓解的 ITP 患者,必要时可以应用抗血小板治疗。

4 关于诊断

ITP 的诊断目前仍是临床排除性诊断,缺乏特异性的实验室检查指标。其诊断要点如下。①诊断 ITP 至少需要 2 次以上化验血小板计数减少,同时需要做血涂片检查血细胞形态。血细胞形态检查可以排除假性血小板减少(血涂片可见血小板聚集)、遗传性血小板减少(血小板形态异常)、TTP、DIC、白血病(血涂片可见幼稚细胞)或其他恶性肿瘤相关的血小板减少等。②患者脾脏一般不增大。仅有不到 3% 的成人 ITP 患者伴有轻度脾肿大,所以如果患者存在脾脏肿大,需要排除脾亢、淋巴细胞增殖性疾病、自身免疫性疾病等。③

通过详细询问病史、全面体格检查以及必要的实验室检查排除继发性血小板减少症,如:自身免疫性疾病、甲状腺疾病、药物诱导的血小板减少、同种免疫性血小板减少、淋巴系统增殖性疾病、骨髓增生异常(再生障碍性贫血和骨髓增生异常综合征)、恶性血液病、慢性肝病脾功能亢进、血小板消耗性减少、妊娠血小板减少、感染等所致的继发性血小板减少、假性血小板减少以及先天性血小板减少等。

④诊断 ITP 的特殊实验室检查:包括血小板抗体的检测和血小板生成素(TPO)的检测。不作为诊断 ITP 的常规检测方法,一般在 ITP 的诊断遇到困难,或用于一线及二线治疗失败的 ITP 患者进行诊断再评估。血小板抗体的检测包括 MAIPA 法和流式微球法,可以鉴别免疫性与非免疫性血小板减少,但无法鉴别原发性 ITP 与继发性 ITP^[11]。TPO 的检测可以鉴别血小板生成减少(TPO 水平升高)和血小板破坏增加(TPO 正常),从而有助于鉴别 ITP 与不典型再障或低增生性 MDS^[6]。

5 关于 ITP 的分型与分期

过去将 ITP 分为急性 ITP 和慢性 ITP,慢性 ITP 是指病程超过 6 个月仍未恢复的 ITP 患者。由于研究发现许多儿童 ITP 患者在血小板减少持续 1 年后仍然有相当一部分能够自发缓解,因此新版的指南将慢性 ITP 的病程从过去的 6 个月延长至 12 个月。取消了过去分期中的“急性 ITP”,而代之以“新诊断的 ITP(确诊后 3 个月以内的 ITP 患者)”和“持续性 ITP(确诊后 3~12 个月血小板持续减少的 ITP 患者)”。

另外,新版指南明确定义了难治性 ITP 的标准:必须同时满足所有 3 个条件:①脾切除后无效或者复发;②仍需要治疗以降低出血的危险;③除了其他引起血小板减少症的原因,确诊为 ITP。该标准与国外难治性 ITP 的标准相同^[12-13],使得不同文献之间具有可比性,并且有利于临床试验结果的比较以及临床治疗经验的交流。

6 关于 ITP 的治疗

6.1 治疗原则

原发性 ITP 目前尚无根治的方法,研究发现血小板计数高于 $30\times 10^9/L$ 的 ITP 患者发生致命

表 1 ITP 出血评分量表

分值	年龄 ≥65 岁	淤点/淤斑		器官出血					中枢 系统
		头面部	其他 部位	鼻出血/牙龈出血/口腔血疱		内脏出血(肺、胃肠道、泌尿生殖系统)			
				偶发、可自止	多发、持续不止	不伴贫血	伴有贫血	危及生命	
1	✓		✓						
2		✓		✓					
3					✓	✓			
4							✓		
5								✓	✓

性出血的概率很低^[7],大部分患者预后良好,ITP 患者的死亡率与正常人群间无显著差异;该研究还发现更多的 ITP 患者死于感染而非出血^[14],所以认为目前的治疗应该用于伴有严重症状的 ITP 患者而不是所有的 ITP 患者。治疗的目的是使患者血小板计数提高到安全水平,降低病死率;而不是使患者的血小板计数达到正常,应尽量避免过度治疗。因此,对于血小板计数高于 $30 \times 10^9/L$,无出血表现,并且不存在增加患者出血风险的因素,指南建议对于这部分 ITP 患者可予以观察和随访。如果患者存在增加出血风险的因素,则需提升患者血小板计数至 $50 \times 10^9/L$ 或正常值。如果患者有出血症状,无论血小板减少程度如何,都应该积极治疗。另外有严重乏力症状的患者,如果治疗确实可以改善患者乏力症状,则需要对患者进行治疗。指南中给出了 ITP 患者手术时血小板计数的目标值,这些目标值只是临床经验的总结,尚无循证医学的证据,仅作为临床医师处理相应临床过程的参考,具体数值需要血液科医生根据具体患者的具体情况进行判断。

6.2 紧急治疗

用于重要部位的活动性出血或需要急诊手术的 ITP 患者。对于须立即提升血小板的患者应给予随机供者的血小板输注。如确需提高血小板计数但并不十分紧急,可选用静脉输注大剂量丙种球蛋白(IVIG)和(或)甲泼尼龙,可与血小板输注联合应用。上述治疗仍不能控制的出血,可使用重组人活化因子Ⅶ(rhFⅦa)。

6.3 新诊断 ITP 的一线治疗

6.3.1 肾上腺糖皮质激素 仍是成人 ITP 治疗的一线方案,可以应用泼尼松,有效后剂量快速减少至最小维持量($<15\text{ mg/d}$),如不能维持应考虑二线治疗。泼尼松治疗 4 周,仍无反应,说明泼尼松治疗无效,应迅速减量至停用。新版指南强调了糖皮质激素的减量要快,尽量减少长期应用糖皮质激素可能出现的不良反应,对于减量过程中,血小板计数不能维持的患者应考虑二线治疗。也可应用地塞米松 $40\text{ mg/d} \times 4\text{ d}$,无效患者可在半个月后重复一次,不需要进行糖皮质激素的减量或维持治疗^[15-16]。需要注意的是长期应用泼尼松及其他免疫抑制剂治疗效果欠佳的患者,应用大剂量地塞米松治疗,可能引起感染等严重并发症,应慎用。长期应用糖皮质激素可能出现的不良反应如骨质疏松、股骨头坏死、高血压、糖尿病、急性胃黏膜病变等,应及时进行检查并治疗。另外 HBV DNA 复制水平较高的患者慎用糖皮质激素,确需应用者,应用时参照“中国慢性乙型肝炎防治指南”。

目前仍不知道,作为一线治疗,大剂量地塞米松和常规剂量泼尼松哪种治疗更具优势。国内正

在进行大剂量地塞米松和常规剂量泼尼松治疗初诊成人 ITP 的多中心前瞻随机临床试验。

6.3.2 静脉输注丙种球蛋白治疗 起效快,可使 75% 的患者血小板升高,50% 的患者血小板计数升至正常。但治疗反应是暂时的,在治疗 3~4 周后血小板计数降至治疗前水平,极少数病例表现为持续反应。

6.4 成人 ITP 的二线治疗

6.4.1 脾切除 在脾切除前,必须对 ITP 的诊断作出重新评价。关于脾切除的时机,指南推荐,ITP 病程 6 个月以上,正规糖皮质激素治疗无效,或有使用糖皮质激素的禁忌证。成人 ITP 脾切除后的完全缓解率 60% 以上,对于切脾治疗无效或最初有效随后复发的患者应进一步检查是否存在副脾。脾切除相关的死亡率,开腹脾切除为 1%,腹腔镜脾切除为 0.2%,主要的死亡原因有:手术后出血、感染、心血管系统并发症及静脉血栓等^[17]。

6.4.2 药物治疗 ITP 的二线治疗药物包括:硫唑嘌呤、环孢素 A、达那唑、抗 CD20 单克隆抗体(利妥昔单抗)、TPO 和 TPO 受体激动剂、长春碱类等。表 2 罗列了不同治疗措施的起效时间,供大家参考^[18]。

表 2 不同措施治疗 ITP 的起效时间 d

治疗措施	起效时间*	达峰时间
硫唑嘌呤	30~90	30~180
达那唑	14~90	28~180
地塞米松	2~14	4~28
艾曲波帕	7~28	14~90
大剂量静丙	1~3	2~7
泼尼松	4~14	7~28
利妥昔单抗	7~56	14~180
罗米司汀	5~14	14~60
脾切除	1~56	7~56
长春新碱	7~14	7~42
长春花碱酰胺	7~14	7~42

* 起效时间:从治疗开始到治疗有效(R)的时间。

上述药物中,只有 TPO 和 TPO 受体激动剂有随机多中心的临床试验数据。促血小板生成类药物是 ITP 治疗的新选择,包括重组人 TPO、艾曲波帕^[19]和罗米司汀^[20]。目前国内仅有重组人 TPO,已批准用于糖皮质激素治疗无效的 ITP,后 2 种药物尚未在中国上市。国内多中心随机对照临床试验,应用 rhTPO 治疗糖皮质激素无效的 ITP 患者,有效率 60%,rhTPO 相关的不良事件发生率 13.6%,主要有轻度嗜睡、头晕、过敏样反应和乏力等,不良反应轻微,患者可耐受^[21]。剂量 $1.0\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 14\text{ d}$,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 时停药,停药后大部分患者的血小板计数会回落到治疗

前水平,需要对患者进行维持治疗,国内目前正在进行重组人 TPO 维持治疗成人 ITP 的多中心、单药、非对照临床研究。

利妥昔单抗是一种人鼠嵌合的抗 CD20 单抗,清除血液、淋巴结以及骨髓中的 B 淋巴细胞。标准剂量:375 mg/m²。每周 1 次,共 4 次。在回顾性研究(共 313 例患者)的荟萃分析中,利妥昔单抗治疗 ITP 的完全缓解(血小板计数>150×10⁹/L)率为 46.6%,缓解(血小板计数>50×10⁹/L)率为 62.5%;中位起效时间 4~6 周;中位维持时间 10.5 个月,脾切除不影响 ITP 患者对利妥昔单抗的治疗反应^[22]。2008 年的一项多中心前瞻性临床试验,发现利妥昔单抗治疗 ITP 后 2 年,33%患者血小板计数>50×10⁹/L^[23]。最近的一项研究,观察了 72 例利妥昔单抗治疗有效且疗效维持 1 年以上的 ITP 患者,发现 21%的患者疗效至少维持 5 年,未见明显毒性反应^[24]。Zaja 等^[25]的观察也证实接受标准剂量利妥昔单抗治疗的 ITP 患者,40%可获长期缓解(观察期 82 个月)。也有报道小剂量利妥昔单抗治疗 ITP,即 100 mg 静脉滴注,每周 1 次,共 4 次。其反应率与标准剂量相近,但起效所需时间更长^[26]。目前尚不清楚利妥昔单抗治疗 ITP 的适合剂量,需要进行关于利妥昔单抗治疗 ITP 剂量的对照研究,以寻找最佳剂量。活动性的乙型及丙型肝炎是利妥昔单抗治疗的禁忌证。

利妥昔单抗治疗 ITP 的持续缓解时间长,但起效慢。国内外学者正在积极探索利妥昔单抗的联合治疗,即选用一种起效快,作用机制互补的药物与利妥昔单抗联合应用,以达到尽快提高患者血小板计数,同时提高患者持续反应率的目的。Zaja 等^[27]应用标准剂量利妥昔单抗联合大剂量地塞米松治疗初诊成人 ITP,持续有效率(治疗 6 个月后血小板维持 50×10⁹/L 以上)63%,明显高于仅用地塞米松组(36%),严重不良事件发生率相似。国内正在进行 TPO 联合利妥昔单抗以及 IL-11 联合利妥昔单抗的临床试验。利妥昔单抗与 TPO 或 TPO 受体激动剂联合,二者机制互补(利妥昔单抗抑制免疫性血小板破坏;TPO 或其受体激动剂促进血小板生成)、起效时间互补,初步治疗取得较好效果,副作用可以耐受。

7 关于疗效标准

1995 年修订的 ITP 疗效标准分为:显效(血小板计数恢复正常,无出血症状,持续 3 个月以上)、良效(血小板计数升至 50×10⁹/L,或较原水平上升 30×10⁹/L 以上,无或基本无出血症状,持续 2 个月以上)、进步(血小板计数有所上升,出血症状改善,持续 2 周以上)和无效(血小板计数及出血症状无改善或恶化)。该疗效标准较繁琐,观察周期长(2 周~3 个月),不利于临床应用;并且由于国内

疗效标准与国际标准差别较大,不利于国内外临床数据、文献的交流。新版指南疗效标准与国际标准接轨,包括:完全反应(CR),治疗后血小板数≥100×10⁹/L 且没有出血;有效(R),治疗后血小板数≥30×10⁹/L 并且至少比基础血小板数增加 2 倍,且没有出血;以及无效(NR),治疗后血小板数<30×10⁹/L 或者血小板数增加不到基础值的两倍或者有出血。在定义 CR 或 R 时,应至少检测两次,其间至少间隔 7 d。该标准判断指标明确,观察周期较短(7 d),便于临床应用,也有利于国内外临床试验数据的交流。

总之,本次中国成人 ITP 诊治指南的制定,既参照了国外的循证医学结果,也结合了中国的具体情况,如 Anti-D 治疗,由于我国没有该药物,故将其去除。该指南与国外指南接轨,统一了国内成人 ITP 的命名、诊断标准及疗效标准,并且该指南更符合我国国情,值得广大临床工作者遵循。

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: 2386—2393.
- [2] 中华医学会血液分会血栓与止血学组. 成人原发性血小板减少症诊治的中国专家共识(修订版)[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(3): 214—216.
- [3] OLSSON B, ANDERSSON P O, JERNAS M, et al. T-cell mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Nat Med*, 2003, 9: 1123—1124.
- [4] MCMILLAN R, WANG L, TOMER A, et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by anti-platelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP[J]. *Blood*, 2004, 103: 1364—1369.
- [5] LI S, WANG L, ZHAO C, et al. CD8⁺ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Br J Haematol*, 2007, 139: 605—611.
- [6] 侯明, 纪春岩, 朱媛媛, 等. 血小板减少性疾病患者血浆血小板生成素水平的检测[J]. *中华医学杂志*, 1999, 85(5): 356—357.
- [7] COHEN Y C, DJULBEGOVIC B, SHAMAI-LUBOVITZ O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 1630—1638.
- [8] 王琳, 侯明. 原发性免疫性血小板减少症出血评分系统临床应用分析[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(6): 499—501.
- [9] NEWTON J L, REESE J A, WATSON S I, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86: 420—429.

- [10] THACHIL J, CALLAGHAN T, MARTLEW V. Thromboembolic events are not uncommon in patients with immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2010,15:496—497.
- [11] 秦平,侯明,孙建芝,等. 直接 MAIPA 对免疫性和非免疫性血小板减少性紫癜的鉴别诊断[J]. *中华血液学杂志*,2005,26(3):167—169.
- [12] PROVAN D, STASI R, NEWLAND A C, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood*,2010,115:168—186.
- [13] NEUNERT C, LIM W, CROWTHER M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia[J]. *Blood*,2011,117:4190—4207.
- [14] PORTIELJE J E A, WESTENDORP R G J, KLUIN-NELEMANS H C, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*,2001,97:2549—2554.
- [15] CHENG Y, WONG R S, SOO Y O, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone[J]. *N Engl J Med*,2003,349:831—836.
- [16] MAZZUCCONI M G, FAZI P, BERNASCONI S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience[J]. *Blood*,2007,109:1401—1407.
- [17] 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, 104:2623—2634.
- [18] 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*,2009,113:2386—2393.
- [19] BUSSEL J B, PROVAN D, SHAMSI T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*,2009,373:641—648.
- [20] KUTER D J, BUSSEL J B, LYONS R M, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*,2008,371:395—403.
- [21] WANG S J, YANG R C, ZOU P, et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant human thrombopoietin treatment in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Int J Hematol*,2012, 96:222—2228.
- [22] 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*,2007,146:25—33.
- [23] 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*,2008,112:999—1004.
- [24] PATEL V L, MAHÉVAS M, LEE S Y, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia [J]. *Blood*,2012,119:5989—5995.
- [25] ZAJA F, VOLPETTI S, CHIOZZOTTO M, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*,2012,87:886—889.
- [26] ZAJA F, VIANELLI N, VOLPETTI S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85:329—334.
- [27] ZAJA F, BACCARANI M, MAZZA P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood*,2010,115:2755—2762.

(收稿日期:2013-01-15)