

• 临床研究 •

霉酚酸酯治疗激素无效成人免疫性
血小板减少症的临床研究^{*}王敏¹ 冯非儿¹ 王谦明¹ 赵婷¹ 付海霞¹ 江倩¹ 江浩¹ 路瑾¹ 许兰平¹ 张晓辉¹

[摘要] 目的:探讨以霉酚酸酯(MMF)为主的方案治疗激素无效的成人免疫性血小板减少症(ITP)的疗效和安全性。方法:回顾性分析 23 例服用 MMF(1.0~2.0 g/d)治疗的激素无效成人 ITP 患者,观察疗效及毒副作用。结果:MMF 治疗的总体有效率为 73.9%(17/23),其中 6 例(35.3%)完全缓解,11 例(64.7%)部分缓解。MMF 治疗中位起效时间为 27(20~35) d,血小板计数升至峰值的中位时间为 69(49~95) d。MMF 治疗后,14 例(82.4%)患者持续有效,随访时间为 15.0(8.5~30.5)个月。MMF 治疗有效患者的 ITP 病程明显短于 MMF 治疗无效患者的病程($P<0.05$);MMF 联合激素、环孢素或达那唑治疗的起效时间,明显短于 MMF 单药治疗的起效时间($P<0.05$)。23 例患者服用 MMF 期间未发生严重并发症。结论:MMF 对于激素无效的成人 ITP 有较好的疗效,且毒副作用小。

[关键词] 霉酚酸酯;糖皮质激素;免疫性血小板减少症

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.03.005

[中图分类号] R558.2 **[文献标志码]** A

Outcome of corticosteroid-resistant adult immune thrombocytopenia
treated with mycophenolate mofetil

WANG Min FENG Feier WANG Qianming ZHAO Ting FU Haixia

JIANG Qian JIANG Hao LU Jin XU Lanping ZHANG Xiaohui

(Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing, 100044, China)

Corresponding author: ZHANG Xiaohui, E-mail: zhangxh100@sina.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MMF) in the treatment of corticosteroid-resistant adult immune thrombocytopenia (ITP). **Method:** The efficacy and toxicity of MMF (1.0 to 2.0 g/d) in the treatment of 23 corticosteroid-resistant adult ITP patients were retrospectively analyzed. **Result:** The overall response rate was 73.9% (17/23). Six (35.3%) patients achieved a complete response and 11 (64.7%) patients achieved a partial response. The median time to response was 27 (20 to 35) days. Peak platelet count was noted on a median of 69 (49 to 95) days. Fourteen (82.4%) patients sustained response after a median follow-up of 15.0 (8.5 to 30.5) months. Patients who responded to MMF therapy had a shorter disease history than those who had no response ($P<0.05$). Patients treated with therapy combining MMF with corticosteroid, cyclosporine or danazol responded earlier than patients treated with MMF single therapy ($P<0.05$). No patients experienced severe complications during follow-up. **Conclusion:** MMF is effective for corticosteroid-resistant adult ITP patients with minor toxicity.

Key words mycophenolate mofetil; corticosteroid; immune thrombocytopenia

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性自身免疫性疾病,主要表现为单纯性血小板减少($<100 \times 10^9/L$),骨髓巨核细胞数量正常或增多伴成熟障碍,可伴或不伴有皮肤、黏膜瘀点、瘀斑,严重时合并脑出血、消化道

出血等内脏出血,约占出血性疾病的 30%^[1]。近期研究发现,ITP 的发病机制有较大的异质性,体液免疫紊乱、血小板抗体生成是 ITP 的主要发病机制,同时与辅助 T 细胞和调节 T 细胞功能异常、细胞毒性 T 细胞功能亢进相关联^[2-5]。在国内,ITP 的一线治疗包括糖皮质激素和静脉注射用丙种球蛋白,其中糖皮质激素是一线主要治疗药物。糖皮质激素在 50%~80% 的患者中有效,但药物减量或停药后易复发,仅 10%~30% 的患者能够维持长期

^{*} 基金项目:国家自然科学基金(No:81470343);国家自然科学基金(No:81270643)

¹ 北京大学人民医院,北京大学血液病研究所(北京,100044)

通信作者:张晓辉, E-mail: zhangxh100@sina.com

缓解;且糖皮质激素不良反应较多,部分患者无法耐受^[6]。无法耐受糖皮质激素、一线治疗无效或失败,并且血小板严重降低($<30 \times 10^9/L$)、伴有出血症状或有出血风险的患者需要选择二线治疗药物,主要包括 TPO 受体激动剂、脾切除术、免疫抑制剂、细胞毒药物等。目前尚无随机对照临床试验对各种二线治疗药物的疗效进行比较,在选择二线治疗方案时缺乏有力的循证医学证据^[1]。近期有研究发现,在激素无效的 ITP 患者中,药物相关的毒副作用突出,治疗相关的死亡与出血相关的死亡比例相当^[7]。霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)是一种新型的免疫抑制剂,既往主要用于实体器官移植,以及造血干细胞移植后移植物抗宿主病等的防治,近期用于治疗各种自身免疫性疾病,包括系统性红斑狼疮、自身免疫性肝炎等疾病^[8-11]。本研究分析了 MMF 对激素无效 ITP 患者的疗效和安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究包括 2012-05—2015-06 在北京大学人民医院血液病研究所门诊就诊及随访的 23 例成人 ITP 患者,均符合 ITP 诊断标准^[12]。本研究入组标准:①ITP;②年龄 ≥ 18 岁;③激素无效^[1,12]指标剂量糖皮质激素($1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗 4~6 周无效或初始治疗有效、复发后再治疗无效,以及激素依赖,即激素减量后复发或需要持续较大剂量激素($\geq 30 \text{ mg/d}$)维持血小板计数或避免出血;④血小板计数 $\leq 30 \times 10^9/L$;⑤肝、肾功能正常。排除标准:①继发性血小板减少症,原发病包括风湿免疫系统疾病、肝脏疾病、幽门螺旋杆菌感染、病毒感染、肿瘤性疾病放化疗后等;②活动性感染性疾病、严重心肺功能障碍、其他自身免疫性疾病;③妊娠、准备妊娠及哺乳期的患者。

23 例患者中,男 8 例(34.8%),女 15 例(65.2%),中位年龄 42.0(27.0~56.5)岁;从诊断 ITP 到开始服用 MMF 的中位时间为 72.0(26.5~136.0)个月。1 例(4.3%)激素初始治疗无效;10 例(43.5%)激素初始治疗有效,疾病复发后激素再次治疗无效;12 例(52.2%)既往激素治疗有效,但存在激素依赖,激素无法减量、停药。23 例 ITP 患者连续服用 MMF 的中位时间为 6.0(2.5~26.0)个月,中位随访时间为 10(4~38)个月。

1.2 治疗方案

MMF($1.5 \sim 2.0 \text{ g/d}$)单药治疗或在激素、环孢素、达那唑的基础上加用 MMF($1.0 \sim 1.5 \text{ g/d}$)联合治疗(表 1),激素、环孢素、达那唑在 2~4 周内逐渐减量或停药;血小板计数稳定后,MMF 剂量根据血小板计数逐渐减量,最终以小剂量长期维持($<1.0 \text{ g/d}$)或者减停。

1.3 伴随治疗

ITP 患者血小板重度减少($\leq 10 \times 10^9/L$)和(或)有出血症状时,留院观察,并根据情况予以糖皮质激素($40 \text{ mg} \sim 1 \text{ g/d} \times 3 \text{ d}$)、丙种球蛋白($0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$)进行冲击治疗,或者予以输注血小板。

1.4 观察指标

①疗效:服用 MMF 后血小板计数的变化;②不良反应:临床表现主要包括消化道症状如恶心、呕吐、腹泻、腹痛,还有头痛等;实验室检查主要包括肝肾功能损害、白细胞减少。

1.5 疗效评价

疗效标准参考文献[12-13]。具体定义为:

①完全反应(CR):治疗后血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 且无出血症状;②有效(R):治疗后血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 并且至少比基础血小板计数增加 2 倍以上、无出血症状;③无效:治疗后血小板计数 $<30 \times 10^9/L$ 或者血小板计数增加不到基础值的 2 倍或者有出血症状。CR 及 R 均为治疗有效,且定义 CR 或 R 时,至少检测 2 次,其间至少间隔 7 d。起效时间指血小板计数升高 $\geq 30 \times 10^9/L$ 的时间。

1.6 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料采用中位数描述,分类变量采用 χ^2 检验,计量资料采用秩和检验。所有统计学检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗反应

MMF 治疗的总体有效率为 73.9%(17/23,其中男 5 例,女 12 例),6 例(35.3%)完全缓解,11 例(64.7%)部分缓解。MMF 的中位起效时间为 27(20~35) d,血小板计数升至峰值的中位时间为 69(49~95) d。治疗前血小板计数为 $17.0(12.0 \sim 20.5) \times 10^9/L$,随访结束时血小板计数为 $110(25 \sim 137) \times 10^9/L$,治疗前后血小板计数差异有统计学意义($P < 0.05$)。

17 例治疗有效的患者中,14 例(82.4%)持续有效,随访时间为 15.0(8.5~30.5)个月。2 例(11.8%)患者最终停药,并持续处于完全缓解状态,随访时间分别为 10 个月和 7 个月;12 例(70.6%)患者需要长期服用 $0.25 \sim 1.00 \text{ g/d}$ 的 MMF 来维持血小板计数 $>30 \times 10^9/L$,随访时间为 16.5(9.5~26.5)个月;其余 3 例(17.6%)患者复发,复发时间分别为开始服用 MMF 后的第 3、6、7 个月,其中后 2 例患者疾病复发可能与药物减量有关,第 3 个月复发的患者无明显诱因出现血小板下降。

6 例患者治疗无效(男、女各 3 例),持续服用 MMF 的中位时间为 6(5~8)周。3 例无效患者在

表 1 23 例 ITP 患者的临床特征

编号	年龄 /岁	性别	从诊断 ITP 到 开始服用 MMF 的时间/月	治疗前 血小板计数 $/(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	随访结束时 血小板计数 $/(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	MMF 开始 时用药	合并疾病
1	80	男	110	29	137	醋酸泼尼松 40 mg/d	无
2	59	女	46	14	9	无	无
3	42	男	23	11	100	环孢素 150 mg/d	消化性溃疡
4	34	女	144	8	14	环孢素 150 mg/d	类固醇性糖尿病
5	34	男	72	16	110	醋酸泼尼松 25 mg/d, 环孢素 200 mg/d	无
6	26	男	140	12	127	醋酸泼尼松 40 mg/d	无
7	23	女	108	13	113	环孢素 200 mg/d	无
8	18	女	42	18	128	醋酸泼尼松 20 mg/d	无
9	28	女	13	21	141	醋酸泼尼松 40 mg/d, 达那唑 400 mg/d	无
10	48	女	22	20	114	醋酸泼尼松 40 mg/d	无
11	68	女	24	23	137	醋酸泼尼松 40 mg/d	高血压
12	66	男	168	10	257	无	胃食管反流病
13	23	男	120	14	18	醋酸泼尼松 30 mg/d	无
14	57	女	1.5	12	159	无	无
15	40	女	14	23	326	醋酸泼尼松 40 mg/d	无
16	29	男	168	9	30	达那唑 400 mg/d	无
17	69	女	96	20	67	无	高血压病
18	23	女	40	3	179	甲基强的松龙 40 mg/d	无
19	56	男	360	26	20	醋酸泼尼松 30 mg/d	高血压, 糖尿病
20	46	女	132	17	102	无	无
21	50	女	29	17	15	无	无
22	25	女	60	22	11	无	无
23	54	女	276	18	54	醋酸泼尼松 25 mg/d	高血压

服用 MMF 期间,需间断予以丙种球蛋白冲击治疗,其中 2 例失访,1 例在加用达那唑后血小板逐渐升高并能维持在 $30 \times 10^9/L$ 以上;另外 3 例病史超过 10 年的患者在随访期间血小板波动于 $(15 \sim 20) \times 10^9/L$ 并且不伴有出血症状,拒绝进一步治疗。

治疗有效患者的病程为 23(46~110)个月,治疗无效患者的病程为 75(132~162)个月,治疗有效患者的 ITP 病程明显短于无效患者($P < 0.05$),MMF 治疗有效和无效患者的年龄、性别比例以及治疗前血小板计数等其他基线资料均差异无统计学意义。

23 例患者中,7 例(30.4%)服用 MMF 单药治疗,其余 16 例(69.6%)采用联合治疗。单药治疗组中 4 例(57.1%)患者有效,MMF 的起效时间为 38(30~55) d;联合治疗组中 13 例(81.3%)患者有效,MMF 的起效时间为 23.0(17.5~29.5) d。联合治疗组中 MMF 的起效时间明显短于单药治疗组($P < 0.05$),联合治疗组的有效率高于单药治疗组,但差异无统计学意义。联合治疗有效的 13 例患者中,10 例患者的联合用药(包括激素、达那唑、环孢素)在 2~4 周内逐渐减停,其余 3 例患者中

2 例分别需继续口服 5.0 mg/d、7.5 mg/d 醋酸泼尼松维持治疗,1 例需服用达那唑 200 mg/d 维持治疗。

2.2 出血情况及不良反应

23 例患者在 MMF 治疗及随访期间均无严重并发症及出血症状;其中 2 例患者分别在服用 MMF(2.0 g/d)3 周及 4 周后出现头痛,药物减量后缓解;1 例患者服药后出现恶心,将药物调整为餐后服用后恶心缓解;其余患者在随访期间未出现明显不适。无一例患者出现肾功能损害、白细胞减少、继发性感染等严重并发症。

3 讨论

ITP 是最常见的出血性疾病,在儿童常常表现为自限性,较少慢性化,而成人 ITP 常常隐匿起病,表现为慢性持续性,并且缓解后易复发,需要长期治疗^[1]。激素无效且血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 的成人 ITP 患者,发生严重出血的风险明显高于正常人群^[7],因此需要积极予以药物治疗。

在 ITP 治疗中,部分患者一线治疗无效,常用的二线治疗药物包括达那唑、环孢素、硫唑嘌呤、环磷酰胺和利妥昔单抗。上述二线治疗药物均具有较明显的毒副作用:达那唑具有肝毒性、可导致女

性男性化;环孢素的不良反应包括高血压、牙龈增生、多毛症、痤疮以及神经系统损害;环磷酰胺可引起骨髓抑制、出血性膀胱炎、脱发、不育等严重毒副作用;利妥昔单抗有引起输注反应的风险,严重时甚至可导致过敏性休克及死亡^[14-15]。在激素无效的ITP患者中,治疗相关的毒副作用显著突出,大约50%的患者死于治疗相关的严重感染^[7,16]。因此,对于激素无效的成人ITP患者,需要选择既能有效升高血小板的药物,同时需要兼顾药物的毒副作用,从而改善激素无效患者的长期预后。

近年来研究发现,MMF在激素无效的ITP患者中具有较好的疗效及安全性(表2)^[14,17-21]。MMF在体内代谢后转化为有活性的霉酚酸,可以选择性、可逆性地抑制次黄嘌呤单磷酸脱氢酶,从而抑制嘌呤核苷酸以及三磷酸鸟苷的合成。由于淋巴细胞增殖依赖于嘌呤的从头合成途径,而其他细胞可通过补救途径合成嘌呤,因此MMF可选择性地抑制淋巴细胞增殖和抗体生成,同时减少淋巴细胞表面粘附分子的表达^[22]。ITP不仅与抗体介导的血小板、巨核细胞破坏增加有关,亦与细胞免疫关系密切。在ITP患者中,存在Th1/Th2细胞失衡,调节T细胞数量减少和功能降低,细胞毒性T细胞介导的血小板与巨核细胞破坏^[2-5]。MMF通过抑制细胞和体液免疫,减少血小板和巨核细胞的破坏。

Hou等^[18]研究了MMF在激素无效ITP患者中的疗效,21例患者至少服用MMF 12周,总体有效率为62%;在未切脾的激素无效ITP患者中,MMF治疗的总体有效率为64%,难治性ITP中MMF的有效率为57%。本研究中,MMF治疗的

总体有效率为73.9%,高于Hou等^[18]的研究结果,可能与服用MMF的持续时间以及本研究中的联合用药方案有关。既往其他MMF治疗ITP的研究中,研究对象多为难治性ITP^[1],总体有效率为38.9%~69.0%,均低于本研究结果,提示MMF在未切脾的激素无效ITP患者中的疗效,可能优于难治性ITP患者。但由于入组标准、治疗方案、疗效评价标准以及随访时间的不同,且相关研究的样本量均偏小,不同研究结果的可比性较差。

本研究中,MMF在6例(26.1%)患者中无效,MMF治疗无效的患者与MMF治疗有效的患者相比,前者从诊断到开始服用MMF治疗的时间明显长于后者,提示MMF可能对病程较短、激素无效的ITP患者的疗效更佳。近期研究提示巨核细胞处于特定的骨髓微环境中,其发育成熟及血小板生成需要骨髓微环境的支持^[23]。病程较长的ITP患者,长期的免疫紊乱及细胞毒药物等的治疗可能会导致骨髓微环境损伤,进而影响免疫抑制剂的疗效。2组患者的其他基线资料均差异无统计学意义。本研究为小样本量的回顾性分析,需要进一步扩大样本量来研究能够预测MMF疗效的因素,并通过骨髓组织学检查等实验室手段协助明确影响MMF疗效的病理生理机制。MMF与激素、环孢素或达那唑联合治疗的起效时间明显短于MMF单药治疗的起效时间,并且联合治疗中MMF的剂量低于单药治疗,提示联合治疗的效果可能优于MMF单药治疗。

在MMF的不良反应方面,本研究结果与既往研究相一致。MMF不良反应轻微,主要表现为可耐受的消化道反应及头痛,少有肝肾功能损害、

表2 MMF治疗ITP的既往研究报告

第一作者	时间	研究对象	MMF剂量 (g·d ⁻¹)	病例 数	有效例数 (有效率)	中位持续 有效时间	复发例数 (复发率)	不良反应 (例数)
Howard ^[17]	2002	激素无效 [#] 或难治性ITP(4例)	2.0	6	5(83.3%)	不详	不详	头痛、背痛(1)
Hou ^[18]	2003	激素无效 [#] 或难治性ITP(7例)	1.5~2.0	21	13(62%)	24周	5(39%)	恶心、腹泻(3)
Zhang ^[19]	2005	激素等药物治疗失败或难治性ITP(3例)	1.5~2.0	20	16(80%)	16周	不详	腹胀、厌食、恶心(7)
Provan ^[14]	2006	难治性ITP(16例)	1.0~2.0	18	7(38.9%)	不详	不详	头痛(2)
Colovic ^[20]	2011	激素无效 [#] 或难治性ITP(11例)	1.5~2.0	16	11(69%)	42周	6(55%)	支气管炎(1) 腹泻(1)
Taylor ^[21]	2015	严重ITP [△] (包括原发性和继发性ITP)	1.0	46	24(52%)	9个月	6(25%)	不详

[#]激素无效:指标准剂量激素治疗失败;[△]严重ITP:指伴有出血症状,在糖皮质激素(和)或丙种球蛋白的基础上,需要其他的二线治疗。

白细胞减少、继发感染等其他严重并发症,说明 MMF 有较高的安全性和良好的耐受性。

在 MMF 治疗 ITP 的研究中,本研究的样本量中等,随访时间相对较长,研究对象异质性较小(未切脾、激素无效的 ITP 患者);但本研究为回顾性分析,治疗方案存在 MMF 单药治疗和联合用药的情况,仍存在一定的缺点。

综上所述,在激素无效的 ITP 患者中,MMF 具有较高的有效率,并且不良反应发生率低、不良反应轻微;当一线治疗无效或失败时,可考虑选择 MMF 进行治疗。但 MMF 在 ITP 治疗中的作用尚未得到广泛关注和研究,目前的研究多为小本量的回顾性分析,且具体用药方案及研究人群不一,因此 MMF 在 ITP 治疗中的地位和作用,需要通过多中心的前瞻性随机对照临床试验来确定。

参考文献

- [1] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2010, 115: 168—186.
- [2] Olsson B, Andersson PO, Jernas M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Nat Med*, 2003, 9: 1123—1124.
- [3] Zhou H, Qiu JH, Wang T, et al. Interleukin 27 inhibits cytotoxic T-lymphocyte-mediated platelet destruction in primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2014, 124: 3316—3319.
- [4] Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents [J]. *Blood*, 2010, 116: 4639—4645.
- [5] Abadi U, Yarchovsky-Dolberg O, Ellis MH. Immune thrombocytopenia: recent progress in pathophysiology and treatment [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21: 397—404.
- [6] Bromberg ME. Immune thrombocytopenic purpura—the changing therapeutic landscape [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1643—1645.
- [7] Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2001, 97: 2549—2554.
- [8] Srinivas TR, Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Mycophenolate mofetil in solid-organ transplantation [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4: 2325—2345.
- [9] Choi SW, Reddy P. Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11: 536—547.
- [10] Jothamani D, Cramp ME, Cross TJ. Role of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis—an observational study [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4: 221—225.
- [11] Louridoss C, Vollenhoven R. Mycophenolate mofetil in the treatment of SLE and systemic vasculitis: experience at a single university center [J]. *Lupus*, 2014, 23: 299—304.
- [12] 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.
- [13] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(11): 975—977.
- [14] Provan D, Moss AJ, Newland AC, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura [J]. *Am J Hematol*, 2006, 81: 19—25.
- [15] Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura [J]. *New Engl J Med*, 2002, 346: 995—1008.
- [16] Djulbegovic B, Cohen Y. The natural history of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2001, 98: 2282—2283.
- [17] Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory autoimmune haemolytic anaemia and autoimmune thrombocytopenia purpura [J]. *Br J Haematol*, 2002, 117: 712—715.
- [18] Hou M, Peng J, Shi Y, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Eur J Haematol*, 2003, 70: 353—357.
- [19] Zhang WG, Ji L, Cao XM, et al. Mycophenolate mofetil as a treatment for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26: 598—602.
- [20] Colovic M, Suvajdzic N, Colovic N, et al. Mycophenolate mofetil therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura resistant to steroids, immunosuppressants, and/or splenectomy in adults [J]. *Platelets*, 2011, 22: 153—156.
- [21] Taylor A, Neave L, Solanki S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171: 625—630.
- [22] Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action [J]. *Immunopharmacology*, 2000, 47: 85—118.
- [23] Avecilla ST, Hattori K, Heissig B, et al. Chemokine-mediated interaction of hematopoietic progenitors with the bone marrow vascular niche is required for thrombopoiesis [J]. *Nat Med*, 2004, 10: 64—71.

(收稿日期: 2015-11-16)