

• 综述 •

顽固性 ITP 的原因与治疗*

王兆钺¹

[关键词] 免疫性血小板减少症, 顽固性; 原因; 治疗

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.03.023

[中图分类号] R558.2 [文献标志码] A

Causes of refractory immune thrombocytopenia and its management

Summary Refractory immune thrombocytopenia (ITP) is defined by the patients who meet the criteria for severe ITP and have failed to splenectomy. Refractory ITP may be related to many different conditions such as accessory spleen, other causes of non-ITP thrombocytopenia and misdiagnosis. The options for the management of these patients are limited. Removing accessory spleen as well as thrombopoietin-receptor agonists and rituximab could represent reasonable salvage treatment, and they should be treated individually.

Key words refractory immune thrombocytopenia; causes; treatment

免疫性血小板减少症(ITP)是一种较常见的免疫性疾病,主要发病机制是由于抗血小板自身抗体引起的血小板破坏并有血小板生成受限。ITP可发生于任何年龄,在儿童多数呈急性经过,自发缓解率高;而90%成人患者为慢性,其中15%对各种治疗不敏感。

1 ITP 治疗现状

ITP患者在血小板计数明显降低特别是有出血倾向时都需要治疗,临床上一般分为一线治疗与二线治疗。一线治疗主要包括皮质激素与静脉注射免疫球蛋白(IVIg);二线治疗的方法在国内外有所差异。美国血液学会2011年ITP指南推荐,对于皮质激素或IVIg等一线疗法无效而未脾切除的患者需接受脾切除手术(1B级)。免疫抑制剂疗效较低并有潜在毒性,如免疫抑制、肝脏毒性与继发恶性肿瘤等,在指南中未被推荐。在脾切除术后复发,或有脾切除术禁忌证并且对至少一种其他治疗方法失效,存在出血风险的患者,应给予促血小板生成素(TPO)受体激动剂或利妥昔单抗^[1]。我国的ITP专家共识(2011年修订版)推荐对成人ITP的二线治疗包括:①脾切除:脾切除的指征为正规糖皮质激素治疗4~6周无效,或维持剂量>30 mg/d或有激素治疗的禁忌证;②药物治疗:包括各种免疫抑制剂,达那唑以及TPO和TPO受体激动剂(如罗米司亭与艾曲波帕)^[2]。大多数情况下,只有在药物治疗无效至少6个月后才考虑脾切除。

脾切除手术主要有开腹脾切除与腹腔镜脾切除两种方法,后者对组织损伤较少,在临床应用日益普遍;缺点是不易探明副脾的存在。2种方法的效果基本相同。对大宗病例的长期随访结果表明,ITP患者脾切除的近期有效率为80%,在5年后仍可有66%的患者持续缓解而不需要其他治疗^[3]。最近有研究总结腹腔镜脾切除的有效率为87.5%,其中30.2%在平均3个月后复发^[4]。既往有研究用脾动脉栓塞治疗,但不良反应多,效果不确定,现已逐渐被摒弃。

2 脾切除无效或复发的原因

长期以来对顽固性ITP并无确切的定义,经各种治疗[包括药物和(或)脾切除]后未能缓解的患者都可归为难治性ITP。2010年国际原发性ITP专家共识组规定,难治性ITP是指脾切除后仍表现为重型ITP的患者。未行脾切除术患者不包括在难治性ITP之内,而应称为对于各种药物治疗无效者^[5]。这一定义现已被国内外学者广泛接受。约30%的ITP患者对脾切除无效或复发,其原因复杂,临床医生应做认真地分析。

2.1 副脾

副脾存在于10%正常人,其大小与位置差别较大。副脾是脾切除无效或复发的一个主要原因。有研究对45例脾切除后复发的ITP患者通过⁹⁹锝标记红细胞扫描检查,发现31%有1个或多个副脾^[6],因此对切脾治疗无效或复发的患者应进一步利用各种影像技术检查以确定是否有副脾的存在。

2.2 细胞免疫

抗血小板自身抗体是ITP血小板破坏的主要原因,但用现有的检测方法在20%~40%患者中不能检测到抗体。近年来人们注意到细胞免疫在

* 基金项目:江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(No: ZX201102);江苏省血液病临床医学研究中心(江苏省科技厅生命健康专项-BL2012005)

¹ 苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心(江苏苏州, 215006)

通信作者:王兆钺, E-mail: zwang11@sina.com

ITP 发病中也有重要作用,并可能是部分 ITP 患者发病的主要原因,表现为 $CD4^+$ T 淋巴细胞 Th1/Th2 比例失调,Th17 细胞比例增高,而调节性 T 细胞下调。激素与多数免疫抑制剂对体液免疫的抑制作用较强,而对细胞免疫的影响较弱。脾切除的作用机制是避免了脾脏网状内皮细胞对包裹有抗体的血小板的清除。如 ITP 患者主要与细胞免疫有关,常规的治疗与脾切除将无明显效果。雷帕霉素可抑制细胞免疫反应,而调节性 T 细胞不受影响。我们曾报道雷帕霉素对部分慢性或顽固性 ITP 患者有效,并纠正了细胞免疫的异常^[7]。

2.3 非 ITP 血小板减少症

很多疾病或病理过程都可引起血小板减少,ITP 的诊断必需排除其他血小板减少症的可能。非原发性 ITP 如系统性红斑狼疮与抗磷脂综合征患者中半数有血小板减少,病程更长,脾切除的有效率也较低。病毒性肝炎、人类免疫缺陷病毒与其他病毒感染也可与 ITP 的发病有关,但治疗效果欠佳。很多先天性血小板病(如 Bernard-Soulier 综合征、MYH9 异常与 Wiscott-Aldrich 综合征等)都以血小板减低为主要特征。这类疾病发病率低,临床诊断比较困难,患者往往长期被误诊为 ITP 而施以脾切除手术。我们曾报道 13 例植物固醇血症均长期被误诊为 ITP 或 Evans 综合征,平均误诊时间达 28.8 年,脾切除无效^[8]。因此,对自幼即有血小板减少并且经长期治疗或脾切除不能缓解者要详细了解家族史,认真检查血片并做相关检查,以确定是否为先天性血小板病。

2.4 造血系统疾病

很多造血系统疾病都有血小板减少。多数再生障碍性贫血(AA)与骨髓增生异常综合征(MDS)患者表现为全血细胞减少,但部分患者在早期可以只表现为血小板减少,以后才发生全血细胞减少或骨髓增生异常^[9-10]。按 2008 年 WHO 分类,少数 MDS 患者被归类为顽固性血小板减少,但血红蛋白与白细胞数正常,对各种治疗均无明显反应^[11]。AA 与 MDS 早期血小板减少时骨髓巨核细胞数也呈明显减少,而 ITP 的巨核细胞数往往增多,这一点对鉴别诊断有重要的价值。

2.5 EDTA 依赖性假性血小板减少

EDTA 是常规血细胞计数的抗凝剂。在体内有抗血小板隐匿抗原的抗体时,EDTA 可在体外引起血小板聚集,在血细胞计数时造成血小板减少的假象。观察外周血涂片与改用枸橼酸钠抗凝剂就可发现这些人体内的血小板数并不减少,也不需要治疗。EDTA 依赖性假性血小板减少并不少见,国内外报道的发生率分别为 6.56%与 10%;临床上常被误诊为 ITP 而给予不必要的治疗。Yamada 等^[12]报道 1 例诊断为 ITP 患者经脾切除与副脾切

除后血小板计数未改善,改用枸橼酸抗凝剂后发现血小板实际数值为 $138 \times 10^9/L$ 。因此在常规血细胞计数很低而无出血倾向的情况下,应想到 EDTA 依赖的假性血小板减少症可能。

2.6 血小板在肝脏破坏

ITP 患者的包裹有自身抗体的血小板主要在脾脏的网状内皮系统破坏,但肝脏与其他部位的网状内皮细胞也有一定的作用,少数患者血小板破坏的主要部位是肝脏。用同位素标记血小板测定脾/肝放射性比值可确定血小板破坏的主要场所。有研究报道,脾切除后完全缓解的患者在术前测定的脾/肝放射性比值都 >1.1 ,特异性可达 100%,敏感性 86.1%。Roca 等^[13]将¹¹¹ 钪标记的血小板注入体内 30 min 后,分别测定肝与脾的放射性,发现血小板主要在脾脏破坏者中脾切除的有效率为 96.0%,而在肝脏破坏者中有效率仅为 15.4%。

2.7 血小板自身抗体的类型

ITP 患者可产生各种抗血小板膜成分的抗体,主要为抗膜糖蛋白(GP)抗体,其中抗 GP II b/III a 抗体占 70%~80%,抗 GP I b/IX 抗体占 20%~40%,部分患者可同时存在 2 种或多种自身抗体。临床很早就观察到,抗 GP I b/IX 抗体阳性的 ITP 患者病程易迁延不愈,对治疗反应差。Zeng 等^[14]报道,激素治疗在抗 GP II b/III a 抗体阳性患者的有效率为 72%,而在抗 GP I b/IX 抗体阳性患者为 27%,在 2 种抗体均呈阳性时为 30%。在小鼠 ITP 实验模型中,GP I b/IX 抗体引起血小板减少的程度较抗 GP II b/III a 抗体更明显。此外,实验结果证明,完整的抗 GP II b/III a 抗体引起血小板减少,抗 GP II b/III a 抗体 Fab2 片段无明显作用;而完整的抗 GP I b α 抗体与其 Fab2 片段具有相同的抗血小板作用。这提示抗 GP I b α 抗体介导的血小板减少不依赖于 Fc 受体^[15]。近年来通过小鼠 ITP 模型的研究逐渐阐明了这一现象的机制。抗 GP I b/IX 抗体使血小板表面 GP I b 去唾液酸化,血小板与肝脏表面结合后被清除,这一过程不依赖于补体 Fc;而抗 GP II b/III a 抗体不引起血小板去唾液酸化,也不被肝脏清除^[16]。临床研究亦证实,抗 GP I b/IX 自身抗体阳性患者血小板表面的 GP I b 呈去唾液酸化^[17]。另一方面,流感病毒有神经胺酶(唾液酸酶)活性,抗流感病毒药物磷酸奥司他韦(oseltamivir phosphate,达菲)为神经胺酶抑制剂,可以抑制去唾液酸化过程。Alioglu 等^[18]发现,慢性 ITP 患者合并流感病毒感染时用达菲治疗后,血小板计数恢复正常,提示神经胺酶可能与部分 ITP 患者的发病有关。Shao 等^[19]也报道,1 例 GP I b/IX 自身抗体阳性的 ITP 患者对激素与多种免疫抑制药物无效,改用达菲后获得完全缓解。这进一步证明,血小板 GP I b 去唾液酸化引起了血小板破

坏。最近 Grozovsky 等^[20]发现,去唾液酸的血小板结合到肝脏 Ashwell-Morell 受体,导致血小板在肝脏破坏。这一系列新的成果都证明,不同抗血小板膜 GP 抗体通过不同的途径引起血小板破坏,抗 GPI b/IX 抗体引起血小板 GPI b 去唾液酸化并在肝脏非 Fc 依赖性破坏,脾切除对这种类型的 ITP 患者无效。这将来对临床上 ITP 免疫分型以及提高治疗效果具有重要的意义。

3 顽固性 ITP 的预测与治疗

3.1 脾切除效果的预测

ITP 患者脾切除的有效率为 60%~80%,有效者的短期或长期复发率为 15%。目前对预测 ITP 脾切除的疗效还缺乏可靠的临床与实验室指标,一般认为与年龄、性别、血小板计数或病程长短无关;但术前对激素与 IVIg 有反应或术后血小板计数上升至 $150 \times 10^9/L$ 以上者,往往预示手术成功的概率较高^[4]。这可能是由于对治疗的反应排除了非免疫性或先天性血小板减少误诊的结果。

3.2 副脾摘除

副脾的存在是一个主要原因。外科医生在做脾切除手术过程中应仔细检查有无副脾,发现后必需同时摘除。如脾切除无效或复发怀疑有副脾时应做影像学检查(平扫+加强 CT 或 MRI)证实。有条件的单位也可用⁹⁹锝标记的红细胞进行扫描检查。文献报道切除副脾后的缓解率差异很大,为 25%~75%,可能取决于血小板在其他部位的网状内皮系统被破坏的程度,或细胞免疫异常的影响^[21]。

3.3 药物治疗

顽固性 ITP 的治疗常常是一个很棘手的问题。一般而言,如脾切除后血小板计数维持在 $30 \times 10^9/L$,患者无出血危险,可不必再治疗。脾切除清除了血小板破坏的场所并部分去除产生抗体的 B 细胞后,患者再用原先的激素与免疫抑制药物也可能取得缓解。对血小板持续很低并有出血危险者,可考虑以下治疗。

3.3.1 TPO 受体激动剂 TPO 模拟肽罗米司亭与非肽类小分子受体激动剂艾曲波帕结合骨髓巨核祖细胞以及巨核细胞的 TPO 受体(c-Mpl),促进巨核细胞的生长与成熟,增加血小板的产生。这 2 种药物可使多数慢性 ITP 患者的血小板计数明显上升,但对顽固性 ITP 的缓解率较低。艾曲波帕的缓解率仅为 37%,而在非脾切组为 60%;有效时间也较短,2 组分别为 10.9 周与 13.4 周^[22]。罗米司亭也可使少数脾切后顽固性 ITP 患者的血小板计数升高,但停药后又很快降低^[23]。

3.3.2 美罗华 美罗华(利妥昔单抗)是抗 CD20 嵌合型单克隆抗体,主要用于治疗非霍奇金淋巴瘤,近年来也广泛应用于各种严重的免疫性疾病。

美罗华对慢性 ITP 的有效率为 66%,血小板计数平均在第 3 周后开始升高,但维持时间较短,平均为 13 周,24% 的患者缓解期可达 1 年^[24]。最近一项多中心对慢性与顽固性 ITP 研究结果表明,美罗华标准剂量在治疗后第 26 周与 52 周,分别有 44% 与 35% 的患者维持部分或完全缓解,未见严重的不良反应。如将治疗减至 2 次,仍可有相同的效果^[25]。

3.3.3 联合免疫抑制剂与化疗药物 顽固性 ITP 患者对单一药物无反应时,可慎重考虑联合应用免疫抑制剂。硫唑嘌呤、霉酚酸与环孢素联合治疗的有效率可达 73.7%,缓解期 24 个月;复发后再用联合治疗仍有效^[26]。但应警惕过强免疫抑制引起严重感染的危险。

有研究试用多种化疗药物取得成功。Zaja 等^[27]用氨苯砒治疗 20 例对激素与美罗华无效者,总反应率与完全缓解率分别达 55% 与 20%,中数缓解时间 42 个月,无明显毒性。该药亦可用于顽固性 ITP。

3.3.4 血浆置换与血浆免疫吸附 血浆置换或用蛋白 A 柱吸附血浆中抗血小板抗体的方法也可用于顽固性 ITP,但效果短暂,仅适用于重危患者。最近 Kurtoglu 等^[28]报道 1 例顽固性 ITP,患者对激素、脾切除、美罗华与多种免疫抑制剂均无效,血小板持续过低并有皮肤黏膜出血,最后改用色氨酸柱做血浆免疫吸附 3 d 后好转并持续缓解。

4 结语

成人顽固性 ITP 并不少见,在儿童亦偶有发生。顽固性 ITP 的原因复杂,缺乏有效的治疗方法,患者出血或继发感染的危险性增高,病死率高达 10%~30%。临床医生应根据患者的病情做具体分析并进行个体化治疗,争取最终获得缓解。应该强调,ITP 的发病机制是机体免疫系统的紊乱,而目前的治疗是抑制免疫反应,还属于“治标”方法,只有从根本上纠正免疫病理过程才能彻底解决 ITP 的治疗问题。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发性免疫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] Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, 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.

- [4] Rijcken E, Mees ST, Bisping G, et al. Laparoscopic splenectomy for medically refractory immune thrombocytopenia (ITP): a retrospective cohort study on longtime response predicting factors based on consensus criteria[J]. *Int J Surg*, 2014, 12: 1428—1433.
- [5] 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.
- [6] Phom H, Kumar A, Tripathi M, et al. Comparative evaluation of Tc-99m-heat-denatured RBC and Tc-99m-anti-D IgG opsonized RBC spleen planar and SPECT scintigraphy in the detection of accessory spleen in postsplenectomy patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Clin Nucl Med*, 2004, 29: 403—409.
- [7] Li J, Wang Z, Dai L, et al. Effects of rapamycin combined with low dose prednisone in patients with chronic immune thrombocytopenia. clinical and developmental immunology [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 548085.
- [8] Wang Z, Cao L, Su Y, et al. Specific macrothrombocytopenia/hemolytic anemia associated with sitosterolemia[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89: 320—324.
- [9] Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia[J]. *Blood*, 2012, 120: 1185—1196.
- [10] Gyan E, Dreyfus F, Fenaux P. Refractory thrombocytopenia and neutropenia; a diagnostic challenge [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2015, 7: e2015018.
- [11] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. WHO, Lyon: IARC Press, 2008.
- [12] Yamada EJ, Souto AF, de Souza E, et al. Pseudothrombocytopenia in a patient undergoing splenectomy of an accessory spleen[J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2008, 58: 488—491.
- [13] Roca M, Muniz-Diaz E, Mora J, et al. The scintigraphic index spleen/liver at 30 minutes predicts the success of splenectomy in persistent and chronic primary immune thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*, 2011, 86: 909—913.
- [14] Zeng Q, Zhu L, Tao L, et al. Relative efficacy of steroid therapy in immune thrombocytopenia mediated by anti-platelet GPIIb/IIIa versus GPIIb/IIIa antibodies [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87: 206—208.
- [15] Nieswandt B, Bergmeier W, Rackebrandt K, et al. Identification of critical antigen-specific mechanisms in the development of immune thrombocytopenic purpura in mice[J]. *Blood*, 2000, 96: 2520—2527.
- [16] van Der Wal DE, Zhu G, Li J, et al. Desialylation: a novel platelet clearance mechanism and a potential new therapeutic target in anti-GPIIb antibody mediated thrombocytopenia[J]. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, 2012: Abstract 265.
- [17] Li J, Callum JL, Lin Y, et al. Severe platelet desialylation in a patient with glycoprotein Ib/IX antibody-mediated immune thrombocytopenia and fatal pulmonary hemorrhage[J]. *Haematologica*, 2014, 99: e61—e63.
- [18] Alioglu B, Tasar A, Ozen C, et al. An experience of oseltamivir phosphate (tamiflu™) in a pediatric patient with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a case report[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2010, 37: 55—58.
- [19] Shao L, Wu Y, Zhou H, et al. Successful treatment with oseltamivir phosphate in a patient with chronic immune thrombocytopenia positive for anti-GPIIb/IX autoantibody[J]. *Platelets*, 2014, 28: 1—3.
- [20] Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling [J]. *Nat Med*, 2015, 21: 47—54.
- [21] Altaf AM, Sawatzky M, Ellsmere J, et al. Laparoscopic accessory splenectomy: the value of perioperative localization studies[J]. *Surg Endosc*, 2009, 23: 2675—2679.
- [22] Boyers D, Jia X, Crowther M, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. *Health Technol Assess*, 2011, 15: 23—32.
- [23] Choe MJ, Packer CD. Severe romiplostim-induced rebound thrombocytopenia after splenectomy for refractory ITP[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49: 140—144.
- [24] Aleem A, Alaskar AS, Algahtani F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia; transient responses, low rate of sustained remissions and poor response to further therapy in refractory patients[J]. *Int J Hematol*, 2010, 92: 283—288.
- [25] Tran H, Brighton T, Grigg A, et al. A multi-centre, single-arm, open-label study evaluating the safety and efficacy of fixed dose rituximab in patients with refractory, relapsed or chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study)[J]. *Br J Haematol*, 2014, 167: 243—251.
- [26] Arnold DM, Nazi I, Santos A, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2010, 115: 29—31.
- [27] Zaja F, Marin L, Chiozzotto M, et al. Dapsone salvage therapy for adult patients with immune thrombocytopenia relapsed or refractory to steroid and rituximab [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87: 321—323.
- [28] Kurtoglu E, Karakus V, Deveci B, et al. Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura treated with immunoadsorption using tryptophan column [J]. *Transfus Apher Sci*, 2013, 48: 311—312.