

# 原发免疫性血小板减少症治疗进展

## Progress in the treatment of primary immune thrombocytopenia

彭军<sup>1</sup> 侯明<sup>1</sup>

[关键词] 原发免疫性血小板减少症; 诊断; 治疗

Key words primary immune thrombocytopenia; diagnosis; treatment

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.01.003

[中图分类号] R554.1 [文献标志码] C



**专家简介:**彭军,医学博士,山东大学齐鲁医院血液科主任医师,“长江学者”特聘教授,国家杰出青年科学基金获得者,全国优秀博士学位论文奖获得者,中国实验血液学会委员,中华医学会血液学分会血栓与止血专业学组委员。

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP), 既往称特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenia purpura), 是一种以体液免疫和细胞免疫介导的血小板过度破坏和巨核细胞成熟障碍为特征的获得性出血性疾病。ITP常见的临床表现为皮肤黏膜出血、月经过多, 甚至内脏或颅内出血, 可危及生命。近年来, ITP的基础及临床研究取得重大进展。一方面, 一系列大样本临床对照研究的开展, 为临床治疗的选择提供确切依据; 另一方面, 新的发病机制不断揭示, 为ITP治疗提供了新的靶点。在此, 对传统一、二线治疗的研究进展及目前国内外正在进行的多项新型药物临床试验进行综述。

### 1 一线治疗进展

**肾上腺皮质激素:**肾上腺皮质激素是初诊ITP患者的一线治疗, 包括大剂量地塞米松与常规剂量泼尼松。Wei等<sup>[1]</sup>进行的多中心前瞻性随机对照试验表明1或2个周期的大剂量地塞米松治疗成人新诊断的ITP具有起效迅速, 早期有效率高, 长期有效率与传统泼尼松治疗相当。其患者耐受性优于传统泼尼松治疗, 患者能够在保证长期有效率的前提下规避长期的激素负荷及相关不良反应风险。因此, 大剂量地塞米松有望成为ITP一线治疗的首选方案。

### 2 二线治疗进展

#### 2.1 TPO受体激动剂

TPO受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TRA)主要通过模拟TPO与巨核细胞及造血祖细胞上TPO受体相结合, 增加血小板生成。2008年底罗米司亭(romiplostim)和艾曲波帕(eltrombopag)经美国FDA快速通道获准上市。多项临床试验<sup>[2-4]</sup>显示二者反应率可达80%左右, 且不良反应轻微, 可长期应用。一项荟萃分析显示<sup>[5]</sup>, 罗米司亭及艾曲波帕的总反应率、持续时间、不良反应率、出血事件发生率相近。但二者在TPO受体上作用位点不同, 目前尚未观察到交叉耐药性, 因此对一种药物无效或不能耐受者, 可换用另一种药物继续治疗。

#### 2.2 抗CD20单克隆抗体(利妥昔单抗)

利妥昔单抗是一种人鼠嵌合的抗CD20单抗, 能特异性结合B淋巴细胞, 引起Fc受体介导的B细胞溶解, 抑制抗体产生, 从而减少血小板破坏。Khellaf等<sup>[6]</sup>对248例成人ITP患者应用利妥昔单抗治疗, 初始反应(血小板计数大于 $50 \times 10^9/L$ )率约60%, 2年长期反应率约40%。Patel等<sup>[7]</sup>观察到成人及儿童ITP患者5年长期反应率仅为21%及26%。利妥昔单抗标准剂量为 $375 \text{ mg/m}^2$ , 每周1次, 共4次, 小剂量(100 mg每周1次, 共4次)也有应用。目前利妥昔单抗治疗ITP的最适剂量仍无定论, 需随机对照试验验证。

<sup>1</sup>山东大学齐鲁医院血液科(济南, 250012)  
通信作者: 彭军, E-mail: junpeng88@sina.com

### 2.3 脾切除

脾脏是 ITP 患者血小板破坏的主要场所,也是血小板抗体产生的主要器官,因此脾切除术很早就应用于 ITP 的治疗。Vianelli 等<sup>[8]</sup>对 233 例行脾切除术的慢性 ITP 患者进行了 10 年以上的随访,发现约 60% 患者获得长期缓解。部分治疗无效及术后复发患者可能与肝脏破坏血小板或副脾存在有关,有条件者可在术前应用同位素示踪法评估血小板破坏场所并检查有无副脾。考虑到围手术期风险及感染、血栓栓塞等长期并发症,切脾手术应在内科药物治疗无效情况下谨慎选择。

## 3 实验性治疗进展

### 3.1 抗-FcRn 抗体 Rozanolixizumab(UCB7665)

Rozanolixizumab 是一种人源化、高亲和力、抗人新生 Fc 受体(FcRn)的单克隆抗体,其作用为降低自身免疫性和同种免疫性疾病中致病性免疫球蛋白 G(IgG)的水平。目前一项评估 Rozanolixizumab 在原发性、持续性或慢性免疫性血小板减少症患者中安全性、耐受性和有效性的前瞻开放性 II 期临床试验(NCT02718716)正在进行中。入组患者在接受每周剂量的 Rozanolixizumab(4 mg/kg×5 或者 7 mg/kg×3)皮下注射(SC)后,观察血小板反应。总共 30 例患者接受 Rozanolixizumab: 4 mg/kg( $n=15$ ), 7 mg/kg( $n=15$ )。4 mg/kg 组在第 31 天观察到总 IgG 水平的平均最大降低(45.8%,范围 29.9~65.0),7 mg/kg 组则是在第 22 天(49.8%,范围 29.5~65.5)。10 例(33.3%)患者的血小板计数有临床相关改善( $\geq 50 \times 10^9/L$ ),在该群体中观察到 IgG 水平的降低程度最大,4 mg/kg 组为 23.9%~68.6%,7 mg/kg 组为 51.1%~65.5%。在安全性方面,21/30 例(70.0%)患者报告至少 1 次治疗期间出现的不良事件(TEAE),其中 4 mg/kg 组为 12/15(80.0%),7 mg/kg 组为 9/15(60.0%)。除了 4 mg/kg 组有 1 例研究人员认为与研究药物无关的严重[常见术语不良反应标准(CTCAE)3 级或以上]TEAE(生殖道出血)外,所有报告的 TEAE 均为轻度/中度(CTCAE 1/2 级)。最常见的 TEAE 是头痛(CTCAE 1 级):4 mg/kg 组为 3/15(20.0%),7 mg/kg 组为 4/15(26.6%)。从迄今获得的数据看,多次给予 Rozanolixizumab 4 mg/kg SC 或 7 mg/kg SC 的患者耐受性良好,且在 2 个剂量组中都观察到初始血小板反应。本试验报告的 SC Rozanolixizumab 的安全性与 FIH 试验中报告的健康受试者的安全性结果一致。

### 3.2 Fostamatinib

ITP 的发病机制之一是自身抗体介导的血小板吞噬,由活化的单核细胞 Fc 受体介导,通过脾酪氨酸激酶(syk)信号通路,导致血小板清除增加。

2 个持续 1 年的平行多中心随机对照 III 期临床试验中评估了成人持续性/慢性 ITP 应用 fostamatinib(一种口服 syk 抑制剂)的安全性和有效性。一个在北美、澳大利亚和欧洲(047),另一个在欧洲(048)。2 项研究中的患者都有资格参加正在进行的开放性延长研究(049)。Fostamatinib 起始剂量为 100 mg BID,如果没有反应,可增加至 150 mg BID。稳定血小板反应(SR)定义为在用药的第 14~24 周期间每 2 周评估 1 次血小板计数,6 次中有 4 次血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ ,血小板反应(PR)定义为在开始治疗的 12 周内,在没有挽救治疗的情况下,血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。在 047/048 试验中,18/101(18%)fostamatinib 治疗组与安慰剂组 1/49(2%)获得了 SR( $P=0.007$ ),43/101(43%)fostamatinib 治疗组与安慰剂组 7/49(14%)获得了 PR( $P=0.006$ )。参与 047/048 的 150 例患者中有 123 例(82%)参与了 049 试验,其中有 44 例为在 047/048 研究中接受安慰剂的患者,在接受 fostamatinib 治疗后,有 10 例(23%)获得了 SR。截至 2017 年 4 月 14 日,123 例患者中有 117 例治疗达到 12 个月,25 例获得 SR,其中 18 例(68%)能维持治疗反应。在开始治疗前的最后一次评估中,中位血小板计数为  $23 \times 10^9/L$ ,在 12 周和 52 周 fostamatinib 治疗后中位血小板计数分别为  $111 \times 10^9/L$  和  $115 \times 10^9/L$ 。Kaplan-Meier 分析显示,17 例维持 SR 患者的中位持续时间尚未达到,估计 $> 28$  个月。在安全性方面,123 例患者中有 92 例(75%)经历了 1 次不良反应,其中大部分患者(72%)的严重程度轻微或中等;64 例(52%)经历 1 次治疗相关的不良反应。最常见的不良事件是腹泻(28%)、高血压(15%)、瘀斑(15%)和鼻出血(14%)。123 例患者中有 27 例(22%)报告有严重不良反应,与出血有关的有 11 例,其中 10 例无反应者。导致研究药物撤药的不良反应有 15 例(12%),包括腹泻( $n=5$ )、肝酶升高( $n=3$ )和中性粒细胞减少症( $n=2$ )等。不良反应情况与之前在 fostamatinib 治疗 ITP 和类风湿关节炎研究中观察到的一致。

### 3.3 Avatrombap

Avatrombap(AVA)是目前正在开发的用于治疗血小板减少症的口服第 2 代血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)。一项多中心、多国、随机、平行、PBO-对照评价 AVA 治疗慢性 ITP 患者的疗效和安全性 III 期临床试验(NCT01438840)正在进行中。从 27 个研究地点招募慢性 ITP(基线血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ )的成年患者(年龄 $\geq 18$ 岁),并在 6 个月的研究期间,将 ITP 患者 2:1 随机分配到 20 mg/d AVA 组或 PBO 组。基于个体反应允许改变 AVA 和 PBO 的剂量(最终剂量范围 5~

40 mg/d)。主要疗效终点是在无挽救治疗的情况下,血小板反应(血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ )的累积周数。次要终点包括第 8 天的血小板反应,以及伴随 ITP 药物的应用减少。共有 49 例患者符合入组标准,AVA 治疗组 32 例患者中 22 例(68.8%)完成了研究,PBO 组 17 例患者中只有 1 例(5.9%)完成了研究。研究终止的最常见原因是治疗效果不足,AVA 治疗组(21.9%)低于 PBO 组(88.2%)。在 6 个月的治疗期内,主要研究终点 AVA 组优于 PBO 组(12.4 周 vs 0 周,  $P < 0.0001$ )。治疗第 8 天,AVA 组患者血小板反应显著高于 PBO 组(65.6% vs 0%,  $P < 0.0001$ )。与基线相比,AVA 治疗患者使用伴随药物减少的比例为 33.3%,而 PBO 治疗组为 0% ( $P = 0.1348$ )。持续的血小板反应定义为在没有挽救治疗的情况下,在治疗的最后 8 周内,至少有 6 周的血小板  $\geq 50 \times 10^9/L$ ,AVA 治疗的患者(34.3%)显著高于 PBO 治疗的患者(0%,  $P = 0.009$ )。在安全性方面,AVA 治疗组 31 例(96.9%)报告 TEAE,而 PBO 治疗组为 10 例(58.8%),当调整治疗剂量时,2 组 3/4 级 TEAE 和严重不良反应的发生率相似。最常见的 TEAE 包括头痛、挫伤、上呼吸道感染、关节痛和鼻出血。5 例 AVA 组 TEAE 患者进行研究药物剂量调整,导致 3 例患者提前退组。PBO 治疗组中没有患者需要药物剂量调整。根据血小板反应的累积周数、第 8 天的血小板反应以及血小板持续反应时间等指标显示,AVA 在慢性 ITP 患者中耐受性良好且治疗效果优于 PBO。调整治疗剂量后,AVA 的整体安全性与 PBO 相似。AVA 可能为难治性慢性 ITP 患者提供新的治疗选择。

### 3.4 阿托伐他汀

小鼠研究表明,骨髓(BM)内皮祖细胞(EPC)在调节血小板生成中起关键作用。最近发现阿托伐他汀可以在移植后移植物功能不良中,逆转 BM EPC 数量和功能上的受损。为明确 BM EPC 的数量和功能异常是否与激素耐药 ITP 的发生有关,探究阿托伐他汀和 N-乙酰-L-半胱氨酸(活性氧清除剂,NAC)对来自激素耐药 ITP 患者的 BM EPC 的数量和功能的作用及其潜在分子机制,并评估阿托伐他汀和 NAC 对成年激素耐药 ITP 患者的临床疗效和安全性,北京大学血液病研究所进行基础研究及临床试验结果如下:体外培养 BM EPC,将培养 5 d 的 BM EPC 给予阿托伐他汀和 NAC 处理,至第 7 天测试。在激素耐药 ITP 患者中观察到数量减少和功能失调的 BM EPC,其在增殖、迁移和血管生成等方面能力下降,而活性氧水平和细胞凋亡水平升高。在激素耐药 ITP 患者的 BM EPC 中检测到磷酸化 p38 的增多和磷酸化 Akt 的

下降。此外,CD34<sup>+</sup>细胞也具有更高的活性氧和细胞凋亡水平,使其数量显著减少且功能失调,而激素耐药 ITP 的患者中 CFU-GEMM 的数量也减少。阿托伐他汀或 NAC 在体外实验中,通过下调 p38 MAPK 和上调 Akt 途径,提高激素耐药 ITP 患者 BM EPC 的数量和功能,并且还部分挽救了 BM EPC 支持巨核细胞生成的能力。在单中心临床研究中,总共招募了 13 例激素耐药 ITP 患者,接受阿托伐他汀和 NAC 的组合或单独使用。虽然结果需要进一步验证,但完全缓解率(CR)、缓解率(R)和总体缓解率(OR)分别为 23.1%(3/13)、46.2%(6/13)和 69.2%(9/13)。在达到 CR 和 R 的患者中,中位应答时间为 24(7~51)d,且无明显不良事件。这些研究结果表明,受损的 BM EPC 参与了激素耐药 ITP 的发病机制。阿托伐他汀和 NAC 在激素耐药 ITP 患者中的作用可能是改善骨髓 EPC 支持巨核细胞生成的能力,从而提高血小板数量。同时,尚需进一步的前瞻性多中心随机临床试验来验证阿托伐他汀和 NAC 的作用,从而为激素耐药 ITP 提供新的治疗途径。

### 3.5 低剂量地西他滨

低剂量地西他滨是一种促进细胞分化的甲基化酶抑制剂,已被用于治疗骨髓增生异常综合征并伴有血小板增多的反应。我们目前的研究表明,低剂量地西他滨可以显著增加成熟巨核细胞的数量,同时在临床应用中有长期维持血小板的作用。体外研究结果表明,地西他滨处理后的外周血单个核细胞和 CD4<sup>+</sup>T 细胞中 Tregs 的百分比显著升高。对 ITP 患者的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>Treg 细胞进行分选,并将其与 CFSE 标记的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>效应 T 细胞共培养以评估 Tregs 细胞的抑制活性。结果表明,与对照组相比,地西他滨处理后 Tregs 细胞的抑制功能显著升高。地西他滨以 3.5 mg/m<sup>2</sup> 的剂量静脉内应用于难治性 ITP 患者,共 3 个周期,每个周期 3 d,周期间隔 4 周。地西他滨治疗后,ITP 患者外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞群中 CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Tregs 细胞的数量显著增加。我们还观察到地西他滨治疗后 Tregs 细胞抑制功能增加。相反,地西他滨可以显著降低 CD4<sup>+</sup>T 细胞群中 CD4<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>TH1 的百分比和 CD16<sup>+</sup>单核细胞百分比。但是,我们目前还没有观察到地西他滨对 CD4<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>-</sup>CD17<sup>+</sup>TH17、CD4<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>-</sup>CD22<sup>+</sup>TH22 和 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>Bregs 细胞的影响。我们进一步建立了鼠 ITP 主动模型,用低剂量地西他滨(0.01、0.03 或 0.10 mg/kg)静脉内给药,每周 4 次处理 ITP 小鼠模型。研究表明,地西他滨治疗后 ITP 模型鼠中血小板计数增加,Tregs 细胞显著增多,而 TH1 细胞、CD16<sup>+</sup>单核细胞减少。此外,我们还观察到 ITP 患者在 CD4<sup>+</sup>T 细胞中

PD-1 表达降低,而地西他滨治疗后可以提高 ITP 患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞上的 PD-1 表达。因此,地西他滨可能通过上调 PD-1 的表达来纠正 ITP 患者免疫耐受性的失衡。

综上所述,ITP 是一种由多种病理生理机制参与的自身免疫性疾病,随着我们对发病机制研究的逐渐深入,针对不同发病环节的药物将不断涌现。因此,对 ITP 个体发病机制的判断和基于发病机制的个体化治疗将是今后 ITP 研究的重点方向,并将对 ITP 患者生存及生活质量的提高产生积极的影响。

### 参考文献

- [1] Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial[J]. *Blood*, 2016, 127: 296–302.
  - [2] Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag; final results of the EXTEND study[J]. *Blood*, 2017, 130: 2527–2536.
  - [3] Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP [J]. *Blood*, 2009, 113: 2161–2171.
  - [4] Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161: 411–423.
  - [5] Zhang J, Liang Y, Ai Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 576.
  - [6] Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients[J]. *Blood*, 2014, 124: 3228–3236.
  - [7] Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2012, 119: 5989–5995.
  - [8] Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years[J]. *Haematologica*, 2013, 98: 875–880.
- (收稿日期: 2018-12-12)
- 
- (上接第 8 页)
- domized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2054–2064.
- [3] Rosendaal FR, Palla R, Garagiola I, et al. Genetic risk stratification to reduce inhibitor development in the early treatment of hemophilia A: a SIPPET analysis [J]. *Blood*, 2017, 130: 1757–1759.
  - [4] Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180: 501–510.
  - [5] Brackmann HH, White II GC, Berntop E, et al. Immune tolerance induction: What have we learned over time? [J]. *Haemophilia*, 2018, 24(Suppl 3): 3–14.
  - [6] 张磊, 薛峰, 刘晓帆, 等. 血友病 A 伴抑制物一例及其免疫耐受诱导治疗探讨[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(9): 577–580.
  - [7] Collins P, Chalmers E, Alamelu J, et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: A protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties [J]. *Haemophilia*, 2017, 23: 654–659.
  - [8] 薛峰, 刘葳, 陈云飞, 等. 凝血酶原复合物联合小剂量利妥昔单抗治疗血友病 B 伴抑制物[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(9): 749–753.
  - [9] Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92: 695–705.
- (收稿日期: 2018-10-30)