

• 论著-临床研究 •

艾曲泊帕治疗成人原发免疫性
血小板减少症的临床分析*黄月婷¹ 刘晓帆¹ 付荣凤¹ 陈云飞¹ 刘葳¹ 薛峰¹ 张磊¹ 杨仁池¹

【摘要】 目的:观察艾曲泊帕治疗成人原发免疫性血小板减少症(ITP)的疗效及安全性。方法:回顾性分析在我院住院应用艾曲泊帕治疗的75例ITP患者的临床资料。结果:①75例患者中男25例、女50例,中位年龄44(19~66)岁,治疗前血小板计数(PLT)中位值 $13(1\sim66)\times 10^9/L$,治疗后第2周、第4周、第3个月及第6个月PLT中位值分别为 $29(1\sim286)\times 10^9/L$ 、 $57(3\sim616)\times 10^9/L$ 、 $67(3\sim300)\times 10^9/L$ 、 $92(10\sim397)\times 10^9/L$,明显高于治疗前PLT水平(均 $P=0.00$);治疗总有效率81.33%(61/75例); $PLT\geq 30\times 10^9/L$ 的中位时间为14(3~42)d。②不同艾曲泊帕剂量组间的体重或BMI水平比较发现均不影响药物的起效剂量, $P>0.05$ 。36例患者既往接受重组人血小板生成素(rhTPO)治疗(11例为rhTPO治疗有效),结果显示rhTPO治疗是否有效不影响艾曲泊帕的疗效, $P>0.05$;另外,艾曲泊帕的疗效在不论血小板抗体阳性与否以及巨核细胞数目增多或正常组间比较,均差异无统计学意义,总有效率分别为81.82% vs 75.00%、87.88% vs 76.19%,均 $P>0.05$ 。③肝脏转氨酶及胆红素升高为最常见的艾曲泊帕治疗相关不良反应,经治疗后均恢复正常或回至基线水平;期间发生血小板升高相关脑梗死1例。结论:艾曲泊帕对于ITP患者有效率高,为快速提升PLT水平、降低出血风险,推荐成人患者可选50 mg剂量起始,同时联合预防性保肝治疗。但艾曲泊帕停药后维持作用时间短暂、费用较昂贵。

【关键词】 艾曲泊帕;血小板减少;治疗结果;不良反应

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.01.005

【中图分类号】 R558.2 【文献标志码】 A

Clinical analysis of eltrombopag in the treatment of primary immune thrombocytopenia

HUANG Yueting LIU Xiaofan FU Rongfeng CHEN Yunfei

LIU Wei XUE Feng ZHANG Lei YANG Renchi

(Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin, 300020, China)

Corresponding author: YANG Renchi, E-mail: rcyang65@163.com

Abstract Objective: To investigate the effect and safety of eltrombopag for the treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults. **Method:** We retrospectively analyzed the clinical data of 75 cases with ITP inpatient treated with eltrombopag. **Result:** ①The 75 patients included 25 males and 50 females, with a median age of 44 years (from 19 to 66 years). The median platelet count before treatment was $13(1\text{ to }66)\times 10^9/L$, the median platelet of patients at 2 weeks, 4 weeks, 3 months and 6 months after treatment were $29(1\text{ to }286)\times 10^9/L$, $57(3\text{ to }616)\times 10^9/L$, $67(3\text{ to }300)\times 10^9/L$, and $92(10\text{ to }397)\times 10^9/L$, and the platelet level after treatment was significantly higher than that before treatment ($P=0.00$). The total response rate was 81.33% (61/75 cases). The median time to platelet recovery $\geq 30\times 10^9/L$ after treatment was 14 days (3 to 42 days). ②As to the possible related factors affecting drug efficacy, the results showed that there was no significant relationship between body weight or BMI level with the effective dose ($P>0.05$). Thirty-six of the 75 patients received rhTPO treatment (11 cases were effective in rhTPO treatment), the results showed that there was no statistically significant difference in the efficacy of eltrombopag with or without the effect of previous treatment of rhTPO ($P>0.05$); There was no significant difference in the response rate of patients with specific autoantibodies against platelet glycoprotein positive contrast with the negative group (81.82% vs 75.00%, $P>0.05$). The number of megakaryocytes in all patients was normal or increased, and there was no statistically significant difference in the therapeutic efficiency between the increased group and the normal group (87.88% vs 76.19%, $P>0.05$). ③The adverse events which occurred more frequently due to eltrombopag included increased transaminase and blood bilirubin. All liver adverse events returned to normal or baseline after treatment. A case of cerebral infarction was associated with thrombocytopenia.

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81670118);天津市自然科学基金(No:18JJCZDJC35000)

¹ 中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所)血栓止血诊疗中心(天津,300020)

通信作者:杨仁池, E-mail: rcyang65@163.com

Conclusion: Eltrombopag is an effective and safe treatment option for ITP, in order to rapidly improve platelet level and minimize the hemorrhage risk associated with decreased platelet counts, the recommended initial dose is 50 mg per day for adult patients, and combined with hepatoprotective therapy. But there is no curative effect soon after the drug is discontinued.

Key words eltrombopag; thrombocytopenia; outcome; adverse events

成人原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)诊断与治疗中国专家共识(2016年版)推荐促血小板生成药物作为二线治疗的首选药物。艾曲泊帕乙醇胺是一种口服非肽类小分子人类促血小板生成素^[1], 2008年11月美国FDA批准其上市用于治疗经糖皮质激素类药物、免疫球蛋白治疗无效或脾切除术后的慢性ITP患者。目前国内对于艾曲泊帕治疗ITP的实际临床用药经验及相关报道尚少,我中心将5年来使用艾曲泊帕治疗的ITP患者的临床资料进行汇总、分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

2013-02—2018-10在我院住院应用艾曲泊帕(原研药)治疗的成人ITP患者共90例,对所有患者进行电话、查阅门诊及住院病历资料进行随访,排除15例拒绝随访、用药不规范的患者,共纳入75例患者。

1.2 方法

回顾性分析患者治疗前的一般情况资料[包括年龄、性别、体质指数(BMI)等]以及既往ITP的治疗情况,并检测患者血小板相关抗体的表达情况及巨核细胞数目。

治疗方案:所有患者根据个体临床情况,接受艾曲泊帕治疗的起始剂量为25 mg/d或直接给予50 mg/d,口服给药,后续根据血小板水平及患者病情调整用药剂量,最大剂量75 mg/d。

1.3 观察指标

所有患者均随访至2018年11月,剂量调整期间检测血常规至少每周1次、肝肾功能至少2周1次,剂量稳定后视病情延长检测间隔。观察治疗前后血小板变化情况、评估疗效;评估不同起效剂量的体重及BMI差异情况;了解重组人血小板生成素(rhTPO)的应用情况、血小板抗体(HLA-I类抗体、血小板IIb/IIIa、Ib/Ix、Ia/IIa抗体)表达及巨核细胞数目^[2]是否影响疗效;观察治疗期间药物不良反应的发生情况。

1.4 疗效判定

评估疗效分为:①完全反应:治疗后血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 且没有出血表现;②有效:治疗后血小板 $\geq 30 \times 10^9/L$ 并且至少比基础血小板计数增加2倍,且没有出血;③无效:治疗后血小板 $< 30 \times 10^9/L$ 或者血小板计数增加不到基础值的2倍或者

有出血表现。总有效率定义为完全反应率与有效率之和。

1.5 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行数据分析。不符合正态分布的计量资料以中位数(范围)表示,组间比较采用Kolmogorov-Smirnov检验;计数资料以例(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或精确概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

75例患者中,男25例,女50例,中位年龄44(19~66)岁,体重中位值66(45~115) kg, BMI中位值25.21(18.00~38.87) kg/m²。根据ITP病程分组:新诊断ITP 6例,持续性ITP 7例,慢性ITP 62例,其中重型ITP 29例。

2.2 治疗前后血小板变化情况及疗效

2.2.1 治疗前后血小板水平 接受艾曲泊帕治疗前患者血小板中位值 $13(1 \sim 66) \times 10^9/L$, 12例患者因病情在接受艾曲泊帕治疗前有合并其他药物升血小板治疗,故血小板 $> 30 \times 10^9/L$ 。血小板 $> 30 \times 10^9/L$ 患者使用艾曲泊帕的原因为患者目前治疗方案血小板水平不能维持稳定,需联合用药,而且艾曲泊帕的起效需要一定时间,因此真实临床中,考虑患者安全性,当血小板不低于 $30 \times 10^9/L$ 时,加用艾曲泊帕联合治疗,同时利于合并用药减停。艾曲泊帕治疗后第2周血小板中位值 $29(1 \sim 286) \times 10^9/L$ 、第4周血小板中位值 $57(3 \sim 616) \times 10^9/L$ 、第3个月血小板中位值 $67(3 \sim 300) \times 10^9/L$ 以及第6个月血小板中位值 $92(10 \sim 397) \times 10^9/L$,治疗前后血小板水平比较,Z值分别为-4.775、-7.217、-7.596、-7.614,均 $P = 0.00$ 。治疗后第1次血小板 $\geq 30 \times 10^9/L$ 的中位时间为14(3~42) d, 40.00%(30/75例)患者起效时间 ≤ 7 d, 54.67%(41/75例)患者在2周内起效。患者接受艾曲泊帕治疗的中位时间为21(3.5~286)周,持续用药时间6个月以上的患者占49.33%(37/75例),其中维持持续有效达64.86%(24/37例)。

2.2.2 艾曲泊帕的疗效 75例患者接受艾曲泊帕治疗,总有效率为81.33%(61/75例),其中完全反应48例(64.00%)、有效13例(17.33%);13/61例(21.31%)治疗过程中失效,目前仍维持诊断ITP,失效原因不明确,24例(32.00%)持续用药 ≥ 6 个月仍有效;10/61例(16.39%)停药至少6个月后血

小板仍维持 $>30 \times 10^9/L$, 其余患者停药后 2 周内血小板水平迅速下降。根据 ITP 病程进行分组, 各组间的疗效比较差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 不同 ITP 病程的艾曲泊帕疗效比较

疾病分期	例数	完全反应 /例	有效 /例	无效 /例
新诊断+持续性 ITP	13	7	4	2
慢性 ITP	62	41	9	12
χ^2		0.704	1.981	0.112
P 值		0.402	0.159	0.738

2.2.3 不同艾曲泊帕剂量组的比较 75 例患者中 54 例起始剂量为 25 mg/d, 总有效率为 22.22% (12/54 例), 中位起效时间 8.5(6~21) d; 共 66 例患者接受过 50 mg/d 剂量, 其中 21 例患者起始剂

量 50 mg/d, 总有效率为 45.45% (30/66 例), 中位起效时间 7(3~35) d; 最终 29 例患者接受最大剂量 75 mg/d 的治疗, 总有效率为 65.52% (19/29 例), 中位起效时间 21(7~35) d。50 mg/d 和 75 mg/d 剂量组的总有效率均明显高于 25 mg/d 剂量组, 分别为 $\chi^2 = 7.046, P = 0.008; \chi^2 = 15.114, P = 0.000$ 。

2.3 不同艾曲泊帕剂量组的体重、BMI 比较

接受 25 mg/d、50 mg/d、75 mg/d 不同剂量治疗的患者, 分为完全反应+有效组和无效组, 2 组体重、BMI 比较均差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 2。不同剂量治疗有效的患者 (完全反应+有效) 体重、BMI 进行组间两两比较, 仅 25 mg/d 组患者的 BMI 值 > 75 mg/d 组, 差异有统计学意义 ($P = 0.023$), 其余比较均差异无统计学意义, 见表 3。

表 2 不同剂量治疗的有效组和无效组体重、BMI 比较

不同剂量组 (完全反应+有效/无效)	25 mg/d(12 例/42 例)	50 mg/d(30 例/36 例)	75 mg/d(19 例/10 例)
体重/kg			
完全反应+有效	67(54~91)	65.5(47~92)	65(45~79)
无效	68(45~92)	68(45~115)	65.5(51~84)
Z 值	0.916	0.393	0.322
P 值	0.359	0.649	0.769
BMI			
完全反应+有效	27.42(21.09~33.02)	25.43(18.31~38.29)	24.44(18.00~28.20)
无效	25.24(18.00~38.29)	24.66(18.00~38.87)	24.06(20.98~27.74)
Z 值	1.238	1.275	0.891
P 值	0.216	0.202	0.910

表 3 不同剂量治疗有效组的体重及 BMI 两两比较结果

不同剂量组合	25 mg/d(12 例) vs 50 mg/d(30 例)	25 mg/d(12 例) vs 75 mg/d(19 例)	50 mg/d(30 例) vs 75 mg/d(19 例)
体重/kg	67(54~91) vs 65.5(47~92)	67(54~91) vs 65(45~79)	65.5(47~92) vs 65(45~79)
Z 值	-1.352	1.423	0.472
P 值	0.179	0.164	0.637
BMI	27.42(21.09~33.02) vs 25.43(18.31~38.29)	27.42(21.09~33.02) vs 24.44(18.00~28.20)	25.43(18.31~38.29) vs 24.44(18.00~28.20)
Z 值	1.058	2.251	1.806
P 值	0.301	0.023	0.071

2.4 既往 rhTPO 治疗情况对艾曲泊帕疗效的影响

全部患者既往均接受过 ITP 治疗, 36 例接受 rhTPO 治疗 (11 例为 rhTPO 治疗有效), 既往有无接受 rhTPO 治疗的患者接受艾曲泊帕治疗的总有效率分别为 69.44% (25/36 例)、92.31% (36/39 例), 差异有统计学意义 (χ^2 值 = 6.445, $P = 0.011$)。既往 rhTPO 有无疗效的患者接受艾曲泊

帕治疗的总有效率分别为 63.64% (7/11 例)、72.00% (18/25 例), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.094, P = 0.760$)。

2.5 血小板相关抗体的表达及巨核细胞水平与艾曲泊帕疗效之间的关系

共 50 例患者检测血小板相关抗体, 抗体阳性组 (22 例) 与抗体阴性组 (28 例) 接受艾曲泊帕治疗的总有效率分别为 81.82% (18/22 例)、75.00%

(21/28 例),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.334, P = 0.563$)。患者巨核细胞数中位值 107(7~1 203 个/片),巨核细胞正常组(42 例)与巨核细胞增多组(33 例)接受艾曲泊帕治疗的总有效率分别为 76.19%、87.88%,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.663, P = 0.197$)。本研究中患者巨核细胞数以骨髓形态和巨核酶标计数,骨穿操作存在一些因素影响巨核细胞数,因此需结合患者临床表现、既往治疗及骨髓病理等综合诊断。本研究中排除再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征这些疾病。

2.6 艾曲泊帕治疗期间不良反应及其转归

共 37 例患者发生与艾曲泊帕治疗可能相关的药物不良反应,常见不良反应包括转氨酶升高 22 例(转氨酶升高最高程度达 CTCAE 3 级,仅 1 例,为 25 mg/d 组)、胆红素升高 11 例,3 个剂量组发生肝功能异常(转氨酶升高和胆红素升高)的比例分别为 6.06%、51.52%、42.42%;所有肝损害均自行恢复或经停药、保肝处理后恢复。其他不良反应包括恶心、下肢轻度水肿各 3 例,头晕、血小板升高相关脑梗死、低蛋白血症、眼睑轻度水肿各 1 例。1 例脑梗死患者经治疗后好转,伴肢体麻木、患侧上肢远端肌力 3 级后遗症。恶心、水肿等其他不良反应均自行缓解或对症处理后好转。

3 讨论

目前临床上尚无根治 ITP 的方案,约 80% 的成人 ITP 患者发展为慢性 ITP,一线治疗仍是糖皮质激素、人免疫球蛋白,糖皮质激素治疗需考虑长期应用可能出现的不良反应,人免疫球蛋白治疗有效率高,但存在血制品输注相关风险、大量输注可导致高球蛋白血症及疗效维持时间短等缺点且费用昂贵。艾曲泊帕作为第二代促血小板生成剂,至 2017 年 12 月中国药监局批准于国内上市作为 ITP 的治疗用药。

本研究共入选 75 例患者接受艾曲泊帕治疗,总有效率达 81.33%,完全反应率达 64.00%,治疗后血小板水平明显高于治疗前($P = 0.00$);54.67% 的患者在 2 周内起效,持续用药大于 6 个月的患者中 64.86% 维持有效;10 例停药至少 6 个月后血小板仍维持 $> 30 \times 10^9/L$,其余患者停药后 2 周内血小板水平平均迅速下降。以上结果显示艾曲泊帕具有起效快、有效率高,长期使用仍可维持较高的有效率;但不足之处在于停药后持续作用时间短暂。本研究结果与国内外艾曲泊帕相关的临床试验报道较一致:有效率达 80% 左右^[3-5]。Mahévas 等^[6]对接受艾曲泊帕治疗患者进行停药和长期缓解数据进行分析,结果未能发现与长期缓解有关的预测因素。本研究中有 2 例患者逐渐减停后 6 个月血小板仍维持 $> 30 \times 10^9/L$,因此建议可尝试采用逐渐减停方式以期可否改善艾曲泊帕的停药后长期

缓解率。

根据艾曲泊帕的药代动力学研究结果^[7-8],其获批上市的药物说明书中规定对于东亚裔患者初始剂量为每日 25 mg。本研究的对象是中国成人 ITP 患者,接受 25 mg/d 起始剂量的总有效率仅 22.22%,接受 50 mg/d 及 75 mg/d 的总有效率分别为 45.45%、65.52%,均明显高于前者($P < 0.05$)。本研究以慢性 ITP 患者为主,但有 13 例经一线治疗无效或病情反复的新诊断及持续性 ITP 患者,其接受艾曲泊帕治疗的总有效率为 84.62%,该结果显示艾曲泊帕对于新诊断及持续性 ITP 患者也具有较高的疗效。我们对接受不同剂量治疗组患者的体重及 BMI 进行比较,结果发现体重及 BMI 不是影响艾曲泊帕起始剂量的因素。

我们对艾曲泊帕疗效的可能影响因素进行分析,发现既往使用 rhTPO 不论有无疗效不影响艾曲泊帕的疗效(63.64% vs 72.00%, $P > 0.05$),这也支持研究报道艾曲泊帕作用机制与 rhTPO 及罗米司亭的作用位点不同^[2],相互之间可能不存在交叉耐药。另外,ITP 的发病机制认为自身抗体对血小板产生破坏及巨核细胞成熟障碍导致血小板生成减少^[9],通过对患者血小板的抗体表达情况及骨髓的巨核细胞水平进行观察,结果发现血小板相关抗体阳性组与巨核细胞数目增多组的疗效分别优于对照组(81.82% vs 75.00%, 87.88% vs 76.19%),虽然差异无统计学意义($P > 0.05$),建议可进一步扩大样本量进行观察比较。

艾曲泊帕主要是通过肝脏代谢^[10],本研究中最常见不良反应为转氨酶增高(59.46%)及胆红素增高(29.73%),且发生率呈现与药物剂量相关性,但严重程度与剂量无明显相关;肝损害均自行恢复或经停药、保肝处理后恢复。其余不良反应均对症治疗或停药后恢复或好转,无治疗相关死亡事件发生。

综上,艾曲泊帕治疗中国成人 ITP 有效率高、长期用药耐受性好,既往 rhTPO 的应用是否有效、血小板抗体异常情况及巨核细胞水平均不影响药物的疗效。建议根据患者临床实际情况,可选 50 mg 剂量起始,但用药期间需密切监测肝功能,必要时联合保肝治疗。但艾曲泊帕存在停药后维持时间短、长期服用费用昂贵等缺点,用药期间需监测血小板水平,注意血小板增高相关血栓事件发生。

参考文献

- [1] Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors[J]. Blood, 2007, 109: 4607-4616.
- [2] 李早荣,胡锡林,周巧慧,等.骨髓巨核细胞和有核细胞计数的实验报告[J]. 现代检验医学杂志, 2003, 18

同,能很好地预测患者的总体预后,同时 Sokal 评分中高危的患者骨髓纤维化程度也逐渐加重。但在患者疾病进展以及总体生存时间方面,由于收集数据过少及随访项目不完善,未做进一步的研究。

参考文献

- [1] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia; 2013[J]. *Blood*, 2013, 122: 872-884.
- [2] Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia[J]. *Lancet*, 2015, 385: 1447-1459.
- [3] Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia; which, when, for whom? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14: 141-154.
- [4] Lazzarino M, Morra E, Castello A, et al. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukaemia: clinicopathologic correlations and prognostic significance [J]. *Br J Haematol*, 2010, 64: 227-240.
- [5] 彭芝梅, 蔡爱玲. 骨髓组织检查对慢性粒细胞白血病与骨髓增生异常综合征的诊断价值探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(12): 1731-1733.
- [6] 吴传印. 骨髓活检在评估慢性粒细胞白血病预后 32 例分析[J]. *吉林医学*, 2009, 30(12): 1181-1182.
- [7] 周政文, 连海燕. 骨髓活检判断慢性粒细胞白血病预后 32 例分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(19): 4705-4708.
- [8] 李明. 骨髓纤维化贫血的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(3): 321-324.
- [9] 马军, 罗建民, 闻艳, 等. 国产甲磺酸伊马替尼治疗初诊慢性髓系白血病慢性期的临床研究[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(11): 841-845.
- [10] Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, et al. The EUTOS long-term survival score is predictive for response and outcome in CML patients treated frontline with nilotinib-based regimens [J]. *Haematologica*, 2016, 101: 152-152.
- [11] Molica M, Canichella M, Alunni Fegatelli D, et al. The EUTOS long-term survival score accurately predicts the risk of death in chronic myeloid leukaemia patients treated outside of clinical trials[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92: E661-E664.

(收稿日期: 2018-11-28)

(上接第 19 页)

- (4): 20-21.
- [3] Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2011, 377: 393-402.
- [4] Yang R, Li J, Jin J, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176: 101-110.
- [5] Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia; results of the long-term, open-label EXTEND study [J]. *Blood*, 2013, 121: 537-545.
- [6] Mahévas M, Fain O, Ebbo M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165: 865-869.
- [7] Gibiansky E, Zhang J, Williams D, et al. Population pharmacokinetics of eltrombopag in healthy subjects and patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51: 842-856.
- [8] Hayes S, Ouellet D, Zhang J, et al. Population PK/PD modeling of eltrombopag in healthy volunteers and patients with immune thrombocytopenic purpura and optimization of response-guided dosing[J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51: 1403-1417.
- [9] Zhou B, Zhao H, Yang RC, et al. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005, 54: 107-116.
- [10] Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2018, 2: 454-461.

(收稿日期: 2018-12-03)