

• 出凝血疾病专栏 •

免疫性血小板减少症的治疗进展

Progress in the treatment of immune thrombocytopenia

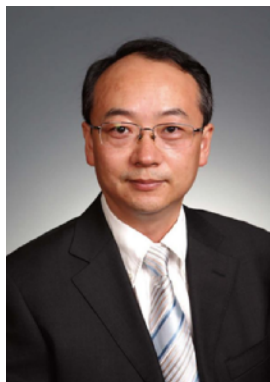
侯明¹

[关键词] 免疫性血小板减少症; 治疗

Key words immune thrombocytopenia; treatment

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.01.002

[中图分类号] R558.2 [文献标志码] A



专家简介:侯明, 山东大学齐鲁医院肿瘤中心主任, 瑞典哥德堡大学血液学博士, 血液科主任, 主任医师和教授; 山东大学关键岗位教授、博士生导师, 泰山学者特聘专家、山东省医学领军人才, 卫生部有突出贡献中青年专家, 享受国务院政府特殊津贴。兼任 ITP 国际工作组指南制定专家组成员、亚太血栓与止血学会执委、美国血液学会资深会员、中华医学会血液学分会常委、中华医学会血液学分会血栓与止血学组副组长、中国病理生理协会实验血液学会常委、中国医师学会血液科医师分会副会长。侯明教授先后主持承担了国家重点基础研究 973 项目 2 项、卫生部临床学科重点项目 3 项、国家自然科学基金 5 项、山东省自然科学基金 3 项、泰山学者基金项目、山东省医学领军人才培养工程。在原发免疫性血小板减少症发病机制、特异诊断及治疗方面取得一系列创新性成果, 多次获得教育部自然科学奖、科学技术进步奖等重要奖励。侯明教授致力于原发免疫性血小板减少症的基础与临床研究, 在国内外处于领先水平, 其中 15 篇研究报道发表于国际顶尖血液学杂志 Blood, 先后带头主持起草 4 版原发免疫性血小板减少症诊治中国专家共识或指南, 为国内乃至国际原发免疫性血小板减少症诊断治疗领域首屈一指的医学大家。

原发免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种复杂的多种机制共同参与的获得性自身免疫性疾病。虽然原发性 ITP 是一种良性疾病, 但目前尚无法根治, 也不能改变其自然病程, 其死亡率与正常人群无明显差异, 患者多死于感染而非出血。因此, ITP 的治疗目的是使患者血小板计数 (PLT) 提高到安全水平, 降低出血风险, 改善患者的生活质量。原则上, 对于原发性 ITP, 如果其 PLT 高于 $30 \times 10^9/L$, 无出血, 血小板功能及凝血检查正常, 无手术及创伤, 且不从事增加患者出血风险的工作或活动, 发生出血的风险较小, 一般不建议治疗, 可暂时随访观察。如患者存在增加出血风险的因素, 则应给予治疗以提升患者血小板至 $50 \times 10^9/L$ 或正常值。如果患者有出血症状, 无论血小板减少程度如何, 都应该给予积极治疗。严重乏力的患者, 如果治疗确实可以改善症状, 则需要给予患者治疗。

1 ITP 的一线治疗

ITP 的一线治疗包括肾上腺糖皮质激素和静脉注射大剂量丙种球蛋白。肾上腺糖皮质激素包括常规剂量泼尼松与大剂量地塞米松。泼尼松剂量: $1.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 分次或顿服。起效后给予减量, 尽量在 1~2 个月内减少至最小维持量 ($< 15 \text{ mg}/\text{d}$), 如疗效不能维持应考虑二线治疗。如用药 4 周, 仍无反应, 说明无效, 应迅速减停, 以避免长期应用糖皮质激素可能出现的不良反应。地塞米松剂量: $40 \text{ mg}/\text{d} \times 4 \text{ d}$, 无需减量或维持, 无效患者可在半个月后重复 1 次, 如果仍无效, 考虑二线治疗。研究发现大剂量地塞米松比常规剂量泼尼松起效更快, 不良反应发生率更低, 且总有效率及完全反应率更高, 持续缓解率两者之间并无统计学差异^[1]。因此, 2016 版共识推荐初诊成人 ITP 一线治疗首选大剂量地塞米松。

2 ITP 的二线治疗

对于一线治疗复发的 ITP 患者, 如果疗效持续 6 个月以上, 可以选择原方案治疗, 如疗效维持不足

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

6个月或一线治疗无效应选择二线治疗。二线治疗的药物主要包括促血小板生成药物、利妥昔单抗、脾切除、达那唑、长春新碱、硫唑嘌呤、CAS及霉酚酸酯等。由于促血小板生成药物和利妥昔单抗治疗ITP的临床试验数据充分,因此在新的ITP指南中优先推荐这两类药物。而达那唑、长春新碱、硫唑嘌呤、CAS及霉酚酸酯等因缺乏循证医学证据,在优选二线方案治疗无效的情况下,可考虑应用。

2.1 促血小板生成药物

主要包括重组人血小板生成素(rhTPO)、非肽类TPO类似物(艾曲泊帕)和TPO拟肽(罗米司汀)。

2.1.1 rhTPO 剂量为300 IU/(kg·d),皮下注射,中位起效时间7~10 d,总有效率约60%~80%,血小板上升后根据PLT调整剂量(延长用药间隔),维持 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$,不良反应主要包括轻度嗜睡、头晕、过敏样反应和乏力等,患者耐受良好。

2.1.2 艾曲泊帕 东亚人初始剂量25 mg/d,最大剂量不超过75 mg/d,用药期间根据PLT调整剂量,使PLT维持在 $(50 \sim 150) \times 10^9/L$,有效率>80%,起效时间约10~14 d,需要进行维持治疗以保持疗效,应用艾曲泊帕治疗的患者,不仅提升了PLT,患者的出血症状及生活质量亦明显改善,主要的不良反应包括头痛、白内障、肝功能和胆红素的升高以及血栓事件等。

2.1.3 罗米司汀 包含一个能与TPO受体结合的4肽区域以及人类Fc受体结构域,虽然缺乏内源性TPO的同源系列,但与TPO受体具有高度亲和力。最新研究认为首次应用从3~5 $\mu g/kg$ 每周1次皮下注射可能更有利于患者尽快减轻症状^[2],若 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 则每周增加1 $\mu g/kg$,最大剂量10 $\mu g/kg$,若持续2周 $PLT > 200 \times 10^9/L$,开始每周减1 $\mu g/kg$,而当 $PLT \geq 400 \times 10^9/L$ 时,暂停用药,并每周检测PLT,如 $PLT < 200 \times 10^9/L$,可重新开始治疗,但每周剂量减少1 $\mu g/kg$ 。总有效率>80%,维持治疗后疗效可以持续,不良反应轻微,患者耐受良好。

影响TPO-RA疗效的因素目前仍不清楚,有研究发现,内源性TPO水平与TPO-RA的疗效呈负相关,预测疗效的最适TPO水平阈值艾曲泊帕是 ≤ 136 pg/ml,罗米司汀是 ≤ 209 pg/ml^[3]。因此,当血清TPO水平 ≤ 100 pg/ml时,对艾曲泊帕或罗米司汀治疗可能有反应,当血清TPO水平在100~200 pg/ml时,应用罗米司汀可能优于艾曲泊帕,但如血清TPO水平 > 200 pg/ml将预示着不可能对TPO-RA(艾曲泊帕、罗米司汀)有反应^[4],小剂量糖皮质激素(2.5~5.0 mg泼尼松)可增加

TPO-RA的疗效^[5]。

艾曲泊帕与罗米司汀作用机制并不完全相同,艾曲泊帕与TPO受体跨膜段结合,活化STAT3/5、AKT及ERK通路,而罗米司汀与TPO受体胞外段结合,活化AKT通路的作用要明显强于STAT及ERK通路,因此,二者的不良反应也不完全相同^[6-8]。基于以上因素,如果患者在应用艾曲泊帕或罗米司汀后出现:①无效或疗效丢失;②血小板波动,尚无标准定义,目前认为,在1个月内, $PLT < 30 \times 10^9/L$ 或 $> 400 \times 10^9/L$ 超过2周,或者在没有挽救治疗的情况下,尽管尽了最大努力优化剂量,每周PLT平均波动值仍 $> 200 \times 10^9/L$ 定义为血小板波动;③出现 ≥ 1 个不良反应,通过治疗干预或剂量优化,患者仍不能耐受;④其他:患者的意愿、经济原因等;二者可以互换应用^[7]。研究发现,疗效丢失的患者转换后疗效要优于开始治疗无效的患者,开始治疗无效换用另一种TPO-RA的有效率约33%~59%^[9-10],血小板波动在罗米司汀和脾切除患者更常见^[9,11]。

研究显示艾曲泊帕或罗米司汀治疗后,约20%~30%的ITP患者可获得停药后长期缓解^[12],因此英国ITP专家组建议,对于治疗反应充分(患者PLT稳定保持在 $50 \times 10^9/L$ 以上且无出血持续超过6个月),不太可能遇到高危出血情况的患者,可在治疗6个月后考虑逐渐减量至停用;而对于治疗反应不充分、可能需要更多时间治疗和持续监测的患者,可在治疗至少12个月后考虑逐渐减量,以确保患者不错过无治疗缓解。TPO-RA(艾曲泊帕或罗米司汀)治疗后长期缓解的原因和机制仍不清楚,有研究发现,TPO-RA可促进ITP患者Treg细胞的功能及抑制炎症反应^[13]。多因素分析发现,在维持疗效中低罗米司汀峰剂量及短ITP病程(≤ 12 个月)是罗米司汀无治疗缓解的2个独立预测指标^[14]。研究发现立即停药可导致10%~15%的患者出现反弹性血小板减少^[15],因此,在停止治疗时建议逐渐减量(包括延长用药间隔和降低剂量)。

2.2 抗CD20单克隆抗体

利妥昔单抗(Rituximab)是一种人鼠嵌合的抗CD20单克隆抗体,可清除体内的B淋巴细胞。标准剂量:375 mg/m²,每周1次,共4次,平均起效时间4~6周,总有效率约60%,5年反应率21%~26%^[16],主要不良反应为输注相关不良事件(发烧、发冷、呼吸困难),低丙球蛋白血症,乙肝病毒复活,血清病反应(反复应用者)等。由于ITP患者体内B细胞总数大多正常,因此,用小剂量利妥昔单抗(100 mg/周×4周)治疗ITP也获得了与标准剂量相近的初始反应率^[17]。关于利妥昔单抗应用的时机,在脾切除前还是在脾切除后,目前尚无定论。

最近的一项 Meta 分析认为利妥昔单抗治疗应在脾切除前应用,可以避免 ITP 患者行脾切除^[18]。利妥昔单抗禁忌用于合并有活动性乙型及丙型肝炎的 ITP 患者。另外,利妥昔单抗治疗后要注意预防感染,可以给予小剂量人丙种球蛋白治疗(一次 5 g,每月 1 次,共 6 次)。有研究显示,年轻女性、病史小于 1 年者应用利妥昔单抗疗效更佳^[19]。

2.3 脾切除

近年来随着新药的涌现,行脾切除治疗的 ITP 患者越来越少,但脾切除仍然是治疗 ITP 非常有效的一种手段,总有效率 80% 以上,长期有效率 50%~75%^[20-21]。因目前尚无可以预测脾切除疗效的指标,故在脾切除前,必须重新评价 ITP 的诊断并评估手术相关风险。脾切除手术相关的死亡率,腹腔镜手术(0.2%)低于开放手术(1.0%),常见的死因包括:术后出血、感染、心血管系统并发症及静脉血栓等^[20]。至于脾切除的时机,目前仍有争论。一般认为脾切除应至少在诊断 ITP 6 个月以后。由于近期利妥昔单抗、促血小板生成素等新的安全有效的药物出现,目前认为可以在糖皮质激素及其他安全的药物全部无效后再考虑脾切除治疗。

3 ITP 的联合治疗

ITP 是一种异质性疾病,除免疫介导的血小板破坏外,多种机制参与了 ITP 的发病过程。多靶点联合治疗可针对其发病机制的不同环节,从而达到尽快控制病情和提高患者持续反应率的目的。根据药物的起效时间及作用机制,常用的联合方案有免疫抑制剂与促血小板生成药物联合,起效快的药物与起效慢的药物联合等。近年来的研究显示大剂量地塞米松联合艾曲泊帕、利妥昔单抗联合艾曲泊帕均取得较好效果^[22],国内进行的 rhTPO 联合利妥昔单抗治疗糖皮质激素无效的 ITP 患者的多中心临床研究显示,联合治疗组完全反应率明显高于单用利妥昔单抗组,且起效时间明显缩短^[23];而应用艾曲泊帕联合大剂量地塞米松治疗初诊及慢性 ITP 的 2 项研究显示,初始反应率达 100%^[24-25]。

4 ITP 治疗的新曙光

ITP 虽是良性疾病,但仍然有 20%~30% 的患者对目前的各种治疗无效。地西他滨是一种去甲基化的药物,目前主要用于骨髓增生异常综合征的治疗,近来研究发现小剂量地西他滨能够降低巨核细胞 TRAIL 启动子区甲基化水平,增加 TRAIL 表达,进而促进巨核细胞成熟和血小板生成,有望用于难治性 ITP 的治疗,目前临床试验尚在进行中。西罗莫司是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂,已被证明对自身免疫性疾病和其他原发性或继发性自身免疫性细胞减少症有效。最近的临床实验显示,不管是单用还是联合糖皮质激素治疗 ITP 都

取得了不错的疗效^[26-27]。Fostamatinib 是一种脾脏酪氨酸激酶(Syk)抑制剂,在 2018 年 4 月被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗至少对前一种治疗方案无效的慢性 ITP 患者,合并分析来自北美洲、澳大利亚和欧洲的 3 期多中心随机对照临床实验数据显示:18% 的患者达到了稳定反应,安慰剂组仅有 1 例患者出现稳定反应,总体反应率 43%,而安慰剂组总体反应率只有 14%,主要不良反应为腹泻、高血压及恶心^[28]。

总之,随着对 ITP 发病机制的新认识,ITP 的治疗方法也由过去的免疫抑制为主,更新为减少血小板破坏(免疫抑制)和促进血小板生成(促血小板生成药物)两个方面。随着我们对 ITP 发病机制研究的不断深入,更多针对不同发病环节的药物将陆续涌现。ITP 发病机制的判定以及基于发病机制的个体化治疗策略将是今后 ITP 研究的重点方向。ITP 治疗理念和治疗方法的不断更新必将对提高患者的生存及生活质量产生积极的影响。

参考文献

- [1] Mashhadi MA, Kaykhaei MA, Sepehri Z, et al. Single course of high dose dexamethasone is more effective than conventional prednisolone therapy in the treatment of primary newly diagnosed immune thrombocytopenia[J]. Daru, 2012, 20: 7.
- [2] DasGupta RK, Levine L, Wiczler T, et al. Initial romiplostim dosing and time to platelet response in patients with treatment refractory immune thrombocytopenia [J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25: 567-576.
- [3] Samkari H, Kuter DJ. Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia[J]. Am J Hematol, 2018, 93: 1501-1508.
- [4] Al-Samkari H, Kuter DJ. Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia[J]. Ther Adv Hematol, 2019 Apr 11; 10: 2040620719841735. doi:10.1177/2040620719841735. eCollection 2019.
- [5] Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists; ten years later[J]. Haematologica, 2019, 104: 1112-1123.
- [6] Raslova H, Vainchenker W, Plo I. Eltrombopag, a potent stimulator of megakaryopoiesis[J]. Haematologica, 2016, 101: 1443-1445.
- [7] Di Buduo CA, Currao M, Pecci A, et al. Revealing eltrombopags promotion of human megakaryopoiesis through AKT/ERK dependent pathway activation [J]. Haematologica, 2016, 101: 1479-1488.
- [8] González-Porrás JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Ther Adv Hematol, 2019 May 9; 10: 2040620719837906. doi:10.1177/2040620719837906.

- eCollection 2019.
- [9] Cantoni S, Carpenedo M, Mazzucconi MG, et al. Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: a retrospective collaborative survey from Italian hematology centers[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93: 58–64.
- [10] González-Porrás JR, Mingot-Castellano ME, Andrade MM, et al. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169: 111–116.
- [11] Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor agonists in immune thrombocytopenia[J]. *Haematologica*, 2013, 98: 881–887.
- [12] Mahevas 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.
- [13] 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.
- [14] Kuter DJ, Newland A, Chong BH. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185: 503–513.
- [15] Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis stimulating protein, or chronic ITP [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1672–1681.
- [16] 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.
- [17] Provan D, Butler T, Evangelista ML, et al. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults[J]. *Haematologica*, 2007, 92: 1695–1698.
- [18] Auger S, Duny Y, Rossi JF, et al. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis[J]. *Br J Haematol*, 2012, 158: 386–398.
- [19] Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response[J]. *Eur J Haematol*, 2017, 98: 371–377.
- [20] 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.
- [21] Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Am J Med*, 1995, 98: 436–442.
- [22] Gómez-Almaguer D. Eltrombopag-based combination treatment for immune thrombocytopenia[J]. *Ther Adv Hematol*, 2018, 9: 309–317.
- [23] Li Y, Wang YY, Fei HR, et al. Efficacy of low-dose rituximab in combination with recombinant human thrombopoietin in treating ITP [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19: 1583–1588.
- [24] Gómez-Almaguer D, Herrera Rojas MA, Jaime Pérez JC, et al. Eltrombopag and high-dose dexamethasone as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults [J]. *Blood*, 2014, 123: 3906–3908.
- [25] Magro D, Levato L, Eugenio P, et al. High dose dexamethasone and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: a single institution experience [J]. *Haematologica*, 2017, 102: 117.
- [26] Li J, Wang Z, Dai L, et al. Effects of rapamycin combined with low dose prednisone in patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 548085.
- [27] Miano M, Rotulo GA, Palmisani E, et al. Sirolimus as a rescue therapy in children with immune thrombocytopenia refractory to mycophenolate mofetil[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93: E175–E177.
- [28] Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2019, 133: 2027–2030.

(收稿日期: 2019-11-27)