

立足中国实际的原发免疫性血小板减少症诊治 ——2020 版成人原发免疫性血小板减少症 诊断与治疗中国指南解读

Diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia according to the actual situation of China: interpretation of the Chinese guideline on the diagnosis and management of adult primary immune thrombocytopenia (version 2020)

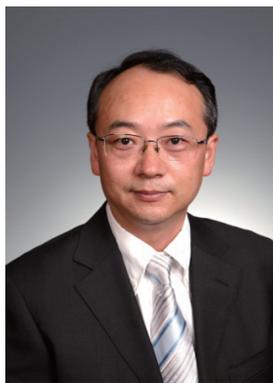
侯明¹ 刘新光¹

[关键词] 原发免疫性血小板减少症;诊断;治疗

Key words primary immune thrombocytopenia;diagnosis;management

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.001

[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、血液科主任,山东省血液免疫重点实验室主任,泰山学者、山东大学二级教授、博士生导师。ITP 国际工作组指南制定专家组成员,ASH 资深会员、APSTH 执委,中华医学会血液学分会常委,中国病理生理协会实验血液学会常委,中国医师协会血液科医师分会副会长。在 ITP 的发病机制、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。致力于 ITP 的基础与临床研究,在国内外处于领先水平,为国内乃至国际 ITP 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(primary immune thrombocytopenia, ITP)是临床最为常见的获得性自身免疫性出血性疾病,以缺乏明确特异病因的孤立性血小板减少为特征。随着国内外对 ITP 发病机制及治疗领域的不断探索,ITP 的诊治受到广泛关注,成为热点领域之一。依据近年来 ITP 诊治领域最新循证医学证据进展,参照 2019 版 ITP 国际工作组共识报告更新及美国血液学会(ASH)ITP 诊治指南更新,立足我国实际情况,充分征求血栓与止血学组专家意见,反复商讨后制定了 2020 版的《成人 ITP 诊断与治疗中国指南》^[1],旨在进一步普及 ITP 相关知识、澄清概念,并推动国内成人 ITP 的规范化诊治。在此,对新版指南修订内容进行解读,以期临床医师更好地使用该指南。

1 ITP 的诊断

ITP 的诊断仍基于临床排除法。利用病史采集、体格检查、外周血涂片镜检等除外其他原因所

致血小板减少后方可确立 ITP 的诊断。临床工作中有以下几点需引起重视:①由于 ITP 属于自身免疫性疾病,缺乏“金标准”诊断试验,相当一部分成人患者可出现病情反复、迁延不愈,或最终被确诊为系统性红斑狼疮等其他疾病,故在疾病病程中应不断对 ITP 的诊断进行重新评估,尤其是疗效不佳、病程中有新的症状体征、或实验室检查指标出现新变化患者。对治疗药物如静脉丙种球蛋白(IVIg)的反应性有助于确立免疫性血小板减少症的诊断,但不能协助区分疾病的原发性与继发性。②病史采集和体格检查:询问患者术后及创伤后出血史、药物毒物暴露史、疫苗接种史、输血史、家族史等;除出血表现外,注意有无脾大、淋巴结肿大等其他异常体征,有助于排除药物及疫苗接种所致血小板减少、先天性血小板减少、脾功能亢进、慢性淋巴增殖性疾病等。③ITP 以孤立性血小板减少为其外周血象特点,严重或长期出血可合并小细胞低色素贫血。若患者有贫血伴网织红细胞明显增多,应行 Coombs 试验检查以除外 Evans 综合征。

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

外周血涂片镜检对 ITP 鉴别诊断十分重要,可借助其除外 EDTA 诱导的假性血小板减少、血栓性血小板减少性紫癜、溶血性尿毒综合征、弥散性血管内凝血、MYH9 突变等相关疾病所致血小板减少等。体积显著增大或缩小的血小板在血涂片中明显增多应警惕遗传性血小板可能。④骨髓检查:ITP 国际工作组共识报告建议对 60 岁以上、有系统性症状或体征患者、或拟行切脾治疗患者行骨髓检查^[2]。由于我国骨髓增生异常综合征平均发病年龄较西方国家低^[3],且再生障碍性贫血发病率高于西方国家^[4]。因此,新版的国内指南仍推荐对所有疑似 ITP 患者行骨髓评估,包括骨髓细胞学、活检、细胞遗传学和流式细胞学检查。对疑难病例还可行靶基因突变二代测序(next-generation sequencing, NGS),以除外克隆性疾病所致血小板减少症。⑤新版指南增加了 ITP 实验室检查表格,包括基本评估和特殊实验室检查项目。除外周血细胞计数、网织红细胞计数、外周血涂片、骨髓检查外,基本评估项目还包括:HBV/HCV/HIV 血清学筛查、血清 IgG/A/M 基线水平、抗核抗体谱、抗磷脂抗体、甲状腺功能及抗甲状腺抗体、凝血系列;特殊实验室检查包括:抗血小板糖蛋白特异性自身抗体、血清 TPO 水平、幽门螺杆菌、Coombs 试验、细小病毒/EBV/CMV 核酸定量。上述检查的完善有助于排除其他继发性血小板减少症,如自身免疫性疾病、甲状腺疾病、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、恶性血液病、感染等所致血小板减少。

2 ITP 的分期、分级

ITP 的分期与上版指南一致,依据病程长短可分为新诊断的 ITP、持续性 ITP 和慢性 ITP。新版指南对重症 ITP 和难治性 ITP 进行了重新定义。重症 ITP:血小板 $<10 \times 10^9/L$ 伴活动性出血,或出血评分 ≥ 5 分。该调整不会将血小板 $<10 \times 10^9/L$ 但无明显出血的患者纳入,又不会遗漏血小板计数 $\geq 10 \times 10^9/L$ 伴严重出血患者。难治性 ITP:指对一线治疗药物及二线治疗中的促血小板生成药物、利妥昔单抗治疗均无效,或脾切除无效或术后复发,进行诊断再评估仍确诊为 ITP 的患者。

3 治疗原则及方案

3.1 治疗原则

随着对 ITP 发病机制研究深入和治疗选择增加,及近年来“以患者为中心的医疗模式”推进,ITP 的治疗模式已逐渐发生变化:即遵循个体化治疗原则,鼓励患者参与治疗决策,兼顾患者意愿,在治疗毒副作用最小化基础上提升血小板至安全水平,减少出血事件,提高患者健康相关生活质量(HRQoL)。ITP 治疗指征为:患者血小板计数 $<30 \times 10^9/L$,或虽然大于 $30 \times 10^9/L$ 但存在增加出血风险的因素;若患者有活动性出血症状(出血症

状评分 ≥ 2 分),不论血小板减少程度,都应开始治疗。此外,若患者有严重乏力症状,如治疗可改善,则可以对患者进行治疗。新版指南给出的 ITP 患者部分临床常规操作或手术以及接受药物治疗时血小板计数参考值,目前尚无高级别的循证医学证据支持,均是国内外专家们经验总结,仅作为相应临床操作中的参考,具体血小板安全水平需医师根据患者具体临床情况进行个体化判断^[1-2]。

3.2 一线治疗

3.2.1 糖皮质激素 是新诊断 ITP 患者的标准一线治疗,有大剂量地塞米松(HD-DXM)和常规剂量泼尼松(PDN)两种治疗推荐。①HD-DXM($40 \text{ mg/d} \times 4 \text{ d}$),口服或静脉给药,无效患者可重复 1 个周期,慎用于高龄、糖尿病、高血压、青光眼等患者。应用 HD-DXM 的同时建议给予抗病毒药物,预防疱疹、乙肝等病毒再激活。②PDN($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),最大剂量 80 mg/d ,分次或顿服,起效后应尽快减量,6~8 周内停用,减停后不能维持疗效患者考虑二线治疗。2 周内泼尼松治疗无效患者应尽快减停。多项高质量证据均显示,HD-DXM 7 d 内的早期反应率显著高于 PDN,不良反应发生率低于 PDN,尤其适用于需快速提升血小板水平患者^[5-6]。因此,2018 版和 2020 版的国内指南均将 HD-DXM 作为初诊成人 ITP 的一线治疗首选推荐。

目前国内外指南或共识报告均不推荐对新诊断 ITP 患者给予长疗程泼尼松($>6 \sim 8$ 周)治疗。如需维持治疗,PDN 的安全剂量不宜超过 5 mg/d ,但其长期应用的不良反应往往超过其获益,应视患者个体情况具体判断。HBV-DNA 复制水平较高的患者慎用糖皮质激素,治疗方案的制订可参照 2019 版《中国慢性乙型肝炎防治指南》^[7]。

3.2.2 IVIg 有 $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$ 和 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 1 \sim 2 \text{ d}$ 两种给药方案。国内一项多中心连续性队列研究显示:GP I b/IX 抗体阳性 ITP 患者对 IVIg 反应率为 36.4%,而 GP I b/IX 抗体阴性患者的反应率为 80%,提示 GP I b/IX 抗体阳性患者对 IVIg 疗效相对较差^[8]。由于 IVIg 相对昂贵,有条件者可行血小板糖蛋白特异性自身抗体检测,有助于 IVIg 的疗效预判。

3.3 二线治疗

二线治疗的目标是保持血小板计数处于安全水平,使治疗不良反应最小化的同时维持机体止血平衡,以期获得疾病缓解。二线治疗仍分为药物和脾切除 2 种模式。药物部分,依据循证医学等级对 ITP 的二线治疗方案进行推荐。脾切除术虽应用逐渐减少,但其仍是 ITP 治疗中非常有效的一种手段。临床医生在对患者推荐二线治疗时,应以指南为依据,同时结合患者实际情况(病情、期望值及经

济情况),制定适合方案。

促血小板生成药物是ITP二线治疗的首选推荐,包括rhTPO、艾曲泊帕、罗米司亭、阿伐曲泊帕,均有高级别的循证医学证据支持。此类药物可对ITP患者提供较高的反应率,持续应用时可维持6~8年的长期疗效。停药后多数患者复发,但有10%~30%的患者可维持长期反应^[2]。目前罗米司亭、阿伐曲泊帕尚未在国内上市,考虑到药物的可及性问题,新版指南仅对rhTPO、艾曲泊帕做出推荐。艾曲泊帕属于口服非肽类TPO受体激动剂,通过与细胞膜上的TPO受体跨膜区结合发挥促血小板生成作用,其分子结构、作用靶点均与rhTPO或罗米司亭不同。因此,对于1种促血小板生成药物无效或不耐受患者,更换其他促血小板生成药物或采用序贯疗法可能使患者获益^[1]。

利妥昔单抗是一种人鼠嵌合的抗CD20单克隆抗体,通过Fab段特异性结合B细胞表面CD20分子,介导抗体及补体依赖的细胞毒效应促使B细胞凋亡,减少自身抗体生成。利妥昔单抗反应率与ITP患者病程及既往治疗种类相关,长病程及既往接受多种治疗药物患者疗效相对差,40岁以下年轻女性完全反应率相对较高^[9],而脾切除与否不影响ITP患者对利妥昔单抗的治疗反应^[10]。在新型冠状病毒(COVID-19)流行期间,有学者尝试给予ITP患者利妥昔单抗375 mg/m²静脉滴注1次,有助于减少患者住院次数,其疗效尚待进一步验证。利妥昔单抗禁用于活动性乙型肝炎患者。

新版指南将药物Ⅲ期注册临床试验纳入二线治疗部分。由于目前国内的许多针对ITP的药物Ⅲ期临床试验,都是国外已经上市药物或国内仿制药的一致性评价研究,入组人群绝大多数为对一线及二线首选药物无效患者,这部分患者,可能尚达不到脾切除要求的确诊后2年时限,因此,可以推荐这部分患者进入新药注册临床试验。

随着新的治疗药物不断出现,ITP患者脾切除率正逐步下降。新版指南将脾切除时间进一步推迟到ITP确诊12~24个月后进行。术前保持血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ 可减少术后并发症的发生。ITP患者脾切除后深静脉血栓及感染发生率均明显升高^[11-12]。新版指南推荐对术后血小板计数上升过高、过快者进行血栓风险评估,对中高危患者给予血栓预防治疗。脾切除术前应告知患者术后血栓形成及感染风险,并进行相应的健康宣教。

3.4 三线治疗

新版指南增加了三线治疗定义,它是对一、二线治疗方案失败或由于特定原因不适用时可选择的治疗措施,包括有设计良好的前瞻性多中心临床试验支持的方案和其他药物两类。前者包括全反式维甲酸(ATRA)联合达那唑和地西他滨2种治

疗推荐,均由国内团队牵头完成。ATRA联合达那唑治疗(ATRA 20 mg/d,分2次口服,达那唑400 mg/d,分2次口服),用药16周,对激素无效或复发ITP患者1年的持续反应率62%,耐受性良好^[13]。地西他滨 $3.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$,间隔3周后再次给药,共3~6个周期,对难治性ITP患者总体有效率50%左右,6个月持续反应率40%左右,不良反应轻微^[14]。上述两种方案目前仍在积累证据中,后期有望进一步提升其在ITP治疗中的地位。

4 疗效判断

ITP的疗效判断标准与上版指南一致,除了完全反应、有效、无效、复发外,增加了持续有效、早期反应、初步反应、缓解及糖皮质激素依赖的定义。上述定义的进一步规范化将使不同文献之间具有可比性,并有利于临床试验结果比较及临床经验交流。

5 妊娠合并ITP

妊娠合并ITP发病率约为8/10万,病情复杂多变,疾病通常随妊娠进展而加重。既往成人ITP中国指南或共识中未涉及妊娠合并ITP内容。临床工作中常涉及妊娠血小板减少症相关处理,且与产科合作日渐增多,但国内产科尚缺乏妊娠合并ITP的指南或共识报告。因此,新版指南增加了妊娠合并ITP诊治内容。

5.1 诊断及鉴别诊断

多数妊娠合并ITP患者无出血表现,而有出血症状的孕妇中,多数为轻中度的皮肤或黏膜出血^[15]。妊娠合并ITP同样是排除性诊断,没有特异性的实验室检查可以确诊。需要鉴别的疾病包括:妊娠期血小板减少症、子痫前期、HELLP综合征、继发免疫性血小板减少症、感染相关血小板减少症(HIV/HCV/CMV)、药物相关血小板减少症、弥散性血管内凝血(DIC)、血栓性血小板减少性紫癜/溶血性尿毒综合征(TTP/HUS)、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、营养缺乏症等。妊娠期血小板减少症是妊娠期间血小板减少最常见的原因,发病与妊娠期血液稀释和血小板清除增加相关,其临床特点如下:①常发生于妊娠中晚期,多数患者的血小板数高于 $75 \times 10^9/L$;②患者多数无出血症状;③妊娠前无血小板减少史;④血小板计数通常在分娩后1~2个月内恢复正常;⑤再次妊娠时可能复发。子痫前期由妊娠期高血压疾病导致,结合妊娠期血压增高、蛋白尿、头痛、眼花、恶心等表现,子痫前期相关血小板减少通常不难鉴别。一部分先兆子痫的血小板减少患者,临床表现为微血管病性溶血性贫血、肝酶升高、血小板减少,称为HELLP综合征。

5.2 治疗原则及方案

妊娠合并ITP治疗的目的是降低与血小板减少相关的妊娠期出血风险及分娩时区域麻醉和分

娩出血风险。当患者血小板计数 $<30 \times 10^9/L$,且伴活动性出血或准备分娩须提升血小板计数至相对安全水平时,应开始治疗。泼尼松、IVIg 是妊娠合并 ITP 患者的一线治疗推荐。泼尼松是妊娠合并 ITP 患者最安全的糖皮质激素类型,建议予以低剂量(20 mg/d)口服,通常 4~14 d 内起效,1~4 周内达到高峰^[16],应用 3 周后减量,5~10 mg 维持,有效率不足 40%。应用过程中注意监测患者血压、血糖、血脂、精神状态等。分娩后严密监测产妇血小板水平,并缓慢减少激素用量,防止激素减停过快对产妇精神状态造成不利影响。IVIg 适用于糖皮质激素效果不佳、有严重不良反应、或需紧急提高血小板水平的患者^[16]。IVIg 可 1 g/kg 单次给药,或 400 mg/(kg·d)×3~5 d,多数 1~3 d 内起效,2~7 d 内达到峰值,多不能维持长期疗效,必要时可予以重复使用。

对于一线治疗失败的妊娠合并 ITP 患者,可采用糖皮质激素联合 IVIg 治疗,如泼尼松联合 IVIg 或大剂量甲泼尼龙联合 IVIg 治疗。硫唑嘌呤、环孢素 A、利妥昔单抗在妊娠合并 ITP 患者中尚未得到充分评估,新版指南未给予相应推荐。对于晚期妊娠合并 ITP 患者,可考虑给予 rhTPO。国内课题组开展的一项前瞻性多中心单臂研究显示,对于糖皮质激素/IVIg 治疗无效的妊娠合并 ITP 的患者,给予 rhTPO 300 U/(kg·d)×14 d,有效患者予以维持治疗,其总体有效率达 74.2%,完全反应率 32.3%,孕妇及新生儿均未见明显不良事件,总体耐受性良好^[17],为晚期妊娠合并 ITP 患者提供了一种新的治疗选择。

总之,新版成人 ITP 诊断与治疗中国指南的制订,结合了国内外循证医学证据进展和中国实际情况,对 ITP 实验诊断、分型、分期进行重新梳理,在治疗方面给出基于循证医学证据等级相关推荐,使得我国 ITP 诊断与治疗与国际进一步接轨并有所突破与创新,值得广大临床工作者遵循,以进一步推进国内 ITP 的规范化诊治工作。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 617-623.
- [2] Provan D, Arnold DM, Bussell JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2019, 3(22): 3780-3817.
- [3] Kuendgen A, Matsuda A, Germing U. Differences in epidemiology of MDS between Western and Eastern countries; Ethnic differences or environmental influence? [J]. Leuk Res, 2007, 31(1): 103-104.
- [4] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1): 1-5.
- [5] 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(3): 296-302; quiz 370.
- [6] Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Haematol, 2016, 3(10): e489-e496.
- [7] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(12): 711-736.
- [8] Peng J, Ma SH, Liu J, et al. Association of autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G therapy in immune thrombocytopenia: a multicenter cohort study [J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(4): 497-504.
- [9] 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(4): 371-377.
- [10] Cervinek L, Cerna O, Caniga M, et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice [J]. Int J Hematol, 2012, 96(5): 594-599.
- [11] Thai LH, Mahevas M, Roudot-Thoraval F, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(48): e5098.
- [12] Boyle S, White RH, Brunson A, et al. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2013, 121(23): 4782-4790.
- [13] Feng FE, Feng R, Wang M, et al. Oral all-trans retinoic acid plus danazol versus danazol as second-line treatment in adults with primary immune thrombocytopenia: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2017, 4(10): e487-e496.
- [14] Zhou H, Qin P, Liu Q, et al. A prospective, multicenter study of low dose decitabine in adult patients with refractory immune thrombocytopenia [J]. Am J Hematol, 2019, 94(12): 1374-1381.
- [15] ACOG Practice Bulletin No. 207 Summary: Thrombocytopenia in Pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2019, 133(3): 589-591.
- [16] Sun D, Shehata N, Ye XY, et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy [J]. Blood, 2016, 128(10): 1329-1335.
- [17] Kong Z, Qin P, Xiao S, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy [J]. Blood, 2017, 130(9): 1097-1103.

(收稿日期: 2020-10-15)