

慢性成人原发性免疫性血小板减少症的治疗进展*

曹璇¹ 杨仁池¹

[关键词] 原发性免疫性血小板减少症; 总体反应; 部分反应; 不良事件

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.017

[中图分类号] R558.2 [文献标志码] A

Progress in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia in adults

Summary In recent years, great progress has been made in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia (ITP), and drugs targeting the pathogenesis of ITP have been approved for marketing. In this paper, the effectiveness and long-term safety of the current new therapy for chronic ITP patients at home and abroad were reviewed for reference.

Key words primary immune thrombocytopenia; overall response; partial response; adverse event

原发性免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种获得性自身免疫性疾病, 其特征为血小板破坏过多和 (或) 血小板生成受损导致血小板计数低; 发生率为 (2~5)/10 万人, 可以是孤立的原发性疾病, 也可以由其他疾病继发产生。ITP 按疾病持续时间可分为: 新诊断 (0~3 个月), 持续 (3~12 个月) 或慢性 (>12 个月)。ITP 是一种异质性疾病, 临床症状多样, 诊断需排除引起血小板减少的其他疾病。ITP 自发缓解率与年龄有关, <1 岁患者的 1 年缓解率为 74%, 1~6 岁患者的 1 年缓解率为 67%, 10~20 岁患者的 1 年缓解率为 62%。成人的自然史研究较少, 据报道有 20%~45% 的患者在 6 个月内完全缓解。出血事件通常是无法预测的, 一些患者即使在严重血小板减少症的情况下, 也可能不会出现瘀伤和瘀斑。然而, 更严重的黏膜出血可能会发生, 包括月经过多、鼻出血、胃肠道出血、血尿, 甚至有 1.4% 的成人患者发生颅内出血。9.5% 成人 ITP 患者有严重出血。由于心血管疾病、感染和出血, ITP 成人患者的死亡率比普通人群高 1.3~2.2 倍。除出血外, ITP 对健康相关生活质量也有重要影响, 尤其是在诊断后的第 1 年, 这与活动受限, 因出血风险引起的焦虑以及治疗和监测的负担有关。疲劳很常见, 发生率为 22%~45%^[1-2]。

血小板生成素受体激动剂问世以来, 成人慢性 ITP 的治疗取得了长足的进步。去年底国际 ITP 工作组和美国血液学会相继更新了 ITP 诊疗的共识或指南, 强调治疗目标是防止严重出血事件, 对

于有症状的患者, 应维持血小板水平在 $20 \times 10^9/L \sim 30 \times 10^9/L$ (该水平以下大出血的风险增加), 把毒性降到最小的同时, 最大程度优化与健康相关的生活质量^[1-2]。本文拟对慢性 ITP 治疗的有关新进展进行综述, 供同道参考。

1 血小板生成素受体激动剂

1.1 罗米司亭和艾曲泊帕

这两种药物上市已经超过 10 年, 目前研究显示总体缓解率接近 60%~90%, 长期缓解率为 40%~60%^[3], 约 10%~30% 能够在停药后保持应答^[4-5]。有少数患者观察到了中等程度的骨髓网蛋白纤维化, 在停药后可逆。老年人和脾切除术可能与骨髓纤维化程度更高有关。但纤维化与治疗的药物种类、剂量或持续时间无关^[3]。血栓栓塞事件的发生率为 6%, 主要发生在同时存在其他疾病和危险因素的患者中^[6-7]。一项包括 13 个 RCT ($n=1126$) 的荟萃分析显示, 与安慰剂或标准治疗比较, 血小板生成素受体激动剂可使血小板反应率提高 3 倍, 持久反应率提高近 8 倍, 可减少出血、抢救和使用其他药物, 不良事件发生率与对照组相似^[8]。最新的针对持续性 ITP 成人患者的系统评价与网络荟萃分析显示, 从血小板反应、血小板计数、出血事件、严重不良事件综合来看, 罗米司亭在短期疗效和严重不良事件之间具有最佳的平衡, 其次是艾曲泊帕^[9]。罗米司亭用法为每周 1 次皮下注射, 起始剂量为 $1 \mu g/kg$, 每周增加 $1 \mu g/kg$ (最大剂量 $10 \mu g/kg$), 直到血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$, 也有人认为从 $3 \mu g/kg$ 开始更为实用, 尤其在需要快速响应的情况下, 或者 $250 \mu g$, 然后每周增加至 5、7、10 $\mu g/kg$ ^[3]。如果最大剂量治疗 4 周后血小板计数未充分增加, 应停用罗米司亭。如果对罗米司亭的反应丧失, 应考虑测试抗罗米司亭抗体^[1]。艾曲泊帕每天服用 1 次, 起始剂量为 50 mg/d (东

*基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81670118); 天津市自然科学基金 (No: 18JCZDJC35000)

¹ 中国医学科学院血液病医院 (中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心 (天津, 300020)

通信作者: 杨仁池, E-mail: rcyang65@163.com

亚血统,肝功能不全或 1~5 岁的个体为 25 mg/d,如果 2 周内未见反应,则加至最大剂量 75 mg/d,艾曲泊帕必须空腹服用,应在摄入含有阳离子的食物(例如铁,钙,牛奶或其他乳制品)4 h 后和 2 h 前服用。与艾曲泊帕有关的其他严重不良事件包括:白内障,目前尚缺乏确凿的临床证据,可常规进行眼科检查评估风险;转氨酶升高,减少剂量或停药可逆^[3]。

1.2 Avatrombopag

另一种口服血小板生成素受体激动剂 Avatrombopag(无饮食限制)于 2019 年 6 月获得 FDA 批准用于治疗慢性 ITP 成人。用药剂量为 20 mg/d,可调整为 5~40 mg/d。一项为期 6 个月的多中心双盲的随机对照试验显示,Avatrombopag($n=32$)的血小板反应的累积周数优于安慰剂($n=17$)(12.4 周 vs 0 周)。在第 8 天,与安慰剂相比,Avatrombopag 治疗的患者血小板反应率更高(65.63% vs 0),并可减少使用其他 ITP 药物(33.3% vs 0)。最常见的不良事件是头痛和挫伤,治疗未显示有明显的肝毒性^[10]。

1.3 血小板生成素受体激动剂类型转换治疗或序贯治疗

研究表明,从一种血小板生成素受体激动剂转换为另一种血小板生成素受体激动剂以及进行序贯治疗对应答和耐受性具有积极作用^[11-12]。一项研究显示当疗效低下而改用药物时,首先接受罗米司亭的 ITP 患者($n=17$)中有 100%、接受艾曲泊帕的患者($n=9$)中有 66%对第二种药物有反应。其中需要注意的是,首先接受罗米司亭治疗的患者中无一例在切换之前达到最大推荐剂量。当因患者的喜好或不良反应而改用药物时,100%的患者均有反应^[12]。意大利一项回顾性分析显示 106/546 例 ITP 患者进行了转换,与转换顺序、性别、年龄无关,有 65%达到、恢复或维持了短期反应,低缓解率与先前治疗方案多、疾病持续时间长有关。因功效问题而转换药物的患者 57.8%达到或恢复了反应,因非功效问题而转换药物的患者 80%保持了反应^[13]。

2 利妥昔单抗

利妥昔单抗是一种消耗 B 淋巴细胞的嵌合单克隆抗 CD20 抗体,主要用药方案有标准剂量(每周 1 次静脉滴注 375 mg/m²,持续 4 周)、固定剂量(第 1 天与第 15 天分别给药 1 g)、低剂量(每周 1 次静脉滴注 100 mg,持续 4 周),三者的初始总体反应率在 54%~66.7%、60%~61%、52%~60.5%^[1]。一项回顾性研究分析了接受利妥昔单抗标准剂量治疗的 103 例 ITP 患者,总体缓解率 55%,完全缓解率 36%,年龄小于 40 岁的年轻女性获得总体缓解(73%)和完全缓解(56%)的概率要

高得多,估计的长期缓解率分别为 36%(2 年)、31%(6 年)和 21%(8 年),女性($P<0.05$)和年龄较小($P<0.05$)与更好的长期缓解相关^[14]。法国一项长达 5 年的前瞻性研究中有 73 例(29.4%)患者获得了持续缓解。在单因素和多因素分析中,与持续反应显著相关的唯一因素是先前对糖皮质激素的短暂反应($P<0.05$)。最初反应然后复发的 24 例患者接受了利妥昔单抗的再治疗,利妥昔单抗的缓解率为 92%,持续缓解率为 54%。由于其安全性和持续的反应率,利妥昔单抗仍然是当前成人 ITP 治疗中的重要方法,再治疗可能是一种有效而安全的选择^[15]。应用利妥昔单抗时需注意输注反应、严重皮肤黏膜反应、HBV 激活、进行性多灶性白质脑病与低丙种球蛋白血症等不良反应。给药前应筛查 HBV 感染,乙型肝炎病毒携带者和具有乙型肝炎病史的患者在使用利妥昔单抗治疗期间和治疗后几个月内,应密切监测活动性 HBV 感染的临床体征和实验室指标。建议对利妥昔单抗治疗后的丙种球蛋白水平进行监测,以评估是否需要进行预防性 IVIg 维持治疗^[1]。

3 福坦替尼

福坦替尼是一种小分子脾酪氨酸激酶(Syk)抑制剂,于 2018 年 4 月被 FDA 批准用于之前治疗失败的 ITP 患者。Syk 在造血细胞中表达,通过 Fc 受体与巨噬细胞的结合激活,导致细胞骨架重排,介导吞噬作用和自身抗体包被血小板的破坏^[16]。福坦替尼是靶向 ITP 发病机制的新型 ITP 治疗选择,起始剂量为 100 mg BID,4 周以后可增加至 150 mg BID,具体取决于血小板计数,可根据不良反应,减少为 100 mg QD 或 150 mg QD。12 周后未见反应则停药。在中位持续时间为 8.5 年的持续性/慢性 ITP 患者进行的两项双盲随机对照试验中,患者按 2 : 1 的比例随机分配给福坦替尼组($n=101$)或安慰剂组($n=49$),稳定反应率 18% vs 2%,总体反应率 43% vs 14%。中位反应时间为 15 d,83%的患者在 8 周内反应。最常见的不良事件是腹泻(31% vs 15%),高血压(28% vs 13%),恶心(19% vs 8%),头晕(11% vs 8%)和谷丙转氨酶升高(11% vs 0)。大多数不良事件为轻度或中度,可自发缓解或通过药物治疗解决^[17]。在一项 3 期试验中,总共 146 例患者接受了福坦替尼,先前的治疗包括促血小板生成药物(47%),脾切除术(35%)和利妥昔单抗(32%)。18%的患者达到了稳定的缓解(中位持续时间超过 28 个月),总体缓解率 44%。在促血小板生成药物治疗失败的 71 例患者中,34%对福坦替尼总体反应良好。几乎一半的患者获得了总体缓解,其中大多数患者的缓解持续超过 2 年^[18]。

4 地西他滨

侯明教授团队的研究观察到低剂量地西他滨可以显著增加健康对照血浆和一半以上 ITP 患者体外培养物成熟多倍体巨核细胞的数量,与未经地西他滨处理者比较,从这些巨核细胞释放的血小板数量显著增加^[19]。在一项前瞻性多中心研究中($n=45$),每隔 4 周连续 3 d 静脉注射地西他滨 3.5 mg/m^2 ,持续 3 个周期,患者完全缓解率 17.78%,部分缓解率 33.33%。初次反应的中位时间为 28(14~70) d。此外,有 7 例复发患者接受了地西他滨复治,均显示出血小板反应,包括 1 例完全缓解和 6 例部分缓解。在 6、12 和 18 个月时的持续缓解率分别为 44.44%, 31.11% 和 20.00%。ITP 相关症状、疲劳、心理健康、恐惧和整体生活质量得到显著改善。在 13 例(28.89%)患者中观察到不良事件。恶心最常见,其次是轻度发热和腹泻,通常可自发缓解。总之,低剂量地西他滨可能是有效和安全的^[20]。然而国内有临床研究表明疗效不能持久,随着时间延长复发的患者逐渐增多,治疗有效的患者最终会复发。地西他滨组较对照组不良反应少,不影响再次用药,耐受性良好。应用地西他滨治疗 ITP 的最佳用药方案、疗效维持及不良反应有待更多病例观察验证^[21]。

5 达那唑

达那唑用于 ITP 的治疗已有 30 多年的历史,可通过增加 T 辅助淋巴细胞的百分比来纠正异常的 T 细胞亚群平衡,也可通过减少患者吞噬细胞上 Fc 受体的数量来降低 IgG 包被血小板的清零^[22]。我们的研究认为一种异常的端粒-端粒酶系统参与 ITP 的发病机制。在 ITP 患者中,CD19⁺ 淋巴细胞的端粒酶活性增加,且与血小板计数呈中度负相关,外周血单个核细胞端粒长度明显短于健康对照,使用达那唑可导致端粒延长,并与血液学改善相关^[22-23]。对于患有复发性和难治性疾病的患者,可以单独使用达那唑或与免疫抑制剂联用进行治疗。剂量应为 $10\sim 15 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,通常每天 600~800 mg。反应发生通常在 3 或 4 个月后,如果出现反应,应以全剂量继续治疗至少 12 个月,然后逐渐停药^[24]。我们的回顾性研究显示,在患有持续性或慢性 ITP 的患者中,达那唑治疗的总缓解率为 65.0%。推荐使用中低剂量 $200\sim 300 \text{ mg/d}$,103 例患者中有 65 例(63.1%)达那唑单药获得了缓解,接受达那唑和糖皮质激素联合疗法的 191 例患者中有 93 例(48.7%)获得了缓解并成功停用了糖皮质激素。使用联合疗法治疗的患者复发率较单药达那唑显著降低^[25]。

6 全反式维甲酸

全反式维甲酸是维生素 A 的代谢中间产物,参与多种生物过程。之前的研究表明,在 ITP 患者

中全反式维甲酸治疗可恢复降低的调节性 T 细胞和 IL-10 浓度及降低的 FOXP3 表达,并恢复巨噬细胞向 M2 的平衡^[26]。张晓辉教授团队的研究提出,由补体-IL1 β 环介导的间充质干细胞损伤在 ITP 的发病机制中起作用。全反式维甲酸也可通过挽救受损的间充质干细胞,支持 ITP 患者的血小板生成^[26]。一项针对 35 例标准剂量糖皮质激素和(或)脾切除术失败的慢性 ITP 患者的前瞻性研究显示,经全反式维甲酸与泼尼松治疗后,总体缓解率 54.3%,完全缓解率 28.6%,平均随访时间为 (14 ± 7) 个月,仅 2 例患者出现了复发,而其他 17 例(49%)患者在最后一次接触时仍处于缓解状态^[27]。一项多中心随机对照试验显示,在 12 个月的随访中,接受全反式维甲酸和达那唑联合治疗的患者比接受达那唑单药治疗的患者获得持续反应的频率更高(62% vs 25%, $P<0.01$)。接受达那唑单药治疗的患者中约有一半复发,而联合治疗组的复发率低于 25%^[22]。

7 脾切除术

脾切除术可防止血小板被过早破坏,长期缓解率 60%~70%。与开放式脾切除术相比,腹腔镜脾切除术的术后死亡率更低、恢复时间更短^[28]。脾切除术的风险包括手术、感染、出血、血栓形成和复发的风险。我们对 174 例患者的回顾性研究表明,有 88% 的患者在治疗后反应良好,其中 20% 复发,年轻且糖皮质激素依赖的患者在脾切除术后往往更有机会获得反应^[29]。在脾切除术初次反应后复发的患者中,应考虑排除副脾的可能。副脾指正常脾以外存在的、与主脾结构相似,有一定功能的脾组织。一项涵盖 81 项研究($n=22\ 487$)的系统评价报告了副脾总患病率为 14.5%,在 ITP 患者中为 16.7%,亚组分析显示有副脾的 ITP 患者中 26% 患有多个副脾^[30]。腹腔镜切除术治疗复发性 ITP 患者的残留脾脏组织是安全且耐受性良好的,因此在对其他治疗方式无效的患者中应予以认真考虑。

8 联合治疗

新的 ITP 治疗时代,少数慢性 ITP 患者在经过多个治疗方案后仍未显示出反应,考虑到治疗风险与获益之间的平衡,结合多种药物进行个体治疗似乎是改善 ITP 患者预后的最佳方法。一项针对多重难治性 ITP 患者的研究显示,10 例接受免疫抑制剂联合血小板生成素受体激动剂的患者,其中 7 例获得持续反应,中位随访期为 15(6~32)个月^[31]。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,国内进行的重组人血小板生成素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^[32]。临床上还有硫唑嘌呤、霉酚酸酯与环孢素的联合、Alemtozumab 与低剂量利妥昔单抗的联合、利妥昔单抗与环磷酰胺的联合等。联合疗法存在许多未确定的问题,包括药物的种类、剂量、疗程、毒性等,但仍是慢性 ITP 患者最值得期待的方法^[33]。

9 有潜力的新药

9.1 Rozanolixizumab

致病性免疫球蛋白 G(IgG)自身抗体是某些人类自身免疫性疾病的特征表现,它们的高浓度和长半衰期取决于新生儿 Fc 受体(FcRn)的回收利用。抑制 FcRn 是 IgG 介导的自身免疫性疾病的一种有吸引力的新治疗方法^[34]。Rozanolixizumab 是人源化的高亲和力抗人 FcRn 单克隆抗体。它可通过加速内源性 IgG 的分解代谢来减少 ITP 患者的血浆 IgG^[35]。在第一个人类 1 期临床研究中,健康志愿者中以逐步增加的剂量通过静脉或皮下注射对 rozanolixizumab 进行了评估,将 49 例受试者随机分配接受 rozanolixizumab($n=36$)或安慰剂($n=13$)。发现使用 rozanolixizumab 治疗可消除正常的循环和致病性自身抗体,其作用随剂量呈非线性增加。最常见的不良反应是静脉注射队列中的头痛和背痛^[34]。

9.2 Efgartigimod

Efgartigimod 是人 IgG1 抗体 Fc 片段,是新生儿 FcRn 的天然配体,经过改造可增强对 FcRn 的亲和力,同时保留其特征性的 pH 依赖性结合。Efgartigimod 阻断 FcRn,阻止 IgG 再循环,并导致目标 IgG 降解。在此 2 期研究中,将 38 例患者随机分配,在先前多种治疗方法失败的 ITP 患者中显示出良好的耐受性。Efgartigimod 导致总 IgG 水平快速降低,efgartigimod 治疗患者中的 46% 与安慰剂患者中的 25% 血小板计数达到 $\geq 50 \times 10^9/L$ 上至少 2 次,反应至少累计 10 d 以上(38% vs 0),efgartigimod 可降低患者的出血事件。综上所述,这些数据值得进一步评估 FcRn 拮抗作用,作为 ITP 中的一种新型治疗方法^[36]。

10 总结

慢性 ITP 有许多新疗法,在多种治疗方法失败后可以尝试临床试验,除上述一些新药(或者老药)外,还有 BTK(Bruton's tyrosine kinase)抑制剂、蛋白酶体抑制剂和补体抑制剂。ITP 的发病机制是异质性的,针对患者的特定缺陷找到针对性的疗法,防止严重出血事件,可能是今后的研究方向。

参考文献

[1] Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(22): 3780-3817.

[2] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23): 3829-3866.

[3] Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later[J]. *Haematologica*, 2019, 104(6): 1112-1123.

[4] Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(2): 262-273.

[5] González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(3): E40-E43.

[6] 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(3): 411-423.

[7] 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(23): 2527-2536.

[8] Wang L, Gao Z, Chen XP, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39003.

[9] Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(3): 450-459.

[10] Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(3): 479-490.

[11] Khellaf M, Viillard JF, Hamidou M, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia [J]. *Haematologica*, 2013, 98(6): 881-887.

[12] Lakhwani S, Perera M, Fernández-Fuertes F, et al. Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres[J]. *Eur J Haematol*, 2017, 99(4): 372-377.

[13] 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(1): 58-64.

[14] 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.
- [15] Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5-years from the French prospective registry ITP-ritux[J]. Am J Hematol, 2019, 94(12):1314-1324.
- [16] Moore DC, Gebru T, Muslimani A. Fostamatinib for the treatment of immune thrombocytopenia in adults [J]. Am J Health Syst Pharm, 2019, 76(11):789-794.
- [17] Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials[J]. Am J Hematol, 2018, 93(7):921-930.
- [18] Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program [J]. Am J Hematol, 2019, 94(5):546-553.
- [19] Zhou H, Hou Y, Liu X, et al. Low-dose decitabine promotes megakaryocyte maturation and platelet production in healthy controls and immune thrombocytopenia [J]. Thromb Haemost, 2015, 113(5):1021-1034.
- [20] 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.
- [21] 孙艳花, 冉学红, 高梅, 等. 低剂量地西他滨治疗成人难治复发原发免疫性血小板减少症的临床研究 [J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(11):759-761, 766.
- [22] 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.
- [23] Qi A, Zhou H, Zhou Z, et al. Telomerase activity increased and telomere length shortened in peripheral blood cells from patients with immune thrombocytopenia [J]. J Clin Immunol, 2013, 33(3):577-585.
- [24] Witkowski M, Witkowska M, Robak T. Autoimmune thrombocytopenia: Current treatment options in adults with a focus on novel drugs [J]. Eur J Haematol, 2019, 103(6):531-541.
- [25] Liu W, Gu X, Fu R, et al. The Effect of Danazol in Primary Immune Thrombocytopenia: An Analysis of a Large Cohort From a Single Center in China [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 22(8):727-733.
- [26] Zhu X, Wang Y, Jiang Q, et al. All-trans retinoic acid protects mesenchymal stem cells from immune thrombocytopenia by regulating the complement-interleukin-1 β loop [J]. Haematologica, 2019, 104(8):1661-1675.
- [27] Dai L, Zhang R, Wang Z, et al. Efficacy of immunomodulatory therapy with all-trans retinoid acid in adult patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. Thromb Res, 2016, 140:73-80.
- [28] Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia [J]. N Engl J Med, 2019, 381(10):945-955.
- [29] Guan Y, Wang S, Xue F, et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia [J]. Eur J Haematol, 2017, 98(3):235-241.
- [30] Vikse J, Sanna B, Henry BM, et al. The prevalence and morphometry of an accessory spleen: A meta-analysis and systematic review of 22, 487 patients [J]. Int J Surg, 2017, 45:18-28.
- [31] Mahévas M, Gerfaud-Valentin M, Moulis G, et al. Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2016, 128(12):1625-1630.
- [32] 侯明. 免疫性血小板减少症的治疗进展 [J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(1):6-9.
- [33] Miltiados O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment [J]. Blood, 2020, 135(7):472-490.
- [34] Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(414):eaan1208.
- [35] Smith B, Kiessling A, Lledo-Garcia R, et al. Generation and characterization of a high affinity anti-human FcRn antibody, rozanolixizumab, and the effects of different molecular formats on the reduction of plasma IgG concentration [J]. MAbs, 2018, 10(7):1111-1130.
- [36] Newland AC, Sánchez-González B, Rejtö L, et al. Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia [J]. Am J Hematol, 2020, 95(2):178-187.

(收稿日期:2020-06-23)