

• 论著-临床研究 •

# 血小板特异性自身抗体在免疫性血小板减少症患者的临床特征和预后评估中的作用\*

周婕<sup>1</sup> 徐敏<sup>1</sup> 黄琳琳<sup>1</sup> 胡豫<sup>1</sup> 梅恒<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:评估血小板特异性自身抗体在免疫性血小板减少症(ITP)患者临床表现、一线治疗的疗效反应和预后评估中的作用。方法:对2019年12月—2021年12月在我院就诊的249例ITP患者进行回顾性研究,其中男98例,女151例,中位年龄50(30~60)岁,入院时中位血小板计数为 $13 \times 10^9/L$ ( $3 \times 10^9/L$ ,  $28 \times 10^9/L$ ),利用流式微球技术进行血小板特异性自身抗体的检测。结果:249例ITP患者中新诊断期99例,持续期53例,慢性期97例。抗体检测结果显示,23例患者具有抗血小板表面糖蛋白(GP) I b $\alpha$ 自身抗体,22例患者具有抗GP II b/III a自身抗体,50例患者同时检测到上述两种抗体,154例患者未检测到上述两种抗体。血小板特异性自身抗体阳性患者的出血评分4(4,5)明显高于无自身抗体的患者3(0,5)( $P < 0.05$ )。线性关联 $\chi^2$ 检验表明,随着出血等级的增加,抗体阳性率呈线性增加( $\chi^2 = 20.097, P < 0.001$ )。在99例新诊断的ITP患者中,自身抗体阳性患者对标准一线治疗的反应率(42.1%, 16/38)显著低于无自身抗体的患者(72.1%, 44/61)( $P < 0.05$ )。二元logistic回归分析显示,血小板特异性自身抗体的存在对新诊断ITP患者一线治疗的疗效有显著影响( $P = 0.006, OR = 0.277, 95\%CI 0.110 \sim 0.695$ )。结论:血小板特异性自身抗体阳性的ITP患者出血风险较高,对一线治疗的反应较差,更容易转变为慢性期,需要对具有血小板特异性自身抗体的ITP患者进行个体化治疗。

**[关键词]** 免疫性血小板减少症;血小板特异性自身抗体;GP I b $\alpha$ ;GP II b/III a;一线治疗

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2022.07.004

**[中图分类号]** R558.2 **[文献标志码]** A

## The role of platelet-specific autoantibodies in clinical features and prognosis evaluation of patients with immune thrombocytopenia

ZHOU Jie XU Min HUANG Linlin HU Yu MEI Heng

(Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: MEI Heng, E-mail: hmei@hust.edu.cn

**Abstract Objective:** To evaluate the role of platelet-specific autoantibodies in clinical manifestations, efficacy of first-line treatment and prognosis of patients with immune thrombocytopenia(ITP). **Methods:** A retrospective study was performed on 249 ITP patients who were treated in our hospital from December 2019 to December 2021. There were 98 males and 151 females, the median age was 50(30-60) years, and the median platelet count at admission was  $13 \times 10^9/L$ ( $3 \times 10^9/L$ ,  $28 \times 10^9/L$ ). Platelet-specific autoantibodies were detected using cytometric bead array(CBA). **Results:** Among the 249 ITP patients, 99 cases were newly diagnosed, 53 cases were in the persistent phase, and 97 cases were in the chronic phase. CBA results showed that 23 patients had anti-platelet surface glycoprotein GP I b $\alpha$  autoantibodies and 22 patients had anti-GP II b/III a autoantibodies. Both antibodies were detected in 50 patients and none were detected in 154 patients. Patients with autoantibody-positive had significantly higher bleeding scores 4(4, 5) than that of 3(0, 5) in patients without autoantibodies( $P < 0.05$ ). The linear association chi-square test showed that with the increase of bleeding grade, the antibody positive rate increased linearly( $\chi^2 = 20.097, P < 0.001$ ). Among 99 newly diagnosed ITP patients, the response rate of autoantibody-positive patients to standard first-line therapy(42.1%, 16/38) was significantly lower than that of patients without autoantibodies(72.1%, 44/61)( $P < 0.05$ ). Binary logistic regression analysis showed that the presence of platelet-specific autoantibodies had a significant effect on the efficacy of first-line treatment in newly diagnosed ITP

\*基金项目:国家自然科学基金(No:82070124)

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

通信作者:梅恒,E-mail:hmei@hust.edu.cn

patients( $P=0.006$ ,  $OR=0.277$ ,  $95\%CI 0.110-0.695$ ). **Conclusion:** ITP patients with platelet-specific autoantibodies have a higher risk of bleeding and a poor response to first-line therapy. Individualized treatment is needed for patients with autoantibodies.

**Key words** immune thrombocytopenia; platelet-specific autoantibodies; GP I b $\alpha$ ; GP II b/III a; first-line therapy

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,其特点是外周血血小板计数减少,伴随出血风险的增加<sup>[1]</sup>。ITP的发病机制主要涉及自身免疫耐受的失调,患者体内产生针对血小板特异性抗原的自身抗体,在约60%的ITP患者中可以检测到这种抗体<sup>[2]</sup>。血小板表面糖蛋白(GP) II b/III a(70%~80%)和 GP I b $\alpha$ (20%~40%)为主要抗原表位<sup>[2-3]</sup>。抗 GP II b/III a 抗体以 Fc 依赖性方式介导血小板与巨噬细胞的相互作用,使其在脾脏中破坏与清除<sup>[4-5]</sup>。抗 GP I b $\alpha$  抗体介导血小板表面神经氨酸酶易位,去唾液酸化,使其经肝细胞表面 Ashwell Morell 受体以不依赖抗体 Fc 端的方式被肝脏清除<sup>[6-8]</sup>。抗体不仅介导血小板的破坏,同时通过破坏产板巨核细胞的功能导致血小板生成减少。糖皮质激素以及静脉注射免疫球蛋白(IVIG)仍是目前首选的一线治疗。ITP 是一种高度异质性疾病,尚无有效手段及生物标志物准确判断预后。抗体在 ITP 的发病机制中起主导作用,但缺乏探索抗体与 ITP 临床特征之间关系的大数据临床样本研究。目前用于检测抗血小板特异性自身抗体的方法主要为流式微球法,该项检测不仅对于明确 ITP 的诊断有重要意义,同时对于探讨血小板特异性自身抗体对 ITP 患者一线治疗疗效、预后及临床出血评分的影响有重要参考价值。本研究通过对 249 例 ITP 患者的抗体检测结果分析,结合临床表现与临床资料,以探索 ITP 患者基于抗体检测结果下的个体化治疗方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究人群与设计

回顾性分析 2019 年 12 月—2021 年 12 月在我院就诊的 249 例 ITP 患者。所有患者均有明确的 ITP 诊断并排除继发于其他疾病或药物的血小板减少症,具有详细的临床病史,包括药物使用评估、体格检查、全血细胞计数和医疗记录,并全部完成了血小板特异性自身抗体检测。根据国内外专家共识指南将 ITP 患者依据病程分为 3 个阶段,新诊断期定义为明确 ITP 诊断不超过 3 个月,持续性 ITP 是指诊断后 3~12 个月血小板持续减少的患者,包括未自行缓解和停止治疗后仍不能维持完全缓解的患者,血小板减少持续 12 个月以上的患者为慢性期。对于新诊断的患者,根据指南,一线治疗包括大剂量地塞米松 40 mg/d $\times$ 4 d 或泼尼松

1 mg/(kg $\cdot$ d)(最大剂量 80 mg/d,分次或顿服),以及紧急情况下或者具有激素使用禁忌证的患者采用 IVIG<sup>[9]</sup>。在危及生命的情况下,对各阶段患者应用联合治疗手段以控制病情。

### 1.2 新诊断患者一线治疗疗效反应评估

根据国际指南<sup>[1]</sup>,对治疗的反应取决于血小板计数和临床表现。判断药物疗效的时间为几天到几周,结合病情进展。早期反应是在治疗开始 1 周后达到有效标准。最初的反应是治疗开始 1 个月后达到有效标准。缓解为治疗开始后第 12 个月血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 。①完全缓解:治疗后血小板计数 $> 100 \times 10^9/L$ ,无出血;②反应:治疗后血小板计数 $> 30 \times 10^9/L$ ,至少比基本血小板计数高 2 倍,未观察到出血;③无反应:血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 或血小板计数增加小于 2 倍或出血。本回顾性研究中,对于新诊断 ITP 患者,在进行后续统计分析时完全缓解和反应被定义为一线治疗有效,而其他则被认为无效。

### 1.3 临床出血评分

根据国际标准,出血评分基于患者最近一次就诊<sup>[10]</sup>,包括评估皮肤、黏膜和深部器官的出血情况,记录患者病程中最严重的出血情况,并将年龄作为风险因素考虑在内,通过将每个项目的分数相加来计算总出血分数。在本研究中,将患者的出血评分划分为 4 个级别:Ⅰ级(出血评分 0~3 分)、Ⅱ级(出血评分 4~7 分)、Ⅲ级(出血评分 8~11 分)和Ⅳ级(出血评分 12~15 分),Ⅳ级评分表示最严重的临床出血情况。

### 1.4 流式微球法检测血小板特异性自身抗体

流式微球法用于血小板特异性抗体的检测。采集患者外周静脉血 2 mL 至 EDTA-K2 采血管中,200 $\times g$  离心 5 min;取上层 PRP 至另一离心管,3000 $\times g$  离心 2 min;取上清至另一 EP 管,−80 $^{\circ}C$  冻存备用,往沉淀中加入 800  $\mu L$  血小板洗涤液,洗涤 3 次;弃上清,加入 110  $\mu L$  含 1% Triton X-100 血小板裂解液,振荡混匀,置于室温摇床 20 r/min,裂解 30 min;3000 $\times g$  离心 20 min;取上清 100  $\mu L$  至另一 EP 管,加入 50  $\mu L$  荧光免疫微球(微球包被鼠抗人 CD41a 单抗和鼠抗人 CD42b 单抗),振荡混匀,室温避光摇床 20 r/min 孵育 1 h;加入 600  $\mu L$  微球洗涤液,10 000 $\times g$  离心 5 min,弃上清,底部留 100  $\mu L$  残留液,加入 10  $\mu L$  的 GAH-FITC,振荡混匀,室温摇床 20 r/min 避光孵

育 30 min,加入 600  $\mu\text{L}$  微球洗涤液,10 000 $\times g$  离心 5 min,弃上清,底部留 100  $\mu\text{L}$  残留液,加入 500  $\mu\text{L}$  微球洗涤液,混匀,转移至流式管,上机检测。记录正常人和患者微球的平均荧光强度(MFI),取 3 例正常对照均值,将标本 MFI 与之比较,并计算比率。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 对数据进行统计分析。连续变量如血小板计数、年龄和出血评分,以中位数(上四分位数,下四分位数)表示进行描述性分析。采用二元 logistic 回归分析评估可能影响新诊断患者一线治疗疗效的因素。使用  $\chi^2$  检验分析淋巴细胞亚群与治疗反应之间的关系。Wilcoxon 秩和检验用于比较血小板自身抗体阳性患者和无抗体患者的出血评分。线性关联  $\chi^2$  检验用于描述出血等级与抗体阳性率之间的线性关系。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者特征

249 例 ITP 患者中,男 98 例(39.4%),女 151 例(60.6%);中位年龄 50(30~60)岁;入院时中位血小板计数为  $13 \times 10^9/\text{L}$ ( $3 \times 10^9/\text{L}$ ,  $28 \times 10^9/\text{L}$ );新诊断期 99 例,持续期 53 例,慢性期 97 例。利用流式微球法检测所有患者的血小板糖蛋白特异性

自身抗体,发现所有患者中血小板特异性自身抗体总体阳性率为 38.2%(95/249),其中 23 例(9.2%)患者检测到抗血小板表面 GP I b $\alpha$  自身抗体,22 例(8.8%)患者检测到抗 GP II b/III a 自身抗体,50 例(20.1%)患者同时检测到上述两种抗体,154 例(61.8%)患者两种抗体均未检测出。在不同性别、不同年龄阶段以及不同入院时血小板计数的患者中,血小板自身抗体的检测结果比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 1)。

### 2.2 血小板特异性自身抗体的存在提示一线治疗反应不佳

在 99 例新诊断的 ITP 患者中,自身抗体阳性患者对标准一线治疗的反应率明显较低(42.1%, 16/38),而自身抗体阴性患者的反应率较高(72.1%, 44/61),二者比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。二元 logistic 回归分析显示,在可能影响一线治疗疗效的因素如患者性别、年龄、出血评分、入院时血小板计数和血小板特异性自身抗体中,只有血小板特异性自身抗体的存在对新诊断 ITP 患者一线治疗的疗效有显著影响( $P = 0.006$ ,  $OR = 0.277$ , 95%CI 0.110~0.695)(表 2)。血小板特异性自身抗体的存在提示患者可能出现更差的对标准一线治疗的反应,与既往研究结果相符。

表 1 入组患者临床特征

临床特征	GP I b $\alpha$ (+)		GP I b $\alpha$ (-)		
	GP II b III a(+)	GP II b III a(-)	GP II b III a(+)	GP II b III a(-)	
例数	249	50	23	22	154
男:女/例	98:151	12:38	12:11	10:12	64:90
年龄/岁	50(30,60)	44(28,56)	52(28,60)	50(31,57)	50(31,61)
入院时血小板计数/ ( $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ )	13(3,28)	11(3,29)	11(6,18)	15(2,25)	13(3,29)
出血评分 分期/例	4(2,5)	4(4,5)	4(3,5)	5(4,5)	3(0,5)
新诊断	99	19	12	7	61
持续期	53	7	5	3	38
慢性期	97	24	6	12	55

表 2 影响患者一线治疗反应性的二元 logistic 回归分析

因素	$P$	$Exp(B)$	95%CI for $Exp(B)$	
			下限	上限
性别	0.107	2.090	0.853	5.117
年龄	0.353	1.011	0.988	1.035
血小板特异性自身抗体	0.006	0.277	0.110	0.695
出血评分	0.773	0.957	0.711	1.289
入院时血小板计数	0.750	0.997	0.977	1.017
常数	0.620	0.606		

### 2.3 血小板自身抗体与较高的出血评分相关

使用 Wilcoxon 秩和检验评估自身抗体的存在对患者临床出血评分的影响,发现有自身抗体的患者出血评分为 4(4,5),明显高于未检测出抗体的患者 3(0,5)( $P < 0.05$ ),提示能够检测到自身抗体的患者具有更高的出血风险,与既往研究一致。将患者的出血评分划分为 4 个级别:I 级评分中,抗体阳性患者 23 例(21.3%),抗体阴性患者 85 例(78.7%);II 级评分中,抗体阳性和阴性患者分别为 61 例(49.6%)、62 例(50.4%);III 级评分中,抗

体阳性和阴性患者分别为 5 例 (55.6%)、4 例 (44.4%)；IV 级评分中，抗体阳性和阴性患者分别为 6 例 (66.7%)、3 例 (33.3%)。采用线性相关  $\chi^2$  检验描述出血分级与自身抗体阳性率之间的线性关系，结果显示出血等级与抗体阳性率呈线性趋势，出血等级越高，抗体阳性率越呈线性增加的趋势 ( $\chi^2 = 20.097, P < 0.001$ ) (图 1)。

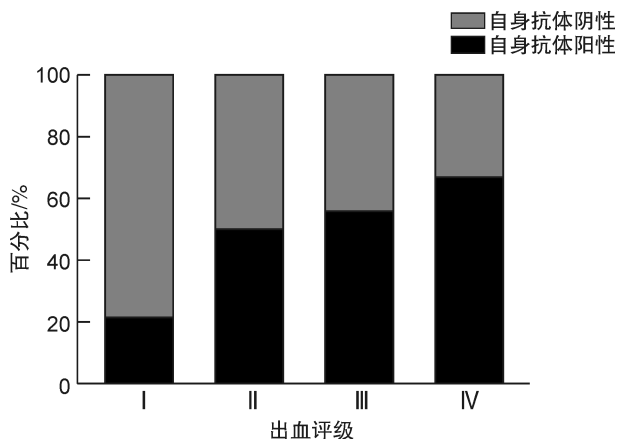


图 1 出血评分与抗体阳性率的关系

### 2.4 其他结果

在不同疾病阶段的患者中，抗体的阳性率存在明显差异，慢性期患者抗体阳性率最高 (43.3%，42/97)，其次是新诊断患者 (38.4%，38/99) 和持续期患者 (28.3%，15/53)，提示血小板特异性自身抗体阳性的患者更容易发展成慢性 ITP。此次研究为横断面研究，由于实验方法和数据的限制，无法对患者进行随访，因此无法比较抗体阳性和抗体阴性患者之间最终发展为慢性 ITP 患者的比例差异，后续需要更多的随访研究来证实这一推测。 $\chi^2$  检验未能就 ITP 患者的抗体检测结果、对一线治疗的反应与淋巴细胞亚群比例 (CD4/CD8) 之间的关系得出任何结论 ( $\chi^2 = 1.833, 0.1 < P < 0.2$ )，这与既往的研究结果不一致<sup>[11]</sup>。

### 3 讨论

ITP 是一种高度异质性的疾病，其发病机制尚不完全清楚，目前缺乏特定的生物标志物来预测不同治疗的疗效。血小板特异性自身抗体的产生是 ITP 主要的发病机制，本研究探讨了血小板特异性自身抗体在 ITP 患者临床表现、一线治疗疗效和预后评估中的作用。如前所述，不同种类的自身抗体通过不同的机制介导血小板的清除，同时与血小板形成的抗原抗体复合物能够激活补体系统，使其发挥细胞毒作用清除血小板或由 C3b 结合巨噬细胞介导血小板清除<sup>[12-13]</sup>。抗体还可以通过影响巨核细胞的产板功能来影响血小板的数量，如 GP I b $\alpha$  单抗能够轻度抑制巨核细胞克隆形成，明显抑制血

小板形成<sup>[14]</sup>。

对于新诊断的 ITP 患者，一线治疗主要包括糖皮质激素和紧急情况下 IVIG<sup>[1,15]</sup>。糖皮质激素不仅可以纠正 Th1/Treg 失衡，而且可以改变循环单核细胞上 Fc $\gamma$ R 激活剂和抑制剂之间的平衡，并增加包括循环 Treg 在内的抑制细胞的比例<sup>[16]</sup>。尽管 60%~80% 的 ITP 患者对糖皮质激素有初始反应，但只有 30%~50% 的成年人在停用糖皮质激素后表现出持续反应<sup>[17-18]</sup>。IVIG 的作用机制复杂，与激活型受体 Fc $\gamma$ R 的功能性阻断和抑制性受体 Fc $\gamma$ R II b 的上调有关，同时 IVIG 能够调节细胞因子的产生、树突状细胞的成熟以及中和患者体内自身抗体<sup>[19]</sup>。在 80% 的患者中 IVIG 会在 1~4 d 内提高其血小板计数，但效果仅持续 1~2 周，而有 20% 的患者对这些治疗无效<sup>[20]</sup>。利妥昔单抗是一种嵌合单克隆抗体，靶向 B 细胞表面抗原 CD20，消耗 B 淋巴细胞，从而降低自身抗体水平，但这种杀伤特异性低，并且抑制机体正常免疫功能<sup>[21]</sup>。已有研究表明，与抗 GP II b/III a 介导的 ITP 患者相比，抗 GP I b $\alpha$  相关 ITP 患者对利妥昔单抗、IVIG 和皮质类固醇的疗效反应更差<sup>[22-24]</sup>。这提示患者血小板特异性抗体的存在以及自身抗体的类型是预测患者治疗反应的重要指标。

就抗体与出血评分之间的关系而言，本研究显示出出血分级与抗体阳性率呈线性趋势，随着出血分级的增加，抗体阳性率呈线性增加趋势。而血小板自身抗体不一定会导致血小板计数降低，但出血评分较高，即出血风险较高，因为它与血小板计数和功能有关<sup>[25]</sup>。已有研究表明，血小板与特异性抗体结合后血小板功能受到影响，其聚集黏附等功能受到干扰，如抗 GP I b/IX 抗体可以通过抑制 GP I b-VWF 介导的血小板聚集来干扰正常的血小板功能，进而加重出血<sup>[26]</sup>，从一方面解释了自身抗体存在时患者出血风险增加的原因。

已有研究报道了淋巴细胞亚群的比例、抗体类型与患者对类固醇的反应之间的关系，具有低比例分化簇 4 (CD4) 阳性 T 细胞和高 CD8 阳性 T 细胞比例的患者显示出对类固醇的反应较佳。GP I b $\alpha$  抗体阳性患者的 CD4 阳性 T 细胞比例较高，CD8 阳性 T 细胞比例较低，而 GP II b/III a 抗体阳性患者则相反，这与患者对类固醇的反应一致<sup>[11,27]</sup>，我们还没有就这些相关性得出结论。其他新型 ITP 药物已被证明会影响患者血小板自身抗体水平，如在 ITP 小鼠模型中，血小板受体激动剂 (TPO-RAS) 不仅增加血小板数量，同时显著降低了小鼠体内血小板自身抗体水平<sup>[28]</sup>。脾酪氨酸激酶 (Syk) 抑制剂被开发用于抑制由 GP II b/III a 自身抗体介导的 Fc $\gamma$  下游通路，同时 Syk 抑制剂还可以使 B 细胞发育受抑而影响抗体形成<sup>[29]</sup>。新生儿 Fc

受体(FcRn)可保护血浆 IgG 免受溶酶体破坏,维持其血浆水平,同时递呈抗原,启动并联系体液和细胞免疫应答,抑制 FcRn 可以减少 ITP 患者自身抗体的循环水平,达到治疗效果。抗血小板抗体的存在可以帮助预测血小板的去唾液酸化水平以及血小板凋亡情况,如抗 GP II b/III a 抗体与血小板表面的神经氨酸酶 1(NEU1)易位有关,而抗 GP I b/IX 抗体可以诱导血小板的凋亡<sup>[30]</sup>。至于抗 GP I b $\alpha$  介导的 ITP,抑制唾液酸酶可改善抗 GP I b $\alpha$  介导的小鼠血小板减少症,这些发现解释了不依赖 Fc 的血细胞减少是如何发生的,并将去唾液酸化指定为治疗难治性 ITP 的潜在诊断生物标志物和治疗靶点<sup>[7]</sup>。以上提示血小板特异性自身抗体水平的监测具有辅助判断和预测药物疗效的潜在价值。

#### 4 结论

本研究回顾性探讨了血小板特异性自身抗体在 ITP 患者一线治疗疗效、预后评估及临床表现中的作用。血小板特异性自身抗体阳性的患者对一线治疗的反应较差,出血风险较高。尽管 ITP 的发病机制不断更新,但自身抗体的产生仍然占据重要地位。血小板特异性自身抗体检测及含量监测可以提高疾病诊断水平、预测患者出血风险,同时将为评估患者预后和药物疗效提供参考。尽管 ITP 患者的治疗选择很多,但仍有大量患者存在难治或复发的风险,需要维持治疗,停药困难。随着抗体介导的 ITP 发病机制的进一步阐明,基于血小板特异性抗体检测结果的个体化治疗将是下一个临床研究目标。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2010, 115(2):168-186.
- [2] McMillan R, Tani P, Millard F, et al. Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP[J]. *Blood*, 1987, 70(4):1040-1045.
- [3] van Leeuwen EF, van der Ven JT, Engelfriet CP, et al. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 1982, 59(1):23-26.
- [4] Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out[J]. *Blood*, 2018, 131(11):1172-1182.
- [5] Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(13):995-1008.
- [6] Jansen AJ, Josefsson EC, Rumjantseva V, et al. Desialylation accelerates platelet clearance after refrigeration and initiates GPIIb/IIIa metalloproteinase-mediated cleavage in mice[J]. *Blood*, 2012, 119(5):1263-1273.
- [7] Li J, van der Wal DE, Zhu G, et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7737.
- [8] Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling [J]. *Nat Med*, 2015, 21(1):47-54.
- [9] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group[J]. *Blood*, 2009, 113(11):2386-2393.
- [10] George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology[J]. *Blood*, 1996, 88(1):3-40.
- [11] Chen Y, Xie Y, Ruan M, et al. The Levels of T Lymphocyte Subsets in Immune Thrombocytopenia Associated with Anti-GPIIb/IIIa- and/or Anti-GPIb $\alpha$ -Mediated Responses Are Differentially Sensitive to Dexamethasone[J]. *Acta Haematol*, 2018, 140(1):60-66.
- [12] Hauch TW, Rosse WF. Platelet-bound complement (C3) in immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 1977, 50(6):1129-1136.
- [13] Tsubakio T, Tani P, Curd JG, et al. Complement activation in vitro by antiplatelet antibodies in chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. *Br J Haematol*, 1986, 63(2):293-300.
- [14] Takahashi R, Sekine N, Nakatake T. Influence of monoclonal antiplatelet glycoprotein antibodies on in vitro human megakaryocyte colony formation and proplatelet formation[J]. *Blood*, 1999, 93(6):1951-1958.
- [15] Tao L, Zeng Q, Li J, et al. Platelet desialylation correlates with efficacy of first-line therapies for immune thrombocytopenia[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):46.
- [16] Liu XG, Ma SH, Sun JZ, et al. High-dose dexamethasone shifts the balance of stimulatory and inhibitory Fc $\gamma$  receptors on monocytes in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2011, 117(6):2061-2069.
- [17] Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(9):831-836.
- [18] Frederiksen H, Ghanima W. Response of first line treatment with corticosteroids in a population-based cohort of adults with primary immune thrombocytopenia[J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 37:e23-e25.
- [19] Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26:513-533.

- [5] Fonseca S, Lacerda C, Ganhao I, et al. Thrombocytopenia and thyroiditis: coincidence? [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(7):1-2.
- [6] Jung RS, Parghane RV, Sood A, et al. Primary autoimmune thrombocytopenia and co-existing Graves' disease: role of radioiodine-131 [J]. *Indian J Nucl Med*, 2014, 29(3):195-196.
- [7] Giordano P, Urbano F, Lassandro G, et al. Role of antithyroid autoimmunity as a predictive biomarker of chronic immune thrombocytopenia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(1):1-5.
- [8] 侯明, 刘新光. 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 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(1):1-4.
- [9] Li Y, Teng D, Ba J, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Universal Salt Iodization on Thyroid Disorders: Epidemiological Evidence from 31 Provinces of Mainland China [J]. *Thyroid*, 2020, 30(4):568-579.
- [10] Chen X, Wang JJ, Yu L, et al. The association between BMI, smoking, drinking and thyroid disease: a cross-sectional study in Wuhan, China [J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1):184-193.
- [11] Ito S, Fujiwara SI, Murahashi R, et al. Clinical association between thyroid disease and immune thrombocytopenia [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(2):345-352.
- [12] Aggarwal M, Mahapatra M, Seth T, et al. Thyroid Dysfunction in Patients with Immune Thrombocytopenia: Prevalence and its Impact On Outcome [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2022, 38(1):173-177.
- [13] 常姝婷, 陈琦, 呼小茹, 等. 淋巴细胞绝对值对于新诊断的成人原发免疫性血小板减少症患者预后价值研究 [J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(1):53-57.
- (收稿日期: 2022-02-18)

(上接第 473 页)

- [20] Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(11):2377-2383.
- [21] Mahévas M, Patin P, Huetz F, et al. B cell depletion in immune thrombocytopenia reveals splenic long-lived plasma cells [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):432-442.
- [22] Feng R, Liu X, Zhao Y, et al. GPIIb/IIIa autoantibody predicts better rituximab response in ITP [J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(2):305-307.
- [23] Zeng Q, Zhu L, Tao L, et al. Relative efficacy of steroid therapy in immune thrombocytopenia mediated by anti-platelet GPIIb/IIIa versus GPIIb/IIIa antibodies [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(2):206-208.
- [24] 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.
- [25] Frelinger AL 3rd, Grace RF, Gerrits AJ, et al. Platelet function tests, independent of platelet count, are associated with bleeding severity in ITP [J]. *Blood*, 2015, 126(7):873-879.
- [26] Li J, Callum JL, Lin Y, et al. Severe platelet desialylation in a patient with glycoprotein Ib/IX antibody-mediated immune thrombocytopenia and fatal pulmonary hemorrhage [J]. *Haematologica*, 2014, 99(4):e61-e63.
- [27] 陈洋, 闫薛, 张婷, 等. 激素无效型免疫性血小板减少症患者 T 淋巴细胞亚群与血小板特异性自身抗体的相关性分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(11):807-810.
- [28] Kapur R, Aslam R, Speck ER, et al. Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) treatment raises platelet counts and reduces anti-platelet antibody levels in mice with immune thrombocytopenia (ITP) [J]. *Platelets*, 2020, 31(3):399-402.
- [29] Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, et al. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:880.
- [30] Zheng SS, Ahmadi Z, Leung HHL, et al. Antiplatelet antibody predicts platelet desialylation and apoptosis in immune thrombocytopenia [J]. *Haematologica*, 2022 Feb 24. doi: 10.3324/haematol.2021.279751. Online ahead of print.
- (收稿日期: 2022-05-10)