

• 免疫性血小板减少症专栏 •

# 皮质激素耐药或依赖的成人免疫性血小板减少症的治疗

彭军<sup>1</sup>



**专家简介:**彭军,山东大学齐鲁医院副院长、血液科主任、主任医师,山东大学特聘教授、博导,长江学者特聘教授,泰山学者特聘专家,获国家杰出青年基金,以第一完成人获教育部一等奖、山东省二等奖等多项奖励,承担国家自然科学基金重点项目、重大研究计划等 10 余项课题。现任中国病理生理学会实验血液学专委会副主任委员, *American Journal of Hematology* 编委等。主要从事原发免疫性血小板减少症的免疫发病机制和免疫耐受研究,近年来在国际顶尖血液学杂志 *Blood* 发表论著多篇。

**[摘要]** 免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种常见的自身免疫性出血性疾病,表现为外周血血小板计数减低。针对 ITP 的经典初始治疗方案仍为糖皮质激素,但部分患者对糖皮质激素耐药或依赖,随着多种新药的出现及药物联合方案的应用,ITP 患者的临床管理已由经典的免疫抑制治疗为主逐渐向个体化方案制定转变。但目前针对激素耐药或依赖的 ITP 患者的治疗方法尚无明确优先级别推荐。本文将对激素耐药或依赖的 ITP 患者的治疗进行整理概述,以期临床医生治疗提供参考。

**[关键词]** 糖皮质激素耐药;糖皮质激素依赖;免疫性血小板减少症;治疗

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2024.01.001

**[中图分类号]** R558.2 **[文献标志码]** A

## Treatments for corticosteroid-resistant or dependent immune thrombocytopenia

PENG Jun

(Department of Hematology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, 250012, China)

Corresponding author: PENG Jun, E-mail: junpeng88@sina.com

**Abstract** Immune thrombocytopenia (ITP) is a common autoimmune bleeding disorder characterized by decreased peripheral blood platelet count. The classical initial treatment is corticosteroids for newly diagnosed ITP in adults. However, some patients developed resistance to corticosteroids or become dependent on them. New therapeutic approaches and the strategic combination have altered the classical immunosuppressive therapies to individualized treatments. Until now, the priority of treatments for corticosteroid-resistant or dependent ITP patients is seldom articulated. Here we provide a comprehensive overview of the therapeutic strategies for corticosteroid-resistant or dependent ITP patients.

**Key words** corticosteroid-resistant; corticosteroid-dependent; immune thrombocytopenia; treatment

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性自身免疫性出血性疾病,以无明确病因的血小板减少为特征。患者多无症

状或仅表现为轻微的皮肤黏膜出血,有 5%~6% 的患者发生严重出血事件。其发病机制主要为患者体内免疫耐受,导致血小板被过度破坏和巨核细胞产生血小板不足。目前针对成人 ITP 的初始治疗方案仍为糖皮质激素、静脉注射丙种球蛋白、

<sup>1</sup> 山东大学齐鲁医院血液科(济南,250012)

通信作者:彭军, E-mail: junpeng88@sina.com

静脉抗-D 治疗。糖皮质激素治疗主要包括大剂量地塞米松和常规剂量泼尼松,临床报道其有效率为 60%~80%<sup>[1]</sup>,但患者在减停激素过程中常出现复发耐药或依赖。这部分患者生活质量显著下降,且临床管理难度增加。本文围绕目前针对皮质激素耐药或依赖的 ITP 患者的治疗做以下综述,以期临床医生用药提供借鉴。

## 1 糖皮质激素耐药或复发

糖皮质激素是成人 ITP 的首选标准治疗,但应避免长期应用激素。大剂量地塞米松 40 mg×4 d 治疗,无反应者可半个月后重复一次。常规剂量泼尼松为 1 mg/kg/d,治疗 4 周无反应者,考虑泼尼松治疗无效,应快速减停。激素治疗无效或经 3~6 个月治疗,仍需泼尼松 15 mg 及以上剂量才能维持血小板计数 $>30\times 10^9/L$ 的患者考虑糖皮质激素耐药<sup>[2]</sup>。糖皮质激素治疗后复发指应用糖皮质激素治疗有效的患者在停药或减量的过程中出现血小板计数降至 $30\times 10^9/L$ 以下。糖皮质激素耐药或复发的患者,需要考虑进一步治疗。

## 2 进一步治疗的选择

根据 2019 年《关于原发性免疫性血小板减少症调查和治疗的最新国际共识报告》,目前尚无研究证明进一步治疗药物选择的明确优先级。治疗选择主要基于患者情况,评估药物可及性、起效时间、不良反应等因素。目前证据充分的药物包括促血小板生成类药物、利妥昔单抗、福坦替尼<sup>[3]</sup>。

### 2.1 促血小板生成类药物

促血小板生成类药物包括重组人促血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)、促血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonists, TPO-RAs)。中国 2020 版成人 ITP 指南中, rhTPO 及 TPO-RAs 被纳入二线治疗,起效时间为 1~2 周,有效率达 70%~90%,其中 50%~60%可通过延长治疗时间达到长期缓解<sup>[4]</sup>。研究提示患者基线 TPO 水平正常或偏低者对此类药物反应较好,而 TPO 水平较高者反应较差<sup>[5]</sup>,但目前尚无研究提出明确界值。对于使用一种促血小板生成类药物无效的患者,更换其他种类促血小板生成类药物,仍有 50%~75%的患者有效<sup>[6-8]</sup>。

rhTPO 是一种糖基化的全长 TPO 制剂,目前仅在少数国家可获及。一般为 300 U/kg,皮下注射,连续应用 2 周,在激素耐药及复发患者中应答率可达 60%~70%<sup>[9]</sup>。3 个月随访观察发现, rhTPO 维持治疗可使 85%的 ITP 患者持续应答<sup>[10]</sup>。

艾曲泊帕、海曲泊帕、阿伐曲泊帕为小分子非肽类口服 TPO-RAs,可以与细胞膜上的 TPO 受体结合,刺激骨髓祖细胞中巨核细胞的增殖和分

化,增加血小板的生成。TPO-RAs 不与内源性 TPO 竞争受体,在血小板生成上与 TPO 具有累加效应。艾曲泊帕常用起始口服剂量为 50 mg/d(东亚裔为 25 mg/d),常用剂量为 12.5~75 mg/d<sup>[11]</sup>;海曲泊帕初始口服剂量为 2.5 mg/d,最高剂量可达 7.5 mg/d<sup>[12]</sup>;阿伐曲泊帕初始剂量为 20 mg/d,最高剂量可达 40 mg/d,根据血小板计数进行剂量调整,维持目标血小板计数在 $50\times 10^9/L\sim 200\times 10^9/L$ <sup>[13]</sup>。因其金属离子螯合能力,艾曲泊帕和海曲泊帕的吸收容易受到食物影响,而阿伐曲泊帕不易受食物影响。罗米司亭是一种具有四肽结构域的 TPO-RA,与人体内源性 TPO 竞争性结合巨核细胞 TPO 受体,进而调控巨核细胞分化发育与血小板生成。常用剂量为 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{周}$ ,皮下注射,最高剂量可达 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{周}$ ,以达到目标血小板计数。研究表明大部分患者在剂量高于 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{周}$ 以上方可应答<sup>[14]</sup>。如果患者应用 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{周}$ 连续 4 周仍无反应,应停止用药<sup>[3]</sup>。大约 1/3 患者能够慢慢脱离 TPO-RAs 治疗,并保持安全或正常的血小板计数<sup>[15-17]</sup>。

大部分患者对促血小板生成类药物耐受良好,最值得关注的不良反应为血栓形成,尤其是在高危患者中,应监测血小板计数,及时减量或停药<sup>[18]</sup>。由于艾曲泊帕及海曲泊帕具有潜在的肝毒性,接受治疗期间患者应定期监测肝功能。其他常见的不良反应包括头痛、关节痛和头晕等。

### 2.2 利妥昔单抗

利妥昔单抗是一种嵌合鼠/人的单克隆抗体,通过靶向 B 淋巴细胞表面的 CD20 抗原,促使 B 细胞凋亡,减少自身抗体的产生。常用给药方案有:标准剂量为 375  $\text{mg}/\text{m}^2$ ,静脉滴注,每周 1 次,共 4 次,起效时间一般为首次用药后 4~8 周;小剂量为 100  $\text{mg}$ ,静脉滴注,每周 1 次,共 4 次,或 375  $\text{mg}/\text{m}^2$  静脉应用 1 次,小剂量组起效时间较为延长<sup>[19-20]</sup>。利妥昔单抗初始有效率为 60%~80%<sup>[21-22]</sup>,既往接受多程治疗和疾病持续时间长是治疗应答不佳的因素<sup>[23-24]</sup>。大部分患者会在 6 个月后会复发,复发后再次应用多数患者仍有反应。研究证实系统性红斑狼疮相关性血小板减少患者可优先考虑应用利妥昔单抗<sup>[25]</sup>。

利妥昔单抗的不良反应主要包括过敏反应、血清病、因 B 细胞耗竭而致感染风险增加等。利妥昔单抗能增加乙肝及丙肝患者病毒再激活的风险,因此治疗前应检测乙肝病毒,阳性者原则上禁用。

### 2.3 福坦替尼

福坦替尼是一种口服脾脏酪氨酸激酶抑制剂,通过阻断巨噬细胞表面 Fc 激活受体和 B 细胞受体的信号传导,阻止血小板的破坏并同时抑制炎症反应。福坦替尼的起始剂量为 100  $\text{mg}$ ,每日 2 次,对

于反应不理想的患者,可增加剂量为 150 mg,每日 2 次。其总体有效率为 43%,其中 18%的患者获得稳定反应,如应用 12 周无反应,应给予停药。常见的不良反应为高血压、腹泻、转氨酶增高,通常为轻中度<sup>[26-27]</sup>。

#### 2.4 脾切除

脾切除是通过清除血小板破坏的主要部位发挥治疗作用,适用于糖皮质激素治疗无效、泼尼松安全剂量不能维持疗效及存在糖皮质激素应用禁忌的患者。研究报道脾切除术的初始总体有效率可达 90%<sup>[28-29]</sup>,其中 78%的患者可维持应答长达 10 年<sup>[30]</sup>,67%的患者可实现 20 年无复发生存<sup>[28]</sup>。脾切除的常见并发症为血栓栓塞和感染<sup>[31]</sup>,因此建议脾切除患者术前 2 周给予肺炎双球菌、脑膜炎奈瑟菌、流感嗜血杆菌疫苗接种,术后给予抗生素预防感染<sup>[32]</sup>。但近年来,随着新的治疗药物不断出现,ITP 患者脾切除率逐渐下降。

#### 2.5 抗新生儿 Fc 受体

抗新生儿 Fc 受体(FcRn)是一种位于细胞膜表面的免疫球蛋白(Ig)G 抗体受体,可以和 IgG 的 Fc 部分结合,阻止 IgG 分子被溶酶体裂解而延长其半衰期。目前靶向 FcRn 的研发药物包括 Rozanolixizumab、efgartigimod 和 HBM9161 等,均已进入 ITP 治疗的临床试验阶段。Rozanolixizumab 和 efgartigimod 的 II 期临床试验数据显示,约一半的持续性/慢性 ITP 患者获得应答<sup>[33-34]</sup>。

#### 2.6 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂

布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)抑制剂是一种非受体酪氨酸激酶,通过作用于 BCR 信号通路,与 BTK 特异性结合抑制 BTK 自身磷酸化,阻止 BTK 的激活,从而阻断信号传导并诱导细胞凋亡。Rilzabrutinib 是一种口服新型小分子 BTK 抑制剂,目前正在 ITP 治疗的临床试验中。2022 年发表于新英格兰的数据显示,Rilzabrutinib(400 mg, 2 次/d)用于复发/难治性 ITP,40%获得主要终点,且显示长期稳定的血小板应答;治疗耐受性好,所有与治疗相关的不良反应均为 1 级或 2 级<sup>[35]</sup>。

#### 2.7 补体相关药物

Sutimlimab 是一种靶向和抑制经典补体通路成分 C1s 的单克隆抗体,适用于因补体通路激活而持续性血小板减少的 ITP 患者。一项 I 期临床研究发现 Sutimlimab 用于治疗慢性/难治性 ITP,静脉给药,6.5 g 或 7.5 g 每次,每 2 周 1 次。5/12 例患者达到持续应答,4/12 例患者达到完全应答。Sutimlimab 总体耐受性良好,没有患者因药物相关不良反应而停止治疗<sup>[36]</sup>。

#### 2.8 地西他滨

地西他滨能抑制 DNA 甲基转移酶,调节 T 细

胞免疫功能及血小板产生。一项前瞻性多中心研究发现,低剂量地西他滨(3.5 mg/m<sup>2</sup>/d,连用 3 d)在难治性 ITP 中可达到 51%的应答率,中位应答时间为 28 d,且患者耐受性良好<sup>[37]</sup>。

#### 2.9 CD38 单抗

Mezagitamab(TAK-079)是一种全人源 IgG1 单克隆抗体,具有 CD38 高亲和力,可通过抗体和补体依赖性细胞毒性消耗表达 CD38 的肿瘤细胞。目前正处于 ITP 的 II 期临床研究中。

#### 2.10 其他治疗

免疫抑制剂可用于其他治疗失败的患者,包括霉酚酸酯、硫唑嘌呤、环孢素 A、达那唑等。由于其临床证据不确凿,且不良反应较大,随着新药的出现,这些药物应用越来越少,一般不单独应用于 ITP 的治疗。

### 3 联合治疗

对于激素耐药或依赖的成人 ITP 患者,尽管 ITP 的管理取得了较大进展,但目前仍有许多患者在短期或长期疗效方面未取得令人满意的效果。一些临床试验探索了联合用药在 ITP 中的应用。一项多中心前瞻性随机对照试验发现,与利妥昔单抗(100 mg/周,持续 4 周)单药治疗相比,应用利妥昔单抗联合 rhTPO(300 U/kg/d,持续 14 d)治疗的患者在前 2 个月的应答时间显著缩短,出血显著减少,但联合用药在长期疗效方面未显示优势<sup>[38]</sup>。另一项研究者发起的随机临床研究显示,低剂量利妥昔单抗联合全反式维甲酸组总体有效率为 80%,显著高于低剂量利妥昔单抗单药治疗组(59%)<sup>[39]</sup>。对比口服全反式维甲酸联合达那唑与达那唑单药的研究结果显示,12 个月的随访中,联合用药组持续反应率显著高于单药组(62% vs 25%)<sup>[40]</sup>。且上述联合用药耐受性良好,治疗相关不良反应轻微。更多的联合治疗策略包括三药联合等在复发性 ITP 患者的单臂研究证实有效率为 30%~70%,尚需更多的大样本研究验证。

目前 ITP 的初始标准治疗仍为糖皮质激素,但仍有部分患者对激素耐药或依赖,严重影响其生活质量。近十年来,随着新药的开发、联合用药方案的探索,ITP 的治疗疗效及患者生活质量都得到极大提高,部分患者达到无治疗持续应答。但 ITP 是一种病因复杂、异质性强的自身免疫性疾病,目前尚无特定方法对其发病机制进行区分。因此,虽然目前治疗手段增加,但仍无法进行精准分层治疗。为避免过度治疗并增加患者治疗获益,更多的研究尚需进行。

**利益冲突** 作者声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Yu J, Xu Z, Zhuo Y, et al. Development and validation of a nomogram for steroid-resistance prediction in immune thrombocytopenia patients [J]. *Hematology*, 2021, 26(1): 956-963.
- [3] 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.
- [4] Birocchi S, Podda GM, Manzoni M, et al. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review[J]. *Platelets*, 2021, 32(2): 216-226.
- [5] Al-Samkari H, Kuter DJ. Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(12): 1501-1508.
- [6] Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study [J]. *Br J Haematol*, 2022, 197(3): 359-366.
- [7] Gonzalez-Porras JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *Ther Adv Hematol*, 2019, 10: 2040620719837906.
- [8] Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia [J]. *Haematologica*, 2013, 98(6): 881-887.
- [9] Wang S, Yang R, Zou P, et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant human thrombopoietin treatment in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(2): 222-228.
- [10] 蔡华聪, 王书杰, 富玲, 等. 重组人血小板生成素用于原发免疫性血小板减少症维持治疗的有效性和安全性——多中心临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(5): 379-383.
- [11] 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.
- [12] Mei H, Liu X, Li Y, et al. A multicenter, randomized phase III trial of hetrombopag: a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 37.
- [13] 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.
- [14] Snell Taylor SJ, Nielson CM, Breskin A, et al. Effectiveness and Safety of Romiplostim Among Patients with Newly Diagnosed, Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia in European Clinical Practice [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(5): 2673-2688.
- [15] Ghadaki B, Nazi I, Kelton JG, et al. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists [J]. *Transfusion*, 2013, 53(11): 2807-2812.
- [16] Zaja F, Carpenedo M, Barate C, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Real-world recommendations [J]. *Blood Rev*, 2020, 41: 100647.
- [17] Cooper N, Hill QA, Grainger J, et al. Tapering and Discontinuation of Thrombopoietin Receptor Agonist Therapy in Patients with Immune Thrombocytopenia: Results from a Modified Delphi Panel [J]. *Acta Haematol*, 2021, 144(4): 418-426.
- [18] van Dijk WEM, Brandwijk ON, Heitink-Polle KMJ, et al. Hemostatic changes by thrombopoietin-receptor agonists in immune thrombocytopenia patients [J]. *Blood Rev*, 2021, 47: 100774.
- [19] Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? [J]. *Haematologica*, 2019, 104(6): 1124-1135.
- [20] Dong Y, Yue M, Hu M. The Efficacy and Safety of Different Dosages of Rituximab for Adults with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9992086.
- [21] Pasa S, Altintas A, Cil T, et al. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 27(3): 329-333.
- [22] Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2012, 119(6): 1356-1362.
- [23] Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy [J]. *Int J Hematol*, 2015, 102(6): 654-661.
- [24] 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.
- [25] Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitine F, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(3): 424-429.
- [26] Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic im-

- immune thrombocytopenia; Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(7):921-930.
- [27] 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.
- [28] Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years [J]. *Haematologica*, 2013, 98(6):875-880.
- [29] Tada K, Ohta M, Saga K, et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenia [J]. *Surg Today*, 2018, 48(2):180-185.
- [30] Chater C, Terriou L, Duhamel A, et al. Reemergence of Splenectomy for ITP Second-line Treatment? [J]. *Ann Surg*, 2016, 264(5):772-777.
- [31] 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):4782-4290.
- [32] Liu XG, Hou Y, Hou M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1):4.
- [33] Robak T, Kazmierczak M, Jarque I, et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(17):4136-4146.
- [34] Newland AC, Sanchez-Gonzalez B, Rejto 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.
- [35] Kuter DJ, Efrain M, Mayer J, et al. Rilzabrutinib, an Oral BTK Inhibitor, in Immune Thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(15):1421-1431.
- [36] Broome CM, Roth A, Kuter DJ, et al. Safety and efficacy of classical complement pathway inhibition with sutimlimab in chronic immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(6):987-996.
- [37] 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.
- [38] Zhou H, Xu M, Qin P, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP [J]. *Blood*, 2015, 125(10):1541-1547.
- [39] Wu YJ, Liu H, Zeng QZ, et al. All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab vs low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP [J]. *Blood*, 2022, 139(3):333-342.
- [40] 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.

(收稿日期:2023-11-23)