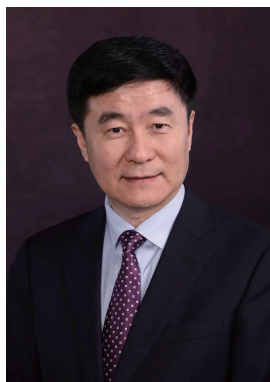


临床治疗新探索：全反式维甲酸联合小剂量 CD20 单克隆抗体治疗成人免疫性血小板减少症

张晓辉¹



专家介绍: 张晓辉, 主任医师, 二级教授, 博士/后导师。现任北京大学人民医院血液科、北京大学血液病研究所副所长, 国家血液系统疾病临床医学研究中心副主任兼办公室主任, 中华医学会血液学分会委员会副主任委员、造血干细胞应用学组组长, 中国免疫学会血液免疫分会委员会副主任委员, 北京癌症防治学会血液工作委员会主任委员兼理事长。作为课题负责人主持国家科技重大专项、国家自然科学基金重点项目、首都卫生发展科研重点项目等; 牵头/执笔中国专家指南/共识 28 部, 主编血液领域专著 5 部, 国家发明专利申请/授权 14 项, 以第一/通讯作者发表 SCI 论文 122 篇, 包括 *Nat Immunol*, *J Hematol Oncol*, *Lancet Haematol*, *Blood*, *Nat Commun*, *Am J Hematol*, *Leukemia* 等。

荣获“国之名医·卓越建树”称号; 以第一完成人荣获华夏医学科技奖一等奖、中华医学科技奖二等奖; 以共同完成人荣获国家科技进步二等奖(2 项)。

[摘要] 免疫性血小板减少症是一种孤立的小血小板减少症, 其特点是免疫耐受介导的血小板破坏增多和血小板生成减少。其治疗包括皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白、利妥昔单抗、血小板生成素受体激动剂、免疫抑制剂和脾切除术。尽管目前的疗法对 2/3 以上的患者有效, 但仍有一些患者无法获得长期疗效。本文介绍了全反式维甲酸联合小剂量 CD20 单克隆抗体治疗成人免疫性血小板减少症的疗效、安全性以及应用前景。

[关键词] 免疫性血小板减少; 全反式维甲酸; 利妥昔单抗; 免疫治疗

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2024.01.002

[中图分类号] R558.2 **[文献标志码]** A

New exploration in clinical treatment: All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab in the treatment of adult immune thrombocytopenia

ZHANG Xiaohui

(National Clinical Medical Research Center for Hematology Diseases, Institute of Hematology, Peking University People's Hospital, Beijing, 100044, China)

Corresponding author: ZHANG Xiaohui, E-mail: zhangxh100@sina.com

Abstract Immune thrombocytopenia is an isolated thrombocytopenia characterized by the increased platelet destruction and decreased platelet production mediated by the loss of immune tolerance. Its treatment includes corticosteroids, intravenous immunoglobulin, rituximab, thrombopoietin receptor agonists, immunosuppressants, and splenectomy. Although current therapies are effective for over two-thirds of patients, there are still some patients who cannot achieve long-term efficacy. This article introduces the efficacy, safety, and application prospects of all-trans retinoic acid combined with low-dose CD20 monoclonal antibody in the treatment of adult immune thrombocytopenia.

Key words immune thrombocytopenia; all-trans retinoic acid; rituximab; immunotherapy

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种自身免疫性疾病, 其特征是血小

板破坏增加和血小板生成不足^[1-4]。ITP 的发病率在成人中约为 3.3/100 000 人年^[5], 约 80% 的儿童在 1 年内病情得到缓解, 但大多数成人 (70% ~ 80%) 的病程为慢性^[6]。皮质类固醇和静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 为目前的一线治疗药物^[7-8], 此外

¹ 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 北京大学人民医院血液病研究所 (北京, 100044)
通信作者: 张晓辉, E-mail: zhangxh100@sina.com

还包括促血小板生成素受体激动剂、全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)、利妥昔单抗(rituximab, RTX)和脾切除术等治疗方案, 这些治疗能成功地将 2/3 以上成人患者的血小板计数提高到稳定水平。然而, 约 1/3 的 ITP 患者未能获得反应或对目前的治疗仍反应不佳, 因此亟需其他疗法。此外, 大多数对一线治疗有反应患者的复发需要进一步进行二线治疗^[7-8]。然而, 最佳的第二线治疗药物及方案目前仍未明确^[7]。本文讨论了在 ITP 患者中免疫治疗的现状以及 ATRA 联合小剂量 RTX 治疗的疗效和安全性, 及其有望成为皮质类固醇耐药或复发成人 ITP 的治疗选择。

1 皮质类固醇和 IVIG 作为目前的一线治疗药物在 ITP 中的应用

口服皮质类固醇是慢性 ITP 患者的首选一线疗法。最常用的皮质类固醇是口服泼尼松(0.5~2 mg/kg/d), 持续 2~3 周后逐渐减量, 争取在 6~8 周内停药^[7-8]。也有一些指导治疗建议使用大剂量地塞米松方案(40 mg/d, 连续 4 d), 目的是在更短的接触时间内提供更多的皮质类固醇总量。口服皮质类固醇的不良反应包括体重增加、高血压和糖尿病, 但由于其是一种普遍安全且易于使用的治疗方法, 因此口服皮质类固醇仍是一种合适的一线治疗选择^[9]。IVIG 同样作为 ITP 的一线疗法而被广泛使用^[10]。研究发现 IVIG 可抑制网状内皮系统通过 Fc 介导的对抗体包裹血小板的吞噬作用^[11]。通常推荐治疗方案为 400 mg/kg/d×5 d 或 1 g/kg/d×(1~2)d^[8]。一般认为, 与皮质类固醇相比, IVIG 治疗的血小板反应更快, 因此建议因急性出血而需要快速增加血小板计数的患者使用 IVIG 治疗。然而, IVIG 价格昂贵, 并可能产生过敏性休克、肾功能不全和肺功能不全等不良反应^[12]。

2 ATRA 在 ITP 治疗中的应用

ATRA 是一种维生素 A 的衍生物, 是一种脂溶性化合物, 是维生素 A 的关键代谢物之一, 参与细胞增殖、分化, 促进形态和功能成熟^[13-14]。此前, ATRA 被认可的最广泛的用途是口服治疗急性早幼粒细胞白血病, 其与三氧化二砷联合使用, 已得到全球标准治疗的认可。近年来, 一些 ITP 模型的研究表明, 其在 ITP 免疫调节作用和挽救受损的巨核细胞形成中起到一定的正向作用, 这些数据支持了 ATRA 在 ITP 治疗中具有潜在治疗作用^[15-17]。一项研究表明, 与 ITP 发病机制有关的异常巨噬细胞极化过程中, ATRA 可以纠正 ITP 中巨噬细胞 M1/M2 失衡^[15]。另一项研究评估了 35 例糖皮质激素治疗失败的慢性 ITP 患者的 ATRA(10 mg 每日 3 次)和泼尼松(35 mg, 每日 2 次)的免疫调节治疗, 总体反应率为 54.3%^[17]。此外, 在 ITP 小鼠

模型和 ITP 原代细胞体外培养研究中, ATRA 可以挽救受损的间充质干细胞^[16]。相比于达那唑单药治疗, ATRA 和达那唑的联合治疗反应率为 55%~60%^[18]。我们最近进行的一项成人 ITP 多中心随机对照 2 期试验显示, 与单独使用大剂量地塞米松相比, ATRA 联合大剂量地塞米松的持续缓解率更高^[19]。这些研究表明, ATRA 在 ITP 治疗中具有一定的效果。

3 RTX 在 ITP 治疗中的应用

CD20 单克隆抗体 RTX 是治疗慢性和难治性 ITP 的一种新选择, 其通过 CD20⁺B 淋巴细胞的快速消耗和 T 细胞的调节发挥治疗作用^[20-21]。RTX 治疗 ITP 的常用治疗方案为标准剂量(standard dose, SD)(375 mg/m²/周, 静脉注射连续 4 周)^[22]和低剂量(low dose, LD)(每周 100 mg 固定剂量, 4 次给药)。先前使用 SD-RTX 的研究表明, SD 的总体反应率接近 60%, 持续反应率为 30%~40%^[23-25]。对 9 项关于 ITP 中 LD-RTX 研究的 meta 分析显示, 其总体反应率与 SD-RTX 相当^[26]。此外, 与 SD-RTX 相比, LD-RTX 可以大幅减少支出(每 4 次输注疗程 10 000~40 000 美元), 并且更易于使用^[26-27]。这些优点表明 LD-RTX 可能是 ITP 的一种有希望的治疗选择。然而, 已有研究报道 LD-RTX 单药治疗的中位反应时间为 30 d, 明显长于 SD-RTX 的 10.5 d; 该研究还发现 LD-RTX 的持续反应率低于 SD-RTX^[24]。此外, 另一项研究报道表明, 对于皮质类固醇耐药或复发性 ITP 患者, SD-RTX 和安慰剂在总体反应率方面无差异, 并且在随访的 78 周内治疗失败率无统计学差异, 这表明不建议在皮质类固醇耐药或复发性 ITP 中使用 SD-RTX 单药治疗^[28]。RTX 的药代动力学数据表明, 增加 RTX 剂量可能会维持浓度并延长 B 细胞的消除^[29-30], 而额外剂量的 RTX 已被证明可以提高类风湿性关节炎和淋巴瘤治疗的疗效^[31-33]。总而言之, RTX 由于其高反应率、较少的不良反应, 成为常用的 ITP 治疗方案。然而, 其持续反应率只有 20%~30%, 使得 RTX 与其他药物联合使用备受期待。

4 ATRA 联合小剂量 RTX 在成人 ITP 治疗中的进展

ITP 的发病机制是异质性的, 所以难治性 ITP 需要具有不同作用机制的药物以用于各种组合^[34]。而 RTX 和 ATRA 在治疗 ITP 方面具有不同的机制, 在联合治疗中的目标是实现“治愈”(12 个月的持续反应率)以及更快的血小板恢复和更少的毒性。根据北京大学人民医院最新的多中心前瞻性随机对照研究, 168 例对皮质类固醇耐药或复发性 ITP 的成人患者于 2017 至 2020 年参加了该研究。在该研究中, 对 ATRA(20 mg/m²/d,

口服 12 周)联合 LD-RTX (每周 100 mg, 持续 6 周)与单独使用 LD-RTX 治疗进行随机对照临床试验比较。结果表明与 LD-RTX 单药治疗(59%, 33/56)相比,联合治疗组的总体反应率更高(80%, 90/112);持续反应率也更高,分别为 61% (68/112)和 41% (23/56)。2 组中位反应时间相当,均为 28 天左右。在不良反应方面,ATRA 联合治疗组的总体毒性较低,主要表现为皮肤干燥、头痛和头晕^[35]。ATRA 联合 LD-RTX 被认为是治疗皮质类固醇耐药或复发的成人 ITP 患者的一种具有很大潜力及前景的联合疗法。

5 讨论及展望

ITP 目前被认为是一种自身免疫综合征,病因复杂且具有异质性,并具有多种潜在机制。由于其病因不明,病理生理学定义不清,且缺乏可靠的生物标志物或金标准诊断测试来区分不同的发病机制,因此诊断仍然依赖于排除其他血小板减少性疾病。在表型上不同的 ITP 具有很大相似性,导致几乎所有 ITP 患者的治疗都相同。尽管皮质类固醇和 IVIG 仍是治疗 ITP 的一线治疗方案,但对促血小板生成素受体激动剂、ARTA 和 RTX 等药物的使用进行的新探索为未来的一线疗法提供了前景和潜力。此外,针对 ITP 不同发病机制的新型药物的出现也深刻地改变了二线治疗模式,使其逐渐从免疫抑制转向二线治疗。虽然许多患者在接受传统的一线和二线疗法后取得了一定疗效,但慢性和难治性患者仍然需要新的和更好的治疗方案。在治疗的患者特异性、疗法选择以及疗法持续时间等方面仍然存在很大的不确定性。根据疗效和潜在并发症确定的患者治疗方案是选择治疗方案的核心,然而 ITP 的治疗仍有许多需求尚未得到满足,如实施精确的个体化治疗、避免过度治疗、处理多发性难治性患者等。我们需要对患者进行更好的分层,使治疗指向将受益的患者,以优化针对患者的治疗。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(10):945-955.
- [2] McMillan R, Wang L, Tomer A, et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP[J]. *Blood*, 2004, 103(4):1364-1369.
- [3] Olsson B, Andersson PO, Jernas M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Nat Med*, 2003, 9(9):1123-1124.
- [4] Berchtold P, Wenger M. Autoantibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura: their clinical significance and response to treatment[J]. *Blood*, 1993, 81(5):1246-1250.
- [5] Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports[J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(3):174-180.
- [6] Moullis G, Palmaro A, Montastruc JL, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France [J]. *Blood*, 2014, 124(22):3308-3315.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Depré F, Aboud N, Mayer B, et al. Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0198184.
- [10] Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood [J]. *Lancet*, 1981, 317(8232):1228-1231.
- [11] Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(3):176-189.
- [12] Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(13):995-1008.
- [13] Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 1988, 72(2):567-572.
- [14] Breitman TR, Collins SJ, Keene BR. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid[J]. *Blood*, 1981, 57(6):1000-1004.
- [15] Feng Q, Xu M, Yu YY, et al. High-dose dexamethasone or all-trans-retinoic acid restores the balance of macrophages towards M2 in immune thrombocytopenia [J]. *J Thromb Haemostasis*, 2017, 15(9):1845-1858.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Huang QS, Liu Y, Wang JB, et al. All-trans retinoic acid plus high-dose dexamethasone as first-line treatment for patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(10): e688-e699.
- [20] Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab [J]. *Blood*, 2008, 112 (4): 1147-1150.
- [21] Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, et al. Response to B-cell-depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2007, 110(8): 2924-2930.
- [22] Lambert M, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2017, 129(21): 2829-2835.
- [23] Stasi R, Pagano A, Stipa E, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2001, 98(4): 952-957.
- [24] Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(9): 886-889.
- [25] 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(25): 5989-5995.
- [26] Li Y, Shi Y, He Z, et al. The efficacy and safety of low-dose rituximab in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Platelets*, 2019, 30(6): 690-697.
- [27] Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out[J]. *Blood*, 2018, 131(11): 1172-1182.
- [28] Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9978): 1653-1661.
- [29] Ferraro AJ, Drayson MT, Savage COS, et al. Levels of autoantibodies, unlike antibodies to all extrinsic antigen groups, fall following B cell depletion with Rituximab[J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(1): 292-298.
- [30] Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: A phase I/II dose-escalation trial of rituximab[J]. *Arthritis Rheu*, 2004, 50(8): 2580-2589.
- [31] Avilés A, Talavera A, Díaz-Maqueo JC, et al. Evaluation on a Six-Dose Treatment of Anti CD 20 Monoclonal Antibody in Patients with Refractory Follicular Lymphoma[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2001, 16(2): 159-162.
- [32] Avilés A, León MI, Díaz-Maqueo JC, et al. Rituximab in the Treatment of Refractory Follicular Lymphoma-Six Doses Are Better Than Four [J]. *J Hematother Stem Cell Res*, 2001, 10(2): 313-316.
- [33] Vital EM, Dass S, Buch MH, et al. An extra dose of rituximab improves clinical response in rheumatoid arthritis patients with initial incomplete B cell depletion: a randomised controlled trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 1195-1201.
- [34] 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.
- [35] 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.

(收稿日期: 2023-11-30)