

原发免疫性血小板减少症的诊疗进展

张晓琳 侯明

[关键词] 原发免疫性血小板减少症; 诊断; 治疗

原发免疫性血小板减少症 (ITP) 既往称为特发性血小板减少性紫癜, 是一种以血小板减少为独立特征的自身免疫性疾病, 是临床出血性疾病的常见病因之一。患者无明显临床症状、体征或有皮肤黏膜出血, 乏力是该病最为常见的非出血表现。近年来 ITP 的基础及临床研究得到进一步发展, 为开发新的治疗靶点提供了理论依据。现对近年来 ITP 诊断和治疗的进展进行综述。

一、诊断

ITP 确诊需排除继发性血小板减少, 患者外周血涂片检查除血小板计数减少 (血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$) 外, 无其他特殊形态异常。只有在 50% ~ 60% 的 ITP 患者中可以检测到血小板膜糖蛋白自身抗体, 虽然抗体相关的实验室检查特异性较强, 但敏感性不足。骨髓细胞学检查对 ITP 的诊断不是必需的, 仅在排除再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征等继发因素时具有鉴别诊断价值。此外, 血清血小板生成素 (TPO) 的水平检测可鉴别 ITP 与骨髓衰竭性疾病, 如不典型再生障碍性贫血和低增生性骨髓增生异常综合征。因此, 到目前为止, ITP 的诊断仍为排除性诊断, 需仔细鉴别如药物引起、病毒感染、自身免疫性疾病、肿瘤及其他血液系统疾病等后, 谨慎诊断。

近年来, 有报道未成熟血小板分数 (IPF) 可间接评价骨髓功能。在一项纳入 637 例血小板减少患者和 171 名健康者的对照试验中, 使用 Sysmex XN 10 血液分析仪, 应用荧光光学分析对 IPF 进行分析, 结果显示, 在血小板消耗性增加疾病或假性血小板减少患者中, IPF 比率显著高于健康对照者。此外, IPF 比率还能帮助鉴别 ITP 与其他血小板消耗性疾病, 如感染、出血等。有学者认为 IPF 比率或许能帮助临床快速明确血小板减少的原因^[1]。

二、治疗

1. 一线治疗

糖皮质激素 (包括大剂量地塞米松与常规剂量泼尼松) 治疗仍是 ITP 患者的标准初始治疗^[2]。Wei 等^[3]进行的多中心前瞻性随机对照试验结果显示, 1~2 个疗程的大剂量地塞米松 (地塞米松 40 mg 口服, 每天 1 次, 共 4 天) 治疗成人初诊 ITP 患者, 具有起效迅速、早期有效率高的优点。对于初诊的 ITP 患者, 大剂量地塞米松治疗与经典强的松治疗相比, 6 个月的总体反应率相当^[4]。然而, 短疗程地塞米松冲击治疗的不良反应及患者耐受性均优于传统的强的松治疗。因此, 大剂量地塞米松有望成为 ITP 一线治疗的首选方案。

2. 二线治疗

(1) 重组人血小板生成素与血小板受体激动剂

重组人血小板生成素 (rhTPO) 是一种分子量为 90 kD 的全长糖基化 TPO, 在中国仓鼠卵巢细胞中表达, 经生物工程技术纯化, 保持了与内源性 TPO 相同的氨基酸序列, 作为成人 ITP 治疗的二线用药已被广泛应用。鉴于妊娠期 ITP 治疗手段的匮乏, 我们开展了评估 rhTPO 治疗妊娠期 ITP 安全性和有效性的多中心随机对照研究^[5], 将血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 且有出血症状、对糖皮质激素无效和 (或) 对免疫球蛋白 (IVIg) 无反应, 同时血小板输注治疗无效的妊娠妇女纳入研究。rhTPO 初始剂量为 300 U/kg 每日 1 次, 共 14 天。结果显示 23 例 (74.2%) 患者有治疗反应, 其中完全缓解者 10 例 (血小板计数 $> 100 \times 10^9/L$), 部分缓解者 13 例 (血小板计数为 $30 \sim 100 \times 10^9/L$), 同时 rhTPO 能明显改善患者的出血症状, 即使在无反应者中也是如此。在为期 39~68 周 (中位时间 52 周) 的随访中, 未发现婴儿出现先天性疾病或发育迟缓。目前, 为进一步评价 rhTPO 治疗晚期妊娠合并 ITP 患者的疗效和安全性, 更大规模的多中心、开放、随机对照临床研究正在进行中。

目前已有的血小板受体激动剂 (TPO-RA) 包括艾曲波帕 (Eltrombopag) 和罗米斯汀 (Romiplostim), 已被

美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于难治性和慢性 ITP 的治疗。尽管现在缺乏头对头的临床研究, 但已有资料表明艾曲波帕和罗米斯汀的治疗效果相当。有限的几项临床研究显示, 对一种 TPO-RA 无效的患者在换用另一种时仍可取得 50% 左右的有效率^[6-7]。可能的原因是艾曲波帕与 TPO 受体 c-mpl 的结合位点与罗米斯汀不同, 作用机制也略有不同。TPO-RA 的起效时间为 1~2 周左右, 通常需要维持治疗才能获得持续性疗效。有新的回顾性研究显示, 有 10%~30% 的患者在服用 TPO-RA 数月或数年后停药, 依然可以获得持续缓解, 即使其中部分患者出现复发^[8-9]。此外, TPO-RA 可能导致骨髓纤维化的发生或加重, 但近年有研究发现, 大部分患者应用 TPO-RA 后骨髓纤维化的等级未发生改变, 少数患者出现了非进展性、可逆的 MF-1 级网状纤维化^[10], 仅在 10% 左右患者中观察到 MF-2 级的网状纤维发生^[11]。

Avatrombopag 是一种新的口服 TPO-RA, 于 2019 年 6 月被美国 FDA 批准用于治疗慢性 ITP。与艾曲波帕不同, Avatrombopag 不与血小板生成素竞争性结合 c-mpl 受体, 且服用药物无饮食限制。Ⅲ期临床试验结果显示, 与安慰剂治疗患者比较, Avatrombopag 治疗患者在治疗第 8 天时, 28.1% 达到完全血小板反应 (血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$), 56.3% 达到血小板反应 (血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$), 且治疗过程中 Avatrombopag 相关的药物性肝损伤发生率低于艾曲波帕^[12]。

(2) 脾切除

脾脏是破坏血小板的主要场所, 长久以来, 脾切除被推荐作为 ITP 的二线治疗。有报道显示脾切除后, 60%~70% 的患者表现出长期的治疗反应^[13]。但近 10 年来, 新型口服药物的出现使 ITP 治疗模式开始发生转变, 鉴于脾切除的围手术期风险及可能引起的血栓、感染等相关并发症, 脾切除的手术率呈逐年下降趋势。

(3) 免疫抑制剂

①抗 CD20 单克隆抗体: 抗 CD20 单克隆抗体 (利妥昔单抗) 是治疗成人 ITP 的二线选择, 其在 ITP 中的治疗作用已经得到肯定。国外推荐剂量为利妥昔单抗 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 每周 1 次, 共 4 次, 根据患者病情也可予利妥昔单抗 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 每月 1 次, 或 100 mg 每周 1 次, 共 4 次。法国的研究小组报道了一项前瞻性多中心临床研究在 5 年间共随访了 248 例经利妥昔单抗治疗的成人 ITP 患者, 中位随访时间为 68.4 (53.7~75.5) 个月。该研究发现, 严重感染的发生率仅为 2/100 病人年 (patients-years)。在利妥昔单抗输注后 12~14 个月内, 仅有 3 例感染相关的死亡可部分归因于利妥昔单抗。输注后 15~31 个月, 5 例患者发生了显著的低

丙种球蛋白血症。随访 60 个月, 73 例 (29.4%) 患者有持续反应。总体而言, 包括 24 例初始治疗有效后复发并再次接受利妥昔单抗治疗的患者, 利妥昔单抗总体反应率达 92%, 且 54% 患者具有长期反应。随访中有 25 例患者死亡, 中位年龄为 80 (67.5~83.9) 岁, 死亡率为 2.3/100 病人年^[14]。对于中国患者来说, 仍应重视体质差异导致利妥昔单抗应用后感染率升高的情况, 预防性输注人免疫球蛋白或许会降低严重感染的发生率。

②Fostamatinib: Fostamatinib 是一种口服脾脏酪氨酸激酶 (Syk) 抑制剂, 于 2018 年被 FDA 批准用于初始治疗失败的 ITP 患者。所有激活 Fc 受体的信号均通过 Syk 传递, Syk 在细胞增殖、分化、存活、免疫调节等方面发挥作用。Syk 还与 B 淋巴细胞受体的信号传导和自身抗体的产生有关。研究发现, 使用 Fostamatinib 抑制 Syk 通路可减少被动 ITP 小鼠模型中血小板破坏, 强调了 Syk 在抗体包被血小板吞噬中的作用。在 Bussel 等^[15]报道的随机对照Ⅲ期临床试验中, 18% 接受 Fostamatinib 治疗的患者获得稳定的疗效 (定义为在 14~24 周内, 每 6 次就诊中至少 4 次出现血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$)。43% 接受 Fostamatinib 治疗的患者取得治疗反应 (治疗 12 周内血小板计数达到 $50 \times 10^9/L$), 明显高于安慰剂组 (14%)。Fostamatinib 平均反应时间是 15 天, 常见的不良反应包括腹泻、高血压、转氨酶升高和恶心, 发生率可高达 30%。

(4) Rozanolixizumab

Rozanolixizumab 为抗新生 Fc 受体 (FcRn) 回收剂, 是高亲和力的新型人源化单克隆抗体, 其通过阻断 FcRn 来减少循环的 IgG, 在自身免疫性疾病的小鼠模型研究中显示出良好的预期结果。对于该药物在成人 ITP 中的治疗作用正在进行临床研究中。2017 年美国血液年会上报道了 Rozanolixizumab 在成人 ITP 中进行的Ⅱ期多剂量研究的中期分析结果, 研究显示, 在剂量递增试验中 Rozanolixizumab 4 mg 或 7 mg 皮下给药患者耐受性良好, 30% 接受治疗的患者血小板计数得到改善; 其最常见的不良反应为头痛, 发生率为 20% 左右^[16]。

(5) 去甲基化药物

我们的研究小组发现, ITP 患者存在 DNA 甲基化异常, 推测可能是导致 ITP 患者巨核细胞成熟障碍的原因之一, 进一步的体外研究发现, 应用小剂量地西他滨可有效促进巨核细胞成熟和血小板释放, 从而提高血小板计数^[17]。多中心临床研究发现, 小剂量地西他滨 $3.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 每天 1 次, 共用 3 天, 每 4 周一个疗程, 对于难治性 ITP 患者的有效率可达 51%^[18]。我们发现, 经地西他滨治疗后, ITP 患者调节性 T 淋巴细胞的

抑制功能增强, $CD4^+ IFN-\gamma^+$ 辅助性 T 淋巴细胞 1 (TH1) 的百分比降低, 且 $CD4^+$ T 细胞表达程序性死亡受体 1 (PD-1) 降低, 提示地西他滨对免疫系统的调节作用可能也参与了其治疗作用。

(6) 其他实验性治疗

巨噬细胞通过 Fc 受体介导的抗原递呈和血小板清除在 ITP 中发挥重要作用。有研究小组成功构建了一种新的抗 CD41 单抗包裹长春新碱 (VCR) 的血小板给药系统 (CD41-VCR-Plt, CD41-Vlp), 并对 CD41-Vlp 的体内外治疗效果和安全性进行评价^[19]。结果表明, plt-CD41 可负载高载药量和包封率的 VCR, 血小板无明显形态和功能改变。CD41-Vlp 可促进长春新碱在巨噬细胞内的蓄积, 从而抑制巨噬细胞的活性, 诱导细胞凋亡。在 ITP 小鼠模型中, CD41-Vlp 增加了外周血小板计数 (与 VCR 组比较差异有统计学意义, $P < 0.05$), 同时降低了长春新碱的全身毒性和外周神经毒性。其可能机制是 CD41-Vlp 能通过 Fc 受体 γ (Fc γ R) 精确靶向脾脏和肝脏组织中的 M1 巨噬细胞, 从而减少 M1 巨噬细胞对血小板的破坏, 为 ITP 的靶向治疗提供了一种新的可能。

综上所述, ITP 的诊断仍缺乏特异性检测方法, 亟需新的检测手段帮助明确诊断。在临床治疗方面, 基于 ITP 发病机制研究的不断深入, 新的靶向性治疗将不断涌现。在目前难以达到治愈 ITP 的现实下, 获得稳定的血小板计数水平、提高患者生存质量或许将成为未来的治疗目标, 由此也将带来 ITP 治疗方式的转变。

参 考 文 献

- [1] Ali I, Graham C, Dempsey-Hibbert NC. Immature Platelet Fraction as a useful marker in the aetiological determination of Thrombocytopenia [J]. Exp Hematol, 2019, 78: 56-61.
- [2] Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia [J]. N Engl J Med, 2019, 381 (10): 945-955.
- [3] 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.
- [4] 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.

- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] González-Porras JR, Mingot-Castellano ME, Andrade MM, et al. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia [J]. Br J Haematol, 2015, 169 (1): 111-116.
- [8] 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.
- [9] González-Loópez 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.
- [10] Brynes RK, Wong RS, Thein MM, et al. A 2-Year, Longitudinal, Prospective Study of the Effects of Eltrombopag on Bone Marrow in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia [J]. Acta Haematol, 2017, 137 (2): 66-72.
- [11] Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists ten years later [J]. Haematologica, 2019, 104 (6): 1112-1123.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Robak T, Jarque I, Musteata V, et al. Phase II, multiple-dose study of anti-Fc γ R antibody, rozanolixizumab (UCB7665), in patients with primary immune thrombocytopenia: interim analysis [J]. Blood, 2017, 130: 15.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Xu P, Jiang Y, Zuo H, et al. Vincristine-loaded platelets coated with anti-CD41 mAbs: a new macrophage targeting proposal for the treatment of immune thrombocytopenia [J]. Biomater Sci, 2019, 7 (11): 4568-4577.

(收稿日期: 2019-11-06)

(本文编辑: 张一冰)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中有关缩略语表达的要求

本刊对已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用。例如: DNA、RNA、HBsAg、PCR、CT、WBC 等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语及原词过长在文中多次出现者, 若为中文可于文中第 1 次出现时写出全称, 在圆括号内写出缩略语; 若为外文可于文中第 1 次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出其缩略语。例如: 支气管哮喘 (哮喘), 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS)。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响文章的可读性。不要使用临床口头简称, 例如将“胸腔积液”简称为“胸水”; 将“纤维支气管镜”简称为“纤支镜”。西文缩略语不得拆开转行。