



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.023

## • 临床诊疗指南(解读) •

# 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020 年版)解读

梅恒 胡豫

[关键词] 原发免疫性血小板减少症; 指南; 规范化诊疗

[中图分类号] R552

[文献标识码] A

原发免疫性血小板减少症(ITP)是血液科最常见的出血性疾病,由机体免疫紊乱介导的血小板破坏增加和生成减少所致。随着对 ITP 发病机制及临床研究的不断深入,该病诊疗进展迅速。时隔十年,美国血液学会发布了关于成人 ITP 的诊疗新指南<sup>[1]</sup>,同时 ITP 国际工作组也发布了关于 ITP 诊断治疗的更新版共识报告(ICR)<sup>[2]</sup>。在此背景下,中华医学会血液分会血栓与止血学组立足我国实际情况,结合专家意见并反复商讨制定了 2020 年版《成人 ITP 诊断与治疗中国指南》(以下简称本指南)<sup>[3]</sup>。为方便临床医师更好地使用本指南,推动国内 ITP 诊治规范化,我们对本指南部分内容进行重点解读。

ITP 作为获得性自身免疫性出血性疾病,以无明确诱因的孤立性外周血血小板计数减少为主要特点,国外报道的成人 ITP 年发病率约为 2~10/100 000<sup>[4-5]</sup>,但中国尚无准确统计数据。60 岁以上老年人是高发群体,育龄期女性的发病率略高于同年龄组男性<sup>[4-5]</sup>。ITP 异质性较大,临床表现可轻至无症状血小板减少或皮肤黏膜出血,重至严重内脏出血甚至致命的颅内出血,值得重视的是老年患者发生致命性出血的风险明显高于年轻患者<sup>[4]</sup>;此次指南修订还专门指出部分患者人群有乏力、焦虑表现<sup>[6]</sup>,这也应成为 ITP 治疗的改善目标。

ITP 的诊断仍是一个排他性诊断,通过病史、体格检查、血细胞计数、外周血涂片镜检等除外其他继发因素所致血小板减少后方可确立 ITP 的诊断。2016 年诊治指南对于排他性诊断的描述非常准确,大多数专家都认为在文字表述上不需要进行修改,但新增了 ITP 诊断实验室检查列表,其中包含了诊断必需的筛查实验及一些具有诊断意义的检查,同时附上了各项检查的意义解释。诊断 ITP 的特殊实验室检查目前还不能在国内实验室广泛开展,但相关指标可能区分不同 ITP 个体的发病机制,有助于筛选患者人群,提高诊治效率,如单克隆抗体俘获血小板抗原技术(MAIPA)检测患者血浆中自身抗体的特异性较高,可以鉴别特异性致病抗体并指导治疗;血清促血小板生成素(TPO)水平可以预测患者的治疗反应,并在鉴别低增生性血小板减少症和消耗性血小板减少症方面具有诊断价值<sup>[7]</sup>。关于 ITP 出血程度分级,本指南继续推荐了 2016 年版“中国成人原

发免疫性血小板减少症出血评分系统”,该系统在临床应用中具有很好的反应度及评价一致性,与 ITP-BAT 评分系统具有很好的一致性,且采集信息耗时短,可作为病情判断、风险评估及疗效评价的有效工具<sup>[8]</sup>。本指南对重症 ITP 和难治性 ITP 进行了明确的界定,在重症 ITP 定义中首次列入出血评分的评估指标。关于难治性 ITP,国际工作组已取消此概念,但国内专家持保留意见,重新进行详细定义,强调该类患者应有促血小板生成药物、利妥昔单抗治疗史,或脾切除无效及复发经历,并必须经过再评估后方可诊断。

本指南中有关治疗的修订部分,最大亮点在于参照了美国临床指南数据库的证据分级标准和推荐等级,首次根据 ITP 治疗药物的证据级别进行推荐。关于 ITP 治疗的原则更新了 3 个方面:强调 ITP 治疗应遵循个体化原则;与欧美共识一样,鼓励患者参与治疗决策,方案选择需考虑患者意愿;ITP 的治疗目标应该是在治疗措施不良反应最小化的基础上提升血小板计数至安全水平,减少出血事件,同时兼顾优化患者健康相关生活质量(HRQoL)。有关治疗时机,本指南指出若患者有活动性出血症状(出血症状评分 $\geq 2$ 分),不论血小板减少程度,都应开始治疗,有助于减少出血风险。本指南首次列出增加 ITP 患者出血风险的 7 类因素,还明确了 ITP 患者部分临床常规操作或手术以及接受抗凝药物治疗时的血小板安全数值,这些修订对于 ITP 多学科协同诊治具有指导意义。

关于 ITP 的一线治疗,本指南更新主要包括以下方面:糖皮质激素目前仍是新诊断 ITP 患者的标准初始治疗药物,且与常规剂量泼尼松(PDN)方案相比,大剂量地塞米松(HD-DXM)起效快,安全性高,可以作为一线治疗首选<sup>[9-10]</sup>。HD-DXM 口服或静脉给药无效者在 2 周内可重复 1 个疗程,但应用同时建议给予抗病毒药物,预防疱疹病毒、乙型肝炎病毒(HBV)等再激活;PDN 使用剂量为  $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,最大剂量为 80 mg/d,起效后应尽快减量,至 6~8 周停用,2 周内 PDN 治疗无效的患者应尽快减停,维持治疗剂量不宜超过 5 mg/d。无论选择哪种糖皮质激素作为一线治疗,治疗的时限都必须限定在 6~8 周之内。本指南对糖皮质激素依赖的概念也进行了更新,现在的糖皮质激素依赖定义为每天需要 5mg 以上的 PDN 或频繁间隔应用糖皮质激素才能维持血小板水平  $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$  和(或)避免出血;本指南还用较大篇幅罗列糖皮质激素使用的不良反应问题,包括系统毒性、精神影响及病毒复制等,可见糖皮质激素治疗 ITP 的地位弱化已成为国内外同行的共识。关于丙种免疫球蛋白(IVIg)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82070124)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所

通讯作者:胡豫, E-mail: dr\_huyu@126.com

治疗,本指南删除了其在脾切除术前准备和慢作用药物发挥疗效前的应用。国内大样本回顾性研究显示,糖蛋白 I b 特异性自身抗体阳性患者应用 IVIg 的疗效不佳,因此建议有条件的患者行糖蛋白特异性自身抗体检测,有助于 IVIg 的疗效预判<sup>[11]</sup>。

关于二线治疗,根据重组人血小板生成素(rhTPO)的Ib级临床证据<sup>[12]</sup>及艾曲泊帕的Ia级临床证据(EXTEND研究)<sup>[13]</sup>,TPO及其受体激动剂(TPO-R)被专家列为A级推荐,但本指南把国内未上市的药物进行了暂时的搁置,随着国内注册临床研究的完成,更多TPO/TPO-R将有可能被纳入。本指南也首次指出对1种TPO-R无效或不耐受患者更换类型或采用序贯治疗可能使其获益,这为医生和患者从长期疗效、出血风险、不良反应减少等角度进行药物调整提供了依据。国外研究报道,成人ITP患者的TPO-R间相互转换治疗有效率高达66%以上<sup>[14]</sup>。在利妥昔单抗使用方面,本指南列出了标准剂量(375 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,每周1次,共4次)与小剂量(375 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,每周1次,共4次)两种使用方式,何种方案更佳还有待探索。同时提出“利妥昔单抗原则上禁用于活动性乙型肝炎患者”,并增加了“rhTPO联合利妥昔单抗方案”(rhTPO 300 U·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>连续14天,利妥昔单抗100 mg静脉滴注每周1次,连续4周)。联合方案的依据来源于利妥昔单抗联合rhTPO与利妥昔单抗单药治疗激素无效/复发ITP的随机、对照、多中心临床研究<sup>[15]</sup>,联合组总反应率达到79.2%,6个月持续反应率为67.25%,联合组应答出现时间(TTR)较单药组明显缩短,此治疗方案的列入也标志着联合治疗将成为耐药/复发ITP患者的重要治疗策略。本指南更新中,率先将注册临床试验(Ⅲ期)置于二线治疗部分,将提高国内患者对于二线新药的可及性。关于脾切除问题,和国际指南保持一致,建议不宜过早切脾,且术前须对ITP的诊断进行重新评估;深静脉血栓(DVT)和肺栓塞(PE)在脾切除后人群的发生率约为4.3%<sup>[16]</sup>,对于血小板计数上升过高、过快者需进行继发性血栓风险评估,对中高危患者应给予血栓预防治疗;脾切除后凶险性感染(OPSI)是可快速致死的脾切除后并发症,临床通常表现为严重的脑膜炎或败血症,因此有条件者在脾切除2周前应给予疫苗接种。

本指南更新还增加了三线治疗方案,分为有设计良好的前瞻性多中心临床试验支持方案和其他药物两类。全反式维甲酸(ATRA)可上调转化生长因子(TGF)-β水平而促进调节性T细胞(Tregs)的发育,增强效应功能,在免疫耐受中发挥关键作用<sup>[17]</sup>;低剂量地西他滨(DAC)以去甲基化作用促进巨核细胞成熟,增加血小板的外周释放,并通过Tregs亚群诱导持续反应<sup>[18]</sup>。虽然这些药物的安全性和有效性在相关研究中得到了验证,但最佳治疗剂量和周期仍待进一步探索。免疫抑制剂(环孢素A、硫唑嘌呤)、达那唑、长春新碱在其他药物治疗失败时可试用,但证据相对不足。

关于疗效标准,国内专家团队按照国际工作组报告重新定义了持续有效、早期反应、初步反应和缓解,有利于更好同国际接轨并开展相关临床试验。

本指南还增加了妊娠合并ITP的诊治内容,其诊断也为排他性诊断,须鉴别妊娠相关血小板减少症(妊娠期血小板减少症、子痫前期等)。当患者血小板计数<30×10<sup>9</sup>/L且伴活动性出血或准备分娩须提升血小板至相对安全水平时,应开始治疗。

妊娠患者是一个特殊群体,可选择药物不多,药物选择也有其特殊性,如妊娠患者的激素治疗选择只有泼尼松,剂量一般为非妊娠患者的1/2~1/3。IVIg适用于糖皮质激素效果不佳、有严重不良反应或需紧急提高血小板水平的患者,起效时间优于糖皮质激素,但不能维持长期疗效。晚期妊娠合并ITP患者对初始治疗无效时可考虑给予rhTPO,治疗14天初始反应率可达74.2%<sup>[19]</sup>,对于中晚期一线治疗和血小板输注无效的妊娠ITP患者,rhTPO也是一种安全、有效且快速起效的治疗方法。

近年来有关ITP的机制研究发展迅速,随之而来的各种新药层出不穷,但ITP的准确诊断和规范用药仍十分重要,2020年中国ITP诊治指南的出版将在今后一段时间内推动我国ITP临床诊治水平稳步提高。

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Provan D, Arnold DM, Bussell JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2019, 3(22):3780-3817.
- [3] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版) [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8):617-623.
- [4] Moulis 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.
- [5] Lee JY, Lee JH, Lee H, et al. Epidemiology and management of primary immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in Korea [J]. Thromb Res, 2017, 155:86-91.
- [6] Efficace F, Mandelli F, Fazi P, et al. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease [J]. Am J Hematol, 2016, 91(10):995-1001.
- [7] Makar RS, Zhukov OS, Sahud MA, et al. Thrombopoietin levels in patients with disorders of platelet production: diagnostic potential and utility in predicting response to TPO receptor agonists [J]. Am J Hematol, 2013, 88(12):1041-1044.
- [8] Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group [J]. Blood, 2013, 121(14):2596-2606.
- [9] 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; quiz 370.
- [10] Godeau B. High-dose dexamethasone or oral prednisone for immune thrombocytopenia? [J]. Lancet Haematol, 2016, 3(10):e453-e454.
- [11] 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.
- [12] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012年版) [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11):975-977.
- [13] 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.
- [14] González-Porrás JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. Ther Adv Hematol, 2019, 10:2040620719837906.
- [15] 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.
- [16] 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):4782-4790.
- [17] Dai L, Zhang R, Wang Z, et al. Efficacy of immunomodulatory therapy with all-trans retinoic acid in adult patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. Thromb Res, 2016, 140:73-80.
- [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] 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.

(收稿日期:2021-05-16)

(本文编辑:余晓曼)