

难治性特发性血小板减少性紫癜的治疗进展

唐培渊, 宋俊峰, 秦克乐, 王 寻, 阎 雄

(重庆医科大学附属第一医院肝胆外科, 重庆 400010)

摘要:特发性血小板减少性紫癜经脾切除和糖皮质激素治疗后仍需积极治疗定义为难治性特发性血小板减少性紫癜。目前糖皮质激素、免疫球蛋白、艾曲波帕、罗米司亭、利妥昔单抗等已广泛应用于该病的治疗, 但部分患者仍无疗效, 进而有更多新型药物正在研发, 如新型促血小板药物 Avatrombopag (E5501)、抗 CD20 单克隆抗体 (Veltuzumab)、Syk 抑制剂 (R788)、抗 CD152 抗体 (Alemtuzumab) 等, 或者免疫抑制剂用于该病, 如长春花碱、环孢素 A、环磷酰胺等。也有针对于该病的新理论的提出需要临床验证。本文就围绕该病的治疗进展展开讨论。

关键词:难治性特发性血小板减少性紫癜; 糖皮质激素; 免疫球蛋白; 脾切除

中图分类号: R554.6

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.05.016

文章编号: 1006-1959(2018)05-0042-05

Progress in Treatment of Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

TANG Pei-yuan, SONG Jun-feng, QIN Ke-le, WANG Xun, YAN Xiong

(Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Idiopathic thrombocytopenic purpura is still defined as refractory idiopathic thrombocytopenic purpura after splenectomy and glucocorticoid therapy. At present, glucocorticoids, immunoglobulin, atropa, romistin, rituximab and so on have been widely used in the treatment of the disease, but some patients still have no effect, and more new drugs are being developed. For example, a new platelet-stimulating drug named Avatrombopag (E5501), a monoclonal antibody against CD20 (Veltuzumab), Syk inhibitor (R788), anti CD152 antibody (Alemtuzumab), or immunosuppressive agents for the disease, such as vinorelbine, cyclosporine A, cyclophosphamide, etc. There is also a need for clinical verification of new theories on the disease. This paper discusses the progress in the treatment of the disease.

Key words: Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura; Glucocorticoid; Immunoglobulin; Accessory splenectomy

特发性血小板减少性紫癜 (immune thrombocytopenia, ITP) 是临床常见的一种血液系统疾病, 以血小板计数减少及全身皮肤、黏膜、内脏出血为主要临床表现。发病的机制主要有骨髓生成血小板减少、血小板自身抗体生成、网状系统清除血小板。ITP 的一线治疗药物为糖皮质激素, 对于糖皮质激素治疗反应不佳的患者可行脾切除。然而约 30%-50% 的患者在接受脾切除及糖皮质激素后血小板计数仍不理想^[1]。据 2016 国际 ITP 工作组意见^[2], 难治性 ITP 的最新定义为: 患者对脾切除无效, 或者脾切除后再次复发, 出血风险高, 仍需积极治疗。治疗难治性 ITP 的主要治疗途径有减少血小板被破坏、控制血小板自身抗体生成、刺激血小板产生。传统的难治性 ITP 治疗主要有糖皮质激素、免疫球蛋白、TPO 受体激动剂、利妥昔单抗等。然而经传统药物积极治疗后部分难治性 ITP 患者的预后仍不理想, 且往往伴有严重的副作用, 不利于患者保持良好的依从性。进而更多的新兴药物用于难治性 ITP, 包括维妥珠单抗、抗 CD40、抗 CD40L 等。且部分免疫抑制剂也用

于难治性 ITP, 如环孢菌素、吗替麦考酚酯。另外幽门螺旋杆菌的根治对难治性 ITP 患者的意义被越来越看重。

1 难治性 ITP 的治疗原则

治疗原则: ① PLT $\geq 30 \times 10^9/L$ 、无出血的表现且从事的工作(或活动)不增加出血风险的成人 ITP 患者发生出血的概率较小, 可予以观察。因此即使无出血症状, PLT 也应该到安全值 ($30 \times 10^9/L$) 以上; ② 以下情况增加出血风险: 患者年龄增长和患病时间延长可增加出血风险、血小板功能缺陷、凝血因子缺陷、未被控制的高血压、外科手术或外伤、感染、服用抗凝药 (阿司匹林、非甾体类抗炎药、华法林等), 需将 PLT 升至 $(40-50) \times 10^9/L$; ③ 若患者存在出血症状, 无论 PLT 如何, 都应积极治疗^[3]。PLT 对难治性 ITP 治疗有指导作用, 难治性 ITP 患者需要严密随访血小板情况。

若难治性 ITP 患者需要有创检查及手术治疗时, 具体目标值由临床医生经验总结, PLT 的参考值分别为^[4]: ① 口腔科检查 PLT $> 20 \times 10^9/L$; ② 拔牙或补牙 PLT $> 30 \times 10^9/L$; ③ 小手术 PLT $> 50 \times 10^9/L$; ④ 大手术 PLT $> 80 \times 10^9/L$; ⑤ 自然分娩 PLT $> 50 \times 10^9/L$; ⑥ 剖

作者简介: 唐培渊 (1991.9-), 男, 重庆人, 硕士, 住院医师, 研究方向: 肝胆外科

腹产 $PLT > 80 \times 10^9/L$ 。

2 难治性 ITP 的治疗现状

目前难治性 ITP 的治疗并无统一的治疗方案,一般以多种药物联合治疗。经循证医学验证的一线药物包括肾上腺糖皮质激素、免疫球蛋白(IVIg)。二线促血小板药物:促人血小板生成素(rhTPO)、艾曲波帕(eltrombopag)、罗米司亭(romiplostim),此外还有抗 CD20 单克隆抗体:利妥昔单抗。以上药物均在多中心做的大量前瞻性研究,有大量的数据支持。部分患者使用以上药物后仍不能得到缓解,因此仍有其他药物处于研发阶段,如新型促血小板药物 Avatrombopag (E5501)、抗 CD20 单克隆抗体(Vel-tuzumab)、Syk 抑制剂、抗 CD152 抗体(Alemtuzumab)。部分免疫抑制剂也用于难治性 ITP 包括长春花碱、吗替麦考酚酯、环孢素 A、他克莫司、环磷酰胺等。另外幽门螺旋杆菌与 ITP 的关系也逐渐得到重视。可见难治性 ITP 的治疗选择多,也可从侧面看出难治性 ITP 治疗的困难。

3 一线治疗药物

3.1 糖皮质激素 糖皮质激素是 ITP 首选推荐的治疗药物。其机制为抑制自身抗体产生;控制单核-巨吞细胞系统对血小板的破坏;刺激骨髓生成更多血小板。主要是大剂量地塞米松和常规剂量泼尼松,以泼尼松 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 治疗 4 周仍无反应,则泼尼松治疗无效,应迅速减量至停用。口服地塞米松 40 mg/d 治疗 4 d,无效者可在半月后重复。若有效,则以泼尼松小剂量维持($\leq 15 \text{ mg/d}$)。根据相关文献报道,糖皮质激素治疗 ITP 的长期有效率大约为 70%~80%^[9]。长期以小剂量维持和大剂量激素冲击相比,后者在短期可取得较好疗效,联合其他促血小板药物,在难治性 ITP 中也可运用,特别是在难治性 ITP 的紧急治疗中的使用。

3.2 免疫球蛋白(IVIg) IVIg 对于 ITP 患者,可在短期内使 PLT 上升,并能维持数周,虽然不能使难治性 ITP 患者达到长期缓解,但联合糖皮质激素可在难治性 ITP 患者出现致命性出血及需要短期内手术治疗等情况下,以 1000 mg/kg 给药 1 次(严重者使用 2 d),必要时可以重复,使 PLT 快速上升,达到止血及完成术前准备的目的。

4 副脾切除

难治性 ITP 未能达到长期缓解的患者,部分可能是在脾切除手术中未能发现副脾的存在。在正常人中存在副脾的概率约为 10%。在血液病患者

中,副脾的概率可达到 30%^[6]。在难治性 ITP 中残留的功能性脾组织,其可能源于副脾或者脾切除中遗留的脾组织。因此在治疗难治性 ITP 时,应该首选考虑行腹部影像学检查,排除遗留脾组织,方可再进一步治疗,避免误诊。

5 二线治疗药物

5.1 促血小板生成药物 骨髓中的造血干细胞逐渐分化为成熟的巨核细胞,成熟的巨核细胞再释放血小板入血,促血小板生成素(rhTPO)是调节血小板生成的重要细胞因子,它涉及巨核细胞生血小板阶段,同时维持细胞存活、调节细胞周期、控制细胞凋亡^[7]。目前促血小板生成药物已经从第一代促人血小板生成素发展到第二代艾曲波帕、罗米司亭,后两者得到了美国 FDA 批准,目前已广泛运用于临床。根据最新推荐^[3-4,8],患者在使用糖皮质激素及利妥昔单抗无效或复发,再行脾切除仍无效或复发,才推荐使用促血小板生成素受体激动剂。

罗米司亭是由 4 个与 IgG 的 Fc 区域在体稳定结合的融合蛋白,具有血小板生成素活动,且能与巨核细胞 TPO 结合,使巨核细胞释放出更多血小板^[9]。KUTER 等^[10]对 292 例 ITP 患者进行 5 年的随访,以 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 为有反应标准,其有效率达 58%。该研究指出罗米司亭用量在 $5 \sim 8 \mu\text{g/kg}$ 可使 LPT 维持在 $(50 \sim 200) \times 10^9/L$,有 6.5% 的患者出现血栓,但与该药无明显关系,少部分患者出现出血症状,很少需要积极治疗,证明该药物在 ITP 患者中的安全性与可靠性。IMBACH^[11]等对 63 例难治性 ITP 患者应用罗米司亭,以 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 为缓解指标,有 38% 的患者得到缓解。Tarantino MD^[12]等对儿童慢性 ITP 患者使用罗米司亭,获得持续完全反应的患者达 52%,安慰剂组 10% ($P < 0.05$)。罗米司亭作为二线 ITP 治疗药物在国内外 ITP 及难治性 ITP 临床研究中,均得到了较好的疗效。

艾曲波帕是一种非肽类的 TPO 受体激动剂,通过酪氨酸激酶信号和转录 JAK/STAT 信号来刺激巨核细胞产生血小板。国内已经对艾曲波帕进行了多中心、双盲的 III 期的临床试验^[13],初始计量 25 mg/d ,若 2 周后 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 则增加 25 mg/d ,最多可增加至 75 mg/d ,治疗 6 周后有 57.7% 的患者达到 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 。Kim YK^[14]等以艾曲波帕治疗 18 例难治性 ITP 患者,有 11 例(72.3%)患者达到 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$,其使用的计量为 25 mg/d 。但艾曲波帕存在较强副作用:肝功能异常、血栓形成、脑血管意外。

对于促人血小板生成类药物无效的难治性 ITP 患者,Amgen^[15]、Jun^[16]等指出难治性 ITP 患者在使用促血小板生成素受体激动剂时部分患者会产生抗体,分别为 anti-romiplostim 8%(43/537)、anti-TPO 5%(29/537),导致疗效不佳。所以联合免疫抑制药物(糖皮质激素、免疫抑制剂)可加强促血小板生成素受体激动剂疗效,有待进一步研究。

促人血小板生成类药物较糖皮质激素副作用少,耐受良好,值得广泛推广。但仍需要长期治疗,停药后 PLT 一般会回落至基线水平。

5.2 利妥昔单抗 利妥昔单抗是与抗 CD20 结合的抗体,其主要作用是特异性清除体内 B 淋巴细胞,从而抑制自身细胞免疫,减少血小板被破坏。日本学者 Miyakawa Y 等^[17]给予 26 例难治性 ITP 患者利妥昔单抗 375 mg/(m²·周),以 PLT \geq 50 \times 10⁹/L 为标准,6 个月后有 8 例(30.8%)患者达到标准,安慰剂组 2%($P<0.05$)。其多因素分析指出病程 \geq 5.9 年及 ITP 治疗次数 \geq 3 次是利妥昔单抗治疗失败的因子。Hammond WA^[18]等将 120 例脾切除与 102 例使用妥昔单抗的 ITP 患者比较,以 PLT \geq 30 \times 10⁹/L 为标准,脾切除比妥昔单抗的 5 年缓解率高(53.57%:14.96%, $P<0.05$)。再给予脾切除无效的 27 例患者利妥昔单抗治疗,2 年缓解率 69.48%。其中心提出脾切除和利妥昔单抗的顺序与患者缓解率相关,得出首先行脾切除再利妥昔单抗治疗比利妥昔单抗治疗再行脾切除的 2 年缓解率高(69.48%:58.43%, $P=0.3264$),值得更进一步的研究。

利妥昔单抗患者耐受性良好,其主要的不良反应为增加感染的风险,需要特别注意的是乙肝在我国较为普遍,使用利妥昔单抗可能引起活动性乙肝。如果患者免疫力低下,需要小剂量注射丙球蛋白预防感染。

6 研发中的难治性 ITP 药物

新药的研发主要有以下途径:①阻断抗原提呈细胞与 T 细胞的传递;②阻断巨噬细胞 Fc 受体与血小板抗体 Fc 段结合;③阻断巨噬内信号传递;④促进巨核细胞释放更多血小板。

6.1 阻断抗原提呈细胞与 T 细胞的传递 B 淋巴细胞是最重要的抗原提呈细胞,在 T、B 细胞反应过程中 CD40 和 CD154 发挥着巨大作用。目前已经有两种 CD154 单克隆抗体(hu5c8、ruplizumab)进入临床 I 期临床试验,使用于 46 例难治性 ITP 患者,达到 PLT \geq 50 \times 10⁹/L 的患者有 24%(11/46)^[19]。其主要的

不良反应有皮肤潮红、头晕、消化道反应,血栓形成也是该类药物不良反应之一,因此已停止进一步的临床试验,正在进一步改善中。

此外,Ikchan^[20]等以荧光标记 CD40⁺、CD154⁺的 T 细胞,发现 ITP 患者该类型的 T 细胞表达量与健康人群无差异,且 PLT \geq 50 \times 10⁹/L 与小于该值的 ITP 患者的 T 细胞表达量上无差异,得出该途径不是 ITP 发病的主要机制,需要从另外的免疫失调途径寻找 ITP 患者的病因。所以,对于以上两种药物有待进一步的研究。

抗 CD20 单克隆抗体(Veltuzumab)与利妥昔单抗有着相同的互补决定区。Liebman HA^[21]等予以 50 例难治性 ITP 患者 Veltuzumab 治疗 12 周,46%(23/50)的患者得到缓解,完全缓解 30%(15/50)、部分缓解 16%(8/50),治疗前有 68%(34/50)存在一个或多个部位出血,治疗后下降至 29%(12/42)。

6.2 阻断巨噬细胞 Fc 受体与血小板抗体 Fc 段结合 血小板与抗体结合后,抗体表面的 Fc 段再与巨噬细胞 FcR 结合,是血小板被破坏的重要环节。Rozrolimupab 是 25 种 D 免疫球蛋白,作用类似于 D 免疫球蛋白,且避免了病毒感染风险。61 例 Rozm-limupab 多中心临床研究表^[22]明,使用后 62%患者血小板有增高。然而此药物有导致溶血性贫血的不良反应,25%的患者 1 周内血红蛋白下降 25 g/L。SM101 可封闭 Fc 段保护血小板,其作用类似于 IVIg,SM101 在 36 例 ITP 患者中做了一个 I 期临床研究,疗效显示 3 例最大剂量组的患者血小板均维持在 50 \times 10⁹/L^[23]。

6.3 阻断巨噬内信号传递 蛋白质络氨酸激酶 Syk 的激活是巨噬细胞启动的重要环节,一项美国的 II 期临床试验包括了 16 例难治性 ITP 患者,使用 Syk 抑制剂 R788,8 例患者获得了持续缓解,4 例患者短暂缓解,其主要的不良反应为消化道反应、肝酶升高、收缩压升高、乏力、显著的白细胞减少^[24]。

6.4 促进巨核细胞释放更多血小板 目前正在研究中的促血小板生成的药物中,E5501(Avatrombopag)最有可能取代罗米司亭和艾曲波帕。E5501 是非肽类的 TPO 受体激动剂,与 rhTPO 的作用不同,两者可以联合使用。而且为不受食物影响的口服制剂。Bussel^[25]等对 64 例慢性 ITP 患者予以口服 E5501,分不同剂量组,以 PLT \geq 50 \times 10⁹/L 或者 PLT 升高 \geq 20 \times 10⁹/L 为标准,28 d 后总共有 53 例(83%)得到缓解,20 mg 组最佳。6 个月的随访中,34 例(53%)的

患者获得持续缓解,在整个研究中没有患者因为严重的不良反应终止服药。该药在 ITP 治疗领域有较强的应用前景。

7 其他药物

难治性 ITP 使用目前一、二线药物及治疗仍不能达到 $PLT \geq 20 \times 10^9/L$, 遵循非重叠药物毒性、调节免疫、减少血小板破坏,可考虑联合使用免疫抑制剂如硫唑嘌呤、环孢素 A 类药物、环磷酰胺、长春新碱等。Poudyal BS^[26]等收治 24 例难治性 ITP 患者,予以硫唑嘌呤 2 mg/(kg·d) 联合艾曲波帕,90 d 后有 18 例患者达到完全缓解。Choi PY^[27]等以地塞米松、利妥昔单抗联合环孢霉素治疗 20 例 ITP 患者,6 个月、12 个月、24 个月缓解率分别为 60%、92%、76%。Faiz Anwer^[28]等报道了 1 例经糖皮质激素、脾切除、罗米司亭、艾曲波帕、利妥昔单抗、长春新碱、硫唑嘌呤等治疗后仍未缓解,予以环磷酰胺联合艾曲波帕治疗后达到完全缓解。但对环磷酰胺治疗 ITP 的报道极少,仍需进一步验证。Stirnemann J^[29]等对 35 例难治性 ITP 患者使用长春新碱,13 d 内有 86% 的患者达到 $\geq 30 \times 10^9/L$, 中位数为 7 d,但仅有 28% 的患者能在 1 年内持续缓解。可见长春新碱在 ITP 紧急治疗中的前景。以上类型的药物因为存在继发感染、继发肿瘤、高血压及肝肾毒性的副作用,在使用上受到较大的限制。

8 幽门螺旋杆菌与 ITP

1998 年由 Gasbarrini A^[30]等首次报道根治幽门螺旋杆菌(Hp)后 ITP 患者的缓解率得到提高。但其主要的致病机制仍不明确,目前 ITP 与 Hp 关系主要有以下认识^[31-34]:①Hp 细胞毒素有关的基因 A 蛋白(CagA)与血小板表面抗原之间存在交叉反应;②Hp 产生 Lewis 抗原导致血小板被破坏;③T 淋巴细胞、B 淋巴细胞在 ITP 合并 Hp 中的作用;④遗传易感性^[32];⑤增强吞噬细胞表面 Fc 受体效能。

我国是 Hp 感染的高危地区,张励^[35]等对我国 ITP 合并 Hp 状况进行了探究,发现 ITP 组 231 例患者中,感染 Hp 123 例,感染率为 53.4%;健康组 100 例,感染 Hp 29 例,其感染率为 29%,两组感染率比较,差异存在统计学意义($P < 0.05$)。在各国报道中可见 ITP 亚洲患者对根治 Hp 反应较欧洲佳^[36],在日本一个多中心的研究发现 435 例 ITP 患者感染 Hp 的有 301 人,207 例 ITP 患者接受 Hp 治疗,63% 的患者根除 Hp 成功,几乎全部患者均有血小板上升^[37]。韩国的一项类似的研究得出相同结论^[38]。在亚洲 ITP

合并 Hp 感染的概率较高,无论是否为难治性 ITP, Hp 检测及治疗都应当伴随 ITP 的各个治疗阶段,助于改善病情。

参考文献:

- [1]Cuker A,Neunert CE.How I treat refractory immune thrombocytopenia[J].Blood,2016,28(12):1547-1554.
- [2]郭珊珊,于天启,陈志雄,等.原发免疫性血小板减少症(下篇)[J].血栓与止血学,2016,2(2):195-199.
- [3]中华医学会血液学分会止血与血栓学组.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(2):89-93.
- [4]侯明,秦平.成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(2016 版)解读[J].临床血液学杂志,2016,29(7):523-527.
- [5]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.
- [6]Pace DE,Chiasson PM,Schlachta CM,et al.Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)[J].Surg Endosc,2003,17(1):95-98.
- [7]Houwervijl EJ,Blom NR,vander Want JIL,et al.Ultrastructural study shows morphological features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura[J].Blood,2004,103(2):500-506.
- [8]Neunert CE.Current management of immune thrombocytopenia [J].Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2013,2013(4):276-282.
- [9]Kuter DJ.Romiplostim [J].Cancer Treatment&Research,2011,157(157):267-288.
- [10]Kuter DJ,Bussel JB.Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia:safety and efficacy[J].Br J Haematol,2013,161(3):411-423.
- [11]Imbach P,Crowther M.Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia [J].N Engl J Med,2011,365(8):734-741.
- [12]Tarantino MD,Bussel JB,Blanchette VS,et al.Romiplostim in children with immune thrombocytopenia:a phase 3,randomised, double-blind,placebo-controlled study [J].Lancet,2016,388(10039):45-54.
- [13]Yang R,Li J,Jin J,et al.Multicentre,randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia[J].Br J Haematol,2017,176(1):101-110.
- [14]Kim YK,Lee SS,Jeong SH,et al.Efficacy and safety of eltrombopag in adult refractory immune thrombocytopenia [J].Blood Res,2015,50(1):19-25.
- [15]Burzynski J.New options after first-line therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura [J].American Journal of

Health-System Pharmacy,2009,66(2):11-21.

[16]Jun Seok Yoon,Yoo Jin Lee,Dong Won Baek,et al.New synergistic efficacy of combination of romiplostim and steroid in refractory immune thrombocytopenia patients[J].Korean J Intern Med,2016,36(8):252-254.

[17]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].International Journal of Hematology,2015,102(6):654-661.

[18]Hammond WA,Rodriguez EM,Li Z,et al.Splenectomy or Rituximab in Steroid-Refractory Immune Thrombocytopenia (ITP):The Mayo Clinic Experience[J].Blood,2016(128):3735.

[19]Song I,Kim J,Kwon K,et al.Expression of CD154 (CD40L) on stimulated T lymphocytes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura[J].Hematology,2016,3(21):187-192.

[20]Patel VL,Schwartz J,Bussel JB.The effect of anti-CD40 ligand in immune thrombocytopenic purpura [J].Br J Haematol,2010,141(4):545-548.

[21]Liebman HA,Saleh MN,Bussel JB,et al.Comparison of two dosing schedules for subcutaneous injections of low-dose anti-CD20 veltuzumab in relapsed immune thrombocytopenia [J].Hematology,2016,101(11):1327-1332.

[22]Robak T,Windyga J,Thhnski J,et al.Rozmlimupab,a mixture of 25 recombinant human monoclonal RhD antibodies,in the treatment of primary immune thrombocytopenia [J].Blood,2012,120(18):3670-3676.

[23]Konstaninova TS,Leonidovna IV,Hellmann A,et al.Interim results from a Phase I b II a clinical trial with the soluble Fc-gamma II b receptor SM101 for the treatment of primary immune thrombocytopenia [J].Polski Tygodnik Lekarski,2012,23(25):950-953.

[24]Podolanczuk A,Lazarus AH,Crow AR,et al.Of mice and men:an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk [J].Blood,2009,113(14):3154-3160.

[25]Bussel JB,Kuter DJ,Aledort LM,et al.A randomized trial of avatrombopag,an investigational thrombopoietin-receptor agonist,in persistent and chronic immune thrombocytopenia [J].Blood,2014,123(25):3887-3894.

[26]Poudyal BS,Sapkota B,Shrestha GS,et al.Safety and Efficacy of Azathioprine as a Second Line Therapy for Primary Immune Thrombocytopenic Purpura[J].Journal of Nepal Medical Association,2016,55(203):16-21.

[27]Choi PY,Roncolato F,Badoux X,et al.A novel triple therapy

for ITP using high-dose dexamethasone,low-dose rituximab, and cyclosporine(TT4)[J].Blood,2015,126(4):500-503.

[28]Faiz Anwer,Seongseok Yun,Anju Nair,et al.Severe Refractory Immune Thrombocytopenia Successfully Treated with High-Dose Pulse Cyclophosphamide and Eltrombopag[J].Case Reports in Hematology,2015(9):583451.

[29]Stirnermann J,Kaddouri N,Khellaf M,et al.Vincristine efficacy and safety in treating immune thrombocytopenia:a retrospective study of 35 patients [J].European Journal of Haematology,2016,96(3):269-275.

[30]Gasbarrini A,Franceschi F,Tartaglione R,et al.Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori[J].Lancet,1998,352(9131):878.

[31]Takahashi T,Yujiri T,Shinohara K,et al.Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H.pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J].Br J Haematol,2004,124(1):91-96.

[32]Veneri D,Matteis GD,Solero P,et al.Analysis of B- and T-cell clonality and HLA class II alleles in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura:correlation with Helicobacter pylori infection and response to eradication treatment [J].Platelets,2005,16(5):307-311.

[33]Asahi A,Kuwana M,Suzuki H,et al.Therapeutic action of Helicobacter pylori eradication patients with chronic ITP - Lessons from eradication therapy on H.pylori-negative patients [J].Blood,2004,92(2):563-570.

[34]Semple JW,Aslam R,Kim M,et al.Platelet-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor mediated phagocytosis of IgG-opsonized platelets[J].Blood,2007,109(11):4803-4805.

[35]张励,马莱娇,刘小宇,等.幽门螺旋杆菌感染与 Hp 的相关性研究[J].临床军医杂志,2011,39(6):1272-1273.

[36]Takafuta T,Fujimura K.Helicobacter pylori(H.pylori)Eradication[J].Autoimmune Thrombocytopenia,2017:135-143.

[37]Fujimura K,Kuwana M,Kurata Y,et al.Is eradication therapy useful as the first line of treatment in Helicobacter pylori-positive idiopathic thrombocytopenic purpura.Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan [J].Int J Hematol,2005,81(2):162-168.

[38]Hwang JJ,Lee DH,Yoon H,et al.The Effects of Helicobacter pylori Eradication Therapy for Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura[J].Gut Liver,2016,10(3):356-361.

收稿日期:2017-12-4;修回日期:2017-12-18

编辑/杨倩