

成人原发性免疫性血小板减少症诊治 的中国专家共识(2016 版)解读*

The interpretation of the Chinese consensus to adult primary immune thrombocytopenia (version 2016)

侯明¹ 秦平¹

[关键词] 原发性免疫性血小板减少症;诊断;治疗

Key words primary immune thrombocytopenia;diagnosis;treatment

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.07.001

[中图分类号] R558.2 [文献标志码] C



专家简介:侯明,教授、博士生导师,现任山东大学齐鲁医院肿瘤中心主任、血液科主任,泰山学者特聘教授,山东省血液免疫学省级重点实验室主任,山东省医学领军人才,山东省十佳医师,卫生部及山东省有突出贡献的中青年专家,享受国务院政府特殊津贴。现任亚太血栓与止血协会执委,中华医学会血液学分会常委,中华医学会血液学分会血栓与止血学组副组长,中国病理生理学会实验血液学分会常委,中国医师协会血液科医师分会常委,中国免疫学会血液免疫分会常委,山东医学会血液学专业委员会主任委员,山东省抗癌协会血液肿瘤分会主任委员。

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)既往被称为特发性血小板减少性紫癜,是临床最为常见的出血性疾病,男女发病率相近,60 岁以上老年人是该病的高发群体。2007 年成立的 ITP 国际工作组,更新了 ITP 的命名、诊断标准、分期及治疗方案^[1]。借着这一契机,中华医学会血液学分会止血与血栓学组于 2009 年 4 月召集了特发性血小板减少性紫癜诊治专家共识研讨会,发表了“成人特发性血小板减少性紫癜诊治专家共识”。随后于 2012 年对该共识进行更新,发表了“成人原发性免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识”。2016 年版的“成人原发性免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识”^[2],依据近年来国内及国际上最新临床研究的结果,参照了 2010 年 ITP 国际工作组的工作报告以及 2011 年美国血液学会发表的 ITP 诊治指南^[3-4],结合我国国情对 2012 版专家共识进一步进行修订,广泛征求止血与血栓学组专家的意见,反复商讨最终成稿。我们从临床医生在 ITP 的诊治过程中经常遇

到的几个问题,以及新版共识改动较大的部分,对 2016 版共识进行解读。

1 ITP 的诊断仍然是临床排除性诊断

ITP 的诊断目前仍是临床排除性诊断,缺乏特异性的实验室检查指标。在诊断 ITP 时要注意以下几点:①通过病史、体格检查以及必要的实验室检查排除继发性血小板减少症,如自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮、抗磷脂抗体综合征等)、甲状腺疾病、药物诱导的血小板减少、同种免疫性血小板减少、淋巴系统增殖性疾病、骨髓增生异常(再生障碍性贫血和骨髓增生异常综合征)、恶性血液病、慢性肝病脾功能亢进、血小板消耗性减少、妊娠血小板减少、感染等所致的继发性血小板减少、假性血小板减少以及先天性血小板减少等^[5]。另外,新版共识在鉴别诊断中增加了注意排除常见变异性免疫缺陷病,该病是一种原发性体液免疫缺陷病,主要特点是低丙种球蛋白血症和反复感染,部分患者伴有自身免疫病,最常见的是自身免疫性溶血性贫血和血小板减少。②诊断 ITP 至少需要 2 次以上化验血小板计数减少,同时需要做血涂片检查血细胞形态。本版共识再次强调在 ITP 诊断时,血细胞形态检查的重要性。外周血涂片镜检可以排除

* 基金项目:山东省优秀中青年科学家奖励基金(No: BS2011YY021)

¹ 山东大学齐鲁医院血液科(济南,250012)

通信作者:侯明, E-mail:houming@medmail.com.cn

假性血小板减少(血涂片可见血小板聚集)、遗传性血小板减少(血小板形态异常)、血栓性血小板减少性紫癜(可见破碎红细胞)、弥散性血管内凝血、白血病(血涂片可见幼稚细胞)或其他恶性肿瘤相关血小板减少等。另外还需要做网织红细胞计数以排除 Evan's 综合征^[5]。③ITP 患者脾脏一般不增大。仅有不到 3% 的成人 ITP 患者伴有轻度脾肿大,所以如果患者存在脾脏肿大,需要排除脾亢、淋巴细胞增殖性疾病、自身免疫性疾病等。另外在体检时注意患者有无淋巴结肿大,注意排除淋巴系统增殖性疾病引起的免疫性血小板减少^[5]。④诊断 ITP 的特殊实验室检查包括:血小板糖蛋白特异性抗体的检测和血浆中血小板生成素(TPO)水平的检测。上述两种实验室检查不作为诊断 ITP 的常规检测方法,一般在 ITP 的诊断遇到困难时,或用于一线及二线药物治疗失败的 ITP 患者或 ITP 患者拟行脾脏切除前,对患者的诊断进行再评估。由于 ITP 的诊断是排除性诊断,在整个 ITP 的诊治中需要不断对患者的诊断进行评估,尤其在治疗效果欠佳,或诊治过程中患者出现新的症状体征,或实验室检查出现新的变化时,再次对患者的诊断进行明确是非常重要的。除了进行骨髓穿刺、骨髓活检以及其他相关的实验室检查外,推荐患者此时进行血小板抗体的检测和 TPO 水平的测定。血小板抗体的检测包括 MAIPA 法和流式微球法^[6],可以鉴别免疫性与非免疫性血小板减少,但无法鉴别原发性 ITP 与继发性 ITP。TPO 的检测可以鉴别血小板生成减少(TPO 水平升高)和血小

板破坏增加(TPO 正常),从而有助于鉴别 ITP 与不典型再生障碍性贫血或低增生性骨髓增生异常综合征。⑤ITP 患者的出血评分:ITP 的临床表现以皮肤黏膜出血为主,一般来说,患者出血的严重程度与其血小板计数呈负相关,即血小板计数越高,出血症状越轻;反之,出血越严重。但临床发现部分患者血小板明显减少($PLT < 20 \times 10^9/L$),但其没有出血的表现或仅有轻度出血症状;另外研究发现,老年患者严重出血的发生率明显高于年轻患者。所以仅用血小板计数来评价患者出血的严重程度,显然不够全面与客观^[5]。同时,对新药疗效的客观评价应该兼顾患者出血症状改善和血小板计数提升两个方面。自 2002 年以来,已有多个出血评分系统被用于量化 ITP 患者的出血情况及风险评估,但均未能在临床实践中被广泛采纳。2013 年,ITP 国际工作组公布了 ITP 特异性出血评价工具(ITP-BAT),将 ITP 患者的出血程度及生活质量评估标准化,对涉及出血表现的专业术语进行规范定义,是目前公认的可用于 ITP 病史采集、病情风险评估、相关因素分析、药物临床试验疗效评估的评价工具。但该评分系统数据采集相对耗时,为简化评估流程,增加可操作性,我们参考 ITP-BAT 等评分系统拟定了 ITP 出血评分量表^[7],目前正在进行前瞻性多中心临床试验对其可操作性进行验证。该评分系统综合考虑了患者年龄及出血症状,ITP 患者的出血分数=年龄评分+出血症状评分(患者所有出血症状中最高的分值)。见表 1。

表 1 ITP 出血评分系统

分值	年龄		出血症状						
			皮肤		黏膜		深部器官		
	≥65 岁	≥75 岁	瘀点/瘀斑/皮下血肿		鼻出血/牙龈出血/口腔血疱/结膜出血		内脏出血(肺、胃肠道、泌尿生殖系统)		中枢神经系统
			头面部	其他部位	偶发、可自止	多发、持续不止	伴有贫血	不伴有贫血	
1	✓			✓					
2		✓	✓		✓				
3						✓		✓	
5							✓	✓	
8									✓

2 ITP 的治疗原则与方案

2.1 ITP 的治疗原则

原发性 ITP 治疗的目的是使患者血小板计数提高到安全水平,降低病死率;而不是使患者的血小板计数达到正常,所以应尽量避免过度治疗。对于血小板计数高于 $30 \times 10^9/L$,无出血表现,且不存在增加出血风险的危险因素,共识建议对于这部分 ITP 患者暂不进行治疗,可予以观察和随访。如果

患者存在增加出血风险的因素,则需提升患者血小板计数至 $50 \times 10^9/L$ 或正常值。如果患者有出血症状,无论血小板减少程度如何,都应该积极治疗。另外有严重乏力症状的患者,如果治疗确实可以改善患者乏力症状,则需要对患者进行治疗。共识中给出的 ITP 患者有创检查及手术时血小板计数的目标值,这些数值只是临床经验的总结,尚无循证医学的证据,仅作为临床医师处理相应临床过程的

参考,具体数值需要血液科医生根据具体患者的具体情况进行判断^[5,8]。

2.2 ITP 的紧急治疗

紧急治疗用于重要部位的活动性出血或需要急诊手术的 ITP 患者。可选用随机供者的血小板输注、静脉输注大剂量丙种球蛋白和(或)甲基泼尼松龙。新版共识在 ITP 紧急治疗中加入了促血小板生成药物^[5,8],主要是因为促血小板生成药物起效快(1~2周),疗效确切,起效后进行维持治疗,可以使患者的血小板计数维持在安全水平。对于上述治疗仍不能控制的严重出血,可使用重组人活化因子Ⅶ(rhFⅦa)。

2.3 ITP 的一线治疗

ITP 的一线治疗包括糖皮质激素和静脉注射大剂量丙种球蛋白。2016 版共识把大剂量地塞米松治疗放在了常规剂量泼尼松之前推荐。源于国内的一项前瞻性多中心随机对照的临床研究^[9],9 个中心共入组 195 例初诊成人 ITP 患者,随机分为大剂量地塞米松治疗组(地塞米松 40 mg qd×4 d,无效者第 10 天再次重复 4 d)和常规剂量泼尼松治疗组(泼尼松 1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹),结果发现地塞米松组的总有效率(CR+R)高于泼尼松组(82.1%:67.4%, $P=0.04$),CR 率亦明显高于泼尼松组(50.5%:26.8%, $P=0.001$),且地塞米松组患者起效更快,但 2 组持续缓解率差异无统计学意义。另外,地塞米松组患者的不良反应发生率明显少于泼尼松组。据此临床研究,2016 版共识将大剂量地塞米松作为初诊成人 ITP 一线治疗的首选推荐。

另外,新版共识再次强调了糖皮质激素的减量要快,尽量减少长期应用糖皮质激素可能出现的不良反应。常规剂量泼尼松治疗 4 周,仍无反应,说明泼尼松治疗无效,应迅速减量至停用。对于泼尼松治疗有效的患者,稳定后尽快减至最小维持量,在减量过程中血小板计数不能维持的患者应考虑二线治疗。大剂量地塞米松治疗,不需要进行糖皮质激素的减量或维持。长期应用糖皮质激素可能出现的不良反应如骨质疏松、股骨头坏死、高血压、糖尿病、急性胃黏膜病变等,应及时进行检查并治疗。另外 HBV DNA 复制水平较高的患者慎用糖皮质激素,确需应用者,应用时参照“中国慢性乙型肝炎防治指南”^[5,8]。

2.4 ITP 的二线治疗推荐

ITP 的二线治疗是 2016 版共识变动比较大的部分。既往 2012 版共识由于当时 ITP 的二线治疗缺乏循证医学证据,所以按英文字母顺序对二线治疗进行排序,临床医师根据经验选择二线治疗的药物。在 2005~2015 十年间,大量多中心随机对照临床研究的数据陆续发表,获得了足够的循证医学

证据,因此 2016 版共识中根据循证医学证据等级对 ITP 的二线治疗方案进行推荐。但需要注意的是,由于我国的国情复杂,地区之间的经济发展差别较大,临床医生在对具体的 ITP 患者推荐二线治疗的时候,应该依据共识,同时结合患者实际情况(病情及经济情况),进行选择。

促血小板生成药物是 ITP 二线治疗的首选推荐,包括重组人血小板生成素(rhTPO)、艾曲波帕和罗米司亭,均有前瞻性多中心随机对照的临床研究数据支持。此类药物起效快(1~2周),但停药后疗效一般不能维持,需要进行个体化的维持治疗。目前的促血小板生成药物国内仅有 rhTPO,已获批用于糖皮质激素治疗无效的 ITP,后 2 种药物尚未在中国上市。国内多中心随机对照临床研究应用 rhTPO 治疗糖皮质激素无效的 ITP 患者^[10],共入组 140 例患者,随机分为 rhTPO 治疗组及对照组, rhTPO 剂量 1.0 μg/(kg·d)×14 d,血小板计数≥100×10⁹/L 时停药,有效率 60%,rhTPO 相关的不良事件发生率 13.6%,主要有轻度嗜睡、头晕、过敏样反应和乏力等,不良反应轻微,患者可耐受。

艾曲波帕和罗米司亭在国外已批准作为 ITP 的二线治疗药物,国内正在进行三期临床试验。多中心随机对照临床试验报道,艾曲波帕治疗 ITP 的有效率为 59%~88%^[11-14],起效时间 1~2 周,需要进行维持治疗以保持患者血小板处于安全水平,最长的患者观察期超过 3 年,没有发生新的不良反应。艾曲波帕有肝功能损害的报道,所以用药过程中需要监测患者的肝功能。EXTEND 研究中 299 例应用艾曲波帕治疗的 ITP 患者^[14],药物性肝损害的发生率 10%,血栓事件发生率 5%,骨髓活检 MF≥2 的发生率 1.7%。关于艾曲波帕能否停药、何时停药的问题,最近西班牙研究者报道 260 例 ITP 患者接受艾曲波帕治疗,200 例(77%)获得 CR,其中 80 例停止治疗,49 例可评估停药后的持续缓解率中,26 例(53%)长期缓解(中位随访时间 9 个月)^[15]。

罗米司亭的多中心随机对照临床研究报道^[16-21],二线治疗 ITP 的有效率为 71%~88%,维持治疗后疗效可以持续,最长观察期超过 5 年,患者血小板维持在安全水平,罗米司亭剂量稳定,没有出现新的不良反应。Cines 等^[22]总结了 2002—2011 年间的 14 项临床试验,共 1 059 例 ITP 患者,其中罗米司亭 921 例,安慰剂 65 例,安慰剂后罗米司亭 73 例,血栓事件的发生率 5.5/100 病人年,17 例出现骨髓网硬蛋白增生,1 例骨髓胶原蛋白增生,3 例发现中和性抗体但不中和内源性 TPO。

抗 CD20 单克隆抗体是 ITP 二线治疗的次选推荐。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合的抗 CD20 单抗,清除血液、淋巴结以及骨髓中的 B 淋巴细胞,以

达到治疗的目的。标准剂量 375 mg/m²,每周 1 次,共 4 次。在回顾性研究(共 313 例患者)的荟萃分析中,利妥昔单抗治疗 ITP 的 CR 率(血小板计数 >150×10⁹/L)为 46.6%,缓解率(血小板计数 >50×10⁹/L)为 62.5%;中位起效时间 4~6 周;中位维持时间 10.5 个月,脾切除不影响 ITP 患者对利妥昔单抗的治疗反应^[23]。Auger 等^[24]荟萃分析了 2000—2011 年间的脾切除前接受利妥昔单抗治疗的患者,共 19 项研究(13 项前瞻性研究),368 例患者,总有效率 57%,CR 率 41%,认为利妥昔单抗应在患者脾切除之前推荐。2014 年的一项多中心前瞻性注册临床试验^[25],入组 248 例患者,总有效率 61%,中位起效时间 2 个月,2 年的持续缓解率 39%,主要的不良反应是感染,感染的发生率为 2.3 例次/病人年。Patel 等^[26]观察了 72 例利妥昔单抗治疗有效且疗效维持 1 年以上的 ITP 患者,发现 21%的患者疗效至少维持 5 年,未见明显毒性反应。另外小剂量利妥昔单抗治疗 ITP,即 100 mg 静脉滴注,每周 1 次,共 4 次。其反应率与标准剂量相近,但起效所需时间更长^[27-28]。目前尚不清楚利妥昔单抗治疗 ITP 的适合剂量,需要进行关于利妥昔单抗治疗 ITP 剂量的对照研究,以寻找最佳剂量。需要注意的是,活动性的乙型及丙型肝炎是利妥昔单抗治疗的禁忌证。另外,利妥昔单抗治疗后要注意感染的预防,可以选择输注小剂量人免疫球蛋白,每月 1 次,应用半年。

利妥昔单抗治疗 ITP 的持续缓解时间长,但起效慢。国内外学者正在积极探索利妥昔单抗的联合治疗,即选用一种起效快,作用机制互补的药物与利妥昔单抗联合应用,以达到尽快提高患者血小板计数,同时提高患者持续反应率的目的。Zaja 等^[29]和 Bussel 等^[30]应用标准剂量利妥昔单抗联合大剂量地塞米松治疗初诊成人 ITP,获得较好的持续缓解率。最近国内一项多中心前瞻性随机对照的临床研究,对比了单用小剂量利妥昔单抗与小剂量利妥昔单抗联合 rhTPO 治疗糖皮质激素耐药或复发的 ITP 患者,发现联合治疗组起效快,CR 率高,但 2 组总有效率、6 个月及 1 年的持续缓解率差异无统计学意义^[28]。

近年来随着新的治疗药物的涌现,ITP 的脾切除率正在逐步下降,但脾切除仍然是治疗 ITP 非常有效的一种手段。所以新版共识把脾切除放在了促血小板生成药物以及抗 CD20 单克隆抗体之后,作为 ITP 二线治疗的第三推荐。在脾切除前,还是要强调,必须对 ITP 的诊断作出重新评价。成人 ITP 脾切除后的 CR 率达 60%以上,对于切脾治疗无效或最初有效随后复发的患者应进一步检查是否存在副脾。脾切除相关的死亡率,开腹脾切除为 1%,腹腔镜脾切除为 0.2%,主要的死亡原因有术

后出血、感染、心血管系统并发症及静脉血栓等^[31]。脾切除后,ITP 患者的深静脉血栓发生率以及感染发生率均明显升高^[32]。

其他药物包括环孢素、达那唑、长春碱类等药物,治疗 ITP 缺乏循证医学的数据支持,仍按字母顺序进行排序,临床医师应根据每例 ITP 患者的病情,进行个体化选择。

3 ITP 的疗效判断

ITP 的疗效判断标准与 2012 版共识相同,新版除了完全反应、有效、无效的标准外,增加了复发的标准。①完全反应:治疗后血小板数 ≥100×10⁹/L 且没有出血。②有效:治疗后血小板数 ≥30×10⁹/L 并且至少比基础血小板数增加 2 倍,且没有出血。③无效:治疗后血小板数 <30×10⁹/L 或者血小板数增加不到基础值的 2 倍或者有出血。在定义完全反应或有效时,应至少检测 2 次,其间至少间隔 7 d。④复发:治疗有效后,血小板计数降至 <30×10⁹/L 或者血小板数降至不到基础值的 2 倍或者出现出血症状(定义复发时至少检测 2 次血小板计数,其间至少间隔 1 d)。

参考文献

- [1] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children; report from an international working group [J]. *Blood*, 2009, 113: 2386—2393.
- [2] 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.
- [3] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2010, 115: 168—186.
- [4] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2011, 117: 4190—4207.
- [5] 秦平, 侯明. 2012 版成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识解读[J]. *临床血液学杂志*, 2013, 26(2): 151—155.
- [6] Liu XG, Li JL, Qin P, et al. Determination of platelet-bound glycoprotein-specific autoantibodies by flow cytometric immunobead assay in primary immune thrombocytopenia [J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86: 339—346.
- [7] 王琳, 侯明. 原发免疫性血小板减少症出血评分系统 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(12): 1053—1055.
- [8] 侯明. 成人原发免疫性血小板减少症的治疗进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2011, 24(4): 377—379.
- [9] Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone versus prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial [J]. *Blood*, 2016, 127: 296—302.

- [10] 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: 222–228.
- [11] Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2237–2247.
- [12] Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura; a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 373: 641–648.
- [13] Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2011, 377: 393–402.
- [14] Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study[J]. *Blood*, 2013, 121: 537–545.
- [15] González-López 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: E40–E43.
- [16] Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 371: 395–403.
- [17] Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1889–1899.
- [18] Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161: 411–423.
- [19] Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program [J]. *Blood*, 2011, 118: 4338–4345.
- [20] George JN, Mathias SD, Go RS, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials[J]. *Br J Haematol*, 2009, 144: 409–415.
- [21] Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP [J]. *Blood*, 2009, 113: 2161–2171.
- [22] Cines DB, Gernsheimer T, Wasser J, et al. Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim [J]. *Int J Hematol*, 2015, 102: 259–270.
- [23] Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146: 25–33.
- [24] Auger S, Duny Y, Rossi JF, et al. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis [J]. *Br J Haematol*, 2012, 158: 386–398.
- [25] Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients [J]. *Blood*, 2014, 124: 3228–3236.
- [26] 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: 5989–5995.
- [27] Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Haematologica*, 2008, 93: 930–933.
- [28] 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: 1541–1547.
- [29] Zaja F, Baccarani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2010, 115: 2755–2762.
- [30] Bussel JB, Lee CS, Seery C, et al. Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration [J]. *Haematologica*, 2014, 99: 1264–1271.
- [31] Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications [J]. *Blood*, 2004, 104: 2623–2634.
- [32] 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: 4782–4790.

(收稿日期: 2016-05-31)