

成人原发免疫性血小板减少症研究与诊治国际共识报告更新(2019版)解读

刘新光 侯明

山东大学齐鲁医院血液科, 济南 250012

通信作者: 侯明, Email: houming@medmail.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.001

Interpretation of the updated international consensus report on the investigation and management of adult primary immune thrombocytopenia (version 2019)

Liu Xinguang, Hou Ming

Department of Hematology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China

Corresponding author: Hou Ming, Email: houming@medmail.com.cn

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是临床最为常见的出血性疾病,以缺乏明确特异性病因的孤立性血小板减少为特征。2007年成立的ITP国际工作组就该病的定义、诊断标准、分期、治疗及疗效评估做出共识报告^[1-2]。该报告的出现对ITP规范化诊治具有里程碑式的意义,也极大增强了全球范围内不同国家和地区ITP相关基础和临床研究的可比较性。近十余年来,ITP研究领域十分活跃,新的治疗药物及临床试验结果不断涌现,亟需对旧版共识报告进行更新。以此为背景,来自包括中国在内的全球10个国家的22名专家于2018年成立了新的ITP国际工作组,以近10年来临床研究结果为依据,结合专家意见并反复商讨,对ITP共识报告进行了更新^[3]。为使国内读者更好地了解有关内容,并推动国内ITP诊断与治疗的进一步规范化,我们对新版国际共识报告成人部分内容进行重点解读。

一、证据及推荐等级

新版共识报告证据源于PubMed收录的2009年1月至2018年7月间以英文形式发表的ITP人体临床研究论文(不包括会议摘要)。工作组所有专家均依据检索结果对治疗策略进行证据分级及等级推荐。证据等级定义如下: I a: 源于随机对照试验结果的Meta分析; I b: 源于≥1个的随机对照试验; II a: 源于≥1个的设计良好的对照研究; II b: 源于≥1个的设计良好的类实验研究; III: 源于设计良好的非实验描述性研究(如对比性研究、相关研究); IV:

源于专家委员会报告或权威专家经验。推荐等级标准定义如下: A级: 源于I a、I b级证据,要求推荐方案论述总体质量好、一致性强,且内容中包含≥1个的随机对照研究; B级: 源于II a、II b、III级证据,推荐方案进行了较好的非随机化临床研究; C级: 源于IV级证据,推荐内容证据源于专家委员会报告或权威专家临床经验或意见,缺乏临床研究直接证据。

二、ITP的诊断

ITP的诊断仍基于临床排除法。利用病史、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。新版共识仍将ITP诊断工具分为三类: 基本评估、对诊治有潜在价值的检查、未被证实或意义未明的检查。目前ITP仍缺乏实验室诊断“金标准”,对静脉丙种球蛋白(IVIG)、糖皮质激素等治疗药物的反应有助于确立免疫性血小板减少症的诊断,但不能协助区分疾病的原发性与继发性。

(一)基本评估

包括以下几方面: ①详细询问患者病史,包括手术及创伤后出血史、药物毒物暴露史、疫苗接种史、输血史等。②体格检查除出血表现外多无其他异常表现。③ITP以孤立性血小板减少为其外周血象特点,严重或长期出血可合并小细胞低色素贫血。④新版共识报告再次强调血细胞形态检查在ITP诊断中的重要性,可借助涂片镜检除外EDTA依赖性假性血小板减少、血栓性血小板减少性紫癜、溶血性尿毒综合征、弥散性血管内凝血、MHC9-

相关疾病所致血小板减少等。体积显著增大或缩小的血小板在血涂片中明显增多应警惕遗传性血小板减少症的可能。⑤免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)水平明显降低提示普通变异型免疫缺陷病(CVID)。⑥HIV、HCV血清学测定:血小板减少可能是HIV或HCV感染出现其他症状之前的唯一表现,控制感染后可使部分患者出现疾病的完全缓解(Ⅱa级)。考虑到中国HBV感染患者较多,新版共识接受中国专家意见,将HBV加入“基本评估”内容。⑦对拟应用抗-D治疗的患者行Rh(D)血型测定。

(二)有潜在价值的检查

1. 骨髓检查:与前版共识不同,新版共识将骨髓检查置于“对诊治有潜在价值的检查”部分。对于有全身症状或体征的患者,或疑诊其他疾病的患者及拟行切脾治疗的患者,骨髓检查可提供有价值的信息。骨髓检查应包括骨髓细胞形态学、活检、细胞遗传学和流式细胞术检查。新版共识强调,对于高龄或IVIG、糖皮质激素等治疗反应不良者,应考虑进行下一代测序(NGS)以除外克隆性疾病所致血小板减少症。大约1/3的患者会出现骨髓网硬蛋白增加,但与疾病临床表现、合并症、疾病严重程度无明显相关性,也不应据此排除ITP诊断。若出现I型胶原明显增多,作出ITP诊断应谨慎(Ⅲ级)^[4]。

2. 幽门螺杆菌检测:目前证据不支持对所有ITP患者常规进行幽门螺杆菌检测,除非来自幽门螺杆菌高发地区或有明显消化道症状的患者(Ⅱa级),因此本版共识将其归类到“对诊治有潜在价值的检查”部分。检测方法首选碳13呼气试验和大便抗原检测。也可应用血清学检测,但其敏感性和特异性较低,且在IVIG治疗后会出现假阳性结果。

3. 抗血小板糖蛋白特异性自身抗体测定:对ITP诊断有较高的特异性,可对复杂疑难病例的诊断提供帮助,但其敏感性偏低。检测方法包括改良MAIPA、流式微球技术等,可在经验丰富的中心开展。国内学者通过改进流式微球技术,进一步提高了检测方法的敏感性^[5]。

4. 抗核抗体、抗磷脂抗体、抗甲状腺抗体检测:大致33%的成人ITP患者抗核抗体(ANA)为阳性,这部分患者转为慢性ITP的比例明显升高。羟氯喹对ANA阳性ITP患者(尤其女性患者)可能有效^[6]。ANA阳性ITP患者切脾后血栓风险明显增加,因此拟行切脾治疗患者应先行ANA测定。抗磷脂抗体(APLA)包括抗心磷脂抗体和狼疮抗凝物。25%~

30%的成人ITP患者可出现APLA阳性,但并不影响治疗效果。若患者无抗磷脂抗体综合征症状(如动静脉血栓、反复自发性流产史),不推荐APLA作为常规检查。甲状腺功能亢进或减退患者可出现轻度的血小板减少,纠正甲状腺功能异常后血小板水平可出现回升。对有甲状腺疾病风险患者,检测甲状腺球蛋白抗体及促甲状腺激素抗体有助于明确是否为甲状腺疾病所致继发性血小板减少。

5. 急性和持续性感染检测:某些急性病毒感染或减毒活疫苗接种可造成一过性血小板减少,而细小病毒、EB病毒、巨细胞病毒的急性或持续性感染可诱发或加重血小板减少。

6. 直接抗人球蛋白试验(Coombs试验):若患者有贫血、网织红细胞增高或拟行抗-D治疗,应进行直接抗人球蛋白试验检测。约20%的ITP患者可出现直接抗人球蛋白试验阳性,这部分患者应进一步检查触珠蛋白、乳酸脱氢酶、胆红素、网织红细胞水平以评估有无溶血。

(三)未经证实或未明意义的检查

ITP患者血小板生成素(TPO)水平多正常或轻度升高,但骨髓衰竭性疾病患者则明显升高^[7]。此外,ITP患者网织血小板/未成熟血小板分数水平明显高于骨髓衰竭性疾病患者,有助于疾病的鉴别诊断^[8]。但由于未经大规模验证或检测方法尚未标准化等原因,未被新版共识推荐用于ITP患者的诊断。

三、ITP的分类

依据病程,ITP可分类为:新诊断(0~3个月)、持续性(3~12个月)、慢性(>12个月)。难治性ITP既往定义为切脾治疗失败患者,但由于切脾患者逐渐减少,本版共识不再应用该术语。

四、ITP的治疗

ITP治疗目的是维持患者血小板计数在安全水平,防止严重出血发生。治疗方案的选择应考虑患者年龄、出血程度、合并症、合并用药等因素,因此ITP的治疗应遵循个体化原则。推荐维持患者最低 $PLT > (20 \sim 30) \times 10^9/L$ 。对于无出血表现且不存在增加出血风险因素、 $PLT > 20 \times 10^9/L$ 的患者可予以观察随访,无需治疗。60岁以上、有其他合并症以及接受抗凝治疗的患者,应维持更高的血小板水平。

随着血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)、利妥昔单抗等治疗药物不断涌现,脾切除通常在上述药物治疗无效后进行。新版共识将ITP治疗划分为初始治疗、进一步治疗和多种治疗失败后治疗。

(一)新诊断ITP患者的初始治疗

1. 糖皮质激素:糖皮质激素目前仍是新诊断ITP患者的标准初始治疗药物,包括常规剂量泼尼松($1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 2~3周后减量)和大剂量地塞米松($40\text{ mg/d}\times 4\text{ d}$, 1~3个周期)两种方案。两种治疗方案6个月时持续缓解率无明显差异,但大剂量地塞米松起效更快,不良反应发生率显著降低^[9]。泼尼松治疗有效患者应尽快减量,至6~8周后停用。泼尼松治疗2周无效患者应尽快减停。尽管小剂量泼尼松($\leq 5\text{ mg/d}$)维持治疗可能对部分患者有效,但其长期应用的不良反应往往超过获益,应视患者个体情况具体判定。应用大剂量地塞米松的同时可给予阿昔洛韦预防疱疹病毒再激活(IV级)。

地塞米松联合利妥昔单抗用于新诊断ITP的初始治疗可增加早期反应率,但并未提高6个月后的持续反应率^[10]。考虑到联合治疗的不良反应及费用,新版共识并不推荐二者联合作为ITP患者初始治疗方案。

大剂量甲泼尼龙冲击治疗在一线治疗失败患者中可获得约80%的有效率,但起效后通常需要口服糖皮质激素维持治疗(IV级)。

2. IVIG:有 $0.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$ 和 $1.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 1\sim 2\text{ d}$ 两种给药方案。10%与5%剂型IVIG的有效率、不良反应发生率相当。有报道称抗GP I b/IX抗体阳性的患者对IVIG疗效相对较差(II b级)^[11],尚需进一步验证。

3. 静脉抗-D:适用于Rh(D)阳性、未切脾ITP患者,慎用于活动期溶血及贫血患者。不良反应包括发热、寒战、血红蛋白下降、胆红素升高等(III级)。应用抗-D前可给予糖皮质激素预防其不良反应。

(二)紧急治疗

用于需要急诊手术以及有高危出血风险或有活动性神经系统、胃肠道、泌尿生殖系统出血的患者。致命性出血是指患者有严重出血表现、血小板计数 $\leq 20\times 10^9/\text{L}$,需立即治疗。紧急治疗可随机选用IVIG、抗-D、大剂量甲泼尼龙单药治疗,或IVIG、抗-D联合糖皮质激素治疗。新版共识指出,可在上述措施基础上早期加用TPO-RA或利妥昔单抗,尤其对无法行脾切除术或对其他治疗方案有禁忌证的患者,有助于降低2周后再入院率。

其他支持治疗措施包括停用抗血小板药物、血小板输注(可联合IVIG)、长春碱类药物、急诊脾切除、抗纤溶药物等。不推荐应用血浆置换和重组人活化凝血因子VII(rhF VIIa)。

(三)进一步治疗

进一步治疗的目标是达到血小板计数持续性上升,使药物不良反应最小化的同时维持机体止血平衡,以期获得疾病缓解。新版共识将缓解定义为在不接受ITP特异性治疗的情况下维持 $\text{PLT}\geq 30\times 10^9/\text{L}$ 。依据作用机制可将治疗方法分为2类,首先是1次(或1周期)应用诱导长期反应(如利妥昔单抗、脾切除)的治疗;第2类则是需要持续应用方可维持疗效的治疗(如TPO-RA、免疫抑制剂等)。

1. 药物治疗:证据充分的药物:①TPO-RA:包括艾曲波帕、阿凡泊帕、罗米司亭,可对切脾或未切脾患者提供较高的反应率(II b级, A级推荐),持续应用时可维持长达6~8年的长期疗效。停药后多数患者复发,但仍有10%~30%的患者停药后可维持长期反应。②利妥昔单抗:对ITP患者总体有效率约60%,长期反应率20%~25%(II a级, B级推荐)。治疗前需检测HBV,并给予革兰阳性球菌疫苗预防感染(IV级, C级推荐)。③福坦替尼:通过抑制脾酪氨酸激酶减少抗体介导的血小板破坏,在多种治疗(脾切除、TPO-RA、利妥昔单抗)失败患者中的总体反应率为43%,但4~6周时的稳定反应率仅为18%^[12]。

证据相对不足的药物:免疫抑制剂(霉酚酸酯、环孢素A、硫唑嘌呤)、达那唑、氨苯砜在其他药物治疗失败时可试用。长春碱类药物由于其神经毒性限制其长期应用。上述药物治疗在ITP治疗中仍缺乏足够的循证医学证据支持,故仍按字母顺序进行排序,联合糖皮质激素或TPO-RA可能会提高疗效。临床医师可根据患者病情及用药经验进行选择。

2. 脾切除术:随着新的治疗药物不断出现,ITP患者脾切除率逐渐下降。考虑到部分患者自发缓解或疾病稳定的可能,脾切除应延长至诊断后12~24个月进行(C级推荐)。有条件的单位切脾治疗前可行钢-标记的自体血小板扫描明确脾脏是否为血小板主要扣留部位(B级推荐)。术前保持 $\text{PLT}> 50\times 10^9/\text{L}$ 可减少术后并发症的发生(IV级)。腹腔镜切脾疗效与开腹手术疗效相同,但创伤更小(B级推荐)。术中应留意有无副脾,如发现则应一并切除(C级推荐)。术后 PLT 升至 $> (30\sim 50)\times 10^9/\text{L}$ 需要考虑血栓预防治疗(C级推荐)。脾切除2周前应给予肺炎双球菌、脑膜炎奈瑟菌、流感嗜血杆菌疫苗接种预防感染,近6个月内有利妥昔单抗应用史可能会影响疫苗接种保护效果。脾切除前应告知患者术后血栓形成及感染风险并进行相应健康宣

教(C级推荐)。

3. 多种治疗失败后治疗:多种治疗失败指患者至少应用过 TPO-RA、利妥昔单抗两类药物治疗无效(包括切脾和未切脾患者)。对这部分患者,须进行骨髓检查,重新考虑疾病诊断并评估既往治疗的充分性和进一步治疗的必要性。若患者确需进一步治疗,可考虑既往未曾用过的措施,如福坦替尼、硫唑嘌呤、达那唑、脾切除等。对于一种 TPO-RA 激动剂无效或不耐受患者,更换 TPO-RA 类型或采用序贯疗法可能使患者获益。脾切除治疗 > 1 年复发者,应检查有无副脾存在,副脾切除可使部分患者再次缓解(C级推荐)。其他治疗措施(包括联合化疗、阿伦单抗、造血干细胞移植等)不良反应较大,支持其应用的证据有限(Ⅲ级, B 级推荐)。

五、患者报告结局和患者支持

本版共识专家组成员新增 1 名患者支持专家,从患者视角提供见解并促成了患者生活质量评价章节的纳入。39%~59% 的成人患者有严重疲劳症状,极大影响了患者健康相关生活质量(HRQoL)(Ⅲ级)。ITP 的治疗效果方面,卫生保健工作者多关注血小板水平,而患者的疲劳症状及心理健康同样重要。目前全球多个国家已有相关组织为 ITP 患者提供支持服务,但仍需进一步加大卫生保健工作者对 ITP 患者 HRQoL 的关注度。

目前可用于 ITP 患者 HRQoL 评估的工具具有 ITP 患者特异性生活质量评估调查表(ITP-PAQ)、健康调查简表(SF-36)、健康指数量表(EQ-5D)、汉密尔顿焦虑和抑郁量表、动机和能量问卷(MEI-SF)、慢性病治疗功能评估-疲劳量表(FACIT-Fatigue)、癌症治疗功能评估-血小板减少量表(FACT-Th6)(C级推荐)。

ITP 患者 HRQoL 下降与多种因素相关,如出血、对出血的恐惧、精力下降、抑郁、药物不良反应、潜在合并症影响等(C级推荐)。治疗有效患者 HRQoL 将明显改善,其中 TPO-RA 对 HRQoL 提升作用优于其他类别药物(I b、Ⅲ),罗米司亭可显著改善患者疲劳症状(A级推荐)。基于患者报告的临床结局(patient-reported outcomes, PRO)不但是临床试验重要的结果测评指标,对 ITP 患者常规治疗评价同样意义重大。

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 (11): 2386-2393. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.

- [2] 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. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565.
- [3] 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. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
- [4] Rizvi H, Butler T, Calaminici M, et al. United Kingdom immune thrombocytopenia registry: retrospective evaluation of bone marrow fibrosis in adult patients with primary immune thrombocytopenia and correlation with clinical findings [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(4): 590-594. DOI: 10.1111/bjh.13330.
- [5] He Y, Zhao YX, Zhu MQ, et al. Detection of autoantibodies against platelet glycoproteins in patients with immune thrombocytopenic purpura by flow cytometric immunobead array [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 415: 176-180. DOI: 10.1016/j.cca.2012.10.035.
- [6] Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, et al. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(2): 194-198. DOI: 10.1002/ajh.23609.
- [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. DOI: 10.1002/ajh.23562.
- [8] Cybulska A, Meintker L, Ringwald J, et al. Measurements of immature platelets with haematology analysers are of limited value to separate immune thrombocytopenia from bone marrow failure [J]. *Br J Haematol*, 2017, 177 (4): 612-619. DOI: 10.1111/bjh.14628.
- [9] 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. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30109-0.
- [10] Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2 (2): e75-81. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00003-4.
- [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. DOI: 10.1111/jth.12524.
- [12] 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. DOI: 10.1002/ajh.25125.

(收稿日期:2019-12-20)

(本文编辑:徐茂强)