

# 我如何治疗糖皮质激素无效或复发的成人原发免疫性血小板减少症

侯明

**How I treat corticosteroid-resistant or relapsed adult patients with primary immune thrombocytopenia** Hou Ming

Corresponding author: Hou Ming, Department of Hematology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China. Email: houming@medmail.com.cn

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)既往称特发性血小板减少性紫癜,是一种获得性自身免疫性出血性疾病<sup>[1]</sup>。其发病机制主要是患者对自身血小板抗原免疫耐受,导致免疫介导的血小板破坏增多和巨核细胞产板不足。阻止血小板过度破坏和促血小板生成已成为 ITP 现代治疗不可或缺的重要方面。

成人 ITP 的一线治疗目前仍是糖皮质激素治疗,包括大剂量地塞米松和常规剂量泼尼松,文献报道糖皮质激素治疗 ITP 的有效率为 70%~80%,但在糖皮质激素减量或停药的过程中大部分患者出现复发,对于糖皮质激素耐药或者复发的患者,该如何选择治疗方案呢?本文我们介绍 1 例糖皮质激素治疗复发的成人 ITP 患者的诊疗经过并阐述笔者对糖皮质激素无效或复发的成人 ITP 患者的临床诊断及治疗思路。

患者,女,43 岁,因“发现皮肤瘀斑 3 d”首次于当地医院住院,查体发现颜面部及四肢遍布瘀点,右上肢皮肤可见 3 处瘀斑,肝脾肋缘下未触及。血常规检查:WBC  $8.1 \times 10^9/L$ , HGB 141 g/L, PLT  $7 \times 10^9/L$ ;凝血系列及风湿系列检查项目均正常;肝肾功能正常;甲状腺功能正常;乙肝五项及丙肝抗体均为阴性;HIV 阴性;外周血涂片:白细胞、红细胞及血小板形态正常,未见特殊病理细胞;骨髓象:全

片见巨核细胞 305 个,分类 25 个(幼稚巨核细胞 3 个、成熟无血小板巨核细胞 22 个),血小板少见,意见:符合 ITP 骨髓象。临床诊断:新诊断 ITP。给予血小板输注及地塞米松 40 mg/d  $\times$  4 d 治疗,患者血小板计数升至正常出院。出院后 1 个月余,患者因月经量增多再次就诊,血常规示 PLT  $7 \times 10^9/L$ 。收住院给予血小板输注及地塞米松(40 mg/d  $\times$  4 d)、TPO (15 000 U/d  $\times$  14 d)、长春新碱(2 mg 每周 1 次  $\times$  4 次)治疗均无效,行脾切除术,术后血小板未见明显升高。给予环孢素 A(CsA) 300 mg/d 联合达那唑 400 mg/d 治疗 2 个月,期间因齿龈持续出血应用大剂量静脉丙种球蛋白(IVIG),PLT 持续低于  $10 \times 10^9/L$ ,齿龈出血反复发作,遂来我院就诊。门诊查 MAIPA 试验:GP I b 抗体(+);骨髓象:巨核细胞 278 个,符合 ITP 骨髓象;骨髓活检病理:增生活跃,巨核细胞多见;染色体核型分析:正常核型;骨髓增生异常综合征(MDS)相关融合基因筛查阴性;自身免疫筛查均阴性。诊断为难治性 ITP。给予艾曲波帕口服,血小板仍不升,收住我院给予利妥昔单抗(抗 CD20 单克隆抗体)治疗,同时给予 IVIG 5 g 输注替代治疗,10 d 后齿龈出血停止,PLT  $17 \times 10^9/L$ 。出院后 1 个月血小板计数升至正常。1 年后电话随访患者血小板计数仍正常。

在这例患者的诊疗过程中,我们的思考及选择如下:

## 一、ITP 的诊断是临床排除性诊断

ITP 的诊断目前缺乏金标准,仍是临床排除性诊断<sup>[1-3]</sup>。也就是说诊断 ITP 除了典型的症状体征及实验室检查外,还需排除可能导致血小板减少的其他疾病。不典型再生障碍性贫血(AA)、MDS、系统性红斑狼疮(SLE)等疾病的早期阶段,可能仅表现为血小板减少,所以对于糖皮质激素治疗无效或复发的患者,要及时对患者的诊断进行再评估,尤其是在选择脾切除术前,全面评估患者的诊断是非常重要的。笔者在临床上见过多例就诊时为难治性 ITP 的患者,进行包括骨髓穿刺、活检、染色体核型

分析及融合基因等检查后,诊断为MDS、AA或风湿免疫性疾病的。这并不能说明最初的诊断是错误的,只是最初诊断ITP时这些疾病的临床表现(如病态造血、造血面积明显减少等)还未完全显现。

## 二、什么时候开始考虑二线治疗

糖皮质激素是ITP治疗的一线药物<sup>[1-3]</sup>。糖皮质激素治疗无效或复发一般包括以下几种情况:

1. 糖皮质激素治疗无效:指正规糖皮质激素(包括常规剂量泼尼松和大剂量短程地塞米松)治疗无效。常规剂量泼尼松( $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )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。地塞米松 $40\text{ mg/d}\times 4\text{ d}$ 口服治疗,无效者可在半月后重复,仍无效则考虑糖皮质激素治疗无效。对于上述糖皮质激素治疗无效的患者应考虑二线治疗。

2. 糖皮质激素治疗后复发:指糖皮质激素有效患者在停药或减量的过程中复发,PLT再次降到 $30\times 10^9/\text{L}$ 以下。对于泼尼松治疗有效的患者,稳定后尽快减至最小维持量( $\leq 15\text{ mg/d}$ ),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方案不需要进行糖皮质激素的减量或维持。糖皮质激素治疗有效且疗效持续半年以上的复发患者,还可以再次应用糖皮质激素治疗;如果半年以内复发,一般不再考虑糖皮质激素治疗,应选择二线治疗方案。需要注意的是,虽然一般认为小剂量泼尼松( $\leq 15\text{ mg/d}$ )维持治疗的耐受性良好,但仍不可避免长期应用带来的风险(体重增加、糖尿病、高血压、骨密度降低、青光眼、白内障以及感染等)。对于长期服用小剂量激素的患者应该注意监测不良反应,注意预防感染、补充钙剂及维生素D。小剂量糖皮质激素不能耐受的患者,需要考虑二线治疗。

## 三、怎样选择二线治疗药物

《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)》(简称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,依次是促血小板生成药物、利妥昔单抗、脾切除、其他二线治疗药物。但需要注意的是,由于患者病情的严重程度以及自身的条件不同,临床医师在对每位ITP患者推荐二线治疗时,应该依据共识,同时还要结合患者实际情况(病情及经济情况)进行选择。

1. 促血小板生成药物:包括重组人血小板生成

素(rhTPO)、艾曲波帕和罗米司亭,均有大样本前瞻性多中心随机对照的临床研究数据支持,所以在2016版共识中作为ITP二线治疗的首选推荐。目前国内上市的仅有rhTPO,是全长糖基化TPO,与人体内源性TPO有着相同的氨基酸序列,已获批用于糖皮质激素治疗无效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结果显示,rhTPO( $1.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 14\text{ d}$ , $\text{PLT}\geq 100\times 10^9/\text{L}$ 时停药)治疗糖皮质激素无效ITP患者有效率达60%<sup>[4]</sup>。rhTPO相关不良反应主要有轻度嗜睡、头晕、过敏样反应和乏力等,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。艾曲波帕是小分子非肽类TPO受体激动剂,可与TPO受体的跨膜区结合,进而活化细胞内信号途径。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%<sup>[5-8]</sup>,起效时间1~2周,需要进行维持治疗以保持患者血小板计数处于安全水平。需要注意的是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。艾曲波帕国内多中心随机双盲安慰剂对照Ⅲ期临床试验<sup>[9]</sup>已经结束,艾曲波帕初始剂量25 mg每日1次,如果连续2周 $\text{PLT}< 50\times 10^9/\text{L}$ ,则每2周按25 mg每日1次的剂量增加,最大剂量75 mg每日1次,以维持PLT在 $(50\sim 250)\times 10^9/\text{L}$ ; $\text{PLT}> 150\times 10^9/\text{L}$ 时开始减量, $> 250\times 10^9/\text{L}$ 时停药,停药后 $\text{PLT}< 100\times 10^9/\text{L}$ 时以低剂量开始治疗。结果表明,治疗6周后艾曲波帕治疗组57.7%的患者 $\text{PLT}> 50\times 10^9/\text{L}$ ,治疗随访中艾曲波帕组患者接受抢救性治疗的比例显著减少。另外该研究药物代谢/效应动力学结果表明,中国慢性ITP成人受试者中艾曲波帕的平均浓度-时间曲线下面积和最大实测血浆浓度分别比高加索ITP患者高1.52倍和1.26倍,提示中国患者应选择低于高加索人种的剂量,即25 mg每日1次作为起始给药剂量。

国外多中心随机对照临床研究报道显示,罗米司亭二线治疗ITP的有效率为71%~88%,维持治疗后疗效可以持续<sup>[10-12]</sup>。罗米司亭治疗慢性ITP的国内Ⅲ期临床研究正在进行中。

促血小板生成药物耐受性良好,主要的不良反应包括患者可能出现骨髓网状纤维增加以及血栓发生率增加。治疗有效的患者,停药后血小板计数通常会回落到基线水平,但也有部分患者停药后血小板计数能保持在较高水平。

2. 利妥昔单抗:利妥昔单抗通过去除B淋巴细胞而达到治疗目的。2016版共识中作为ITP二线治疗的次选推荐。利妥昔单抗的标准剂量:375 mg/m<sup>2</sup>每周1次,共4次。有效率约为60%,中位起效时间40 d。在2014年的一项多中心前瞻性注册临床试验中,248例入组患者的总有效率为61%,中位起效时间为2个月,2年的持续缓解率为39%<sup>[13]</sup>。利妥昔单抗治疗有效且疗效维持1年以上的ITP患者中,21%的患者疗效至少维持5年<sup>[14]</sup>。另外小剂量利妥昔单抗治疗ITP(100 mg每周1次,共4次)的反应率与标准剂量相近,但起效所需时间更长<sup>[15]</sup>。利妥昔单抗治疗有效的ITP患者,复发后再次应用多数患者仍然有效。

利妥昔单抗耐受性良好,不良反应包括过敏反应、血清病、免疫抑制以及感染风险增加等。需要注意的是,利妥昔单抗可引起活动性乙型及丙型肝炎患者病毒再激活,所以在治疗前应该作病毒活性检测。另外,利妥昔单抗治疗后要注意预防感染,我们的经验是输注小剂量IVIG(每次5~10 g每月1次,持续6个月)。

利妥昔单抗治疗ITP的持续缓解时间长,但起效慢,尤其对于同时合并活动性出血的患者,等待起效的时间很漫长。国内外学者对于利妥昔单抗联合大剂量地塞米松<sup>[16-17]</sup>及rhTPO<sup>[18]</sup>治疗ITP进行了积极探索,主要目的是尽快提高患者血小板计数至安全水平,同时提高患者持续反应率。

本例患者初诊糖皮质激素治疗有效,但1个月后又复发,糖皮质激素、rhTPO、长春新碱、脾切除均无效,随后应用CsA、达那唑均无效。所以笔者首先对该患者的诊断重新进行评估,未发现其他引起血小板减少的疾病,最终诊断为难治性ITP。给予利妥昔单抗治疗,同时小剂量IVIG每月1次,共6个月。患者1个月血小板计数恢复正常,随访1年,血小板计数正常,未发生感染。

#### 四、脾切除在ITP治疗中的地位及时机

脾切除是治疗ITP非常有效的一种手段,成人ITP脾切除后的完全缓解率在60%以上,持续缓解率在30%以上。但脾切除毕竟是一种有创性的治疗,切除脾脏后,ITP患者深静脉血栓以及感染发生率均明显升高<sup>[19]</sup>。加之近年来新的治疗药物涌现,ITP的脾切除率正在逐年下降。因此2016版共识将脾切除置于促血小板生成药物以及利妥昔单抗之后,作为ITP二线治疗的第三推荐。需要强调的是,

由于ITP是临床排除性诊断,在脾切除前,需要对ITP的诊断作出重新评估。脾切除的时机不同国家的指南推荐的时间不同,一般至少在诊断ITP后6~12个月。

#### 五、脾切除无效或复发ITP患者的治疗

脾切除无效或复发的ITP定义为难治性ITP,ITP国际工作组、ASH等多个指南均支持这一定义。但这一定义也有其局限性,即不适用于那些因明显并发症不适宜脾切除或不愿意接受脾切除的患者。我们对于脾切除无效或复发的患者首先要做的是重新评估诊断。在选择治疗时,要考虑是否需要对患者进行治疗,权衡患者的出血风险与治疗相关的不良反应,对于PLT>20×10<sup>9</sup>/L、没有出血症状且不存在增加出血风险的因素时,可以不进行治疗。确需治疗的难治性ITP患者,如果脾切除前未使用过促血小板生成药物和(或)利妥昔单抗治疗,可以选择上述两种药物治疗;脾切除前上述两种治疗无效的难治性ITP患者,需要进行个体化治疗(rhTPO无效的患者可能对艾曲波帕有效,因为艾曲波帕与rhTPO的作用靶点不同)。以下治疗药物可供选择,但缺乏循证医学证据<sup>[1]</sup>。

1. 硫唑嘌呤:抗代谢类药物,常用剂量为100~150 mg/d(分2~3次口服),起效后可以减量或停药,主要的不良反应为骨髓抑制、肝肾毒性、胰腺炎、感染等。

2. CsA:免疫抑制剂,常用剂量为5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(分2次口服),根据血药浓度调整剂量。不良反应包括肝肾损害、齿龈增生、毛发增多、高血压、癫痫等,用药期间应监测肝、肾功能。

3. 达那唑:雄激素,常用剂量为400~800 mg/d(分2~3次口服),起效较慢,需持续使用3~6个月。与肾上腺糖皮质激素联用可减少激素用量。治疗期间需要监测肝功能,一般用于绝经期女性患者。

4. 长春碱类:长春新碱(VCR)1.4 mg/m<sup>2</sup>(最大剂量为2 mg/m<sup>2</sup>)或长春地辛(VDS)4 mg每周1次,缓慢静脉滴注,共4次。长春碱类的不良反应主要有周围神经炎、脱发、便秘和白细胞减少等。停药后疗效不易维持。

#### 六、治疗ITP的其他药物

大部分ITP患者经过上述治疗后,血小板计数可以维持在相对安全的水平,不过仍有小部分极为难治的ITP患者需要新的治疗方法。对于这部分患者推荐参加新药或新疗法的临床研究。CD40配

体、酪氨酸激酶抑制剂、地西他滨、沙利度胺等新疗法目前正在临床试验中。

### 参考文献

- [1] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.001.
- [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] 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(16):4190-4207. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984.
- [4] 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 (2):222- 228. DOI: 10.1007/s12185- 012-1124-8.
- [5] Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (22):2237- 2247. DOI: 10.1056/NEJ-Moa073275.
- [6] 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(9664):641-648. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60402-5.
- [7] 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 (9763):393-402. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
- [8] 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 (3):537- 545. DOI: 10.1182/blood-2012-04-425512.
- [9] 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. DOI: 10.1111/bjh.14380.
- [10] 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 (9610):395-403. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.
- [11] 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 (20):1889- 1899. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1002625.
- [12] 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(3):411-423. DOI: 10.1111/bjh.12260.
- [13] 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 (22):3228-3236. DOI: 10.1182/blood-2014-06-582346.
- [14] 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 (25):5989-5995. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393975.
- [15] Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Haematologica*, 2008, 93(6):930-933. DOI: 10.3324/haematol.12206.
- [16] 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 (14):2755- 2762. DOI: 10.1182/blood-2009-07-229815.
- [17] 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(7):1264-1271. DOI: 10.3324/haematol.2013.103291.
- [18] 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. DOI: 10.1182/blood-2014-06-581868.
- [19] 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. DOI: 10.1182/blood-2012-12-467068.

(收稿日期:2017-01-10)

(本文编辑:徐茂强)