·标准与讨论·

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)

中华医学会血液学分会止血与血栓学组

Consensus of Chinese experts on diagnosis and treatment of adult primary immune thrombocytopenia (version 2016) *Thrombosis and Hemostasis Group, Hematology Society, Chinese Medical Association*

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

一、概述

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)既往亦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,约占出血性疾病总数的1/3,成人的年发病率为5~10/10万,育龄期女性发病率高于同年龄组男性,60岁以上老年人是该病的高发群体。临床表现以皮肤黏膜出血为主,严重者可发生内脏出血,甚至颅内出血,出血风险随年龄增长而增加。部分患者仅有血小板减少而没有出血症状。部分患者有明显的乏力症状[1-4]。

该病主要发病机制是由于患者对自身抗原的免疫失耐受,导致免疫介导的血小板破坏增多和免疫介导的巨核细胞产生血小板不足。阻止血小板过度破坏和促进血小板生成是ITP现代治疗不可或缺的重要方面[1-4]。

二、诊断要点

ITP的诊断是临床排除性诊断[1-4],其诊断要点如下:

1. 至少2次血常规检查示血小板计数减少,血细胞形态无异常。

2. 脾脏一般不增大。

3. 骨髓检查:巨核细胞数增多或正常、有成熟障碍。

4. 须排除其他继发性血小板减少症:如自身免疫性疾病、甲状腺疾病、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、常见变异性免疫缺陷病(CVID)以及感染等所致的继发性血小板减少,血小板消耗性减少,药物诱导的血小板减少,同种免疫性血小板减少,妊娠血小板减少,假性血小板减少以及先天性血小板减少等。

5. 诊断ITP的特殊实验室检查:①血小板抗体的检测:MAIPA法和流式微球检测抗原特异性自身抗体的特异性较高,可以鉴别免疫性与非免疫性血小板减少,有助于ITP的诊断。主要应用于下述情况:骨髓衰竭合并免疫性血小板减少;一线及二线治疗无效的ITP患者;药物性血小板减少;单克隆丙种球蛋白血症和获得性自身抗体介导的血小板无力症等罕见的复杂疾病。但该试验不能鉴别原发性ITP与继发性ITP。②血小板生成素(TPO)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水平正常),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。上述项目不作为ITP的常规检测。

6. 出血评分:出血评分系统用于量化患者出血情况及风险评估。出血评分系统分为年龄和出血症状两个部分(表1)。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)。

三、疾病的分期[1-3]

1. 新诊断的ITP:确诊后3个月以内的ITP患者。

2. 持续性ITP:确诊后3~12个月血小板持续减少的ITP患者,包括没有自发缓解和停止治疗后不能维持完全缓解的患者。

3. 慢性ITP:指血小板持续减少超过12个月的ITP患者。

4. 重症ITP:PLT < 10×10^9/L且就诊时存在需要

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.001

通信作者:侯明,山东大学齐鲁医院肿瘤中心血液科250012,Email:houming@medmail.com.cn

guide.medlive.cn

表1　原发免疫性血小板减少症出血评分系统

分值	年龄(岁)		皮下出血(瘀点/瘀斑/血肿)		黏膜出血(鼻腔/齿龈/口腔血疱/结膜)			深部器官出血			
								内脏(肺、胃肠道、泌尿生殖系统)			中枢神经系统
	≥65	≥75	头面部	其他部位	偶发、可自止	多发、难止	伴贫血	无贫血	伴贫血	危及生命	
1	√			√							
2		√	√		√						
3						√		√			
5							√		√		
8										√	√

治疗的出血症状或常规治疗中发生新的出血而需要加用其他升血小板药物治疗或增加现有治疗药物剂量。

5. 难治性ITP：指满足以下所有条件的患者：①进行诊断再评估仍确诊为ITP；②脾切除无效或术后复发。

四、治疗原则及方案

证据等级按牛津大学EBM中心(Oxford Centre for Evidence- based Medicine Levels of Evidence)关于文献类型的五级标准。

1. 治疗原则：诊断及治疗流程见图1。

(1)PLT≥30×10⁹/L、无出血表现且不从事增加出血危险工作(或活动)的成人ITP患者发生出血的危险性比较小，可予观察和随访(证据等级2c)。

(2)以下因素增加出血风险：①出血风险随患者年龄增长和患病时间延长而增高；②血小板功能缺陷；③凝血因子缺陷；④未被控制的高血压；⑤外科手术或外伤；⑥感染；⑦服用阿司匹林、非甾体类抗炎药、华法林等抗凝药物。

(3)若患者有出血症状，无论血小板减少程度如何，都应积极治疗。在下列临床过程中，血小板计数的参考值分别为：口腔科检查：≥20×10⁹/L；拔牙或补牙：≥30×10⁹/L；小手术：≥50×10⁹/L；大手术：≥80×10⁹/L；自然分娩：≥50×10⁹/L；剖腹产：≥80×10⁹/L。

2. 紧急治疗：重症ITP患者(PLT < 10×10⁹/L)发生胃肠道、泌尿生殖道、中枢神经系统或其他部位的活动性出血或需要急诊手术时，应迅速提高血小板计数至50×10⁹/L以上。对于病情十分危急，需要立即提升血小板水平的患者应给予随机供者的血小板输注，还可选用静脉输注丙种球蛋白(IVIg)(1 000 mg·kg⁻¹·d⁻¹×1~2 d)和(或)甲泼尼龙(1 000 mg/d×3 d)和(或)促血小板生成药物(证据等级2c)。其他治疗措施包括停用抑制血小板功能的药物、控制高血压、局部加压止血、口服避孕药控制月经过多，以及应用纤溶抑制剂(如止血环酸、6-氨基已酸)等。如上述治疗措施仍不能控制出血，可以考虑使用重组人活化因子Ⅶ(rhFⅦa)(证据等级4)。

3. 新诊断ITP的一线治疗

(1)肾上腺糖皮质激素[5]：①大剂量地塞米松(HD-DXM)：40 mg/d×4 d，建议口服用药，无效患者可在半个月后重复1个疗程。治疗过程中应注意监测血压、血糖的变化，预防感染，保护胃黏膜。②泼尼松：起始剂量为1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹(分次或顿服)，病情稳定后快速减至最小维持量(< 15 mg/d)，如不能维持应考虑二线治疗，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(证据等级1b)。

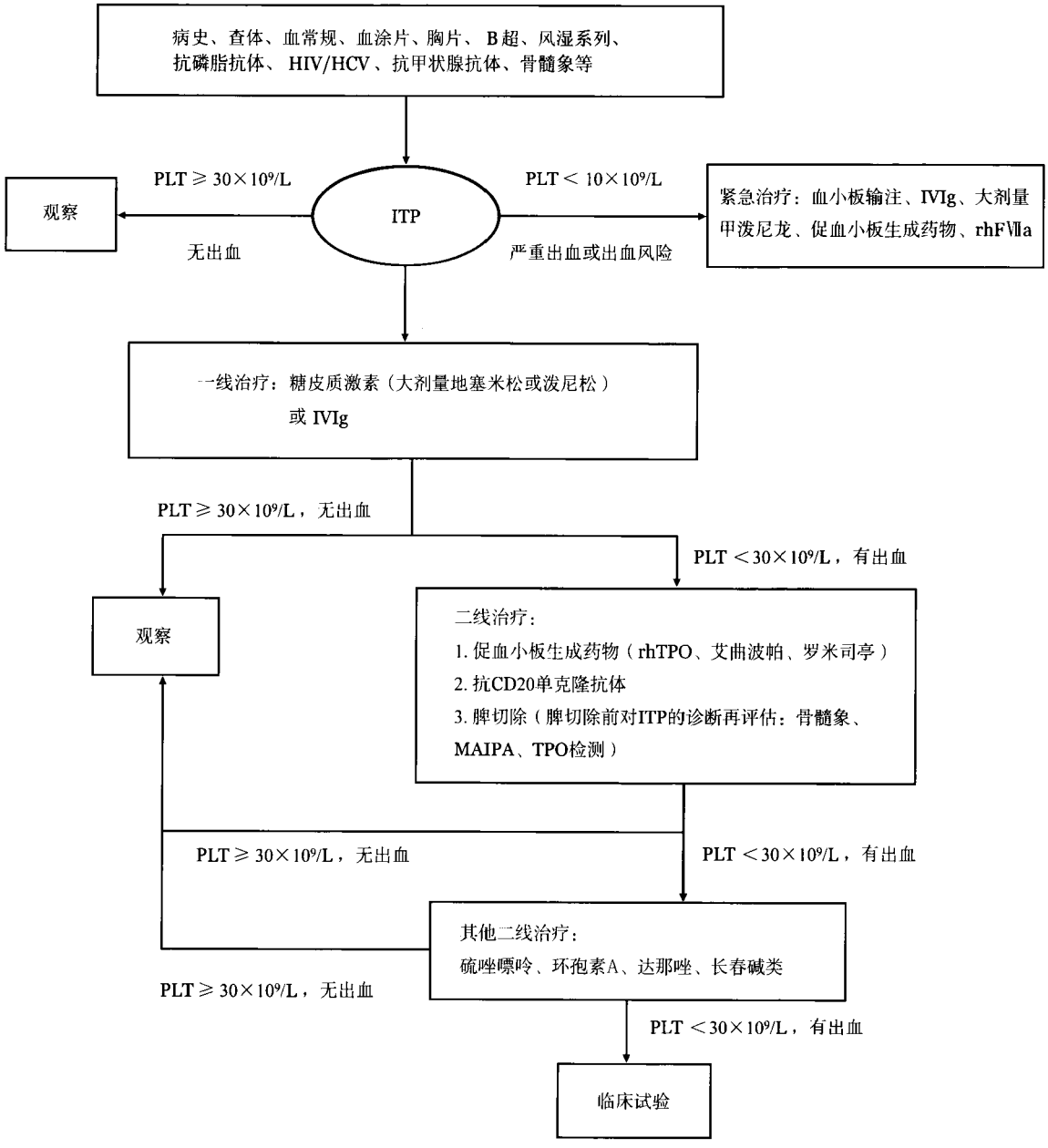
在糖皮质激素治疗时要充分考虑到药物长期应用可能出现的不良反应。长期应用糖皮质激素治疗的部分患者可出现骨质疏松、股骨头坏死，应及时进行检查并给予二膦酸盐预防治疗。长期应用糖皮质激素还可出现高血压、糖尿病、急性胃黏膜病变等不良反应，也应及时检查处理。另外，HBV DNA复制水平较高的患者慎用糖皮质激素，治疗方案的制定应参照“中国慢性乙型肝炎防治指南”。

(2)IVIg：主要用于：①ITP的紧急治疗；②不能耐受肾上腺糖皮质激素的患者；③脾切除术前准备；④妊娠或分娩前；⑤部分慢作用药物发挥疗效之前。常用剂量400 mg·kg⁻¹·d⁻¹×5 d或1 000 mg/kg给药1次(严重者每天1次、连用2 d)。必要时可以重复(证据等级2c)。IVIg慎用于IgA缺乏、糖尿病和肾功能不全的患者。

4. 成人ITP的二线治疗

(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(Eltrombopag)和罗米司亭(romiplostim)，上述药物均有前瞻性多中心随机对

医脉通 medlive.cn　guide.medlive.cn



IVIg：静脉丙种球蛋白；rhFⅦa：重组人活化因子Ⅶ；MAIPA：单克隆抗体俘获血小板抗原技术；TPO：血小板生成素；rhTPO：重组人血小板生成素

图1 成人原发免疫性血小板减少症（ITP）诊治流程图

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。①rhTPO：剂量1.0 μg·kg^{-1}·d^{-1}×14 d，PLT≥100×10^9/L时停药。应用14 d血小板计数不升者视为无效，应停药[6]（证据等级1b）。②艾曲波帕：25 mg/d（顿服），根据血小板计数调整剂量，维持PLT≥50×10^9/L，PLT≥100×10^9/L时减量，PLT≥200×10^9/L时停药[7-10]，最大剂量75 mg/d。用药过程中需要监测肝功能（证据等级1a）。③罗米司亭：血小板生成素拟肽（Nplate，AMG531），首次应用从1 μg/kg每周1次皮下注射开始，若PLT＜50×10^9/L则每周增加1 μg/kg，最大剂量10 μg/kg。若持续2周PLT≥100×10^9/L，开始每周减量1 μg/kg。PLT≥200×10^9/L时停药[11-16]。最大剂量应用4周血小板计数不升者视为无效，应停药（证据等级1a）。

（2）抗CD20单克隆抗体（Rituximab，利妥昔单抗）：有前瞻性多中心随机对照的临床研究数据支持。推荐剂量：375 mg/m^{2}每周1次静脉滴注，共4次。一般在首次注射4~8周内起效[17-24]。小剂量利妥昔单抗（100 mg每周1次，共4次）同样有效，但起

guide.medlive.cn

效时间略长[25-26](证据等级1b)。

(3)脾切除术:在脾切除前,必须对ITP的诊断作出重新评价,建议检测血小板抗体(MAIPA法或流式微球法)和TPO水平。脾切除指征:①糖皮质激素正规治疗无效,病程迁延6个月以上;②泼尼松治疗有效,但维持量大于30 mg/d;③有使用糖皮质激素的禁忌证。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[1-4,27](证据等级1b)。

(4)其他二线药物治疗:由于缺乏足够的循证医学证据,以下药物需个体化选择治疗:①硫唑嘌呤:常用剂量为100~150 mg/d(分2~3次口服),根据患者白细胞计数调整剂量。不良反应为骨髓抑制、肝肾毒性。②环孢素A:常用剂量为5 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$(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:常用剂量为400~800 mg/d(分2~3次口服),起效慢,需持续使用3~6个月。与肾上腺糖皮质激素联合可减少肾上腺糖皮质激素用量。达那唑的不良反应主要为肝功损害、月经减少,偶有多毛发生,停药后可恢复。对月经过多者尤为适用。④长春碱类:长春新碱1.4 mg/m^2(最大剂量为2 mg/m^2)或长春花碱酰胺4 mg,每周1次,共4次,缓慢静脉滴注。不良反应主要有周围神经炎、脱发、便秘和白细胞减少等。

5. 临床试验

五、疗效判断

1. 完全反应(CR):治疗后PLT≥100×10^9/L且没有出血。

2. 有效(R):治疗后PLT≥30×10^9/L并且至少比基础血小板计数增加2倍且没有出血。

3. 无效(NR):治疗后PLT< 30×10^9/L或者血小板计数增加不到基础值的2倍或者有出血。

4. 复发:治疗有效后,血小板计数降至30×10^9/L以下或者不到基础值的2倍或者出现出血症状。

在定义CR或R时,应至少检测2次血小板计数,其间至少间隔7 d。定义复发时至少检测2次,其间至少间隔1 d。

(执笔:秦平、侯明)

参与本共识修订讨论的专家(按姓氏拼音排列):白晓川(宁夏医科大学总医院血液科);柴晔(兰州大学第二医院);陈方平(中南大学湘雅医院);程韵枫(复旦大学附属中山医院);戴克胜(苏州大学附属第一医院);丁凯阳(安徽省立医院);丁秋兰(上海交通大学医学院附属瑞金医院);方美云(大连医科大学附属第一医院);冯建明(青海省人民医院);冯莹(广州医科大学附属第二医院);顾健(江苏省苏北人民医院);郭涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院);韩悦(苏州大学附属第一医院);侯明(山东大学齐鲁医院);胡豫(华中科技大学同济医学院附属协和医院);黄瑞滨(南昌大学第一附属医院);冀学斌(山东大学齐鲁医院);雷平冲(河南省人民医院);李晓静(成都市妇女儿童中心医院);李艳(中国医科大学附属第一医院);梅恒(华中科技大学同济医学院附属协和医院);牛挺(四川大学华西医院);彭军(山东大学齐鲁医院);阮长耿(苏州大学附属第一医院);邵秀茹(哈尔滨血液肿瘤研究所);孙竞(南方医科大学南方医院);王书杰(中国医学科学院北京协和医院);王晓敏(新疆维吾尔自治区人民医院);王学锋(上海交通大学医学院附属瑞金医院);吴竞生(安徽医科大学附属省立医院);吴润晖(首都医科大学附属北京儿童医院);薛峰(中国医学科学院血液病医院);杨林花(山西医科大学第二医院);杨仁池(中国医学科学院血液病医院);余自强(苏州大学附属第一医院);张广森(中南大学湘雅二医院);张磊(中国医学科学院血液病医院);张晓辉(北京大学人民医院血液病研究所);赵永强(中国医学科学院北京协和医院);周郁鸿(浙江中医药大学附属第一医院);周泽平(昆明医科大学第二附属医院);朱宏丽(解放军301医院)

参考文献

[1] 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. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.021.

[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] British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy[J]. Br J Haematol, 2003, 120(4):574-596. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x.

[5] 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 (3):296-302. doi:10.1182/blood-2015-07-659656.

[6] 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.

[7] 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/NEJMoa073275.

[8] Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic

医脉通 medlive.cn　guide.medlive.cn

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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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/NEJMoa1002625.

[13] 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.

[14] 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(16):4338-4345. doi: 10.1182/blood-2011-03-340166.

[15] 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(3):409-415. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07464.x.

[16] 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(10):2161-2171. doi: 10.1182/blood-2008-04-150078.

[17] Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study[J]. Blood, 2008, 112(4):999-1004. doi: 10.1182/blood-2008-01-131029.

[18] 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(1): 25-33. doi: 10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00006.

[19] 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(3):386-398. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09169.x.

[20] Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2012, 119(6):1356-1362. doi: 10.1182/blood-2011-08-374777.

[21] 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.

[22] 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.

[23] 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.

[24] Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2015, 385(9978):1653-1661. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61495-1.

[25] 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.

[26] 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.

[27] Boyle S, White RH, Brunson A. 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:2015-12-29)

(本文编辑:徐茂强)

guide.medlive.cn