·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(2012 年版)

中华医学会血液学分会血栓与止血学组

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,成人发病率为 5/10 万~10/10 万,育龄期女性发病率高于男性,60 岁以上老年人是该病的高发群体。临床以皮肤黏膜出血为主,严重者可有内脏甚至颅内出血。出血风险随年龄增高而增加。部分患者仅有血小板减少,没有出血症状。患者可有明显的乏力症状。

该病主要发病机制:①体液和细胞免疫介导的血小板过度破坏;②体液和细胞免疫介导的巨核细胞数量和质量异常,导致血小板生成不足。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。

二、诊断要点

1. ITP 的诊断是临床排除性诊断,其诊断要点如下:

(1)至少 2 次实验室检查血小板计数减少,血细胞形态无异常。

(2)脾脏一般不增大。

(3)骨髓检查:巨核细胞数量增多或正常、有成熟障碍。

(4)必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、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(AA)和骨髓增生异常综合征(MDS)]、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)诊断 ITP 的特殊实验室检查:①血小板抗体的检测:MAIPA 法和流式微球分析技术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、药物性血小板减少及罕见的复杂疾病(如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)。血小板抗体的检测不能鉴别原发与继发性免疫性血小板减少症。②血小板生成素(TPO)水平检测:TPO 不作为 ITP 的常规检测。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),有助于 ITP 与不典型 AA 或低增生性 MDS 的鉴别。

2. 疾病的分期:

(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:血小板减少持续超过 12 个月的 ITP 患者。

(4)重症 ITP:PLT < 10×10^9/L,且就诊时存在需要治疗的出血症状或常规治疗中发生了新的出血而需要加用其他升高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 3 个条件的患者:①脾切除后无效或者复发;②仍需要治疗以降低出血的危险;③排除其他原因引起的血小板减少症,确诊为 ITP。

三、治疗方案及原则

1. 治疗原则:诊断及治疗流程见图 1。

(1)PLT≥30×10^9/L、无出血表现且不从事增加出血危险的工作或活动的成人 ITP 患者发生出血的危险性比较小,可予观察和随访。

(2)下列因素增加出血风险:①随着患者年龄增加和患病时间延长,出血风险加大;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必须服用阿司匹林、非甾体类抗炎药、华法林等抗凝药物。

(3)若患者有出血症状,无论此时血小板减少程度如何,都应该积极治疗。在以下临床诊疗过程中,血小板计数的参考值分别为:口腔科检查:≥20×10^9/L;拔牙或补牙:≥30×10^9/L;小手术:≥50×10^9/L;大手术:≥80×10^9/L;自然分娩:≥50×10^9/L;剖腹产:≥80×10^9/L。

2. 紧急治疗:重症 ITP 患者(PLT < 10×10^9/L)伴胃肠道、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症手术时,应迅速提高 PLT 至 50×10^9/L 以上。对于病情十分危重,须立即提升血小板计数的患者应给予随机供者的血小板输注。还可选用静脉丙种球蛋白(1.0 g·kg^{-1}·d^{-1}×2~3 d)和(或)甲泼尼龙(1.0 g/d ×3 d)。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-氨基己酸)等。如上述治疗仍不能控制出血,可以考虑使用重组人活化因子Ⅶ(rhFⅦa)。

3. 新诊断 ITP 的一线治疗:

(1)肾上腺糖皮质激素:泼尼松剂量从 1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}开始,分次或顿服,病情严重的患者用等效剂

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.021

通信作者:侯明,山东大学齐鲁医院,济南 250012,Email:houming@medmail.com.cn

万方 医脉通 www.medlive.cn

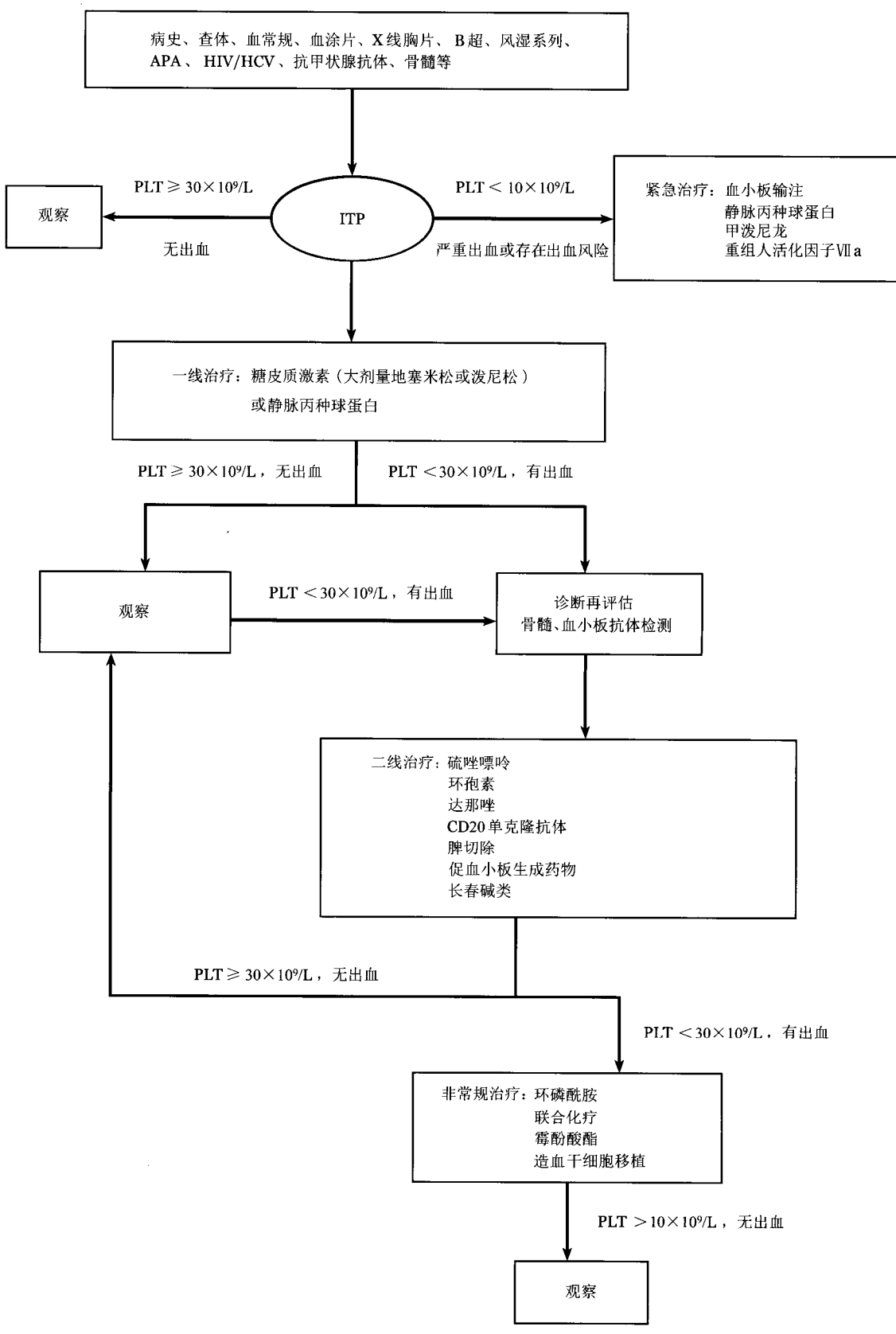

图 1　成人原发免疫性血小板减少症（ITP）诊断及治疗流程示意图

万方 脉通　www.medlive.cn

量的地塞米松、甲泼尼龙等非胃肠道给药方式，待病情好转时改为口服。稳定后剂量快速减少至最小维持量（< 15 mg/d），如不能维持应考虑二线治疗。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。

除泼尼松外，也可使用大剂量地塞米松（HD-DXM），建议口服用药，剂量为 40 mg/d × 4 d，无效患者可在半个月后重复 1 次。应用时，注意监测血压、血糖的变化，预防感染，保护胃黏膜。长期应用泼尼松及其他免疫抑制剂治疗效果欠佳的患者，HD-DXM 治疗可能引起感染等严重并发症，应慎用。

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。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，应参照“中国慢性乙型肝炎防治指南”。

（2）静脉输注丙种球蛋白治疗：主要用于：①ITP 的紧急治疗；②不能耐受肾上腺糖皮质激素或者拟行脾切除前准备；③合并妊娠或分娩前；④部分慢作用药物（如达那唑或硫唑嘌呤）发挥疗效之前。常用剂量 400 mg · kg^{-1} · d^{-1} × 5 d 或 1.0 g · kg^{-1} · d^{-1} × 1 d（严重者连用 2 d），必要时可以重复。静脉输注丙种球蛋白慎用于 IgA 缺乏、糖尿病和肾功能不全患者。

4. 成人 ITP 的二线治疗：

（1）脾切除：在脾切除前，必须对 ITP 的诊断作出重新评估。

脾切除指征：①正规糖皮质激素治疗无效、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。

脾切除禁忌证：①年龄小于 16 岁；②妊娠早期和晚期；③因其他疾病不能手术。

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。

（2）药物治疗：

①硫唑嘌呤（Azathioprine）：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和肝、肾毒性。

②环孢素（CsA）：常用剂量为 5 mg · kg^{-1} · d^{-1}，分 2 次口服，根据血药浓度调整剂量。不良反应包括肝肾功能损害、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（Danazol）：常用剂量为 400 ~ 800 mg/d，分 2 ~ 3 次口服。该药起效慢，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。主要不良反应为肝功能损害、月经减少，偶有毛发增多，停药后可恢复。对月经过多者尤为适用。

④CD20 单克隆抗体（利妥昔单抗）：推荐剂量 375 mg/m^2，静脉滴注，每周 1 次，共 4 次。一般在首次应用 4 ~ 8 周内起效。最近也有报道利妥昔单抗 100 mg 静脉滴注，每周 1 次，共 4 次。

⑤TPO 和 TPO 受体激动剂：重组 TPO：国内应用重组 TPO 治疗难治性 ITP 患者，不良反应轻微，患者可耐受。剂量 1.0 μg · kg^{-1} · d^{-1} × 14 d，PLT ≥ 100 × 10^9/L 时停药。血小板生成素拟肽（Romiplostim，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 ≥ 200 × 10^9/L，开始每周减量 1 μg/kg，PLT ≥ 400 × 10^9/L 时停药。若最大剂量应用 4 周，血小板计数不升，视为无效，停药。eltrombopag 片剂（Promacta）：建议欧美人 50 mg/d，顿服，东亚人可以从 25 mg/d 开始，根据血小板计数调整剂量，维持 PLT ≥ 50 × 10^9/L，最大剂量不超过 75 mg/d。用药过程中需要监测肝功能。

⑥长春碱类：长春新碱（VCR）：1.4 mg/m^2（最大剂量为 2 mg），每周 1 次，缓慢静滴，共 3 ~ 6 次；长春花碱酰胺（VDS）4 mg，每周 1 次，缓慢静滴，共 3 ~ 6 次。主要不良反应包括周围神经炎、脱发、便秘和白细胞减少等。

5. 一、二线治疗无效 ITP 患者的治疗：

一、二线治疗无效（包括不适合或不接受脾切除的患者）、仍需治疗以维持安全血小板水平的患者，其治疗宜个体化。可以选用环磷酰胺、联合化疗、霉酚酸酯及造血干细胞移植等，也可选择中药临床试验。

四、疗效判断

1. 完全反应（CR）：治疗后 PLT ≥ 100 × 10^9/L、无出血症状。

2. 有效（R）：治疗后 PLT ≥ 30 × 10^9/L、至少比基础血小板计数增加 2 倍、无出血症状。

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

在定义 CR 或 R 时，应至少检测 2 次，其间至少间隔 7 d。

（收稿日期：2012-10-24）
（本文编辑：徐茂强）

万方 医脉通 www.medlive.cn

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)

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

作者：中华医学会血液学分会血栓与止血学组
作者单位：
刊名：中华血液学杂志 ISTIC PKU
英文刊名：Chinese Journal of Hematology
年，卷(期)：2012,33(11)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhxyx201211021.aspx