

儿童免疫性血小板减少症相关机制研究进展及药物评价

岳登媛¹, 陈梦婷², 沈 婷¹, 钱明霞¹, 徐柳红¹, 胡梦娇^{3*}

¹浙江中医药大学公共卫生学院, 浙江 杭州

²浙江中医药大学医学技术学院, 浙江 杭州

³浙江中医药大学基础医学院, 浙江 杭州

Email: *humengjiao@zcmu.edu.cn

收稿日期: 2021年7月26日; 录用日期: 2021年8月22日; 发布日期: 2021年8月31日

摘 要

免疫性血小板减少症是儿童最常见的获得性免疫介导出血性疾病之一, 其异质性明显, 在儿童中尤其突出, 具体发病机制、自然病程、并发症及治疗方案因人而异。随着免疫性血小板减少症(Immune Thrombocytopenic Purpura, ITP)在治疗的研究进展中, 儿童ITP的治疗获得了一定突破, 一般认为治疗儿童ITP的常见用药包括肾上腺糖皮质激素类药物、丙种球蛋白以及刺激血小板生成类药物等, 新型药物以免疫抑制剂及生物制品等, 本文探讨了国内外儿童免疫性血小板减少症的流行特征、发病机制及治疗进展, 以此展开综述。

关键词

儿童, 免疫性血小板减少症, 发病机制, 药物评价

Research Progress and Drug Evaluation of Immunological Thrombocytopenia in Children

Dengyuan Yue¹, Mengting Chen², Ting Shen¹, Mingxia Qian¹, Lihong Xu¹, Mengjiao Hu^{3*}

¹College of Public Health Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

²College of Medical Technology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

³College of Basic Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

Email: *humengjiao@zcmu.edu.cn

Received: Jul. 26th, 2021; accepted: Aug. 22nd, 2021; published: Aug. 31st, 2021

*通讯作者。

文章引用: 岳登媛, 陈梦婷, 沈婷, 钱明霞, 徐柳红, 胡梦娇. 儿童免疫性血小板减少症相关机制研究进展及药物评价[J]. 药物资讯, 2021, 10(5): 252-260. DOI: 10.12677/pi.2021.105032

Abstract

Immune thrombocytopenia is one of the most common acquired immune-mediated hemorrhagic diseases in children. Its heterogeneity is obvious, especially prominent in children. The specific pathogenesis, natural course, complications and treatment plan vary from person to person. As immune thrombocytopenia (ITP) in the diagnosis, treatment, the progress of the treatment of ITP in children to obtain a breakthrough, it is generally believed to treat common medication of ITP in children include sugar cortical hormone drugs, gamma globulin and stimulate platelet production drugs, new drugs to immunosuppressants and biological products, etc., This article will review the epidemiological characteristics, pathogenesis and treatment progress of immune thrombocytopenia in children at home and abroad.

Keywords

Child, Immune Thrombocytopenia, Etiology and Pathogenesis, Drug-Evaluation

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 儿童 ITP 概述

1.1. 流行病学特征

免疫性血小板减少症(ITP)是一种相对常见的儿童疾病,儿童发病率为 2.0/(10 万人·年)~6.4/(10 万人·年),通常出现在年龄 1 至 10 岁儿童之间,发病高峰在 5 岁左右[1] [2]。儿童免疫性血小板减少症是一种自限性疾病,大多数患儿可在确诊 12 个月后恢复正常,仅约 20%左右的患儿病程持续 1 年以上[3]。

1.2. 发病机制

ITP 传统和新兴疗法的作用机制(见图 1)主要通过抑制免疫应答介导的血小板破坏、促进血小板生成以及调节骨髓的微环境。60%~70%的 ITP 患者可以检测出特异性自身抗体 IGG 抗体,这些自身抗体(GPIIb/IIIa 和 GPIb-IX-V 等)和血小板膜糖蛋白结合被吞噬破坏(结合方式差异取决于血小板自身抗体的靶点;部分 ITP 患者没有血小板抗体,可能存在异常的细胞毒性 CD8⁺ T 细胞介导的血小板破坏;患儿上调 VLA-4 和 CX3CR1 使 T 细胞在骨髓中富集,抑制骨髓巨核细胞生成血小板,使外周血小板计数减少[4]。ITP 涉及的免疫机制十分复杂,儿童发病机制与成人 ITP 不全相同,儿童大多为急性、自限性[5]。

2. 一线治疗

糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白和抗 D 免疫球蛋白作为经典的 ITP 一线治疗方案。成人 ITP 患者以糖皮质激素为首选治疗,而儿童 ITP 治疗更倾向于静脉免疫球蛋白治疗方案(见表 1)。

2.1. 糖皮质激素

2.1.1. 大剂量地塞米松(HD-DXM)

Mervat 等人纳入 20 名慢性 ITP 患儿连续 4 天接受单剂量 24 mg/m²地塞米松静脉注射治疗后,在治疗前一天和第五天分别评估血小板计数,90%的患儿出血症状得到有效控制(血小板计数至少增加 $\geq 30 \times$

$10^9/L$), 其中 50% 的患儿出血症状完全缓解(血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$) [6], 单疗程 HD-DXM 可在 1~3 天内将 90% 出血症状达到有效控制, 证明短期 HD-DXM 治疗儿童慢性 ITP 出血失控是一种有效紧急治疗方法, 特别是在资源有限的国家。注意地塞米松用药时需同时监测血压、血糖、胃肠道反应等生理指标的变化, 预防和治疗感染等副作用。

2.1.2. 泼尼松/强的松(PDN)

泼尼松作为一种中效型肾上腺皮质激素, 一项临床试验报告了 31 例 ITP 患儿接受为期三个月醋酸泼尼松龙治疗后, 血小板计数、 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ 、 $CD4^+CD25^+CD127$ 细胞计数显著升高, 患儿初始缓解率为 50%~60%, 长期缓解率 $< 30%$ [7]。根据柳叶刀杂志的一项大剂量地塞米松与泼尼松疗效对比的荟萃分析中证实长期改善血小板计数反应中, 标准剂量泼尼松与大剂量地塞米松无统计学差异($P < 0.05$); 而对于需要快速增加血小板计数的临床手术中急性免疫性血小板减少症患者, 大剂量地塞米松可能优于泼尼松[8]。另一项荟萃分析也证明 HD-DXM 的不良反应事件更少、长期复发率更低[9]。因此对于初诊断的 ITP 患儿首选大剂量地塞米松。

2.2. 静脉注射免疫球蛋白(IVIG)

静脉免疫球蛋白(IVIG)是一种人免疫球蛋白混合的免疫抑制剂, IVIG 作用于巨噬细胞表面或树突状细胞表面的 Fc 受体, 抑制巨噬细胞的吞噬防止自身血小板被内皮网状系统吞噬, 抑制血小板计数水平减少 [10], 但是不可否认其高昂价格所带来的应用局限[11]。Martin 等人对 34 例急性患儿(血小板计数低于 $20 \times 10^9/L$)连续 2 天以 2 g/kg/d 和 0.6 g/kg/d IVIG 剂量予以治疗[12], 发现在给药 72 小时后高剂量组血小板计数增加速度显著高于低剂量组, 但大剂量 IVIG 所带来的副作用也更为明显。在一项 303 例原发型 ITP 患儿的随机对照实验中证实单独应用 IVIG 或 IVIG 联合激素的疗效均优于单一糖皮质激素疗法[13]; 参照国际共识, 对亟须治疗的出血患儿推荐糖皮质激素联合 IVIG。

2.3. 抗 D 免疫球蛋白

抗 D 免疫球蛋白治疗机制与 IVIG 相似, 但抗 D 免疫球蛋白价格显著低于 IVIG。一项就儿童急性 ITP 临床效果的荟萃分析中[14], 静脉注射抗-D 在改善急性 ITP 患儿的血小板计数方面与 IVIG 相似(抗 D 组和 IVIG 组在治疗 24、72 和 7 天后血小板计数无显著差异($P > 0.05$))。另一项就抗 D 免疫球蛋白与 IVIG 疗效对比的随机对照实验中[15]证明在最初治疗的 72 小时内, IVIG 疗法较静脉注射抗 D 的血小板计数增加速率更快。故 IVIG 优于注射抗 D 免疫球蛋白在急性 ITP 患儿治疗中。

Table 1. Summary of first-line treatment drugs

表 1. 一线治疗药物总结

一线治疗	使用剂量	起效时间	应用价值	适用人群	不良反应	潜在不足
糖皮质激素	(2~4 mg/kg) \times (5~7) d	3~4 d	糖皮质激素联合用药方案对大部分患儿有效, 可持续用药。	初诊断患儿均可	免疫抑制、生长缓慢、骨质减少、行为改变、血压升高、食欲增加、胃炎等[16]。	长期用药会产生激素相关性副作用; 约 20% 患儿对糖皮质激素无效。
静脉注射丙种球蛋白(IVIG)	400 mg/(kg/d) \times (3~5) d; 0.8~1.0 g/(kg/d) 静注	24~48 h	单剂量方案; 起效指证迅速, 早期血小板提升方面优于激素治疗。IVIG 治疗后儿童慢性 ITP 风险降低。	服药依从性差的患儿(婴幼儿); 重症或伴有严重皮肤黏膜瘀点、瘀斑或伴有活动性出血患者。	已知和未知病原体的潜在感染风险。流感样症状, 可伴有恶心、呕吐和发热, 急性肾损伤, 溶血性贫血; 过敏反应, 无菌性脑膜炎。	价格昂贵, 作用维持时间短; 用药风险高可发生严重副反应。

Continued

抗 D 免疫球蛋白 (Anti-D immunoglobulin)	75 μg/(kg·d)静注	24~48 h	患儿须为 Rh ⁺ , 且未进行脾切除术。	/	同种免疫溶血、肾功能不全和感染[17]; 低血压、关节痛、腹部或背部肌痛、瘙痒、发疹。	类似 IVIg
---	----------------	---------	----------------------------------	---	---	---------

3. 二线治疗(见表 2)

3.1. 脾切除术

由于脾切除术具有侵入性、不可逆性、需要终身监测管理的限制不足, 故几乎不用于儿童治疗方案中, 不予以详细叙述。

3.2. 促血小板生成素与血小板受体激动剂 rhTPO

3.2.1. 艾曲波帕

艾曲波帕在美国和欧盟获得批准可用于≥ 1 岁且其他疗法无效的儿童慢性免疫性血小板减少症(ITP)。在一项为期五年的回顾性分析中[18] Eltrombopag 治疗的 23 例小儿 ITP 患者, 在治疗后的第 2 周、4 周、3 个月和 6 个月的血小板中位数(PLT)分别为 $40(4\sim 170) \times 10^9/L$, $20(4\sim 130) \times 10^9/L$, $60(4\sim 110) \times 10^9/L$ 和 $70(18\sim 160) \times 10^9/L$ 均明显高于治疗前。另一项随机对照研究中同样证明对患有持续性或慢性免疫性血小板减少症的儿童, Eltrombopag 可有效减少临床上明显出血症状[19]。

3.2.2. 罗米司汀

罗米司汀(Romiplostim)是美国 FDA 批准的新药, 为 Fc 融合蛋白(与血小板生成素类药物机制相似)可升高血小板计数, 降低 ITP 患者出血的风险。Vinente 等人对三例难治性 ITP 患儿研究中, 观察到在 7 到 28 天内患儿可达到缓解, 三例患儿有轻微不良反应的发生[20]。一项长期研究中, 证明接受 Romiplostim 治疗可增加 ITP 儿童的血小板计数并维持 4 年以上, 且耐受性良好且无明显毒性[21]。过去十多年中罗米司汀一直作为治疗成人 ITP 的常见疗法, 现大量研究表明, 其对于慢性难治性儿童 ITP 患儿也具有一定疗效和安全性, Romiplostim 可以被认为是免疫抑制疗法(如 Rituximab 或脾切除术)的替代治疗方案。

3.2.3. 重组血小板生成素 rhTPO

重组血小板生成素是由中国仓鼠卵巢细胞表达, 在国内首个应用的促血小板生成类药物。一项入组了 30 例重症 ITP 患儿[22]中有 17 例(56.67%)通过 rhTPO 治疗获得了缓解。另一项在对经一线治疗失败的 58 例患儿[23]中随机分为两组: DXM 治疗(n = 27)和 rhTPO + DXM 治疗(n = 31)组, 在治疗 7、14 天、1 个月和 2 个月, 分别进行评估总体缓解率, 结果表明 rhTPO + DXM 组的总体缓解率均高于 DXM 治疗组 ($P < 0.05$), rhTPO 联合大剂量 DXM 可作为目前治疗难治性 ITP 患儿的一种安全有效的方法。

3.3. 小剂量利妥昔单抗

低剂量利妥昔单抗是一种嵌合单克隆抗体, 其靶向正常和恶性 B 淋巴细胞表面的 CD20 抗原[24]。Wang 等人[25]入组了 24 名患儿接受每周 4 次 375 mg/m^2 利妥昔单抗治疗, 结果显示 24 名患者中有 15 名(63%)的 CR 持续了 4 到 30 个月, CR 率>50%的儿童平均持续 13 个月, 利妥昔单抗可能是治疗慢性免疫性血小板减少性紫癜的有效方法。由于利妥昔单抗的作用机制几乎只影响 B 细胞, 而没有直接影响免疫系统其他细胞(特别是 T 细胞和浆细胞)的活性, 因此与其他药物联合使用有效率更高。在一项 20 例 ITP 患者中给予大剂量地塞米松、低剂量利妥昔单抗和环孢素[26], 治疗 6 个月后缓解率为 60%, 第 12 个月的无复发生存率为 92%, 第 24 个月的无复发生存率为 76%, 联合使用疗效及预后良好。

Table 2. Summary of second-line treatment drugs**表 2.** 二线药物治疗总结

二线治疗	使用剂量	长期反应率	应用价值	潜在不足	不良反应
艾曲波帕	12.5~50.0 mg/d	70%	儿童慢性 ITP 首选治疗。	长期应用易出现鼻咽炎和上呼吸道感染；血液和淋巴系统紊乱。	头痛、肝功能异常、白内障、血栓形成、骨髓纤维化、铁缺乏[27]。
罗米司汀	1 μg/kg~10 μg/kg/w, 静注	37%~91%	作为免疫抑制剂类药物的替代疗法治疗慢性难治性 ITP 患儿。	类似艾曲波帕, 也存在非致命性不良反应的发生。	较少不良反应, 偶头晕、恶心、肌痛、四肢痛、腹痛、肩痛、食欲不振及感觉异常等, 最严重的不良反应是停药后骨髓网硬蛋白沉积[28]。
血小板受体激动剂 rhTPO	1.0 μg/kg/d, 静注	65%~90%	短期提高血小板计数, 安全性好, 依从性强。	价格昂贵, 可能有增加恶性血液病的风险。	轻微嗜睡、头痛、阵发性视力缺损、过敏等可逆性反应, 可随着药物停止而不良反应逐渐消失。
利妥昔单抗	375 mg/m ² /d	60%	对于难治性 ITP 起效快, 能够显著提高血小板计数[29]。	利妥昔单抗的治疗仍是昂贵的, 特别是对于难以获得健康资源的患者。另外, 高剂量和多次给药可能增加不良反应的风险; 存在较高的复发率。	不良事件通常较轻且易于控制, 主要可能引起低血球蛋白血症、以及某些感染风险的增加轻度过敏反应包括瘙痒、荨麻疹、发冷和发烧[30]。

4. 三线治疗及生物参数预后判断(见表 3)

4.1. 免疫抑制剂

4.1.1. 环孢菌素 A

环孢菌素 A 是近年来用于治疗各种免疫疾病的新型免疫抑制剂类药物, 通过抑制钙神经素及白介素-2 来控制 T 淋巴细胞生长。临床发现小剂量环孢菌素即可治疗难治性复发性 ITP。在一项回顾性分析中纳入了 30 例患儿[31], 其中 17 例患儿(57%)达到完全缓解状态, 研究中发现环孢菌素 A 最常见副反应是多毛症。在另一项回顾性研究中[32], 证明口服环孢菌素 A 可作为一种额外的治疗手段以避免脾切除术和长期使用皮质类固醇激素所带来的不良反应。

4.1.2. 达那唑

达那唑为雄激素 17a-乙炔睾酮的衍生物, 研究表明输注达那唑后抗体 IgG 的 Fc 受体与单核细胞结合位点数量减少与临床缓解呈正相关[33], 因此降低 Fc 受体在巨噬细胞表面的表达水平, 可降低血小板损伤程度, 增加血小板水平。蔡艳[34]对 31 例 ITP 患者给予达那唑 200 mg/d, 疗程 3 个月, 根据前三个月临床检验所得患者治疗前、后的血小板数均有所增加($P < 0.001$), 临床总有效率 93%, 证实达那唑能有效改善临床症状, 稳定血小板计数, 且无明显副作用, 耐受性良好。

4.1.3. 霉酚酸酯(吗替麦考酚酯)

霉酚酸酯是一种有机化合物, 能够特异性地抑制淋巴细胞嘌呤合成次黄嘌呤核苷酸脱氢酶的活性进而抑制 T、B 淋巴细胞增殖。一项前瞻性研究报告了 9 例慢性 ITP 患儿经霉酚酸酯联合皮质激素治疗后均到达完全缓解的水平[35], 霉酚酸酯可作为一种辅助免疫抑制剂联合皮质类固醇激素用于儿童慢性自身免疫性血小板减少症治疗。

4.1.4. 长春新碱

长春新碱(Vincristine)是一种治疗免疫性血小板减少症的新药, 作用于 Fc 受体(FcR)介导抗原呈递和血小板清除, 在患儿巨噬细胞中建立了一种带有抗 CD41 单抗的新型血小板输送系统(CD41-VCR-PLT,

CD41-VLP)。虽然在替代脾切除术方面长春新碱相较于其他免疫抑制剂不具备明显优势性,但在既往病例分析中,长春新碱可以提高患儿依从性,且因其较好安全性和低成本被保留在患儿 ITP 治疗中。

4.2. 低剂量地西他滨(去甲基化药物)

地西他滨是一种特定的 DNA 甲基化转移酶抑制剂,可逆转 DNA 甲基化并激活肿瘤抑制基因的沉默和失活,在 ITP 患儿中证实了低剂量地西他滨显著增加患者体外培养物中成熟多倍体巨核细胞的数量 [36],增强肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体的表达,可以促进健康对照组和 ITP 组中巨核细胞的成熟和血小板生成。

4.3. 阿托伐他汀

阿托伐他汀是一种合成的 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,常用于血脂异常及相关血管异常患者 [37] [38]。他汀类药物,如洛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀,经 NOS 刺激后可以提高 NO/O₂⁻ 浓度比值,从而提高 NO 在内皮细胞中的生物利用度 [39]。袁孔等人证实阿托伐他汀通过下调 p38 MAPK 途径和上调 Akt 途径在数量和功能上改善源自糖皮质激素抵抗性 ITP 患者的 BM EPC [40],增强骨髓内皮细胞功能。

4.4. 生物参数预后判断

近年来对免疫球蛋白疗法有反应的 ITP 患儿是否会在未经治疗下出现自限性病程,利用生物学参数分析进行预估判断被国际中进行广泛研究。而对于少数转归为慢性难治性 ITP 的患儿也可以通过将生物遗传免疫参数评分结合临床数据来提高 ITP 疾病病程判断和免疫球蛋白治疗后续预测的准确性。

Table 3. Summary of third-line treatment drugs

表 3. 三线药物治疗总结

三线治疗	使用剂量	长期反应率	应用价值	潜在不足	不良反应
环孢菌素 A [31] [32] [41]	2.4~7.5 mg/kg/d	57%	强效的、毒性小的,一个较理想的免疫抑制剂。	价格昂贵,不良反应相对其他新型治疗药物较多。	肾毒性反应、肝功能异常多毛症、恶心、头痛、胃肠不适等。
霉酚酸酯 [35]	1.5~2.0 g/d, 疗程为 2 至 4 个月	80%	可以快速提高血小板计数水平响应率高,与皮质激素联合应用具有良好的前景。	药物安全性尚未明确,还需展开大样本的研究加以验证;长期使用可能增加肿瘤的机会。	不同程度胃肠道反应。
长春新碱 [42]	1~1.5 mg/m ² , 每周一次,缓慢静滴, 4~6 次	10%~75%	脾切除术的替代疗法,价格低廉,耐受性好。	升高血小板速度缓慢,单独应用效果不理想。	易出现周围神经炎、以及消化道反应如食欲下降、恶心、呕吐、腹泻等。
达那唑 [33] [34] [43]	10~15 mg/(kg·d), 分 2~3 次口服	67%	ITP 临床疗效满意度高,可有效提高患儿血小板数量,与皮质激素药物联合使用可减少长期使用皮质激素所带来的不良反应。	长期毒性还待大量临床试验研究发现。	肝酶升高,肝酶升高是最常见的副作用以及雄激素效应、下肢水肿、体重增加,症状与用药剂量有关。
低剂量地西他滨 [36] [44]	3.5 mg/m ² 每周连续三天静脉注射	66.7%	可以迅速控制临床出血症状;安全、有效的提高 ITP 患者的血小板水平。	安全性缺乏临床试验证实,价格昂贵。	长期服用引起胃肠负担,如恶心、呕吐、腹泻症状,肾功能不全者慎用。
阿托伐他汀 [39] [40]	20 mg/d	69%	阿托伐他汀对皮质类固醇抵抗性 ITP 患者安全有效。	/	仅少量患者会出现严重不良反应,常见肌肉疼痛、消化道反应。

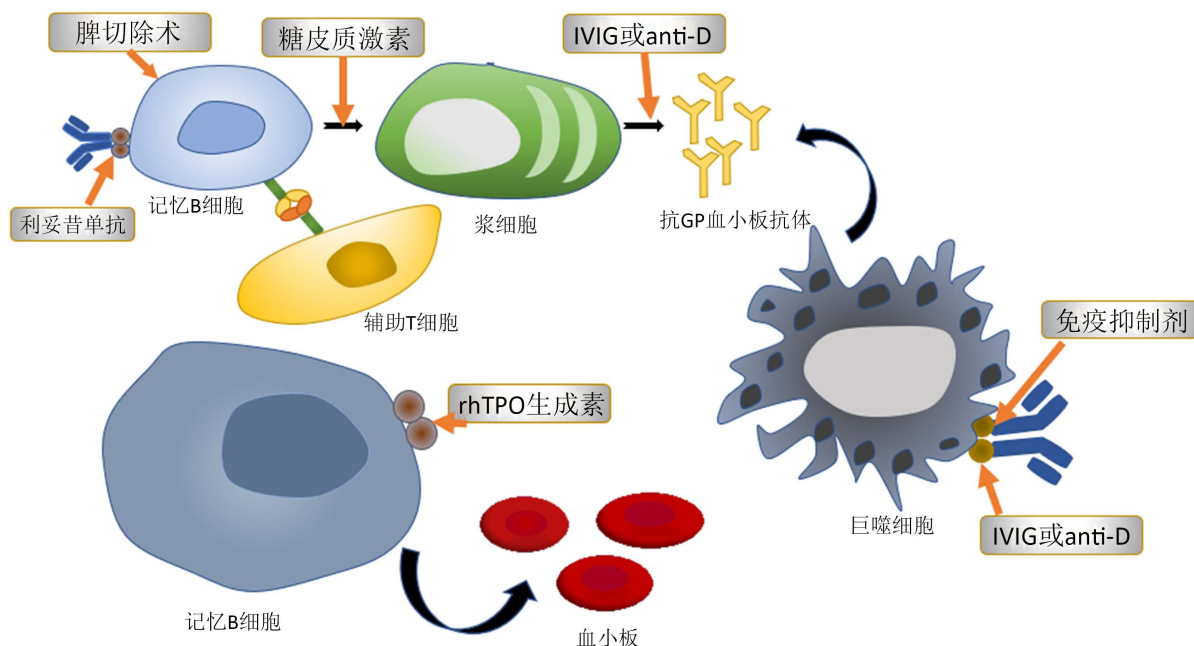


Figure 1. Schematic diagram of drug mechanism for treatment of ITP in children
图 1. 儿童 ITP 治疗药物机制示意图

5. 总结与展望

在 ITP 治疗新时代下,对于儿童来说理想的药物与剂量应同时具备临床效果好、长期预后缓解率高、不良反应少、价格合理等特点,对于新诊断患儿的初始治疗中,我们首先要采取大剂量类固醇激素进行广泛临床应用;考虑到糖皮质激素所产生的后续预后不佳及长期缓解率低等情况,对于儿童精确的特异性诊断与开发有效的联合治疗同样重要,成功的联合疗法如 TPO 药剂和具有抑制血小板破坏作用机制的药物;既往大量临床实践表明将艾曲波帕作为治疗慢性难治性 ITP 患儿(激素耐药型)的首选疗法,利妥昔单抗是治疗慢性免疫性血小板减少性紫癜的有效方法。新型分子靶向药物的治疗选择较多,普遍存在起效快、预后良好但价格昂贵、具有潜在肝肾毒副作用仍需在未来展开大样本量的研究;对于慢性难治性患儿,可将生物参数分层与临床表现相结合进行疾病预后病程判断,临床医师应结合儿童 ITP 个体异质性、综合考虑获益风险比提供最佳个体方案。

参考文献

- [1] Rodeghiero, F., Stasi, R., Gernsheimer, T., Michel, M., Provan, D., Arnold, D.M., *et al.* (2009) Standardization of Terminology, Definitions and Outcome Criteria in Immune Thrombocytopenic Purpura of Adults and Children: Report from an International Working Group. *Blood*, **113**, 2386-2393. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
- [2] Cines, D.B. and Blanchette, V.S. (2002) Immune Thrombocytopenic Purpura. *The New England Journal of Medicine*, **346**, 995-1008. <https://doi.org/10.1056/NEJMra010501>
- [3] 国家卫生健康委. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范(2019 年版) [J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(12): 1059-1062.
- [4] Neunert, C., Lim, W., Crowther, M., Cohen, A., Solberg Jr., L. and Crowther, M.A. (2011) The American Society of Hematology 2011 Evidence-Based Practice Guideline for Immune Thrombocytopenia. *Blood*, **117**, 4190-4207. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>
- [5] 谢幸娟, 陈振萍. 儿童免疫性血小板减少症发病机制研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2021; 36(2): 90-94.
- [6] Youssef, M.A.M., Salah Eldeen, E., Elsayh, K.I., Taha, S.F. and Abo-Elela, M.G.M. (2019) High Dose Dexamethasone as an Alternative Rescue Therapy for Active Bleeding in Children with Chronic ITP: Clinical and Immunological

- Effects. *Platelets*, **30**, 886-892. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1530347>
- [7] Portielje, J.E., Westendorp, R.G., Kluin-Nelemans, H.C. and Brand, A. (2001) Morbidity and Mortality in Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*, **97**, 2549-2554. <https://doi.org/10.1182/blood.V97.9.2549>
- [8] Mithoowani, S., Gregory-Miller, K., Goy, J., Miller, M.C., Wang, G., Noroozi, N., *et al.* (2016) High-Dose Dexamethasone Compared with Prednisone for Previously Untreated Primary Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Haematology*, **3**, e489-e496. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30109-0)
- [9] Arai, Y., Matsui, H., Jo, T., Kondo, T. and Takaori-Kondo, A. (2017) Efficacy of Dexamethasone for Acute Primary Immune Thrombocytopenia Compared to Prednisolone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *TH Open*, **1**, e73-e81. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604168>
- [10] 王丽媛, 刘亢亢, 储金华, 杨林海, 谢志伟, 张坤龙, 等. 儿童免疫性血小板减少症病程慢性化影响因素的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(3): 881-886.
- [11] Balch, A., Wilkes, J., Thorell, E., Pavia, A., Sherwin, C.M.T. and Enioutina, E.Y. (2019) Changing Trends in IVIG Use in Pediatric Patients: A Retrospective Review of Practices in a Network of Major USA Pediatric Hospitals. *International Immunopharmacology*, **76**, Article ID: 105868. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105868>
- [12] Benesch, M., Kerbl, R., Lackner, H., Berghold, A., Schwinger, W., Triebel-Roth, K., *et al.* (2003) Low-Dose versus High-Dose Immunoglobulin for Primary Treatment of Acute Immune Thrombocytopenic Purpura in Children: Results of a Prospective, Randomized Single-Center Trial. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **25**, 797-800. <https://doi.org/10.1097/00043426-200310000-00011>
- [13] 李蓉蔚, 付荣凤, 陈云飞, 刘葳, 薛峰, 李慧媛, 等. 原发免疫性血小板减少症住院患儿临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(2): 574-580.
- [14] 覃薇, 黄少玲, 李婷婷. 抗-D 免疫球蛋白治疗儿童免疫性血小板减少症疗效的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(10): 1070-1076.
- [15] Shahgholi, E., Vosough, P., Sotoudeh, K., Arjomandi, K., Ansari, S., Salehi, S., *et al.* (2008) Intravenous Immune Globulin versus Intravenous Anti-D Immune Globulin for the Treatment of Acute Immune Thrombocytopenic Purpura. *Indian Journal of Pediatrics*, **75**, 1231-1235. <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0243-y>
- [16] Oray, M., Abu Samra, K., Ebrahimiadib, N., Meese, H. and Foster, C.S. (2016) Long-Term Side Effects of Glucocorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety*, **15**, 457-465. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743>
- [17] Despotovic, J.M., Lambert, M.P., Herman, J.H., Gernsheimer, T.B., McCrae, K.R., Tarantino, M.D., *et al.* (2012) RhIG for the Treatment of Immune Thrombocytopenia: Consensus and Controversy (CME). *Transfusion*, **52**, 1126-1136. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03384.x>
- [18] 黄月婷, 刘晓帆, 陈云飞, 付荣凤, 刘葳, 薛峰, 等. 艾曲泊帕治疗儿童原发免疫性血小板减少症 23 例临床观察[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(12): 1031-1034.
- [19] Bussel, J.B., de Miguel, P.G., Despotovic, J.M., Grainger, J.D., Sevilla, J., Blanchette, V.S., *et al.* (2015) Eltrombopag for the Treatment of Children with Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia (PETIT): A Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled Study. *The Lancet Haematology*, **2**, e315-e325. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00114-3)
- [20] Escudero Vilaplana, V., Aragonés, J.H., Fernández-Llamazares, C.M., Bieler, C.B., Rodríguez, S.M. and Sáez, M.S. (2012) Use of Romiplostim for Primary Immune Thrombocytopenia in Children. *Pediatric Hematology and Oncology*, **29**, 197-205. <https://doi.org/10.3109/08880018.2011.629401>
- [21] Bussel, J.B., Hsieh, L., Buchanan, G.R., Stine, K., Kalpatthi, R., Gnarr, D.J., *et al.* (2015) Long-Term Use of the Thrombopoietin-Mimetic Romiplostim in Children with Severe Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP). *Pediatric Blood & Cancer*, **62**, 208-213. <https://doi.org/10.1002/pbc.25136>
- [22] 黄月婷, 刘晓帆, 薛峰, 陈云飞, 刘葳, 付荣凤, 等. 重组人血小板生成素治疗 41 例儿童原发免疫性血小板减少症的疗效及安全性[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(6): 511-514.
- [23] 卢园园, 管娜, 孟庆红, 李明磊, 刘云云, 王莹. rhTPO 联合大剂量地塞米松治疗儿童难治性免疫性血小板减少症的临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(7): 534-537.
- [24] 刘亚璐, 宋玉琴, 朱军. PD-1 通路抑制剂在淋巴瘤临床治疗中的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(9): 829-832.
- [25] Wang, J., Wiley, J.M., Luddy, R., Greenberg, J., Feuerstein, M.A. and Bussel, J.B. (2005) Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura in Children: Assessment of Rituximab Treatment. *The Journal of Pediatrics*, **146**, 217-221. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.09.004>
- [26] Choi, P.Y., Roncolato, F., Badoux, X., Ramanathan, S., Ho, S.J. and Chong, B.H. (2015) A Novel Triple Therapy for ITP Using High-Dose Dexamethasone, Low-Dose Rituximab, and Cyclosporine (TT4). *Blood*, **126**, 500-503.

- <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-631937>
- [27] 牛子冉, 左玮, 邹羽真, 梅丹, 赵蕾蕾, 张波. 艾曲泊帕治疗儿童慢性免疫性血小板减少症的临床效果[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(7): 62-66.
- [28] 冯永, 董志兴, 左一红, 李明坤. 治疗慢性免疫性血小板减少症新药罗米司汀[J]. 中国药师, 2009, 12(7): 965-966.
- [29] 桑宝华. 利妥昔单抗对儿童难治性 ITP 的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(11): 109.
- [30] Liang, Y., Zhang, L., Gao, J., Hu, D. and Ai, Y. (2012) Rituximab for Children with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review. *PLoS ONE*, **7**, e36698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036698>
- [31] Liu, A.P., Cheuk, D.K., Lee, A.H., Lee, P.P., Chiang, A.K., Ha, S.Y., *et al.* (2016) Cyclosporin A for Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia in Children. *Annals of Hematology*, **95**, 1881-1886. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2791-y>
- [32] Gesundheit, B., Cividalli, G., Freeman, A., Yatziv, S., Koren, G. and Baruchel, S. (2001) Cyclosporin A in the Treatment of Refractory Immune Thrombocytopenia Purpura in Children. *European Journal of Haematology*, **66**, 347-351. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0609.2001.066005347.x>
- [33] Schreiber, A.D., Chien, P., Tomaski, A. and Cines, D.B. (1987) Effect of Danazol in Immune Thrombocytopenic Purpura. *The New England Journal of Medicine*, **316**, 503-508. <https://doi.org/10.1056/NEJM198702263160903>
- [34] 蔡艳. 达那唑对 ITP 患者血小板数量的影响[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(2): 86-87.
- [35] Panigrahi, A., Clark, A., Myers, J. and Raj, A. (2017) A Novel Immunomodulatory Treatment Involving Mycophenolate Mofetil and Corticosteroids for Pediatric Autoimmune Cytopenias. *Pediatric Blood & Cancer*, **64**, 287-293. <https://doi.org/10.1002/pbc.26210>
- [36] Zhou, H., Hou, Y., Liu, X., Qiu, J., Feng, Q., Wang, Y., *et al.* (2015) Low-Dose Decitabine Promotes Megakaryocyte Maturation and Platelet Production in Healthy Controls and Immune Thrombocytopenia. *Thrombosis and Haemostasis*, **113**, 1021-1034. <https://doi.org/10.1160/TH14-04-0342>
- [37] Vaughan, C.J., Murphy, M.B. and Buckley, B.M. (1996) Statins Do More than Just Lower Cholesterol. *Lancet*, **348**, 1079-1082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)05190-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)05190-2)
- [38] Li, D.W., Li, J.H., Wang, Y.D. and Li, G.R. (2015) Atorvastatin Protects Endothelial Colony-Forming Cells against H₂O₂-Induced Oxidative Damage by Regulating the Expression of Annexin A2. *Molecular Medicine Reports*, **12**, 7941-7948. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4440>
- [39] Dobrucki, L.W., Kalinowski, L., Dobrucki, I.T. and Malinski, T. (2001) Statin-Stimulated Nitric Oxide Release from Endothelium. *Medical Science Monitor*, **7**, 622-627.
- [40] Kong, Y., Cao, X.N., Zhang, X.H., Shi, M.M., Lai, Y.Y., Wang, Y., *et al.* (2018) Atorvastatin Enhances Bone Marrow Endothelial Cell Function in Corticosteroid-Resistant Immune Thrombocytopenia Patients. *Blood*, **131**, 1219-1233. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-807248>
- [41] 潘月芬, 方道, 吴霞雯. 免疫抑制剂联合应用治疗慢性难治性 ITP 效果分析[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(6): 487-489.
- [42] 杨青, 宋元华, 吕瑜, 宋春艳, 张翼宇. 免疫抑制剂治疗儿童慢性免疫性血小板减少症的临床研究[J]. 中国医刊 2021, 56(2): 209-212.
- [43] 董中明, 周朝阳, 李培斌, 杨国彪. 成人原发免疫性血小板减少症二线药物应用[J]. 大理大学学报, 2019, 4(2): 44-48.
- [44] Tang, Y., Chen, J., Liu, Q., Chu, T., Pan, T., Liang, J., *et al.* (2021) Low-Dose Decitabine for Refractory Prolonged Isolated Thrombocytopenia after HCT: A Randomized Multicenter Trial. *Blood Advances*, **5**, 1250-1258.