

## 成人、儿童及孕妇特发性血小板减少性紫癜诊治指南

英国血液学标准化委员会

Provan D, Newland A, Norfolk D, Bolton-Maggs P, Lilleyman J,

Greer I, May A, Murphy M, Ouwehand W, Watson S

李振宇 译 徐开林 审校

特发性血小板减少性紫癜(ITP)是一种自体免疫性疾病,以持续性血小板减少为特征(血小板 $<150 \times 10^9/L$ )。其发病机理是自身抗体与血小板抗原结合导致它们在未成熟时即被网状内皮系统,特别是在脾脏中被破坏引起血小板减少。

尽管对 ITP 的基本病理生理学已经认识了 50 年,但文献显示对血小板减少患者的诊断和治疗差别很大,可以说是无据可依,其原因是缺乏临床试验和质量研究。尽管我们对许多血液系统疾病的分子基础的理解已经取得巨大的进步,但是这其中要除外对 ITP 的诊断;当前仍然没有有力的临床和实验室指标能够被用来精确地诊断 ITP。本指南的主要目的是评价有效的诊断及治疗方法,并试图对成人、儿童和孕妇 ITP 的诊断和治疗提供合理的方法。尽管病史资料很有价值,但是在 ITP 中几乎没有进行过随机化实验研究,象美国血液学会(ASH)专家小组的推荐意见一样,很多建议是根据专家的观点提出的。

### 本指南的目的

本指南的目的是对 ITP 患者的实验室检查和治疗提供一种合理的方法,其中包括妊娠和非妊娠的成人、儿童和那些有难治性疾病的患者。形成本指南的研究机构包括相关专业机构的个人,而且通过 ITP 支持协会吸纳了一些 ITP 患者的观点。本指南的使用者主要包括从事成人及儿童 ITP 患者治疗工作的临床血液学家,从事孕妇 ITP 治疗的产科医生及麻醉师,儿科医师和内科医师。

### 方法

应用如下关键词进行检索: thrombocytopenia, platelet count, autoimmune thrombocytopenic purpura, ITP, thrombocytopenia + randomized, thrombocytopenia + randomised, thrombocytopenic + randomized, thrombocytopenic + randomised, thrombocytopenia + trial, thrombocytopenic + trial, thrombocytopenic + therapy, thrombocytopenia + therapy. 但除外 thrombotic, neonatal alloimmune

和 drug-induced thrombocytopenia。对儿科学而言,以前研究中的术语 child 和 children 被混用。

### 说明和流行病学

免疫介导的血小板减少症包括:药物诱导的血小板减少、新生儿同种免疫性血小板减少、输血后紫癜、ITP、急性 ITP 和继发性 ITP。本指南是针对儿童,成人和孕妇的 ITP。以前曾经出版过对妊娠血小板减少症的治疗指南。

成人慢性 ITP 的发病率在美国与英国相似,每年为百万人口 58~66 个新病例( $5.8 \sim 6.6/10^6$ )。这种形式的 ITP 主要影响生育期的妇女(女:男=3:1),儿童 ITP 发病率  $4.0 \sim 5.3/10^6$ 。急性突发性 ITP 主要发生在儿童,常发生于病毒感染和免疫接种之后。大多数儿童不需治疗,80~85%的病例在 6 个月内康复,15~20%的儿童发展成慢性 ITP,其中有些病例和典型的成人 ITP 非常相似。儿童慢性 ITP 发病率估计为每年  $0.46/10^6$  儿童,在任一时间流行率为  $4.6/10^6$ 。

继发性免疫性血小板减少症常发生于有其它自体免疫性疾病的患者(如 SLE)或恶性疾病的患者(如 CLL)。

### 成人 ITP

#### 临床特征

成人 ITP 与儿童典型的急性 ITP 截然不同。典型的成人 ITP 通常起病隐袭,没有前期病毒性感染史或其它疾病史。患者的症状和体征可变性极高,从相当常见的无症状患者伴有轻微的瘀斑、粘膜出血(如口腔或胃肠道)到任何部位有广泛的出血,最严重的是颅内出血。总的来说,除非是严重 ITP( $PLT < 30 \times 10^9$ ),出血症状一般不常见。成人 ITP 主要发生在生育期的妇女。

#### 成人 ITP 的诊断方法

#### 临床病史

患者的病史主要有以下几方面的用途:

\* 判断出血的类型,区分“血小板型”的皮肤粘膜出血和“凝血类型”的血肿。

\* 估计出血的严重性、程度和持续时间。之前有外科手术、牙科术后和创伤后出血的病史对在没有血细胞计数的情况下判断慢性血小板减少的持续时间有较大的作用。

\* 通过以下方法判断存在引起血小板减少的其它疾病:

I 免疫机制:如是否存在增加输血后紫癜可能性的近期输血病史?

II 非免疫性机制:如是否有酗酒病史或提示遗传性非免疫性血小板减少症的家族性血小板减少病史?

III 特别是与儿童有关的进展性再生障碍性贫血

IV 急性白血病的骨髓浸润

V II B 型的 vW 病

\* 判断可能与自体免疫性血小板减少症有关的医源性因素的存在,如药物、HIV 感染,其它自体免疫性疾病,恶性疾病(如淋巴增殖性疾病)

\* 可以增加出血危险性的情况,如胃肠道、生殖泌尿道和中枢神经系统的局部异常

#### 体格检查

体格检查被用来:

\* 估计出血的类型、严重性和程度

\* 排除可以导致非免疫性血小板减少症的情况,如:严重的感染,提示可以诊断血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的急性血小板减少伴神经系统症状,与遗传性血小板减少相关的骨骼和其它异常,提示淋巴增生性疾病的淋巴结病的存在以及脾脏增大。应该注意有报道显示<3%的成人 ITP 患者会发生脾肿大,而且一旦发生脾大就应该积极寻找是否存在另一个诊断。

\* 判断可能和自体免疫性血小板减少有关的医源性因素存在,如 HIV 感染,其它自体免疫性疾病,恶性病。

#### 实验室检查

通过血常规发现血小板减少可能是自体免疫性血小板减少症的首要提示,血小板减少应通过血片检查来进一步证实,目的是排除由于 EDTA-依赖的血小板聚集作用引起的假性血小板计数降低,这种情况在成人中发生率约为 0.1%,通过应用柠檬酸来代替 EDTA 抗凝剂就很容易进行正常的血小板计数。

通过血片检查可以排除和下列疾病有关的非免疫性血小板减少,如:急/慢性白血病, MDS, 巨幼细胞性贫血,微血管病性贫血,遗传性血小板减少症和假性血小板减少症。应进行与自体免疫性疾病有关指标的筛查以除外其它自体免疫性疾病。

如果病史,体格检查,血细胞计数和血片检查等和典型 ITP 的诊断一致,就没必要进行其它的检查如:

骨髓细胞学和血小板抗体等检查;如果不典型,而可能诊断为其它血液疾病时,就应该进行骨髓检查等其他检查。

#### 成人骨髓细胞学检查

这项检查尚有争论,其中除外 60 岁以上的老年患者以及考虑做脾切除的患者,建议他们进行骨髓检查。在一项关于成人疑诊 ITP 的研究中,66 例患者中有 61 例骨髓检查结果与 ITP 一致,4 例有轻微细胞减少,1 例中性粒细胞分叶核过多兼有巨大晚幼粒细胞,但这 5 例患者随后都出现了与慢性 ITP 一致的临床经过。最近,在一项回顾性研究中评估了 83 例疑诊 ITP 的中国患者(年龄 16~60 岁),所有人都进行骨髓细胞学检查,其中除 11 例患者有骨髓铁减少或缺乏外,其它的患者骨髓均正常。据此,建议对以下患者进行骨髓细胞学检查:年龄>60 岁,临床特征不典型,对一线治疗(强的松)反应差或考虑脾切除的患者。

#### 诊断 ITP 的特殊实验室检查

##### 抗血小板抗体检查

直接血小板免疫荧光试验(PIFT)被用来检测指定样本中的 PAIg;间接实验即用患者血浆对抗供者的血小板,因为敏感性和特异性比直接试验要低得多,因而在疑诊 ITP 的检查中意义不大。

在大多数 ITP 患者中可以检测到 PAIgG 水平升高,但结果没有足够的敏感性和特异性(在非免疫性血小板减少的患者,如败血症等常有阳性结果)来证明在疑诊 ITP 患者中常规应用这些检查是恰当的。

对 ITP 患者进行针对特异性血小板膜糖蛋白(GP)(IIb/IIIa)和(Ib/IX)的抗体检测,虽然敏感性低(50~60%)但特异性高(90%)。尽管在一些复杂的病例中可以通过它们来区分免疫性和非免疫性血小板减少症,但将它们常规应用于 ITP 的诊断是不恰当的。

在成人中出现以下情况时进行血小板自身抗体检查可能很有价值:

①合并存在与免疫介导的血小板减少症有关的骨髓衰竭(BMF)。

②对一线和二线治疗不起反应的 ITP 患者。

③药物依赖的免疫性血小板减少症(DDITP)。

④混杂疾病(少见):如单克隆  $\gamma$  球蛋白病和获得性自身抗体介导的血小板功能不全。

BMF 和免疫介导的血小板减少症。抗体介导的血小板破坏可以使那些血小板生成不足的血小板减少症患者病情恶化,如患有 CLL 或骨髓移植的受者等。ITP 的一大特征是巨核细胞生成活跃,还存有疑问即

患者除了骨髓浸润或衰竭之外是否还存在血小板自身免疫问题,通过检测 PAIg 来判断抗体特异性可能有用。

对一线和二线治疗均不起反应的 ITP 患者。需要进行三线治疗的 ITP 患者除了通过血小板计数和临床出血征象来检验疗效外,测定自身抗体滴度也可以用来检测疗效。建议进行 PAIg 检测来判断抗体特异性。

药物依赖的免疫性血小板减少症(DDITP)。很多药物和血小板减少有关,对某些药物来说有明确的证据能说明引起血小板减少的原因是抗体介导的。通过血清学检查来判断药物是否是引起血小板减少的关键原因在临床治疗中是很重要的。对下述药物测定 DDITP 很有价值:肝素、奎宁、替考拉宁。

#### 血小板生长因子 TPO 测定

在复杂的血小板减少症病例中测定 TPO 的水平可以提供某些信息,特别是在区别血小板是生成减少(TPO 水平升高)还是破坏增加(正常水平 TPO)时非常有意义。但是这项检查在日常实践中不实用,不推荐将其作为 ITP 的常规检查。

#### 网织血小板

应用流式细胞仪来测定血小板的 RNA 可被用来估计血小板的成熟度。与正常儿童和其他原因(如急性白血病,再生障碍性贫血)引起的血小板减少相比较,ITP 患儿网织血小板生成增多。网织血小板的明确地位尚未建立,不推荐应用此项检查。

#### 幽门螺杆菌感染

很多报道了在自体免疫性疾病患者(特别是 ITP 患者)体内存在幽门螺杆菌。在一些针对根除 HP 感染的序贯性抗生素治疗过程中,一些对其他治疗不起反应的 ITP 患者症状好转,但其他研究结果却与此有冲突。尽管如此,还是值得对那些治疗无反应的患者进行血清学和胸部检查以发现病原微生物的存在。

#### 对成人的建议

ITP 的诊断主要通过病史、体检、血细胞计数、外周血片、自身免疫的一些指标和其他检查方法来排除其他引起血小板减少的原因。疑诊 ITP 的患者如果通过常规检查如病史、体格检查、血细胞计数或血片分析能够诊断为典型的 ITP,就不需要进一步的检查。但是如果患者出现 ITP 中不常见的特征或疑有其他原因则需进一步检查。

在成人中,骨髓细胞学检查一般是非必需的,但如果患者症状特点不典型,或年龄超过 60 岁,或者是病人在完全缓解后又复发,而此时患者正在治疗或停止治疗,或需要进行脾脏切除之前则需要骨髓检查。

PAIg 在免疫性和非免疫性血小板减少症的患者中均升高,因此对一些不复杂的 ITP 患者诊断不需行此项检查。

由于一些难治性 ITP 患者在进行根除 HP 的治疗后血小板计数上升,因此非常有必要来判断这些患者是否存在 HP 感染。

#### 成人 ITP 的治疗

一般注意事项:到目前为止对 ITP 患者尚无随机化设计的对照实验。对其治疗应讲究个体化原则。

#### 成人 ITP 患者的病史以及进行药物或外科手术治疗时的要求

ITP 的治疗依各个患者而不同,受到诸如临床特征等因素的影响(无症状的、有瘀斑的、出血或可以诱发 ITP 患者发生出血的手术或检查等)。对血小板减少患者最大的担忧是出血引起的死亡,但最近对 17 例患者系列资料进行分析后,提示在危险时刻致死性出血的发生率为 0.0162~0.0389/患者/年(危险时刻的定义是血小板计数 $<30 \times 10^9$ )。Portielje 等人最近综述的结果提示更多的患者死于感染而非出血。在这篇综述中作者研究了 152 例成年 ITP 患者的病史,这些患者一直坚持治疗并随访 10 年以上。结果显示 93% 的患者最终在 2 年之内血小板计数达到  $30 \times 10^9/L$ , 85% 的患者血小板超过  $30 \times 10^9/L$  时终止治疗,其长期死亡率与普通人群一致;9% 严重的 ITP 患者(PLT $<30 \times 10^9/L$ )成为难治性 ITP,其相关死亡率危险系数达 4.2(其中感染和出血相等)。6% 的患者在 PLT $>30 \times 10^9/L$  时仍进行治疗。这组患者的死亡率仅略高于普通人群。本研究的结论是多数成人 ITP 患者预后较好,几乎不需住院治疗,而且死亡率不高。这些结果倾向于只有在患者绝对需要时进行治疗的策略,因此可以减少应用免疫抑制剂引起感染的危险性。

#### 一线治疗

##### 标准的一线治疗

总的来说,血小板计数 $>30 \times 10^9/L$  的患者不需治疗,除非他们需要进行治疗,拔牙及分娩等会导致失血的情况下才需要进行治疗。

##### 成人中视为“安全”的血小板计数建议

牙科手术 $\geq 10 \times 10^9/L$

摘除术 $\geq 10 \times 10^9/L$

局部牙根阻滞 $\geq 10 \times 10^9/L$

小手术 $\geq 50 \times 10^9/L$

大手术 $\geq 80 \times 10^9/L$

产科学见妊娠血小板减少

一线治疗包括口服糖皮质激素和静脉免疫球蛋白 (IVIg)。脾脏切除经常被认为是一线治疗,但是这种治疗模式几乎不被用作一线治疗,而是更倾向于作为二线治疗方案。

**强的松龙** 强的松龙(或强的松)是多数需要治疗的 ITP 患者的首选治疗。2/3 的患者服用 1mg/kg/d 的强的松龙后 2~4 周出现治疗反应,几周后逐渐减量。所报道的有效率 3%~50% 不等。一个单因素随机化实验结果发现在 160 例儿童和 223 例成人中服用糖皮质激素剂量为 0.25mg/kg./d 和 1mg/kg./d 时疗效没有差异。剂量减少时复发很常见。约 1/3 的患者对糖皮质激素长期有效。口服强的松龙 4 周仍无反应的患者应尽快减量和停用糖皮质激素。仅有 10~20% 的患者在停用强的松龙治疗后能长期缓解。那些对糖皮质激素治疗无反应或需很高剂量的糖皮质激素才能维持血小板计数在安全水平的患者应考虑脾脏切除。

**IVIg** 人免疫球蛋白提高 ITP 患者血小板计数的有效率在 75%,其中约 50% 的患者血小板计数能够达到正常。但是,静脉免疫球蛋白的作用一般仅能短暂维持 3~4 周,之后就下降至治疗前水平,而且没有发现持续有效的证据。对 30 例慢性 ITP 成人患者的前瞻性随机化研究(比较了 IVIg,强的松龙或二者结合),至少进行了 2 年的随访,结果很清晰的显示出对治疗有效的比率、持续的时间以及需要进行脾脏切除的患者在所有分组中均相似。单因素随机化研究显示在 2 种剂量方式(0.4g/kg/d × 5 天和 1g/kg/d × 1 天)中的效率无差异。IVIg 的作用机制尚不明确,据认为与其对巨噬细胞 Fc 段受体和其他抗体依赖细胞毒性效应器的封闭有关,IVIg 中存在的抗独特型抗体可以阻断自身抗体与循环中的血小板结合并有免疫抑制作用。IVIg 是一种混合的血液制品,虽然有报道在某些制剂中可以引起肾损和肾衰,但是其安全性是值得信赖的。

#### 成人 ITP 一线治疗的建议

目前没有比较不治疗或用糖皮质激素或应用 IVIg 治疗异同的随机化研究报道。对那些没有症状或体征,或血小板计数  $>30 \times 10^9/L$  的 ITP 患者不需治疗。在那些有 ITP 的症状或体征而必需使血小板计数升高,或是存在可能会发生出血的一些情况下(如手术、妊娠/分娩或牙科手术),IVIg 有效率可达 75%。

#### 二线治疗 脾脏切除

在 1950 年类固醇治疗方法被引入之前,脾脏切除术作为一种可以延长被抗体覆盖血小板的生存期的方

法已经被应用了很多年。这个过程因为调理素依然在起作用所以不是严格意义上的治愈方法,但是去除了破坏血小板的效应器。大约 2/3 的 ITP 患者脾脏切除后,不进行其他治疗时血小板计数可维持在正常水平。那些没有完全缓解的患者通过脾脏切除仍能使血小板计数有所提高(如部分缓解)或使血小板计数暂时升高。

**手术过程中血小板支持** 有一个证据不充分的建议,如果手术过程中需要输注随机供者的血小板,那么在脾动脉一旦被钳夹住时就可以给予血小板输注。从病理生理学的角度分析这是符合逻辑的,但是从未进行过严格的研究。

**脾脏切除术后并发症** 早期研究报道并发症发生率约为 22%,来自新西兰和法国的两个系列分别对 48 例和 72 例患者的研究中显示未发生死亡,并发症的发病率为 7%。在 Portielje 等的研究中,78 例进行脾脏切除的患者中 2 例死亡,26% 的患者发生早期术后并发症(肺栓塞,腹腔内出血,腹腔脓肿,腹壁血肿,革兰氏阴性脓毒血症和其他)。约 5% 患者有晚期并发症。总之,年龄超过 65 岁的患者并发症的发生率高。

**脾脏切除术前血小板计数** Stasi 等人建议术前血小板计数为  $30 \times 10^9/L$ ,如果术前血小板低于  $30 \times 10^9/L$  患者就需要口服糖皮质激素或应用静脉免疫球蛋白进行治疗。其他还有人 13 例患者在脾脏切除术前采用口服地塞米松(40mg/d × 4)进行准备,其中 11 例患者获得了进行手术治疗所需血小板计数。

**脾脏切除术的预期反应** 对能反映脾脏切除术可能有效的不同指标进行了回顾分析,其中包括预见性价值较低口服糖皮质激素疗效,以及在两个小的系列病例研究中发现与脾脏切除疗效相关性较好的大剂量静脉免疫球蛋白的疗效;发现应用钢标记自体血小板筛查实验是目前预测脾脏切除术疗效最敏感的方法。最近一项研究中对 528 例患者采用钢标记自体血小板,结果显示如果血小板是在脾脏中被破坏,96% 年龄在 5~30 岁患者和 91% 年龄超过 30 岁患者在脾脏切除手术后都有希望缓解。但是如果血小板是在肝脏中或弥漫性的(脾脏和肝脏中都有破坏)被破坏,92% 的患者在脾脏切除后不能达到正常的血小板计数或不能完全缓解。钢标记自体血小板筛查实验似乎提供了对脾脏切除手术可能有效的客观证据。因此,如能进行的话,在脾脏切除手术前建议进行此项检查。

**附脾组织** 如果患者脾脏切除手术后无效或起初有效后又复发,就需要考虑可能存在附脾。影象学技术已显示在此类患者中超过 12% 的人都有附脾。

脾脏切除手术后感染的预防 脾脏切除患者至少

提前两周进行预防性的多价肺炎球菌疫苗、流感嗜血杆菌 b(Hib)和脑膜炎球菌 C 联合的疫苗接种,之后每 5 年进行一次肺炎球菌疫苗的重新接种,但是最近不推荐使用 Hib。将来可能会采用加强剂量的脑膜炎球菌 C 结合病毒接种。对无脾脏患者建议每年进行流感疫苗接种。患者的接种情况应在病历中加以记录。脾脏切除手术后患者应每日两次给 250~500mg 苯氧甲基青霉素,或红霉素以减少脾脏切除手术后肺炎球菌感染的发生率。但尚未证实此种治疗方案的有效性。一些权威人士建议脾脏切除后进行 3 年的抗生素预防治疗。患者如发热就需用广谱抗生素。

### 对一线和二线治疗无效的成年人患者——慢性难治性 ITP

难治性 ITP 的定义是指患者对一线治疗无效或需要大剂量糖皮质激素才能维持血小板计数在安全水平。这些患者的实际比例在 11~35%,很多药物被用作 ITP 的二线治疗但其成功率不同。所采用的治疗依赖于患者的年龄、临床表现的严重度、血小板计数的水平、疾病是原发难治或复发、复发前的时间长短等。

尽管和一线治疗的剂量相比,二线治疗所采用的剂量需要更换,但是当考虑二线治疗的时候,如果可能的话应重新考虑原先的一线治疗(糖皮质激素,静脉大剂量免疫球蛋白或脾脏切除)或将其补充完成。为了能够使这些药物长期应用,需要进行其他的支持治疗。例如,长期应用糖皮质激素的患者有发生骨质疏松症或无血管性坏死的危险,因此需要对此进行相应的评估并予以双磷酸盐或糖皮质激素替代治疗。

对患者进行治疗时应该考虑其必要性,通过与不治疗时的风险比较来衡量治疗的危险性和副作用以及不治疗的危险性。在一些患者,特别是仅有粘膜出血的患者,可以用纤维蛋白溶解抑制剂等药物进行对症治疗。在发生胃肠道等严重的出血时,可以输注血小板,尽管血小板在血循环中被快速清除,半寿期很短,但它们能非常有效地止血。

### 常用的二线治疗

对那些不宜采用标准剂量糖皮质激素来进一步进行常规治疗的患者来说有很多种选择,包括(I)大剂量类固醇,(II)大剂量静脉免疫球蛋白,(III)静脉用抗-D,(IV)长春花碱,(V)达那唑,(VI)免疫抑制剂,包括硫唑嘌呤和环磷酰胺,(VII)联合化疗,(VIII)氨苯砒。很多种药物都能用于二线治疗,但它们相对缺乏疗效,因此应根据个体化原则来对治疗进行调整。

**大剂量糖皮质激素** 作为强的松龙的一种替代疗法,Anderson 报道了在一些难治性病人采用口服大剂

量地塞米松方案(40mg/d×4 天,每 28 天进行一次,共 6 次)进行治疗后反应良好。采用这种方法治疗 10 例患者均获得满意结果(所有患者血小板计数都超过  $100 \times 10^9/L$ ),维持了至少 6 个月。但这种剂量很容易出现副作用,而且之后其他的研究人员应用这种方案未能达到令人满意的结果。

**甲基强的松龙** 不经过肠道吸收的类固醇如甲基强的松龙已经被用于难治性 ITP 患者的二线或三线治疗。一项研究报道了 9 例血小板低于  $50 \times 10^9/L$  的成人患者治疗结果,他们开始全部应用口服糖皮质激素(强的松龙/强的松,1mg/kg/d),甲基强的松龙的用法为 30mg/kg d×3d,20 mg/kg/d×4d,然后 5,2,1 mg/kg/d 各一周。尽管其中 7 例患者仅维持了几个星期血小板就下降至治疗前水平,但是所有患者血小板 3~5 天之内恢复正常。Von dem Borne 等比较了应用甲基强的松龙和 IVIg 的 22 例成人患者与应用标准剂量口服糖皮质激素的对照组 17 例患者的疗效,结果发现根据出现反应的频率,甲基强的松龙和 IVIg 疗效相似,而且没有副作用。并注意到其中最大的差别是用药方式的不同,口服皮质醇起效比静脉用甲基强的松龙慢。而且,静脉用药疗效短暂,需口服糖皮质激素来维持血小板的计数。

**大剂量 IVIg** 连续 2 天应用 1g/kg/d 的 HD-IVIg,同时应用糖皮质激素,可以迅速提高部分患者的血小板计数。可能发生头痛等副反应,但如果有效以后可间歇应用或用静脉抗-D 来替代。Godeau 等人报道在一些难治性 ITP 患者应用 IVIg(1~2g/kg)每 2~3 周重复一次效果良好,有的患者达到完全缓解。但是总的来说,IVIg 使血小板升高时间短暂而且很少能持续缓解。IVIg 通常用于有症状的患者,他们往往因为在手术前或妊娠时需要快速提高血小板数量。

**静脉用抗-D** 已报道静脉用抗-D 可使 79%~90%的成人 ITP 血小板计数提高,其作用机制是通过破坏被网状内皮系统(特别是脾脏)清除的 Rh(D)阳性红细胞,使 Fc 受体阻滞,保留了被自身抗体覆盖的血小板。

在一项单因素开放性研究中,应用抗-D 治疗了 261 例未切除脾脏的患者和 11 例切除脾脏患者,72%的患者血小板升高超过了  $20 \times 10^9/L$ ,46%患者超过  $50 \times 10^9/L$ 。在出现疗效的患者中 50%的人血小板升高能维持 3 周,抗-D 治疗适用于那些未进行脾脏切除手术而 Rh(D)阳性的患者,而那些进行脾脏切除后仍然难治的患者不推荐使用抗-D。

**长春花碱** 这组药物可以使接受治疗 2/3 的患者血小板计数短暂升高 1~3 周,约 50%脾脏切除患者

对此类药物有效,但仅在不超 10% 的患者中有持续疗效。有效药物包括长春新碱 1mg(通常 2mg)静脉推注或长春碱 5~10mg 静脉推注,每周一次,应用 4~6 周。

**达那唑** 达那唑是一种作用较弱的雄激素,似乎对那些有 ITP 和狼疮重叠症状的患者特别有效,经常被用于对糖皮质激素有效但需要长期服用较大剂量的 ITP 患者,可以减少糖皮质激素用量。Ahn 等报道了 22 例患者(其中 15 例患者做过脾脏切除手术)口服达那唑 200mg, 2~4 次/日,疗程超过 2 个月。结果约 60% 患者血小板升高超过  $50 \times 10^9/L$ ,维持了大约 2 个月。老年女性和进行过脾脏切除的患者似乎对达那唑疗效更好。如服用达那唑超过一年,即使在其停止使用后仍可持续缓解数年,但如果服用时间不超过 6 个月,很容易出现早期复发。其作用机制不清,推测与其下调脾脏巨噬细胞 Fc 受体的数目有关。

**免疫抑制剂** 那些对其他治疗没有有效的患者可能需要应用免疫抑制剂,可以考虑应用硫唑嘌呤(2mg/kg,每日最大量 150mg)或环磷酰胺进行单药治疗,大约 25% 的患者可获得持久疗效。

Bouronle and Doan 对 17 例患者应用硫唑嘌呤治疗,结果发现在平均治疗 10 个月后,23.5% 的患者反应极佳,41% 的患者反应良好(反应良好是指仅持续用硫唑嘌呤血小板就维持正常)。另一篇综述报道 53 例慢性 ITP 患者应用硫唑嘌呤,剂量为 150mg/d,应用时间平均为 18 个月,其中 40 例已经进行脾脏切除,结果 64% 的患者血小板上升,45% 患者血小板升高至正常。

硫唑嘌呤是一种慢作用药物,服用 6 个月无效才能认为是无效。当血小板上升后应减量,维持血小板计数在安全水平。

已经有资料显示环孢素 A 无论是单独应用还是和强的松龙同时使用都可升高血小板,但其副反应使其不能广泛应用于临床,然而应用 CSA 可以使患者度过危险期。Emilia 等人报道 8 例患者应用 CSA 治疗了 13~62 个月(其中 3 例有 AIHA, 4 例 ITP, 1 例 Evan's 综合征)。8 名患者均有疗效(6 例 CR, 2 例 PR)。出现中度副作用但很短暂。在大多数患者中必须一直使用 CSA 才能维持血小板计数。最近一项研究中,20 例对糖皮质激素反应差而且其中一半做过脾脏切除 ITP 患者,应用 CSA 治疗至少 4 周。出现疗效后 CSA 剂量按每 2 周 50mg/d 减量。其中 5 例患者在停用 CSA 后 CR 达 2 年以上,6 例患者达 PR,有 6 例患者因副反应而停用 CSA。

**氨苯砒** 在对一组 66 例血小板  $< 50 \times 10^9/L$  的

成人慢性血小板减少症患者口服 75~100mg 氨苯砒治疗时,发现 33 例(50%)患者有效,达到治疗反应所需的中位时间为 21 天,19 例患者持续有效。氨苯砒作用机制不清楚,可能是通过增加红细胞的破坏而阻滞了网状内皮系统。大约一半的慢性血小板减少症患者在用氨苯砒 3 周内出现反应,但在严重的 ITP 患者中疗效甚微。那些进行脾脏切除的患者对氨苯砒的有效率很低。

#### 成人 ITP 二线治疗的推荐意见

对那些需要快速提高血小板计数的患者,甲基强的松龙联合环磷酰胺和/或 IVIg 是一种有效的二线治疗方案。由于附脾组织有相当大的发生率,对那些脾脏切除术后仍无效的患者应考虑存在附脾。对那些需提高血小板计数的一些非紧急或相对紧急病例,很值得考虑应用诸如 HD-IVIg,长春花碱,抗-D,达那唑,硫唑嘌呤和环孢素等制剂。

#### 对一线、二线治疗均失败的患者

幸运的是,大多数慢性难治性成人 ITP 患者都能很好地耐受明显的血小板减少,生活质量正常或接近正常。那些对标准一线、二线治疗均无效的患者治疗选择很受限,一般包括:① IFN- $\alpha$ , ② 抗-CD20, ③ Campath 1H, ④ 骁悉 ⑤ 蛋白 A 柱, ⑥ 其他治疗。

**IFN- $\alpha$**  几个关于难治性 ITP 患者应用 IFN- $\alpha$  治疗的系列病例报道显示 25% 的患者在 IFN- $\alpha$  治疗后 1 周~7 个月内血小板计数超过  $100 \times 10^9/L$ 。其作用机制不清,可能与调节参与自体免疫过程的 B 效应淋巴细胞有关。由于一些有价值的资料提示 IFN- $\alpha$  在一些不是很严重的 ITP 患者中有效,而且以前报道应用 IFN- $\alpha$  时 ITP 患者发生了病情恶化,一例患者出现了致命的结果,因此在目前 IFN- $\alpha$  在 ITP 的治疗中作用不大。

**抗-CD20 抗体** 在一组 25 例对 2~5 种治疗抵抗的 ITP 患者进行了抗-CD20 治疗的单因素研究中,剂量为每周:  $75mg/m^2 \times 4$  周。5 例 CR, 5 例 PR。7 例患者持续 6 个月有效,同时提示年轻患者疗效良好。

**Campath 1H** Lim 等治疗了 6 例难治性 ITP 患者(3 例有 CLL/NHL, 1 例 HD)。5 例可以评价的患者中 4 例有效,其中 3 例患者疗效持续 4~9 月。大多数患者需 4~6 周才能起效。副反应明显,包括输注期间出现寒战和发热,所有接受治疗的患者均出现明显的淋巴细胞减少。治疗过程中 2 例患者血小板明显减少。最近的研究显示在有各种细胞减少的患者中应用 Campath 1H 治疗疗效令人鼓舞。

**骁悉** 骁悉是一种抗增殖性免疫抑制剂,主要用于预防肾脏、心脏或肝脏移植后急性排斥反应,在一些

自身免疫性血小板减少的患者中(包括难治性 ITP)已经显示出具有较好的作用。然而,到目前为止接受这种治疗的患者数量很少,需要大规模的实验来进行验证。

**蛋白 A 免疫吸附柱** Snyder 等人报道了在 72 例难治性 ITP 患者(其中 49 例行脾脏切除术)应用蛋白 A 吸附柱后的情况。72 例患者在 2~3 周内应用了 6 次免疫吸附治疗,其中 29 例(40%)继续应用皮质醇(强的松龙 $<30\text{mg/d}$ )。约 25% 患者效果较好(血小板计数 $>100\times 10^9/\text{L}$ ), 21% 疗效可观(血小板计数 $50\sim 100\times 10^9/\text{L}$ ), 超过一半的患者(54%)反应差。其作用机制可能与减少血小板的激活有关。应用蛋白 A 柱需要较好的动脉通路,操作麻烦而且费用昂贵。

对那些应用上述治疗失败的患者来说,应用抗坏血酸、氯脱氧腺苷、秋水仙碱、脂质阿霉素以及外周血干细胞移植的资料报道少见。

**血浆去除术** 血浆去除术主要用来去除血小板抗体和免疫复合物。有一些关于此种方法的报道,其中最大的一组病例数为 14 例患者,其中有些是急性 ITP。9 例急性 ITP 患者中 5 例对血浆去除术有效。Bussel 等人报道对慢性难治性 ITP 患者成功进行血浆置换和 IVIg 治疗。通常一致认为血浆去除在慢性 ITP 的治疗中并不是有效的治疗方法。

**脂溶性阿霉素** 此药已仅在一些小的非随机研究中使用,成功率差异大。

#### 成人患者一线、二线治疗失败后进一步治疗的建议

那些对其他治疗无效或需要提高血小板计数的患者(如活动性出血),Campath 1H 和抗 CD-20 可能有效,对某些严重的难治性 ITP 患者晓悉似乎有效,但需大规模的研究来肯定其效率和安全性。根据危险/受益比例,不推荐使用 IFN- $\alpha$ 、蛋白 A 栓、血浆去除和脂溶性阿霉素。

#### 成人患者的急诊处理

对严重血小板减少症( $\text{PLT}<30\times 10^9/\text{L}$ )以及有胃肠道、泌尿道、中枢神经系统和其他部位活动性出血的成年患者需要紧急处理。这种情况下,治疗目的在于将血小板计数快速提高至一个安全的水平(不超过 24 小时)。很显然,上述已经讨论的很多方法都需要很长时间才能达到这种效应,能立即起效的治疗包括血小板输注,静脉应用甲基强的松龙和 IVIg。

**联合化疗** 这种治疗模式在那些对其他治疗无效的患者也许有效,而且这些患者不需要紧急提高血小板计数,例如那些没有活动性出血的患者。在 ITP 患者特别是年轻患者中使用化疗药物有继发恶性疾病如急性白血病的危险,因此使用前应慎重考虑。在那些严重、有症状的且对以前多种治疗均抵抗的慢性 ITP 患者采用

与淋巴瘤类似的 COP 方案已初显成效。Figuerola 等报道了 10 例难治性 ITP 患者的治疗结果。2 例患者本身有恶性病(HD 和 CLL),全部 10 例患者都曾接受皮质醇和脾脏切除治疗。所有患者  $\text{PLT}<5\times 10^9/\text{L}$ ,结果 6 例患者完全有效(4 例有持久疗效),2 例部分有效(一例有持久疗效),2 例死于脑出血。

#### 成人急救治疗的建议

在极度紧急的情况下需要快速提高血小板计数时最适宜的方法是输注随机供者的血小板,当需要较高的血小板计数但情况又不是非常紧急时,IVIg 和/或 IV 甲强龙和/或 IV 环磷酰胺可能是有效的。

#### 儿童 ITP 的诊断和治疗

儿童 ITP 少见。通常是一种良性疾病,需要对患者进行仔细地解释和劝告,而不是积极地进行治疗。这是因为儿童 ITP 很少发生严重的出血,而且 80% 的儿童 ITP 在发病后 6~8 周内能够自发缓解。

#### 诊断

儿童 ITP 的诊断主要通过排除法。儿童期 ITP 可以发生在任一时间,但新生儿期 ITP 要与母亲 ITP 或异体免疫性血小板减少症相区别。年龄大于 10 岁的儿童更常见的是慢性 ITP。急性 ITP 病史短,24~48 小时即出现紫癜或瘀斑,血小板计数常小于  $10\sim 20\times 10^9/\text{L}$ ,血小板计数高的患儿很少有症状。发病之前常有急性病毒感染和免疫接种史,与水痘有关的 ITP 患儿需要特别小心,因为个别病例会出现由于抗体攻击蛋白 S 和/或 C 而引起复杂的凝血性疾病,麻疹、流行性腮腺炎和风疹疫苗(MMR)可引起 ITP,预测的危险度为 1/24000。通常在接种后 6 周内发病,没有证据能表明与 MMR 无关或在接种之前就发生 ITP 的儿童再复发时与疫苗接种有关。药品安全委员会(CSM)建议在第一次接种 MMR 后 6 周内发生 ITP 的儿童,在第二次接种前应检测他们血清中这三种病毒是否存在。如果血清学检查提示儿童对 MMR 未完全被免疫,就建议进行第二次接种 MMR。那些未能通过 MMR 获得风疹保护的儿童感染风疹后发生 ITP 的危险率为 1/3000。

#### 鉴别诊断

瘀斑或紫癜的病史有时更趋向于慢性 ITP,症状的发展更慢,往往超过几周或几个月。对于这些儿童应更加小心,特别应注意存在遗传性疾病的可能性。这些疾病因为不常见而未考虑而经常被漏诊。

#### 与 ITP 相似的遗传性疾病

(a)在幼儿(出生后几周或几个月)

Wiskott Aldrich syndrome

## Bernard Soulier syndrome

其他少见的家族伴有孤立的先天性或非特异性类型遗传性血小板减少症等

## (b) 在年龄稍大的儿童

进展期范可尼贫血

Ⅱ B 型 vW 病

严重的骨髓病

急性白血病(NB especiallu Down syndrome)

再生障碍性贫血

## 在年龄较大的儿童诊断 ITP 特别注意的几点

超过 10 岁的儿童更多见的是慢性病程, 诊断时应考虑其他与血小板减少相关的自体免疫性疾病, 其中特别是系统性红斑狼疮和抗磷脂综合征。年龄更大的儿童需要进行更多的检查。在儿童尚未见以血小板减少作为 HIV 感染起始表现的报道, 但在 HIV 的病程中可以发生 ITP。

## 在急诊诊断 ITP 的注意事项

急诊工作人员在处理第一次表现为瘀斑和紫癜的年幼儿童时应考虑非意外伤害 (NAI) 和脑膜炎球菌感染的可能, 感染的患儿通常还有其他特征, NAI 通常不会出现全身性紫癜。

## 检查

由有经验的形态学家进行全血细胞计数和血片观察检查。如果血小板计数低与临床征象不符时就应该重新进行检查以排除假象。

**凝血筛选实验** 如果存在以下几种情况就有必要进行凝血筛选检查: 脑膜炎球菌感染, 存在提示遗传性出血性疾病的特征或怀疑存在 NAI。

**抗血小板抗体** 检测血小板抗体对诊断没有帮助。

**HP 感染** 上面已讨论过 HP 感染。尽管在儿童中确实存在 HP 感染, 但目前尚无资料表明 HP 感染是促使儿童发生 ITP 的原因之一。因此, 对儿童 ITP 没有筛查 HP 感染的适应症, 除非存在 HP 感染的其他临床特征。

**骨髓穿刺术** 骨髓检查可排除血小板减少的某些原因, 但仅能证实骨髓象与外周血象破坏是一致的。尽管目前还在争论——如果儿童有恶性基础病, 那么在血象或临床检查中将会有其他线索, 但此种观点并不值得信赖。

## 对疑似 ITP 患儿诊断推荐意见

对有典型的临床或实验室特征而不需治疗的儿童患者, 不需要进行骨髓检查。如果进行治疗的话, 就必须认识到 ITP 的诊断有时是不正确的。此时行骨髓检查通常能揭示真相。如果存在不典型临床特征或

对治疗无反应就必须进行骨髓检查。同时建议在给予类固醇治疗前应进行骨髓检查。骨髓穿刺最好与活检同时进行, 因为这样可以对巨核细胞的生成进行更好的评估。骨髓检查很痛苦, 因此在进行全身麻醉的情况下操作更容易被接受。

## 儿童 ITP 的治疗: 一般方法

根据临床而不是血小板计数对儿童 ITP 进行分类是必要的, 因为有些严重血小板减少的儿童 ( $<10 \times 10^9/L$ ) 临床症状通常却很轻微。明显的皮肤紫癜和瘀斑不管如何广泛也不能提示出血风险的严重性。到目前为止还普遍存在的倾向是根据血小板计数进行治疗而不是根据患儿的症状来进行治疗。在英国全国范围内进行了两组儿童 ITP 患者的调查, 结果证实仅有 4% 的患儿发生严重的鼻出血或胃肠道出血等危急症状。在德国和挪威也有类似的报道。一些研究已经证实颅内出血的发生率接近 0.1~0.5%, 明显低于通常报道的 1~3%。英国的两组全国性调查中在 703 例患儿中 2 例发生 ICH (0.3%), 而且这两例均获得康复, 与 Lilleyman 在 1994, 1997 年进行的全国性回顾性调查结果相似。最近日本的一项研究中 ICH 发生率为 4/772 (0.52%), 无死亡病例。不太可能预测哪个儿童会发生 ICH, 可能存在一些象血管异常等其他易感因素会对 ICH 的发生起促进作用。

在已经接受治疗的患儿中发生 ICH, 一项回顾性研究中发现实际上 1/3 的患儿发生过 ICH。值得注意的是在第一个应用 IVIg 的随机化研究中仅有 1 名患儿在应用 IVIg 期间很早就发生 ICH, 而且在发生 6 天后即死亡。如前所述, 对急性 ITP 患儿的治疗不应受血小板计数的驱使, 而应主要依赖于症状。持续严重血小板减少伴明显出血症状的患儿实际上很少见, 应求助于专家来进行治疗。

## 临床分类

通常应用两个临床积分系统来对 ITP 进行临床分类, 第一个是英国的两个全国性调查分析了 703 例新诊的患者, 第二个是 Texas 的单中心报告, 在 54 例患者中进行 109 例次分析, 这些患者已经诊断或正在诊断为 ITP。所有这些均证实大部分儿童尽管血小板计数很低但都没有严重的出血。在任意特定时间出血的严重度 (特别是出现出血时) 不能预测接下来发生严重出血事件的危险度。不应单独根据皮肤出血现象, 不管是显著的还是广泛的紫癜来对患儿进行治疗。

## 建议:

除血小板计数外, 应采用临床严重度来定义患儿急性 ITP 的严重程度, 考虑进行治疗时不应单单根据血小板计数来定, 而应根据除皮肤出血体征之外的其他临床症状。

### 治疗:期望“观望和等待”策略

超过 80% 的儿童急性 ITP 患者没有显著的出血症状而无须进行旨在提高血小板计数的特殊治疗。很重要的一点是对患者及其父母解释 ITP 通常是一种自限性良性疾病。大多数的患者仅需在家治疗,而不需住院,住院仅适用于那些临床有严重出血的患者(如严重的大量鼻出血持续时间超过 30 分钟时,GI 出血等)。建议患儿的父母观察其他的出血现象并留下联系人的姓名和电话号码;对于他们通常最适宜的建议类似于对那些有严重血友病患儿的家庭的建议,尽可能避免极易发生创伤或头颅损伤的正规的有身体接触的体育运动。其他活动可以正常进行,基于 ITP 是一种持续数月或数年的疾病,应鼓励患儿继续上学。

多数仅有轻-中度症状的患儿,通过院外每周或间隔更长时间的随访即可对其安全地进行治疗。在患儿出现紫癜症状时往往提示提示血小板计数似乎  $<20 \times 10^9/L$ ,无须进行血小板计数复查;然而在第一个 7-10 天应复查血小板计数以排除是否存在严重的骨髓性疾病特别是骨髓再生不良。否则,可以在临床上出现症状改变或者是患者家庭知道结果后才能放心的情况下再复查血小板计数。然而,过于把目光集中在血小板计数上是没有太大帮助的。如果血小板持续减少而患儿却无大碍,那么随访的时间可以延长,以减少对患儿上学的干扰。由于较低血小板计数持续时间延长和进行某些体育活动受限,生活方式的问题就变得相对更加重要,因此应采取同情的态度来加以商讨。这些问题可能影响对治疗的一些决定。假如他们的医生能做到的话,大多数父母和患儿都能在存在紫点紫斑和较低血小板计数情况下生活的很舒适,并等待自发缓解。

#### 建议:

急性 ITP 和临床症状轻的患儿期望通过支持性建议和 24 小时联系来进行处理,而不管血小板计数的多少。在诊断 ITP 10 天之内应复查全血细胞计数以确保无严重骨髓性疾病进展的证据,之后,在出现提示缓解的临床症状消退之前或存在其他需要检查的临床征象之前不需进行血小板计数的检查。

### 提高血小板计数的特异性治疗:

与无治疗相比较,有几种治疗方法能快速提高血小板计数。然而,所有的方法都有明显的副作用,而且没有一个方法能改变疾病的基本病理,也不能提高完全缓解的机会。这些方法适宜于有严重出血症状的患儿。

#### 皮质类固醇

强的松龙 常用剂量为 1-2mg/kg/d,最长 14 天可能有效提高血小板计数,但也许并不比那些不进行治疗的速度快。强的松龙最长应用 2-3 周后应停用而不必要考虑血小板计数,因为延长治疗期限会带来严重的副作用。有证据表明小剂量(0.25mg/kg. d $\times$ 21d)能使血小板计数上升。在两组随机化对照研究中比较了大剂量方案(强的松龙 4mg/kg. d)疗效,结果提示效率较高。一项研究中 53 个儿童被随机分为 3 组,包括 IVIg,大剂量口服强的松龙(4mg/kg. d),并在 21 天内逐渐减量停用和无治疗组。强的松龙组血小板计数达到  $>50 \times 10^9/L$  的中位时间为 4 天,无治疗组为 16 天,IVIg 为 2 天。在随后对 146 例儿童进行了包括抗-D 治疗组的相同的治疗方案,结果提示应用大剂量皮质类固醇的患儿中 28/39(72%)患者在 72 小时内血小板计数升高超过  $50 \times 10^9/L$ 。

这种皮质类固醇方案的不利之处是应用大剂量糖皮质激素的时间较长。短期治疗方案也许同样有效。一项小规模试验性研究中对 25 例儿童 ITP 患者进行的短期大剂量强的松龙治疗(4mg/kg. d $\times$ 4d),结果证实 22 例患儿在一周内血小板计数达  $>20 \times 10^9/L$  而仅有轻微的副作用。如果患儿有症状需要治疗,就要确保尽早提高血小板计数。很重要的是类固醇应用不能超过 2~3 周或不能根据血小板计数来调节用药量,因为这样会导致应用不适当的剂量和用药周期,从而出现明显的长期副作用。

#### 其他类固醇治疗方案:

**大剂量甲基强的松龙(HDMP)** 由于 HDMP 费用便宜且有效,已经被用来替代 IVIg。一项较小规模研究中,22 例患儿口服 7 天为一疗程(30mg/kg. d $\times$ 3d 之后 20mg/kg. d $\times$ 4d),结果证实所有的患者第 7 天血小板计数都  $>50 \times 10^9/L$ 。如果第 30 天血小板计数  $<20 \times 10^9/L$ ,则每月重复一次此疗程,共计六个疗程。其他一些小规模的研究也证实 HDMP 在提高血小板计数方面与 IVIg 同样有效,在两个无对照的研究中联合应用 HDMP 和 IVIg 结果同样有效。

**大剂量 DXM 冲击方法** 对患儿采用这种方法获得长期缓解的效率要低于成人,但作为一种替代方法可能有用。没有证据表明这种治疗方法或其他任何治疗能提高血小板计数及提高完全缓解的机会。在 3 个小规模研究中分别对 11、17 和 7 例患儿采用这种方法,结果证实对一些患儿有益——11 例慢性 ITP 患儿采用 41 个周期治疗后,78% 的患儿血小板计数  $>100 \times 10^9/L$ 。然而有 3/11 患儿有难以接受的副作用。此种治疗在有症状的患儿中不推荐作为一线治疗方案。

**建议:**

如果患儿有粘膜或更广泛的皮肤出血症状,大剂量的松龙(4mg/kg·d)是有效的,疗程宜短(4天)。没有对大剂量和低剂量疗效进行过直接比较。如果应用 1-2mg/kg 的低剂量治疗,在不考虑治疗反应问题的情况下,疗程不能超过 14 天。

**静脉应用免疫球蛋白**

静脉用免疫球蛋白对超过 80% 的患儿提高血小板有效,而且要比类固醇和无治疗者速度快。此种治疗价格昂贵且为有创性,应用于那些对类固醇治疗后未缓解或无反应以及有活动性出血的患儿的急症处理。对于一些必须进行手术或拔牙的患儿此种治疗是较为适宜的。但不应将其用来提高仅有皮肤症状的患儿血小板计数。IVIg 是一种浓缩的血液制品,其危险性必需对患者加以解释。最近一次实验中,75% 接受治疗的患儿有明显的副作用,其中之一是令人讨厌的头痛。除此之外 IVIg 能传递丙型肝炎病毒。将 IVIg 应用于有普通症状的患儿的做法是不恰当的。

**剂量方案** 传统的剂量是 0.4 g/kg·d×5d。现在已经被短疗程高剂量治疗所替代(0.8g/kg 或 1g/kg 应用 1-2 天)。这些大剂量用法往往伴有较高风险的副作用。另外一个小规模随机化的多中心研究证实 250、400 或 500mg/kg/d 的低剂量应用两天同样有效。17 例 5-12 岁的患儿有 16 例(94%)血小板计数  $> 30 \times 10^9/L$ 。选择这些制品时应强调在产品生产过程中至少进行两次病毒灭活。

**建议:**

IVIg 可以迅速提升血小板计数,但应保留在以下几种紧急情况时使用:患儿有严重的出血症状或正在进行一些可能诱使血液丢失的过程,给予 0.8g/kg 的单一剂量治疗有效,低剂量同样有效,而且在幼儿中几乎未见副作用。

**其他治疗**

**抗-D 免疫球蛋白** 与 IVIg 相比抗-D 治疗费用要少得多,可以短期用于 Rh(D)阳性个体,因此适用于院外患者的治疗。抗-D 对儿童有效,但作用机理不完全清楚。和 IVIg 一样,抗-D 的缺点也是一种浓缩的血液制品,如给予足够的剂量(40-50ug/kg)时能和 IVIg 一样迅速提高血小板计数。副反应包括某种程度的溶血,有时很严重甚至引起肾衰。低剂量治疗时与 IVIg 相比,提升血小板计数的效率要低。

**其他处理**

和成人 ITP 一样,很多其他药物都被尝试用于治疗持续性血小板减少和出血的患儿。没有关于将它们

用于治疗儿童 ITP 的足够信息,因此不能就该用什么药以及用药顺序做出特别的建议。儿童患者应用细胞毒药物时应特别小心,应适当考虑不育和发生肿瘤的可能。

**应用血液制品——血小板输注**

发生威胁生命的出血是 ITP 患者输注血小板的唯一指征,对 ITP 这种属于血小板被破坏的疾病的患者来说,输注正常剂量的血小板似乎无效。全国性调查结果显示有时给单纯血小板减少患者输注血小板的方法从未经过证实是恰当的。如果存在威胁生命的情况(如少见的 ICH)需要进行大于正常剂量的血小板输注同时监测血小板的增加量来作为指导,而且同时应给予诸如大剂量 IV 类固醇和 IVIg 等药物以求获得提升血小板计数的最大机会和止血。

**建议:**

血小板输注仅在 ICH 或其他发生有威胁生命的出血时应用,而且剂量要比骨髓衰竭类疾病大。同时给予大剂量静脉类固醇或 IvIg 等免疫调节治疗。

**儿童期慢性 ITP**

大多数儿童 ITP 患者可在 6 个月内缓解。对血小板一直减少的患儿的处理基本上与急性 ITP 相同。很多儿童有足够的血小板计数(如  $> 20 \times 10^9/L$ )而且除受伤外一般无症状。在患儿诊断 ITP 时如果年龄小于 10 岁的话最终似乎都会发生自发缓解,可继续期待疗法。诊断时年龄大于 10 岁特别是青春女性,多倾向于维持慢性病程而治疗上多考虑与成人类似。除受外伤、手术或拔牙外,大多数儿童不需要针对提高血小板计数的特异性治疗,而那些有月经的女孩可能会产生特别的问题。患儿及其父母不应忘记在严重的意外后患儿易发生过度出血情况。因此,建议这些家庭为患儿携带记载有病情详细内容的卡片或便笺以避免发生紧急情况。血小板计数持续低于  $10 \times 10^9/L$  的患儿似乎更易出现某些症状,如容易出现青肿或散在瘀点,类似的儿童已被认为是患有慢性严重型 ITP(CSITP),这种病例数较少(估计年发生率约 1/2500000)而且治疗上非常困难。这种儿童病例应求助于有特别经验的儿科血液学家。偶尔女孩患者会将 ITP 带至成年,但随时间推移疾病趋向于减弱。没有关于男孩患者超过 10 岁以后仍有持续 ITP 的资料报导。

持续低血小板计数的情况下会发生严重出血的风险,而且据估计在那些血小板计数低于  $20 \times 10^9/L$  的患者在 12 个月的发生率为 0.5%。文献中没有足够的证据来决定对这些患者治疗的最佳疗程。必须针对患儿和当时的情况来进行治疗,依据三项标准:治疗应有效,与未治疗条件下相比不应带来更多的危险性而且

治疗应使患儿感觉良好。

值得注意的是一组血小板计数在  $10 \sim 30 \times 10^9/L$  的 ITP 患儿, 尽管他们没有严重的出血, 但是他们常被紫癜所困扰, 特别是那些上中学的患儿, 他们对自己的表现非常在意, 因而需要获得情感支持。生活方式以及在体育活动上的限制变得更加重要, 因此在治疗的时候应加以考虑。在适当讨论其危险性之后, 可以间断给予 IVIg 以利患者进行运动。但是, 应该注意的是这可能会引起其他的问题, 就是患者在 6 个月内曾住院治疗而要外出度假期间的保险问题。没有证据表明飞行旅行容易引起 ITP 患者发生出血; 没有度假前或进行运动前进行治疗提高血小板计数的指征。患者的父母在旅行前应该向保险公司声明以防在度假期间需要进行治疗。

出血并发症的处理必须根据出血的严重度和当时情况来进行: 对那些年轻患者没有明确的策略。通常考虑脾切除术, 但在大约 25% 的病例中无效, 而且长期随访中尽管血小板计数经常维持在令人满意的水平且很少出现症状, 但复发率仍明显较高。

#### 建议:

1. 慢性 ITP 患儿不需积极治疗但应定期随访而且受伤后应记住向医院汇报。他们应有一个指定的联系人和联系电话。
2. 慢性严重型 ITP 患儿应求助于儿科血液专家来进行治疗和长期随访。

#### 脾切除术

儿童 ITP 患者很少需要进行脾切除术。长期随访证实自发缓解可延续至自诊断之日起 15 年, 因此超过 6 或 12 个月血小板持续低, 不能成为手术的指征。考虑儿童期 ITP 死亡危险性极低 (低于 1/500), 而脾切除的死亡率为 1.4~2.7%, 同时切脾后终生存在并发脓毒血症的危险, 因此脾切除术仅在一些特殊情况下被认为是可取的。生活方式严重受限制, 或威胁生命的出血可能是脾切除的最好理由。但仅有 70-75% 的患者对此项治疗有效而且应充分预防脓毒血症的发生。

#### 建议:

儿童 ITP 很少需要进行脾切除。只是偶尔在出现以下情况时被认为是可行的, 包括威胁生命的出血、慢性病程未缓解的患者以及那些发病超过已 12-24 个月对生活质量有影响的严重 ITP 患儿, 但是这种情况的患儿很少见, 而且他们应求助于专业的儿科血液专家进行个体化治疗。

#### 妊娠期血小板减少症

##### 妊娠期 ITP 的发生率

应用自动血细胞计数仪进行常规血小板计数使以下事实更加突出, 即在那些正常妊娠的健康妇女中发生轻-中度的血小板减少很常见。除了由于 EDTA 引起体外血小板聚集而出现的血小板计数失真的病例外, 这些妇女中绝大部分都有 '妊娠期血小板减少症 (GT)', 其特点为良性自限性疾病, 母婴均无明显的出血风险。然而, 如何区分 GT 和 ITP 很困难或几乎不可能, 而 ITP 患者由于血小板抗体通过胎盘而有可能引起婴儿或新生儿血小板减少和发生出血。母亲血小板减少可能是妊娠时发生除一系列少见的获得性和先天性疾病之外的先兆子痫或 DIC 等显著并发症的提示。因此, 对妊娠期血小板减少的病例的评估集中在排除一些重要的继发性病因以及估计母婴对诊断和治疗措施等发生出血的危险性。

#### 妊娠期的正常血小板计数:

大多数妊娠期妇女的血小板计数在未怀孕妇女的参考值范围内。然而, 大规模前瞻性研究已证实妊娠期血小板计数有下降趋势, 在第三个三月中其水平多在  $120 \sim 150 \times 10^9/L$ 。一个单一机构研究结果显示在 1357 名正常妊娠并按期分娩的妇女中平均血小板计数  $225 \times 10^9/L$ 。其 95% 可信区间为  $109 \sim 341 \times 10^9/L$ 。

#### 表现及诊断

##### 妊娠期血小板减少

GT 病史的最佳证据来源于设在 Oneriocn 的 McMastet 小组的一系列前瞻性研究。研究结果发现 5.4%-8.3% 的健康母亲出现血小板减少。在多数患者中血小板计数仅轻微减少 ( $135 \times 10^9/L$ ), 95% 的病例在  $100 \sim 150 \times 10^9/L$ 。血小板计数低于  $80 \times 10^9/L$  是异常的, 但病例很少, 随后被证实为 GT, 其血小板计数低于  $50 \times 10^9/L$ 。

从 GT 妇女和血小板计数正常妇女的婴儿所获取脐带血的标本中血小板减少发生率一致为 4%。

因此 GT 特征为:

- 血小板轻度减少 (很少  $< 80 \times 10^9/L$ )
- 发生在血细胞计数正常的健康妇女
- 大多数发生在妊娠的第三个三月中
- 妊娠前后血小板计数正常
- 和母亲出血无关
- 与婴儿和新生儿血小板减少无关

当血小板减少在妊娠期中第一次被鉴定而且没有以前的血小板计数来证明时, GT 很难与 ITP 区分开来。

#### ITP

育龄期妇女发生慢性 ITP 很常见,因此在妊娠期可碰到。流行病学估计在 10000 名孕妇中有 1-5 例,比 GT 发生率低 100 倍。患者很少在妊娠中首次发病就表现为严重的血小板减少,以前诊断为 ITP 的患者妊娠期可加重,最低的血小板计数通常出现在妊娠第三个月。然而,最常见是通过常规实验室检查发现血小板减少而无症状,此时与 GT 的鉴别可能很困难。

正如在非妊娠患者,由于没有肯定的实验室检查,ITP 的诊断主要靠排除法。妊娠之外的低血小板计数资料是非常有价值的。重要的一点是排除先兆子痫综合征, DIC 或诸如 SLE 和抗磷脂综合征等自体免疫性疾病,这些症状均能为预后和治疗提供明显的暗示。必须对患者进行仔细的检查是否存在肝脾肿大和淋巴结病或先兆子痫的特征(高血压、蛋白尿、宫内生长受限)。

如果没有其他临床特征而且血小板计数和血片也正常。不建议进行骨髓检查。

与非妊娠期成人和儿童 ITP 一样, PAIgG 无诊断价值。尽管最近方法学得到改进,但是血清中血小板自身抗体的测定不能用来对个别患者进行明确诊断,而且不能预测新生儿发生血小板减少症的可能性。

#### 对妊娠期疑似 ITP 患者诊断建议

和非妊娠患者一样, ITP 的诊断主要是排除法。良性 GT 较 ITP 常见 100 倍。但是由于没有明确的实验室检查, 如果没有非妊娠期血小板计数, 就不太可能鉴别这些情况。所有血小板计数  $<100 \times 10^9/L$  的妇女均应进行子痫前状态、凝血疾病或自体免疫病的临床和实验室证据的筛选。除了怀疑白血病和淋巴瘤时, 不必进行骨髓检查, 不推荐常规进行 PAIg 和血小板抗体测定。

#### 治疗选择

对妊娠期 ITP 的最佳治疗需要产科医生、血液学专家和儿科医师的紧密合作。还没有高质量的前瞻性研究或随机化临床实验来明确母亲、产妇或新生儿的治疗。对 ITP 治疗建议以临床经验和专家的意见为基础。

#### 对妊娠妇女 ITP 的处理

对妊娠妇女 ITP 的治疗是在评价发生明显出血的危险性基础之上做出决定的。血小板计数经常随着妊娠进程而下降, 血小板最大下降率和血小板计数最低点发生在妊娠的第三个月。因此, 在分娩时需要仔细计划以确保一个‘安全’的血小板计数。监测的频率要个体化, 同时要考虑血小板绝对计数、变化率和分娩的临近情况。

#### 治疗目标

血小板计数  $>20 \times 10^9/L$  的无症状患者直到分娩前不需要治疗, 但应从临床和血液学方面详加监测。对正常的阴道分娩者血小板计数  $>50 \times 10^9/L$  被认为是安全的而且有些专家将此水平延至  $30-50 \times 10^9/L$ 。对剖腹产术血小板计数  $>50 \times 10^9/L$  也是安全的, 但是会限制硬膜外麻醉的应用, 硬膜外麻醉要求  $PLT >80 \times 10^9/L$ 。因为在理论上存在血肿形成和神经损伤的危险性, 所以血小板  $<80 \times 10^9/L$  而  $>50 \times 10^9/L$  时建议不行腰椎或硬膜外麻醉。

#### 治疗选择

对母亲的 ITP 治疗大部分选择糖皮质激素或 IVIg。尽管硫唑嘌呤已在移植患者中安全使用, 但对妊娠患者来说长春碱、雄激素和大多数免疫抑制药物不宜使用。

如果治疗周期很短, 比如从妊娠第三个月开始, 皮质类固醇应是最佳的价/效比选择。推荐初始剂量为  $1mg/kg$  (应根据妊娠期体重), 随后逐渐减量至能维持正常血液学稳定的最小有效剂量。必须仔细监测诸如高血压、糖尿病、骨质疏松症、体重过度增加和精神病等明显的副作用。由于强的松龙 90% 在胎盘中代谢, 胎儿不太可能发生类似肾上腺机能抑制等严重的副作用。唯一的系统性研究显示母亲服用低剂量的类固醇对胎儿血小板计数升高没有益处。如果应用类固醇治疗时间延长, 发生严重的副反应或者需要较大的维持剂量 (强的松龙大约  $>7.5mg/d$ ), 应考虑 IVIg 治疗。在妊娠妇女没有关于类固醇和 IVIg 的比较性实验研究。

尽管  $1mg/kg$  连用 2 天的 IVIg 的用法已成功应用而且可能更方便, 但是 IVIg 的常用剂量是  $0.4 g/kg/d \times 5d$ 。治疗有效率 (80%) 和有效时间 (2-3 周) 与非妊娠患者相似。在开始起效之后, 可以重复应用单剂量输注以预防发生出血症状并确保分娩时有足够的血小板计数。母亲应用 IVIg 治疗能否提高胎儿血小板计数仍存在争议。妊娠患者应用 IVIg 治疗与非妊娠患者具有相似的潜在危险性和副作用, 而且其费用要远高于糖皮质激素。

对于那些有严重症状且对口服类固醇或 IVIg 反应差的妇女可选择的治疗包括大剂量静脉应用甲基强的松龙 ( $1000mg$ ), 也可以与 IVIg 或硫唑嘌呤合用。一些有意义的资料显示, 后者对母亲或胎儿似乎不会引起严重的问题。妊娠妇女现在很少行脾切除术, 如果必须的话, 最好在妊娠的第二个三月进行。尽管在妊娠超过 20 周时可能存在技术上的难题, 但仍可以通过腹腔镜实施脾切除术。

**建议:**

1. PLT  $> 20 \times 10^9/L$  的无症状妇女在分娩时才需治疗。
2. 正常凝血功能的患者经阴道分娩 PLT  $> 50 \times 10^9/L$  是安全的。
3. 正常凝血功能的患者进行剖腹产术,硬膜外或腰麻 PLT  $> 80 \times 10^9/L$  是安全的。
4. 对那些需要治疗的妇女,口服糖皮质激素或 IVIg 有效率与那些非妊娠患者类似。尽管现在许多内科医师喜欢给妊娠期妇女应用 IVIg,但是没有较好的比较性研究结果。在决定治疗时应考虑母亲的临床因素并且参考应用 IVIg 时的费用、有效性或应用 IVIg 时感染微生物的危险性。
5. 没有关于糖皮质激素或 IVIg 对胎儿/新生儿血小板计数影响的令人信服的资料报道。
6. 严重的难治性 ITP 对大剂量 IV 甲强龙 ± IVIg 或硫唑嘌呤也许有效。如果需要,可以进行脾切除术(最好在第二个月进行),而且与非妊娠患者相比通过腹腔镜途径手术在临床上具有相似的优点。

**产妇和新生儿的处理**

对患 ITP 的母亲分娩时处理主要受新生儿是否会发生严重的血小板减少或出血危险性担心的支配。1976 年一项研究报道了围生期死亡率为 12-21%,其中大部分是由于产伤和 ICH,因此建议对所有患者行剖腹产术。新近的综述提示新生儿死亡率约 0.6%。20 世纪 90 年代发表的大规模前瞻性研究显示严重新生儿血小板减少 ( $< 50 \times 10^9/L$ ) 的发生率为 8.9-14.7%,ICH 发生率为 0-1.5%。没有证据显示剖腹产术与那些不复杂的经阴道分娩相比较对血小板减少的新生儿更安全(而剖腹产对母亲来说是安全的)。在多数情况下,大多数新生儿出血发生在分娩后 24-48 小时,此时血小板计数最低。已进行许多尝试来预测哪些新生儿将发生严重的血小板减少而需要进行治疗。有报道显示根据母亲的血小板计数、母亲的血小板抗体水平或母亲由于 ITP 而进行脾切除术的病史来预测胎儿或新生儿血小板计数是不可靠的。已经进行了经皮肤脐血取样来获得胎儿血样的研究,但是这个过程死亡率约 1-2%,这个比例和发生 ICH 的危险性一样高。目前也提倡在分娩的早期取胎儿头皮血样来测定血小板计数,这个过程操作技术困难,而且由于暴露于 Vernix 或羊水引起凝血导致人为的血小板计数降低并能引起明显的出血。由于这些原因,经脐带穿刺或胎儿头皮取血大多已经废弃不用。

由于对少数新生儿发生严重血小板减少和非常低

的严重出血的危险性预测存在一定的困难,目前多同意 ITP 患者的分娩模式应完全根据产科指征来决定。

分娩后所有病例都应测定脐带血小板计数。那些血小板计数异常的婴儿应从临床和血液学方面严密观察,因为出生后 2~5 天血小板计数会进一步降至最低点。新生儿很少需要进行治疗。临床上有出血或 PLT  $< 20 \times 10^9/L$  的患者应用 1g/kg 的 IVIg 治疗很快会产生疗效,发生威胁生命的出血时应采用血小板输注和 IVIg 治疗。

有严重的血小板减少和临床有出血表现的新生儿很少与母亲 ITP 有关,因此应通过实验室检查来排除新生儿自体免疫性血小板减少。这些不仅对新生儿合理治疗很重要,而且与以后的妊娠妇女产前处理也有关系。

**产科麻醉****麻醉的选择**

产科麻醉师通常被约请来决定这些患者是进行局部痛觉缺失还是进行麻醉。一些教科书和文章对这个问题提出了指南,而且近几年趋势已经在血小板计数为  $80-100 \times 10^9/L$  这个终止点有所降低。实际上,没有证据来支持这种“全或无”的方法,因此每个病例都应根据其自身来加以考虑,要对这个过程的危险性(硬膜外/脊柱血肿)和有利之处(减轻疼痛、良好的控制血压、避免全麻)加以平衡。

当监测血小板水平时,对其下降趋势的监测与血小板绝对值的监测同样重要,对血小板计数下降快的母亲要比那些虽然计数低但血小板水平很平稳的母亲要更加重视。同时,必须考虑到血小板减少的原因,因为不同的病理学在特定的血小板计数情况下对出血机制的影响不同。总之,血小板计数  $> 80 \times 10^9/L$  的患者在缺乏先兆子痫的情况下血小板功能不应有显著的改变。测定诸如出血时间等血小板功能往往受操作者的影响,因此缺乏预测价值。凝血弹性描记法是有希望的发展方向,但其在临床实践中的地位还有待进一步验证,而且需要进一步的临床试验来证实。血小板减少时通常要进行常规凝血检查以防止存在其他缺陷。应询问母亲是否有过多的瘀斑或出血史,因为这些现象的存在意味着可疑病例血小板功能已经受损。对血小板计数小于  $100 \times 10^9/L$  的妇女在产后或术后应避免使用强力的非甾体类消炎药,因为他们有抗血小板的功能会因此增加发生出血的危险性。

英国妇女最常见的死亡原因是静脉血栓,如果 ITP 妇女进行手术分娩、因为其他疾病不能活动、有先天性或获得性血栓形成倾向(特别是抗磷脂综合征)或

最近有静脉血栓形成时应考虑进行预防血栓形成的治疗措施。在每一例患者必须进行关于抗凝治疗的必要性和安全性的个体化危险性评价,其中需要考虑的因素包括年龄、肥胖和个人及家族史。尽管还没有指导临床实践的资料,但是对于那些血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ 发生出血机率很低的妇女应采用标准剂量的非分离肝素(UFH)或低分子量肝素(LMWH)来进行治疗或预防。在那些发生 VTE 风险特别高的妇女(如抗磷脂综合征、抗凝血酶缺乏)特别是采用 LMWH 治疗时,风险性平衡将可能对在血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 的患者进行预防血栓治疗特别有益。

#### 建议:

1. ITP 妇女的分娩模式应根据产科指征来决定。尚无支持常规采用剖腹产的证据。
2. 如果凝血功能正常,对于正常的经阴道分娩血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ 是安全的。
3. 如果凝血功能正常,血小板计数 $>80 \times 10^9/L$ 行腰麻/硬膜外麻醉或剖腹产是安全的。
4. 进行手术分娩的妇女依据她们各自的临床危险因素应考虑进行预防血栓形成治疗。如果母亲的血小板计数 $>100 \times 10^9/L$ 应该应用标准剂量的 UFH 或 LMW 肝素。

5. 血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 在产后或术后应避免使用非甾体消炎药来止痛。

6. 临床上发生新生儿血小板减少症的风险非常低,但是不能通过母亲的临床和实验室指标进行预测。由于会引起较大的风险,所以不推荐通过脐带或胎儿头皮取血来测定胎儿的血小板计数。

7. 因为在新生儿有发生出血并发症的危险,应避免使用头皮电极来监测产妇或胎儿血样。禁忌应用真空牵引术,尽可能避免复杂的器械分娩。

8. 母亲患有 ITP、临床上监测水平不正常时,所有的新生儿均应检测脐带血小板计数,而且,应该每日计数直到产后 2~5 天血小板计数最低以后。

9. 血小板减少症的新生儿的治疗应针对那些临床有出血证据或血小板计数 $<20 \times 10^9/L$ 的患儿,对 IVIg(1g/kg)起效迅速。发生致命的出血时应立即进行血小板输注和 IVIg。

#### 月经过多的治疗

对那些有严重月经出血的 ITP 患者,应用止血环酸和/或口服避孕药可以控制症状。Mirena coil 是一种含孕激素的宫内避孕药可以诱导子宫内膜萎缩,能有效控制月经过多。