

本文引用:任瑞娟,石太新. 儿童原发性免疫性血小板减少症的诊疗进展[J]. 新乡医学院学报,2014,31(12): 1051-1054.

【综述】

## 儿童原发性免疫性血小板减少症的诊疗进展

任瑞娟, 石太新

(新乡医学院第一附属医院儿科,河南 卫辉 453100)

**摘要:** 原发性免疫性血小板减少症又称特发性血小板减少性紫癜(ITP),是儿童期常见的一种出血性疾病,机体免疫功能紊乱导致血小板的破坏增加及生成减少。鉴于大部分患儿1 a内仍有自发缓解的可能,通过综合分析国内儿童ITP的临床特征、疗效及转归情况,最近国内重新制定了ITP的诊断、分型、治疗及疗效标准。另外儿童ITP多为自限性过程,建议多数急性期患儿仅需观察或一线治疗。目前糖皮质激素、免疫球蛋白、抗-D免疫球蛋白仍作为一线治疗,利妥昔单抗、免疫制剂、血小板生成素、脾切除或脾栓塞等为二线治疗。本文主要针对儿童ITP的诊疗进展进行综述。

**关键词:** 儿童;血小板减少;诊断;治疗

**中图分类号:** R558<sup>+</sup>.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2014)12-1051-04

原发性免疫性血小板减少症又称特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP),2007年国际ITP工作组正式将其更名为“免疫性血小板减少症”,但“ITP”仍沿用<sup>[1]</sup>,新近国内重新命名为“原发性免疫性血小板减少症”<sup>[2]</sup>。ITP主要特点是皮肤及黏膜自发性出血、血小板减少、出血时间延长、血块收缩不良、毛细血管脆性试验阳性、骨髓巨核细胞数增多或正常。儿童发病率约1.9/10万~6.4/10万<sup>[3]</sup>,70%~80%的患儿能在6个月内自发缓解达到正常的血小板数目<sup>[1,4]</sup>,25%~30%的患儿在6~12个月可自发缓解<sup>[1,5-6]</sup>。目前国内多以6个月为界,分为急性和慢性ITP,部分患儿因过度治疗而出现各种不良反应,给家庭造成沉重的经济负担,且治疗后的患儿生活质量明显下降<sup>[7]</sup>。

### 1 流行病学资料

60%的ITP患儿发病前1~3周有急性病毒感染史,目前已发现的有EB病毒、巨细胞病毒、水痘-带状疱疹病毒、人类细小病毒B19及风疹病毒等<sup>[8-9]</sup>,另外疫苗接种可能也是ITP发病的危险因素<sup>[10]</sup>。研究表明新诊断的ITP中前驱感染更多见,且预后较好<sup>[11]</sup>。多数儿童ITP发生在婴幼儿期,可能与此时患儿机体免疫机制尚未健全有关;研究显示,慢性ITP患儿年龄<1岁、1~5岁和>5岁的发病率分别为5%、38%及57%<sup>[12]</sup>,可见随年龄增长

慢性ITP的发病率呈增高趋势。Elalfy等<sup>[13]</sup>报道>10岁年龄组慢性患儿中,女性更多见;Kubota等<sup>[14]</sup>认为性别、初诊血小板水平、前驱感染及疫苗接种与ITP的预后无相关性。

### 2 新的诊断标准及分型

**2.1 诊断标准** 自2007年国际ITP工作组制定新的ITP诊疗建议后,国内也提出了ITP的诊疗建议<sup>[2]</sup>,其诊断标准为:(1)皮肤黏膜出血点、淤斑和(或)脏器出血等临床表现;(2)血常规血小板计数 $<100 \times 10^9 L^{-1}$ ,且血小板一系减少,其他血细胞计数及形态无异常,至少检测2次血常规;(3)脾脏不大;(4)排除其他继发性血小板减少症;(5)其他相关辅助检查,主要用于排除性诊断;血常规:除确定血小板数量外,血小板形态、白细胞及红细胞数量和形态亦可用于鉴别遗传性和继发性血小板减少症;骨髓细胞学检查:骨髓巨核细胞增多或正常,伴有成熟障碍;血小板膜抗原特异性自身抗体:单克隆抗体特异性俘获血小板抗原实验法,特异性和敏感性较高,有助于鉴别免疫性和非免疫性血小板减少;外周血涂片:血小板减少、体积正常或偏大,红细胞、白细胞形态正常,国外将此项检查作为排除其他疾病的重要指标;其他相关检查:如抗核抗体等免疫性疾病相关检查及病毒抗原检查等。目前尚未有任何一项检查可作为ITP的确诊依据,主要根据其临床表现及相关辅助检查排除其他相关疾病后最终确诊。

**2.2 临床分型** 最近国内已依据2009年国际ITP工作组对ITP的分型标准<sup>[1-2]</sup>,重新将ITP分为:(1)新诊断的ITP:病程<3个月;(2)持续性ITP:病程

DOI:10.7683/xyxyxb.2014.12.026

收稿日期:2014-03-24

作者简介:任瑞娟(1983-),女,河南滑县人,硕士,住院医师,主要从事小儿血液病研究。

通信作者:石太新(1961-),女,河南卫辉人,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,主要从事小儿血液病研究。

3~12个月;(3)慢性ITP:病程>12个月。同时国际ITP工作组依据血小板水平及出血严重程度,重新定义了重型ITP:血小板计数 $<10 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,且就诊时存在需要治疗的出血症状,或常规治疗中发生新的出血症状,需要加用其他升高血小板药物,或增加现有治疗药物剂量。

### 3 儿童ITP的治疗

鉴于儿童ITP有一定自限性,80%的病例在诊断后12个月内血小板计数可恢复正常,国内外专家共同认为,ITP治疗主要目的是提供安全的小血小板计数以预防严重出血,而不是将血小板提升至正常水平,血小板计数 $>20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、患儿无明显出血表现可暂不处理,注意监测血小板变化,避免剧烈活动及使用使血小板减少的药物,有感染症状者可适量应用抗生素。如有颅内出血及危及生命的出血,血小板 $<20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,可予输注血小板以迅速提升血小板计数,同时予药物治疗。

#### 3.1 一线治疗

**3.1.1 肾上腺糖皮质激素** 糖皮质激素1950年首次被证明治疗ITP有效<sup>[15]</sup>,其作用机制是直接作用于淋巴细胞使其凋亡;调节吞噬细胞Fc受体,抑制吞噬细胞Fc受体的产生及趋化作用,促进骨髓巨核细胞产生血小板;抑制T细胞激活,抑制细胞分化;改善毛细血管的脆性,降低毛细血管的通透性;同时糖皮质激素还有刺激骨髓造血功能。糖皮质激素常用药物泼尼松口服剂量从 $1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 开始(最大不超过 $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ),分次口服,血小板 $\geq 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 后稳定1~2周,逐渐减量至停药,一般疗程4~6周<sup>[2]</sup>。石清照等<sup>[16]</sup>报道应用泼尼松 $20 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连用3d后减半量再用3d,后改为泼尼松 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服2周,于第3周内渐减停,结果显示24例重型ITP患儿中21例能迅速减轻出血症状,血小板在第3天时达正常,在第7天达高峰,第14天虽有所下降,但仍明显高于 $50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,有效率95.8%,偶见不良反应。长期应用激素会带来一定的不良反应,主要有皮质功能亢进综合征、骨质疏松、烦躁及注意力差等。所以,糖皮质激素治疗4周仍无反应者,应迅速减量至停用。

**3.1.2 静脉输注免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIG)** IVIG已广泛用于临床,对ITP的治疗作用已取得普遍认同,其作用机制可能为:IVIG封闭单核巨噬细胞表面的Fc受体作用,抑制自身抗体产生,减少血小板抗体对血小板及巨噬细胞的破坏,增加抑制性B淋巴细胞的免疫调节功能等。IVIG治疗ITP以往国内推荐标准剂量为:

$400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连用5d,或 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连用2d,总量均为 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ <sup>[17]</sup>。最新国内诊疗建议剂量为: $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times (3 \sim 5) \text{ d}$ ;或 $0.8 \sim 1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,用1d或连用2d,必要时重复使用<sup>[2]</sup>。IVIG起效快,短期升血小板作用好,是治疗重症ITP的首选药物<sup>[18]</sup>,且IVIG的不良反应短暂,主要有发热、头痛、恶心、呕吐,少数可传播某些疾病如乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎等。

**3.1.3 静脉输注抗-D免疫球蛋白** 国外1983年首次应用抗-D免疫球蛋白治疗ITP,发现其疗效与激素和IVIG相当<sup>[19]</sup>。2011年美国血液病协会建议Rh阳性、未切除脾脏、对激素不敏感的ITP患儿可使用抗-D免疫球蛋白作为一线治疗药物<sup>[20]</sup>。抗-D免疫球蛋白常用剂量为 $25 \sim 50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,连用5d为1个疗程。Naithani等<sup>[21]</sup>观察抗-D免疫球蛋白的疗效,其中新诊断的ITP 6例、持续ITP 6例及慢性ITP 8例,总有效率70%(14/20),且抗-D免疫球蛋白的疗效与年龄、性别、出血严重程度、血小板水平、ABO血型或最初应用激素或丙种球蛋白的反应无相关性。

抗-D免疫球蛋白治疗ITP减少了大剂量应用糖皮质激素带来的不良反应,可以延缓或避免难治性ITP切除脾脏带来的相关风险。因国内尚未出售抗D-免疫球蛋白,所以目前尚无相关临床数据报道。

#### 3.2 二线治疗

**3.2.1 大剂量地塞米松** 对于一线治疗无效的病例需重新评估诊断,排除继发性ITP。病程>12个月的慢性ITP或病程<12个月,但血小板持续 $<20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 且存在黏膜出血者,可酌情应用二线治疗。国内最新诊疗建议地塞米松 $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连用4d,每4周1个疗程。Naithani等<sup>[22]</sup>治疗29例儿童ITP,其中14例急性型、15例慢性型,每日给予口服大剂量地塞米松 $40 \text{ mg}$ ,连用4d,每周1个疗程,年龄小于15岁者口服地塞米松 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (最大 $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ),29例患者中,16例(55.2%)完全有效,3例(10.3%)有效,1例(3.4%)部分有效,9例(31.1%)无效;14例急性ITP,第1、2、3、4次循环后有效率分别为64.0%、64.0%、79.0%和85.7%;15例慢性ITP中,第1、2、3、4次循环后缓解率分别为33.0%、40.0%、53.0%和53.0%;中位反应时间14d(4~42d);大剂量地塞米松治疗急性ITP比慢性ITP能获得更好的疗效,短期内不良反应小,患者耐受性好。

**3.2.2 静脉抗CD<sub>20</sub>单抗** 抗CD<sub>20</sub>单抗(Rituximab,利妥昔单抗)是一种针对B淋巴细胞CD<sub>20</sub>抗原的单克隆抗体,能与B淋巴细胞上的CD<sub>20</sub>结合,导致补体、抗体的细胞毒杀伤作用,抑制B淋巴细

胞产生自身抗体并阻断 B 淋巴细胞作为抗原递呈细胞活化自身反应性 T 细胞<sup>[23]</sup>。Clausen 等<sup>[24]</sup>研究发现,利妥昔单抗( $357 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ )联合地塞米松治疗可使 85% 的 ITP 患儿获得持续疗效(治疗结束后 6 个月时血小板计数  $> 50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ),而单独应用地塞米松治疗仅有 39% 获得持续疗效。利妥昔单抗治疗 ITP 的疗效肯定,部分患者可出现寒战、发热、头痛等不良反应,经抗过敏治疗可缓解,但该药目前价格昂贵,尚难以普及。

**3.2.3 免疫抑制剂** 自 1960 年开始应用免疫抑制剂治疗 ITP<sup>[25]</sup>,目前已有大量免疫抑制剂应用于临床,但因其诸多不良反应,在儿童 ITP 的治疗中尚有一定的限制。

环孢素 A 治疗 ITP 的机制可能是纠正 T 细胞功能的紊乱,抑制辅助 T 淋巴细胞,促进淋巴细胞增殖,减少白细胞介素-2 的产生以阻断异常免疫的进行。一般用量为  $1.25 \sim 2.50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,每 12 h 口服 1 次<sup>[26]</sup>,用药 1~3 个月显效,有效者继续应用,6 个月为 1 个疗程,若治疗 3 个月仍无效者停药。环孢素 A 可能对部分慢性难治性 ITP 有一定的疗效,但长期服用环孢素 A 会产生明显的毒副作用,主要有严重的肝损害、肾损害、多毛症等,尤其是肾损害,所以 1 岁以下患儿应慎用。

1989 年 Proctor 等<sup>[27]</sup>首次报道应用  $\alpha$ -干扰素治疗慢性难治性 ITP,作用机制可能是增高患儿血清促血小板生成素水平,激活骨髓巨核细胞,促进其增殖和成熟,使血小板生成增多。Donato 等<sup>[28]</sup>用  $\alpha$ -干扰素每次  $3 \times 10^6 \text{ U} \cdot \text{m}^{-2}$ ,每周 3 次,共 4 周,治疗 14 例慢性 ITP,短期有效率为 82.4%,其中 12 例血小板数很快恢复治疗前水平,因此认为  $\alpha$ -干扰素的治疗仅可用于延迟脾切除或者脾切除术前提高血小板数。 $\alpha$ -干扰素不良反应主要有流感样症状、消化道症状及肾损害等,个别患者长期应用可产生抗干扰素抗体或自身抗体,发生免疫性疾病。

**3.2.4 联合免疫抑制剂治疗** 部分难治性 ITP 可能需要联合免疫抑制剂治疗,以期达到缓解及减少长期大量用药所带来的各种不良反应。Boruchov 等<sup>[29]</sup>报道 35 例应用丙种球蛋白及大剂量激素治疗无反应的患者加用长春新碱( $0.03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )和(或)达那唑  $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  及 硫唑嘌呤  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,71% 的患者血小板升至  $50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$  以上。Matsubara 等<sup>[30]</sup>报道了 1 例难治性慢性 ITP 患儿,给予环孢素 A ( $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )、硫唑嘌呤 ( $1.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 和泼尼松 ( $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 联合治疗,患儿在治疗后的 2 a 内血小板仍稳定在正常水平,且未发现不良反应。另外还有些免疫抑制剂如霉酚酸酯、甲氨蝶呤、苯丁酸氮芥等也用于临床。

### 3.2.5 促血小板生成剂 (thrombopoietin, TPO)

近年国外研究发现,TPO 及 TPO 样药物对 ITP 也有良好疗效,可显著提高患者血小板水平。其作用机制可能是 TPO 能刺激巨核细胞生长及分化的内源性细胞因子,从而刺激巨核细胞的生成。常用剂量  $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连用 14 d。Bussel 等<sup>[31]</sup>的 1 项随机对照试验显示 TPO 组 ( $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 疗效反应时间为 7 周。TPO 在儿童最常见的不良反应表现为头痛和鼻出血。一般认为 TPO 仅可一过性升高慢性难治性 ITP 患儿血小板计数,对难治性 ITP 长期使用的疗效及不良反应有待进一步观察。

**3.2.6 部分脾动脉栓塞或脾切除术** 脾是破坏血小板的主要器官,其次是肝,在正常情况下,75% 的血小板在脾、肝中被破坏和清除。部分经激素、免疫抑制剂等药物治疗无效的难治性 ITP 可考虑部分脾动脉栓塞或脾切除术。Vianelli 等<sup>[32]</sup>随访 233 例脾切除 ITP 患儿,60% 的患儿 10 a 内达到完全缓解。冯德利等<sup>[33]</sup>研究 12 例行部分脾动脉栓塞术的慢性 ITP 患儿,随访 6 个月,有效 6 例 (50.0%),进步 4 例 (33.3%),无效 2 例 (16.7%)。部分脾栓塞术治疗具有创伤小、术后反应轻及并发症少等特点,可保留部分脾组织,避免术后继发凶险性感染。脾切除适应证:经正规内科治疗仍有危及生命的严重出血或需外科手术者;病程  $> 1 \text{ a}$ ,年龄  $> 5 \text{ 岁}$ ,且有反复严重出血,药物治疗无效或依赖大剂量皮质激素维持,骨髓巨核细胞增多者;病程  $> 3 \text{ a}$ ,血小板持续  $< 30 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,年龄  $> 10 \text{ 岁}$ ,药物治疗无效者<sup>[17]</sup>。

**3.2.7 其他治疗方法** 重组人白细胞介素 11、达那唑、秋水仙碱、大剂量维生素 C、抗  $\text{CD}_{52}$  单抗、抗  $\text{CD}_{40}$  配体的单抗、血浆置换法、蛋白 A 免疫吸附及自体造血干细胞移植等亦可起到一定治疗效果,但尚无大宗临床试验证据。

儿童 ITP 的发生主要与机体免疫功能紊乱导致血小板破坏增加及生成减少相关,综合分析国内儿童 ITP 的临床特征、疗效及转归情况,最近国内重新提出了 ITP 的诊断、分型、治疗及疗效标准。另外,儿童 ITP 多为自限性过程,建议急性期儿童 ITP 多数仅需观察或一线治疗。目前国内激素及免疫球蛋白仍为治疗儿童 ITP 的首选药,部分持续性、慢性 ITP 患儿可联合免疫抑制剂治疗,其他新型升血小板药物临床上尚未大宗应用;随着免疫功能紊乱在 ITP 发病机制中的作用逐渐被认可,免疫抑制剂治疗 ITP 的作用可能成为今后治疗 ITP 的关注点。

### 参考文献:

- [1] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children; report from an international

- working group[J]. *Blood*, 2009, 113(11):2386-2393.
- [2] 中华医学会儿科学分会血液组. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(5):382-384.
- [3] Terrell D R, Beebe L A, Vesely S K, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults; a critical review of published reports[J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(3):74-180.
- [4] ElAlfy M, Farid S, Abdel Maksoud A. Predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(7):959-962.
- [5] Donato H, Picón A, Martínez M, et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children; a multicentered study from Argentina[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(4):491-496.
- [6] Imbach P, Kühne T, Müller D, et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS) [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 46(3):351-356.
- [7] Grainger J D, Young N L, Blanchette V S, et al. Quality of life in immune thrombocytopenia following treatment[J]. *Arch Dis Child*, 2013, 98(11):895-897.
- [8] Kühne T, Buchanan G R, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2 540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group[J]. *J Pediatr*, 2003, 143(5):605-608.
- [9] Miller E, Waight P, Farrington C P, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine [J]. *Arch Dis Child*, 2001, 84(3):227-229.
- [10] Hsieh Y L, Lin L H. Thrombocytopenic purpura following vaccination in early childhood; experience of a medical center in the past 2 decades[J]. *J Chin Med Assoc*, 2010, 73(12):634-637.
- [11] Belletrutti M, Ali K, Barnard D, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children; a survey of the Canadian experience [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2007, 29(2):95-100.
- [12] Kalyoncu D, Yildirmak Y, Cetinkaya F. Comparison of idiopathic thrombocytopenic purpura in children between 3 months and 2 years versus 2-5 years[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(5):656-658.
- [13] Elalfy M, Farid S, Maksoud A A. Predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(7):959-962.
- [14] Kubota M, Adachi S, Usami I, et al. Characterization of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Japanese children; a retrospective multi-center study[J]. *Int J Hematol*, 2010, 91(2):252-257.
- [15] Robson H N, Duthie J J. Capillary resistance and adrenocortical activity[J]. *Br Med J*, 1950, 28(2):971-977.
- [16] 石清照, 徐之良, 罗劲松, 等. 大剂量甲基强的松龙治疗特发性血小板减少性紫癜的疗效观察[J]. *中国小儿血液*, 2003, 8(4):150-151.
- [17] 罗春华, 廖清奎, 贾苍松. 特发性血小板减少性紫癜诊疗建议(修订草案)[J]. *中华儿科杂志*, 1999, 37(1):50-52.
- [18] Beck C E, Nathan P C, Parkin P C, et al. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Pediatr*, 2005, 147(4):521-527.
- [19] Naithani R, Kumar R, Mahapatra M, et al. Efficacy and safety of anti-D for immune thrombocytopenic purpura in children[J]. *Indian pediatrics*, 2010, 47(6):517-519.
- [20] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2001, 117(16):4190-4207.
- [21] Naithani R, Kumar R, Mahapatra M, et al. Efficacy and safety of anti-D for immune thrombocytopenic purpura in children[J]. *Indian Pediatr*, 2010, 47(6):517-519.
- [22] Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, et al. High dose dexamethasone therapy shows better responses in acute immune thrombocytopenia than in chronic immune thrombocytopenia[J]. *Platelets*, 2010, 21(4):270-273.
- [23] Gall B, Yee A, Berry B, et al. Rituximab for management of refractory pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2010, 32(12):1167-1171.
- [24] Clausen M R, Segel E, Brandsborg M, et al. Very long-term remission induced by short-term monotherapy in a patient with heavily pretreated, chronic immune thrombocytopenic purpura [J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86(3):256-259.
- [25] Dameshek W, Schwartz R. Treatment of certain autoimmune diseases with antimetabolites; a preliminary report [J]. *Trans Assoc Am Physicians*, 1960, 73:113-127.
- [26] Cines D B, Bussel J B. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. *Blood*, 2005, 106(7):2244-2251.
- [27] Proctor S J, Jackson G, Carery P, et al. Improvement of platelet counts in steroid-unresponsive idiopathic thrombocytopenic purpura after short-course therapy with recombinant alpha 2b interferon [J]. *Blood*, 1989, 74(6):1894-1894.
- [28] Donato H, Kohan R, Picón A, et al. Alpha-interferon therapy induces improvement of platelet counts in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2001, 23(9):598-603.
- [29] Boruchov D M, Gururangan S, Driscoll M C, et al. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. *Blood*, 2007, 110(10):3526-3531.
- [30] Matsubara K, Nigami H, Harigaya H, et al. Combination therapy with low-dose cyclosporin A, azathiopurine, and prednisolone for a child with refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2007, 48(3):2352-239.
- [31] Bussel J B, Buchanan G R, Nugent D J, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2011, 118(1):28-36.
- [32] Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia; a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years [J]. *Haematologica*, 2013, 98(6):875-880.
- [33] 冯德利, 李洪娟, 王桂芝. 部分脾栓塞治疗儿童慢性特发性血小板减少性紫癜[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(3):226.