

# 艾曲波帕与大剂量人免疫球蛋白联合激素治疗儿童慢性免疫性血小板减少性紫癜的疗效对比\*

司英健 杜振兰 陈伟 谷文静 王娅

(中国人民解放军总医院第七医学中心儿科医学部儿童血液与肿瘤科,北京 100700)

**【摘要】** 目的 对比艾曲波帕及大剂量免疫球蛋白联合激素治疗慢性免疫性血小板减少性紫癜(cITP)患儿的临床疗效及不良反应。方法 选取我院医学中心小儿血液与肿瘤科 2009 年 7 月~2020 年 8 月收治的 51 例 cITP 患儿为研究对象,其中男性 23 例,女性 28 例,年龄 3~15 岁,平均(7.65±2.31)岁。51 例 cITP 患儿分为艾曲波帕治疗组( $n=19$ )与免疫球蛋白联合激素治疗组( $n=32$ )。定期监测所有患儿肝肾功能、凝血功能、心肌酶谱及心电图检查。结果 治疗后,两组患儿出现完全反应、反应、持续反应、无效情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组在治疗前及治疗后 7 d、14 d、1 个月血小板计数恢复情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 3 个月,两组血小板计数比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。艾曲波帕治疗组不良反应发生率为 15.79%,免疫球蛋白联合激素治疗组为 71.88%;两组患儿不良反应发生率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 艾曲波帕及大剂量免疫球蛋白联合激素治疗 cITP,在促进血小板回升的疗效上基本相似,但艾曲波帕在提升血小板过程中作用更持久,疗效不易反弹,不良反应更少。

**【关键词】** 艾曲波帕;大剂量免疫球蛋白;激素;cITP

**【中图分类号】** R558 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.013

## Analysis on efficacy of eltrombopag and high-dose immunoglobulin combined with glucocorticoid in treating children chronic immune thrombocytopenic purpura

SI Yingjian, DU Zhenlan, CHEN Wei, GU Wenjing, WANG Ya

(Department of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, The Seventh Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China)

**【Abstract】** **Objective** To observe the efficacy and adverse reaction of eltrombopag and high-dose immunoglobulin combined with glucocorticoid treating patients with cITP. **Methods** 51 cases of children patients with cITP were divided into the two groups. Of which, 19 cases received the treatment of eltrombopag, 32 cases received treatment that combined immunoglobulin and glucocorticoid, liver and renal function, coagulation function, myocardial enzyme spectrum and ECG examination were monitored routinely. **Results** The occurrence of complete response, response, durable response and no response of these the two groups of children patients were compared after different treatments, the difference is not statistically significant ( $P>0.05$ ). The recovery status of PLT count after treatments were compared, Prior to treatment and 7 days, 14 days, 1 month after treatments, the difference of PLT count in these the two groups is not statistically significant( $P>0.05$ ), but 3 month after treatment, the difference of PLT count in these the two groups is statistically significant( $P<0.05$ ). The comparison between the adverse reaction rate in these the two groups showed that the rate in eltrombopag treatment group was 15.79% and the rate in treatment group of immunoglobulin combined with glucocorticoid was 71.88%, and the difference of the adverse reaction rate is statistical significance ( $P=0.000$ ). **Conclusion** Efficacy of eltrombopag and high-dose immunoglobulin combined with glucocorticoid in treating cITP is basically similar to the efficacy of promoting the recovery of PLT count, however, eltrombopag has a more lasting effect in the process of PLT enhancement, the effect is not easy to rebound, and there are fewer adverse reactions.

**【Key words】** Eltrombopag; High-dose immunoglobulin; Glucocorticoid; cITP

基金项目:国家自然科学基金(31300747)

引用本文:司英健,杜振兰,陈伟,等.艾曲波帕与大剂量人免疫球蛋白联合激素治疗儿童慢性免疫性血小板减少性紫癜的疗效对比[J].西部医学,2022,34(1):69-73. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.013

免疫性血小板减少性紫癜(Immune thrombocytopenic purpura, ITP)是儿童最常见的出血性疾病,患儿中大约 65%~75%可以治愈,剩余 25%~35%继而发展为慢性免疫性血小板减少性紫癜(Chronic immune thrombocytopenic purpura, cITP)。cITP 是以进行性血小板降低为特征的获得性自身免疫性疾病,临床表现为皮肤粘膜的自发性出血、出血时间延长、血块回缩不良等,病程一般在一年以上,起病缓慢,出血表现相对不严重,成人发病率高于儿童。cITP 发生的病理机制目前多考虑与巨核系成熟障碍、巨核细胞凋亡异常及 T、B 淋巴细胞亚群功能障碍等有关<sup>[1]</sup>。既往对于 cITP 一线治疗主要包括类固醇激素、人免疫球蛋白及间断输注单采血小板悬液,但部分患儿经上述治疗后效果并不理想<sup>[2]</sup>。近年来第二代促血小板生成素受体激动剂(TPO-Ra)艾曲波帕(Eltrombopag)越来越多用于治疗儿童 cITP,其安全性及有效性已被广泛证实<sup>[3]</sup>。我科自 2018 年开始应用艾曲波帕治疗儿童 cITP,积累了一定临床经验。本研究对在我科分别接受艾曲波帕、大剂量免疫球蛋白联合激素治疗的 51 例 cITP 患儿进行回顾性分析比较,旨在探讨两者的临床疗效及安全性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院医学中心小儿血液与肿瘤科 2009 年 7 月~2020 年 8 月收治的 51 例 cITP 患儿为研究对象,其中男性 23 例,女性 28 例,年龄 3~15 岁,平均(7.65±2.31)岁。纳入标准:①符合儿童原发性免疫性血小板减少症的诊断标准<sup>[4]</sup>,年龄<15 岁,病程>12 个月。②血小板计数 $<20\times 10^9/L$ 。③具有全身皮肤粘膜出血点和(或)瘀斑,鼻衄,齿龈出血等临床表现。④无脾肿大体征。⑤平素体健。排除标准:①存在颅内、消化道等严重威胁生命安全的出血表现。②伴有红细胞、白细胞计数绝对值均明显下降。③合并败血症、肺炎等严重感染性疾病。④严重肝肾功能障碍者。⑤继发性血小板减少症者。所有患儿中 19 例接受艾曲波帕治疗,32 例接受人免疫球蛋白联合激素治疗。本研究经中国人民解放军总医院第七医学中心医学伦理委员会批准,所有患儿均由监护人签署治疗知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患儿入院完成相关检查后立即予以对症治疗,艾曲波帕治疗组患儿应用艾曲波帕(英国葛兰素史克公司生产,规格 25 mg/50 mg)1 mg/kg 口服 1 次/日,若 4 周后血小板计数不增加则停药,若血小板计数持续增加 $>100\times 10^9/L$ 后稳定 1~2 周,逐渐减量直至停药,一般疗程 5~8 周。免疫球蛋白联合激素治疗组给予静注人免疫球蛋白(浙江海康生

物制品有限责任公司生产,规格 2.5 g/支)0.4 g/kg 静滴 1 次/日,共用 5 d,同时强的松(浙江仙琚制药股份有限公司生产,规格 5 mg/片)1~2 mg/kg 口服 1 次/日,常规予抑酸、保护胃粘膜等支持治疗,待血小板计数 $>100\times 10^9/L$ 后稳定 1~2 周,逐渐减量直至停药,一般疗程 4~6 周。所有患儿隔日或每日复查血常规,当外周血血小板 $\leq 20\times 10^9/L$ ,或虽在 $21\sim 50\times 10^9/L$ ,但仍有皮肤出血点及瘀斑等活动性出血表现时,均予新鲜浓缩机采血小板悬液 1 u,约含血小板数量 $>2.5\times 10^{11}$ ,至患者血小板计数 $\geq 20\times 10^9/L$ 或者出血症状改善。

1.3 疗效评价标准 按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)<sup>[4]</sup>,将提升血小板的治疗效果分为完全反应(Complete response, CR)、反应(Response, R)、持续反应(Durable response, DR)和无效(No response, NR)。完全反应:治疗后血小板计数 $>100\times 10^9/L$ 并且没有出血症状;反应(Response, R):治疗后血小板计数 $>30\times 10^9/L$ 并且至少比基础血小板计数增加两倍,没有出血症状;持续反应:达到 R/CR 并持续 $>4$ 周;无效:治疗后血小板数 $<30\times 10^9/L$ 或者血小板数增加不到基础值的两倍或者伴有出血症状。

1.4 观测指标 所有患儿在治疗期间均每日或隔日监测血常规,每周至少复查 1 次肝肾功能、凝血功能、心肌酶谱及心电图等检查,密切记录观察用药期间的不良反应及疗程内血小板悬液输注数量。

1.5 统计学分析 数据采用 SPSS 26.0 统计软件包进行统计学处理,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,计数资料采用例数及百分比进行描述。计量资料采用 *t* 检验,率采用卡方( $\chi^2$ )检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患儿一般资料的比较 两组患儿性别、年龄、治疗前血小板数等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

2.2 两组患儿临床疗效比较 两组患儿临床疗效比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

2.3 两组患儿治疗前后血小板计数的比较 艾曲波帕治疗组中 8 例患儿在服药 1 周后血小板有升高趋势,9 例患儿在服药 2 周后血小板有所上升。免疫球蛋白联合激素治疗组中 21 例患儿在服药 1 周后血小板有升高趋势,7 例患儿在服药 2 周后血小板有所上升。治疗前及治疗后 7 d、14 d、1 个月,两组患儿血小板计数比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 3 个月,两组血小板计数比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 1 两组患儿一般资料对比 [ $n(\times 10^{-2}), \bar{x} \pm s$ ]

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	n	性别		年龄(岁)	治疗前血小板计数( $\times 10^9/L$ )	病程(月)
		男	女			
艾曲波帕治疗组	19	11(57.89)	8(42.11)	5.77 $\pm$ 1.39	12.41 $\pm$ 5.07	15.02 $\pm$ 2.89
免疫球蛋白联合激素治疗组	32	12(37.50)	20(62.50)	5.97 $\pm$ 2.64	11.04 $\pm$ 4.92	16.43 $\pm$ 3.22
$t/\chi^2$			2.003	0.498	1.782	0.624
P			0.157	0.551	0.172	0.493

表 2 两组患儿临床疗效比较 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups

组别	n	疗效			
		完全反应(CR)	反应(R)	持续反应(DR)	无效(NR)
艾曲波帕治疗组	19	13(68.42)	4(21.05)	9(47.37)	2(10.53)
免疫球蛋白联合激素治疗组	32	19(59.38)	9(28.12)	16(50.00)	4(12.50)
$\chi^2$		0.417	0.314	0.033	0.045
P		0.518	0.575	0.856	0.832

表 3 两组患儿治疗前后血小板计数的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of PLT between the two groups before and after treatment

组别	n	治疗前	治疗后			
			7 d	14 d	1 个月	3 个月
艾曲波帕治疗组	19	12.41 $\pm$ 5.07	34.72 $\pm$ 21.09	69.53 $\pm$ 20.76	92.18 $\pm$ 39.70	113.69 $\pm$ 23.37
免疫球蛋白联合激素治疗组	32	11.04 $\pm$ 4.92	49.74 $\pm$ 26.80	75.48 $\pm$ 26.65	88.62 $\pm$ 37.01	87.42 $\pm$ 29.31
t		0.998	0.714	1.210	0.645	3.209
P		0.172	0.229	0.171	0.356	0.011

表 4 两组患儿治疗期间不良反应的比较 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups during treatment

组别	n	不良反应						合计
		白细胞减少	院内感染	消化道反应	高血压	高血糖	头痛	
艾曲波帕治疗组	19	2(10.53)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.26)	3(15.79)
免疫球蛋白联合激素治疗组	32	0(0.00)	5(15.63)	5(15.63)	7(21.88)	4(12.50)	2(6.25)	23(71.88)
$\chi^2$								15.006
P								<0.001

### 3 讨论

cITP 的主要发病机制是患者外周血中存在血小板相关抗体 (Platelet associated immune globulin, PAIgG), 其相关抗原已被证明为血小板膜糖蛋白, PAIgG 具有识别血小板表面的多种糖蛋白的功能, 通过抗原抗体结合反应, 体内巨噬细胞表面上 Fc 段受体 (Fc R) 可与抗体 Fc 段结合, 破坏吞噬血小板, 引起外周血血小板减少。其特点表现为皮肤粘膜广泛出血点及瘀斑, 重要脏器出血, 血小板继续急剧减少, 骨髓细胞学检查提示: 骨髓巨核系发育成熟障碍, 血小板存活时间缩短, 并出现特异性血小板自身抗体<sup>[5-7]</sup>。一般根据发病年龄、主要临床表现、血小板减少持续时间以及疗效, 将患者分为急性 ITP (acute ITP, aITP) 和 cITP。aITP 主要见于儿童, 其中大部分患儿在发病前曾有病毒感染史, 表现为急性发作和严重出

血, 但预后好, 大部分患儿半年内即可自愈, 但仍有大约三分之一的患儿反复发作, 进展为 cITP。cITP 患儿一般来说均为具有持续及反复特征的慢性过程, 病程 6 个月以上, 出血症状一般不严重, 但多数患儿无法自愈<sup>[8-9]</sup>。Audia 等<sup>[10]</sup>研究发现, 在 aITP 发病过程中, 会出现暂时逃避免疫监视的现象, 在此期间会产生过量血小板抗体, 继而大量破坏血小板, 而同时机体免疫功能正常, 随着细菌、病毒等病原体的清除, 疾病可自然缓解, 呈现急性、自限性过程, 一般不需要接受进一步免疫治疗。而 cITP 可能是一种持续存在的 HLA-DR 刺激免疫反应, 促进多种细胞因子的产生, 刺激了 T 淋巴细胞的活性, 产生特异的自身抗体, 导致持续的机体免疫功能失调, 因而应采取相应的免疫疗法<sup>[11-12]</sup>。但一些新发 aITP 患儿因治疗前病程较长, 病毒在体内不断复制、增殖, 最终释放, 增强了免

疫应答,导致病情迁延,最终转为慢性 cITP,这时由于激素的使用,使人体免疫功能下降,更容易合并感染,形成恶性循环,所以有效、彻底、及时清除体内残留病原体对本病的治疗和预后具有重要的意义<sup>[13]</sup>。

目前 ITP 的一线经典治疗方案主要还是首选糖皮质激素、IVIg 或二者联合应用来提升血小板数量,若患儿血小板计数 $<10 \times 10^9/L$  或伴有重要脏器如消化道、泌尿系出血或有颅内出血情况者,必须予以输注血小板治疗<sup>[14]</sup>。而且治疗方案的选择已从实现血小板计数恢复正常转为注重临床表现的改善,即保证患儿血小板计数回升可达到自身无出血倾向。Wei 等<sup>[15]</sup>认为糖皮质激素治疗 ITP 的作用机制是:①非特异的抑制单核-巨噬细胞系统对表面吸附有抗体血小板的吞噬、破坏作用。②抑制抗血小板特异性抗体与血小板表面抗原结合。③消除 NK 细胞发育成熟障碍以间接提升血小板。Heitink-Pollé 等<sup>[16]</sup>研究发现,IVIg 治疗 ITP 的作用机制包括:①阻断单核-巨噬细胞的 Fc 段受体,使单核-巨噬细胞系统不能有效地破坏吞噬带有自身抗体的血小板。②可在血小板表面形成保护膜,抑制其与免疫球蛋白 IgG 或免疫复合物的结合,使血小板不被吞噬细胞破坏。③它能抑制机体的免疫反应,减少血小板抗体的产生。而且在临床应用过程中 IVIg 具有起效快的特点,可在很短时间内显著提升血小板,从而降低 ITP 急性期出血的风险,其回顾性分析了 206 例应用 IVIg 治疗的 ITP 患儿,认为大剂量 IVIg 治疗 ITP 是一种安全有效的治疗方法,建议在伴有严重出血的 ITP 患儿中推广应用。而 Güngör 等<sup>[17]</sup>认为免疫球蛋白联合糖皮质激素治疗 ITP 具有更大优势:①免疫球蛋白与糖皮质激素联合应用对提升血小板有协同作用,使血小板上升较单一用药更快。②联合用药后,回升后的血小板数不容易出现反弹,避免复发。③对提高患者机体抵抗力有利,避免单纯激素治疗对 T、B 淋巴细胞的抑制,致机体免疫力低下。其研究中应用免疫球蛋白与糖皮质激素联合的患儿共 72 例,总有效率为 97.2%,而且联合用药比单用任何一种药物更为有效,能迅速提高血小板,使其尽快达到有效止血水平。本研究中 32 例免疫球蛋白联合激素治疗的 cITP 患儿,总有效率达 87.5%,与相关文献报道结果类似。

艾曲波帕是一种口服小分子非肽类激动剂,在 TPO 受体的近膜结构域内(c-mpl 跨膜结构)结合,从而通过 JAK /STAT, AKT 和 MAPK 途径进行信号传导,类似于 TPO 的信号传导机制,但其在结构上不同于内源性 TPO,是通过结合跨膜结构域内的非竞争性激活 TPO 受体,引起信号传导与转录活化因子、

MARK、PI3K 激酶磷酸化,从而启动信号级联反应,推动巨核细胞的增殖和分化,并导致血小板数量增加。因艾曲波帕结合到 c-mpl 上不同于内源性 TPO 的位点,所以艾曲波帕在存在 TPO 信号传导的情况下作用可能是累加的,即存在 TPO 的稳定浓度情况下,巨核细胞也可以进行额外增殖<sup>[18]</sup>。艾曲波帕是美国食品和药物管理局批准的,也是唯一用于治疗 cITP 的血小板生成素受体激动剂。这种每天口服一次的治疗法对儿童显示出良好的疗效和极少的不良反应, Grainger 等<sup>[19]</sup>的一项多中心、双盲,安慰剂对照的临床试验显示:艾曲波帕可在大约 40% 的 cITP 患者中产生持续的升血小板反应,是患有 cITP 儿童的合适治疗选择,整个治疗期间并未发现新的安全隐患,很少有患儿因不良事件而中断治疗,最常见的药物相关不良反应主要包括头痛、恶心和肝功能室异常,这与本研究结果相似。此外艾曲波帕也已被批准用于治疗难治性严重再生障碍性贫血,并其他继发性血小板减少相关的疾病中广泛使用,相关研究并未发现血栓形成,骨髓纤维化或白内障形成的临床发生率有显著增加<sup>[20]</sup>。

本研究分析了应用艾曲波帕及大剂量免疫球蛋白联合激素治疗 51 例 cITP 患儿后,对血小板恢复的影响,结果与国内外文献报道基本相似<sup>[21]</sup>,艾曲波帕治疗组达完全反应占 68.42%,要高于免疫球蛋白联合激素治疗组的 57.38%,这也提示艾曲波帕升血小板的效果更理想,但分析两组患儿的完全反应、反应、持续反应、无效情况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),考虑本研究艾曲波帕治疗组患儿数较少,不能排除因增大样本量可能出现显著性差异。在治疗前及治疗后 7 d、14 d、1 个月,两组血小板计数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );在治疗 3 个月后,两组血小板计数比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),该结果提示艾曲波帕在升血小板过程中更具持久性,长期疗效不易反弹。艾曲波帕治疗组不良反应发生率为 15.79%,免疫球蛋白联合激素治疗组不良反应发生率为 71.88%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明艾曲波帕的不良反应相对较少,这也与国内外相关研究一致<sup>[22-24]</sup>。

#### 4 结论

艾曲波帕及大剂量免疫球蛋白联合激素治疗均能够促进 cITP 患儿血小板计数的回升,进而减少单采血小板的输注量,降低重要脏器出血的风险。两种治疗方法在促进血小板回升的疗效上基本相似,但艾曲波帕在提升血小板过程中作用更持久性,疗效不易反弹,不良反应更少。

## 【参考文献】

- [1] MAHÉVAS M, GERFAUD-VALENTIN M, MOULIS G, *et al.* Characteristics, outcome, and response to therapy of multi-refractory chronic immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2016, 128(12):1625-1630.
- [2] NEUNERT C, TERRELL D R, ARNOLD D M, *et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2019, 3(23):3829-3866.
- [3] GONZALEZ-PORRAS J R, BASTIDA J M. Eltrombopag in immune thrombocytopenia; efficacy review and update on drug safety [J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2018, 9(6):263-285.
- [4] 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.
- [5] NEUNERT C, NOROOZI N, NORMAN G, *et al.* Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(3):457-464.
- [6] SABURI M, OGATA M, SOGA Y, *et al.* Association between Platelet-Associated Immunoglobulin G Levels and Response to Corticosteroid Therapy in Patients with Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia[J]. *Acta Haematol*, 2020, 20:1-6.
- [7] KÜHNE T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood[J]. *Hamostaseologie*, 2017, 37(1):36-44.
- [8] NEUNERT C, TERRELL D R, ARNOLD D M, *et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23):3829-3866.
- [9] LI S, SHAO J, XIA M, *et al.* Thrombopoietin and its receptor expression in pediatric patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. *Hematology*, 2018, 23(7):433-438.
- [10] AUDIA S, MAHÉVAS M, SAMSON M, *et al.* Pathogenesis of immune thrombocytopenia[J]. *Autoimmun*, 2017, 16(6):620-632.
- [11] DUCASSOU S, GOURDONNEAU A, FERNANDES H, *et al.* Second-line treatment trends and long-term outcomes of 392 children with chronic ITP. Lin X, Xu A, Zhou L, immune thrombocytopenic purpura; the French experience over the past 25 years [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(5):931-942.
- [12] LIN X, XU A, ZHOU L, *et al.* Imbalance of T Lymphocyte Subsets in Adult Immune Thrombocytopenia [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 18, 14:937-947.
- [13] BURNES C B, KEATING G M, GARNOCK-JONES K P, *et al.* Eltrombopag: A Review in Paediatric Chronic Immune Thrombocytopenia [J]. *Drugs*, 2016, 76(8):869-878.
- [14] 曹红, 何秋连, 马春容, 等. 激素联合小剂量静脉丙种球蛋白治疗重症血小板减少性紫癜疗效观察[J]. *西部医学*, 2010, 22(12):2242-2244.
- [15] WEI Y, JI X B, WANG Y W, *et al.* High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial [J]. *Blood*, 2016, 127(3):296-302.
- [16] HEITINK-POLLÉ K M J, UITERWAAL C S P M, PORCELIJN L, *et al.* Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial [J]. *Blood*, 2018, 132(9):883-891.
- [17] GÜNGÖR T, ARMAN BİLİR Ö, KOŞANÇULHA V, *et al.* Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity[J]. *Pediatr Neonatol*, 2019, 60(4):411-416.
- [18] GRAINGER J D, THIND S. A practical guide to the use of eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 34(2):73-89.
- [19] GRAINGER J D, LOCATELLI F, CHOTSAMPANCHAROEN T, *et al.* Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(10004):1649-1658.
- [20] RASLOVA H, VAINCHENKER W, PLO I. Eltrombopag, a potent stimulator of megakaryopoiesis [J]. *Haematologica*, 2016, 101(12):1443-1445.
- [21] SALEH M N, BUSSEL J B, 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.
- [22] WONG R S M, SALEH M N, KHELIF A, *et al.* Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study [J]. *Blood*, 2017, 130(23):2527-2536.
- [23] 黄月婷, 刘晓帆, 陈云飞, 等. 艾曲泊帕治疗成人慢性原发性血小板减少症的疗效及安全性[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(1):32-36.
- [24] 刘苏, 阙丽萍, 黄科, 等. 艾曲泊帕治疗儿童造血干细胞移植后血小板减少症 24 例分析[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(1):32-36.

(收稿日期:2020-12-02;修回日期:2021-05-25;编辑:郭翠)