

附件 2

儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范

(2019 年版)

一、概述

原发性免疫性血小板减少症 (Primary Immune Thrombocytopenia, ITP), 既往亦称为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, 儿童年发病率约为 4~5/10 万, 高于成人患者。常有 2~4 周前的前驱感染或疫苗接种史, 临床表现以皮肤粘膜出血为主, 严重者可有内脏出血, 甚至颅内出血。部分患儿仅有血小板减少, 没有出血症状; 部分患儿可有明显的乏力症状; 威胁生命的严重出血少见, 如颅内出血的发生率 <1%。

儿童 ITP 是一个良性自限性疾病, 80% 的病例在诊断后 12 个月内血小板计数可恢复正常, 仅约 20% 左右的患儿病程持续 1 年以上。

ITP 主要发病机制是由于机体对自身抗原的免疫耐受, 导致免疫介导的血小板破坏增多和免疫介导的巨核细胞产生血小板不足。阻止血小板过度破坏和促进血小板生成已成为 ITP 现代治疗不可或缺的重要方面。

二、适用范围

经临床表现、体格检查、实验室检查确诊的儿童原发性 ITP。不包括继发性血小板减少和遗传性血小板减少类疾病。

三、诊断

(一) 临床表现

比较贴切的描述是：在建康儿童身上发生单纯血小板计数减少（血小板形态、功能无异常）以及与之有关的临床出血表现。仅有与血小板减少相关的出血表现：以皮肤和粘膜出血多见，表现为紫癜、瘀斑、鼻衄、齿龈出血，消化道出血和血尿。偶有颅内出血，是引起死亡的最主要原因。除非有持续或反复活动性出血，否则不伴有贫血表现；没有肝脾淋巴结肿大等表现；通常不伴发热等感染表现。

(二) 实验室检查

1. 血常规：至少 2 次血常规发现血小板计数减少，除确定血小板数量外，需要做血涂片复核血小板数目，检查血小板形态（如大血小板、小血小板或血小板内颗粒情况）、白细胞（数量、形态和包涵体）和红细胞（数目、形态），有助于与其他非 ITP 性血小板减少类疾病甄别，如假性血小板减少、遗传性血小板减少和淋巴造血系统恶性肿瘤性疾病的继发性血小板减少等。

2. 骨髓检查：巨核细胞增多或正常，伴有成熟障碍。而典型的 ITP，骨髓不是必须检查项目。骨髓检查的主要目的是排除其它造血系统疾病或遗传代谢性疾病。

3. 其他有助于鉴别继发性血小板减少的检查：如免疫性疾病相关的检查及病毒病原检查等，进行免疫性疾病相关的检查（包括基因检测）有助鉴别与遗传性免疫缺陷类疾病（如

普通变异型免疫缺陷病：CVID)和获得性自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎)继发的血小板减少鉴别。

4. 特殊的实验室检查(有条件单位可进行)

①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试验法，特异性和敏感性较高，可有助于鉴别免疫性与非免疫性血小板减少，但不能鉴别原发性与继发性ITP。

②血小板生成素(TPO)：不作为常规检查，可鉴别血小板生成减少(TPO升高)和血小板破坏增加(TPO正常)，有助于鉴别ITP与再生障碍性贫血或骨髓增生异常综合征，还可以有助于预判促血小板生成素类药物的治疗效果。

(三) 儿童ITP的诊断标准

ITP的诊断是临床排除性诊断，其诊断要点如下：

1. 至少2次化验血常规检查显示血小板计数减少，血细胞形态无异常。

2. 脾脏一般不增大。

3. 骨髓检查：巨核细胞数增多或正常、有成熟障碍。

4. 须排除其它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(再生障碍性贫血和骨髓增生异常综合症)、恶性血液病、慢性肝病脾功能亢进、血小板消耗性减少、感染等所致的继发性血小板减少、假性血小板减少、包括获得性和遗传性血栓性血小板减

少性紫癜在内的微血管病性溶血性贫血疾病以及遗传性血小板减少等。

注：对于治疗效果不佳、呈现慢性、难治性（免疫性）血小板减少过程的患儿，建议定期评估，尽量寻找引起免疫异常原因后，再根据结果和临床治疗反应开展个体化的进一步治疗。

（四）出血评分

出血评分系统用于量化出血情况及评估风险。分值越高出血症状越重（见附1）。

（五）疾病的分期

1. 新诊断的 ITP：指确诊后 3 个月以内的 ITP 患儿。
2. 持续性 ITP：指确诊后 3~12 个月血小板持续减少的 ITP 患者。包括没有自发缓解的患儿或和停止治疗后不能维持完全缓解的患儿。
3. 慢性 ITP：指血小板减少持续超过 12 个月的 ITP 患儿。
4. 重症 ITP：指血小板 $< 10 \times 10^9/L$ ，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症状，且需要用其他升高血小板药物治疗或增加现有治疗药物的剂量。
5. 难治性 ITP：指满足以下所有三个条件的患者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除外了其他引起血小板减少症的原因确诊为 ITP。

四、治疗

（一）一般原则

ITP 多为自限性, 治疗措施更多取决于出血的症状, 而非血小板数目。当 $PLT \geq 20 \times 10^9/L$, 无活动性出血表现, 可先观察随访, 不予治疗。在此期间, 必须动态观察血小板数目的变化; 如有感染需抗感染治疗。

1. 一般疗法

- (1) 适当限制活动, 避免外伤;
- (2) 有或疑有细菌感染者, 酌情使用抗感染治疗;
- (3) 避免应用影响血小板功能的药物, 如阿司匹林等;
- (4) 慎重预防接种。

2. 下述的危险因素增加出血风险

- (1) 患病时间, 随着患儿患病时间延长, 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。在下列临床过程中, 血小板数的参考值分别为: 口腔科检查 $\geq 20 \times 10^9/L$; 拔牙或补牙 $\geq 30 \times 10^9/L$; 小手术 $\geq 50 \times 10^9/L$; 大手术 $\geq 80 \times 10^9/L$ 。

(二) 紧急治疗

重症 ITP 患儿 (血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$), 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诊手术时, 应迅速提高患者血小板计数至 $50 \times 10^9/L$ 以上。对于病情十分危急, 须立即提升血小板的患儿应给予随机供者的血小板输注 (其他非危重症急救状态, 由于 ITP 患儿血小板输注无效且增加后续治疗难度, 故建议对不存在威胁生命出血的患儿不要给予血小板输注治疗)。还可选用静脉输注免疫球蛋白 (IVIg) [$1.0 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 2 \sim 3 \text{ d}$] 和/或甲基强的松龙 ($10 \sim 30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 最大剂量为 $1.0 \text{ g}/\text{d} \times 3 \text{ d}$) 和/或促血小板生成药物。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严重出血, 可以考虑使用重组人活化因子 VII (rhFVIIa)。

(三) ITP 的一线治疗

1. 肾上腺糖皮质激素

(1) 泼尼松: $1.5 \sim 2.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 开始 (最大剂量不超过 $60 \text{ mg}/\text{d}$), 建议晨起顿服, 血小板数目 $\geq 100 \times 10^9/L$ 后稳定 1~2 周, 逐渐减量直至停药, 一般疗程 4~6 周。也可用等效剂量的其他糖皮质激素制剂代替。糖皮质激素治疗 4 周, 仍无反应, 说明治疗无效, 应迅速减量至停用。应用时注意监测血压、血糖的变化及胃肠道反应, 防治感染。

(2) 大剂量地塞米松 (HD-DXM) 冲击治疗: 剂量 $0.6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 最大剂量 $40 \text{ mg} \times 4 \text{ d}$, 静脉滴注或口服用药。效果不满意时可以在上次应用后 24 天 (即 28 天为 1 疗程) 再次应用, 反复 2~5 次, 血小板数目稳定后即可停用。应用时, 注意监测血压、眼压、血糖的变化, 预防感染, 预防骨质疏松、保护胃粘膜。

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。如长期应用糖皮质激素治疗部分患儿, 尤其是年长儿 (> 10 岁), 可出现骨质疏松、股骨头坏死, 及时进行检查并给予二膦酸盐预防治疗。长期应用激素还可出现高血压、糖尿病、急性胃粘膜病变等不良反应, 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。

2. IVIG 治疗: 常用剂量 $400 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times (3 \sim 5) \text{ d}$; 或 $0.8 \sim 1.0 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 用 1d 或连用 2 d, 必要时可以重复。IVIg 慎用于 IgA 缺乏患者、糖尿病患者和肾功能不全患者。

(四) ITP 的二线治疗

1. 促血小板生成类药物: 包括重组人血小板生成素、艾曲波帕和罗米司亭。此类药物起效快 (1~2 周), 但停药后疗效一般不能维持, 需要进行个体化的维持治疗。

(1) 重组人血小板生成素 (rhTPO): 剂量 $300 \text{ IU}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 皮下注射, 血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 时可考虑停药。应用 14 天血小板计数不升, 可视为无效, 可以考虑

停药。

(2) 艾曲波帕 (Eltrombopag) 为口服制剂, 并建议空腹口服 (餐前1小时及餐后2小时服用); 如食物中含有乳制品及富含多价阳离子 (如铝、钙、铁、镁、硒和锌) 的矿物质, 则建议餐前间隔至少2小时或餐后间隔至少4小时服用; 同时也要避免与其他药物同服。如同服其他药物, 也需服药前间隔至少2小时或服药后间隔至少4小时服用。

①初始剂量:

- a. 年龄6~17岁且体重 ≥ 27 kg患儿, 50 mg, 每天1次;
(体重 < 27 kg的患儿, 1.5 mg/kg, 每天1次);
- b. 年龄1~5岁患儿 (或体重 < 27 kg) 1.5 mg/kg, 每天1次。

②监测: 用药期间每周检测1次全血细胞计数 (包括血小板计数), 直至血小板计数稳定、无出血症状, 随后可每月检测一次。

③剂量调整: 根据血小板计数进行剂量调整, 使血小板计数维持在 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。最大口服剂量不超过75 mg/d。

④不良反应监测: 用药前、剂量调整阶段每两周、确定剂量后每月, 监测一次肝功能, 包括ALT、AST和胆红素。若出现肝功能异常, 应每周监测一次, 必要时减量或停药。出现其他不良反应时, 也应减量或停药。

2. 抗CD20单克隆抗体 (利妥昔单抗, Rituximab)。标准剂量方案 $375 \text{ mg} / \text{m}^2$, 静脉滴注, 每周1次, 共4次; 小剂量方

案100 mg / 次,每周1次,共4次(或375 mg / m², 单次应用)。一般在首次注射4~8周内起效。使用时多数儿童耐受良好,但可出现血清病。使用半年内应注意获得性体液免疫功能低下。

3. 脾切除: 儿童患者应严格掌握适应证, 尽可能地推迟切脾时间。在脾切除前, 必须对 ITP 的诊断重新评价, 仍确诊为 ITP 者, 方可考虑脾切除术。脾切除的指征①经以上正规治疗, 仍有危及生命的严重出血或急需外科手术者; ②病程 > 1 年, 年龄 > 5 岁, 且有反复严重出血, 药物治疗无效或依赖大剂量糖皮质激素维持 (> 30 mg / d); ③有使用糖皮质激素的禁忌证。建议在切脾前进行嗜血流感杆菌、脑膜炎双球菌、肺炎链球菌疫苗注射, 切除后监测感染指标, 对可疑感染积极开展抗感染治疗。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。

(五) 其他二线药物治疗

免疫抑制剂及其他治疗: 常用的药物包括硫唑嘌呤、长春新碱、环孢素 A 及雷帕霉素等, 可酌情选择。免疫抑制剂治疗儿童 ITP 的疗效不肯定, 毒副作用较多, 应慎重选择且密切观察。

1. 治疗选择时需要考虑

(1) 时机: 对于慢性/难治性 ITP 才考虑使用。

(2) 治疗的风险与获益: 在可以观察和等待时尽量不考虑使用; 使用前需要更多考虑药物给患儿带来的风险, 需

要权衡利弊，鼓励医患共决策。

(3) 尽量寻找比较明确的用药的实验室预判指标，进行靶向治疗。

2. 治疗种类很多，但由于缺乏足够的循证医学证据，仅选择儿科临床应用比较多的药物，并按英文字母顺序排列。

(1) 硫唑嘌呤 (Azathioprine): 常用剂量为 3 ~ 5 mg/(kg · d)，分 2 ~ 3 次口服，根据患者白细胞计数调整剂量。副作用为骨髓抑制、肝肾毒性。

(2) 环孢素 A (Cyclosporin A): 常用剂量为 5 mg/(kg · d)，分 2 次口服，根据血药浓度调整剂量。副作用包括肝肾损害、牙龈增生、毛发增多、高血压、癫痫等，用药期间应监测肝、肾功能。

(3) 雷帕霉素 (Rapamycin)

①作用机制和靶点：能通过抑制雷帕霉素靶蛋白的功能，选择性扩增 Treg 细胞并维持其高效的免疫抑制活性作为一种新型免疫抑制剂，已被广泛地应用于治疗自身免疫病，也可用于治疗免疫性血小板减少症，尤其对 Treg 细胞水平低和双阴性 T 细胞百分比增高的慢性难治性 ITP 患儿适用。

②用法用量：推荐起始给药剂量为 1 ~ 2 mg/m²，每天 1 次，根据血药浓度进行调整。

③需要定期进行肝功检测，注意同时服用的其他药物对

血药浓度的影响。

(4) 长春碱类 长春新碱 (VCR) 为 1.4 mg/m^2 (最大剂量为 2 mg)，每周 1 次，缓慢静滴，共 3~6 次。副作用主要有周围神经炎、脱发、便秘和白细胞减少等。

五、疗效判断

(一) 完全反应 (Complete response, CR)

定义为治疗后血小板数 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 且没有出血。

(二) 反应 (Response, R)

定义为治疗后血小板数 $\geq 30 \sim 100 \times 10^9/\text{L}$ 并且至少比基础血小板计数增加两倍，且没有出血。

(三) 持续反应 (Durable response, DR)

定义为达到 R/CR 并持续 ≥ 4 周。

(四) 无效 (No response, NR)

定义为治疗后血小板数 $< 30 \times 10^9/\text{L}$ 或者血小板数增加不到基础值的两倍或者有出血。

(五) 复发

治疗有效后，血小板计数降至 $30 \times 10^9/\text{L}$ 以下或者不到基础值的 2 倍或者出现出血症状。

注：在定义 CR 或 R 时，应至少检测 2 次血小板计数，其间至少间隔 7 天。定义复发时至少检测 2 次，其间至少间隔 1 天。

六、转诊条件

(一) 从上级医院转诊到下级或基层医院

1. 出凝血状态稳定，临床没有活动性出血表现；
2. 诊断及疾病状态明确，暂不需要进一步进行特殊检查；
3. 治疗方案确定且后续治疗可以在当地医院完成。

（二）从基层医院转诊到上级医院

1. 基层医院无法处理的严重出血状态；
2. 诊断及疾病状态不明确，需要进一步进行特殊检查；
3. 当前的诊断、治疗和随诊无法在基层医院完成。

附：

表1. 出血症状评分

2. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范

（2019年版）编写审定专家组

附表 1：出血症状评分

		出血症状						
		皮肤	黏膜		深部器官			
分值	瘀点/瘀斑/皮下血肿	鼻衄/牙龈出血/口腔血疱/结膜出血	内脏出血（肺、胃肠道、泌尿生殖系统）			中枢系统		
	头面部	其他部位	偶发、可自止	多发、持续不止	伴有贫血	不伴贫血	伴有贫血	危及生命
1	✓							
2	✓	✓						
3				✓		✓		
5					✓		✓	
8								✓
								✓

附2:

儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范 (2019年版) 编写审定专家组

(按姓氏笔画排序)

组长: 王天有

成员: 马洁、王天有、方拥军、刘玉峰、孙立荣、吴润晖、
竺晓凡、金润铭、周敏、郝国平、徐卫群