

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.05.023

艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗 RITP 的疗效及其作用机制研究*

徐露露¹ 黄建尧² 蔡露青² 马圣宇¹ 李洁茹¹

(1 安徽医科大学附属医院血液内科 安徽 宿州 234000; 2 安徽医科大学第一附属医院血液内科细胞室 安徽 合肥 230022)

摘要 目的: 探究艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗难治性原发性免疫性血小板减少症 (refractory idiopathic thrombocytopenic purpura, RITP) 的效果及其作用机制。**方法:** 选择我院于 2016 年 1 月~2020 年 1 月收治的难治性原发性免疫性血小板减少症患者 61 例为研究对象, 根据入院顺序经随机数字表法分成两组: 对照组和研究组。对照组 30 例应用硫唑嘌呤治疗, 研究组 31 例应用艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗。对比两组治疗效果、外周血 Th 淋巴细胞因子水平、B1 淋巴细胞百分数、氧化应激反应指标。**结果:** 研究组的治疗总有效率 90.32 % 显著高于对照组 (73.33 %, $P < 0.05$); 治疗前, 两组的白介素 (interleukin, IL)-2、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、IL-4、IL-5 水平对比无显著性差异 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组的 IL-2、IFN- γ 水平均降低, IL-4、IL-5 水平均升高, 且研究组更优 ($P < 0.05$); 治疗前, 两组的 CD19⁺ 淋巴细胞百分数、CD5⁺CD19⁺ 淋巴细胞百分数对比无显著性差异 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组的 CD19⁺ 淋巴细胞百分数、CD5⁺CD19⁺ 淋巴细胞百分数均比治疗前显著降低, 且研究组显著低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗前, 两组的总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, TAC)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、褪黑素 (melatonin, MT) 与谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平对比无显著性差异 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组的 TAC、SOD、MT、GSH 水平均比治疗前显著升高, 且研究组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗 RITP 的效果显著, 其作用机制可能与改善患者的免疫功能及氧化应激状态有关, 该方法值得推荐至临床广泛应用。

关键词: 艾曲波帕; 硫唑嘌呤; 难治性原发性免疫性血小板减少症

中图分类号: R554.6; R558 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2021)05-911-04

Study on the Efficacy and Mechanism of Eltrombopag Combined with Azathioprine in the Treatment of RITP*

XU Lu-lu¹, HUANG Jian-yao², CAI Lu-qing², MA Sheng-yu¹, LI Jie-ru¹

(1 Department of Hematology, Suzhou Hospital, Anhui Medical University, Suzhou, Anhui, 234000, China;

2 Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230022, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect and mechanism of Eltrombopag combined with azathioprine in treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (RITP). **Methods:** 61 patients with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura admitted to our hospital from January 2016 to January 2020 were selected as the research subjects. According to the order of admission, they were divided into two groups according to the random number table method. 30 patients in the control group were treated with azathioprine, and 31 patients in the study group were treated with eltrombopag combined with azathioprine. The treatment effects, peripheral blood Th lymphocyte factor levels, B1 lymphocyte percentage, and oxidative stress response indexes were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of treatment in the study group was 90.32 %, which was significantly higher than that in the control group (73.33 %, $P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of interleukin (IL) -2, interferon gamma (IFN- γ), IL-4, and IL-5 between the two groups of patients ($P > 0.05$). After treatment, the levels of IL-2 and IFN- γ in the two groups decreased, and the levels of IL-4 and IL-5 increased, and the study group was better ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in CD19⁺ lymphocyte percentage and CD5⁺CD19⁺ lymphocyte percentage between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the percentage of CD19⁺ lymphocytes and CD5⁺CD19⁺ lymphocytes in two groups were significantly lower, and the study group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of total antioxidant capacity (TAC), superoxide dismutase (SOD), melatonin (MT) and glutathione (GSH) between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the TAC, SOD, MT, and GSH levels of the two groups were significantly higher, and the study group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Eltrombopag combined with azathioprine has a significant effect on RITP, and its mechanism may be related to improving the immune function and oxidative stress state of the patient. This method is worthy of recommendation to be widely used in clinic.

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81270265)

作者简介: 徐露露(1982-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 原发性免疫性血小板减少症、急性髓系白血病,

电话: 18155727922, E-mail: xukaka0519@163.com

(收稿日期: 2020-06-29 接受日期: 2020-07-23)

Key words: Eltrombopag; Azathioprine; Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura

Chinese Library Classification (CLC): R554.6; R558 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)05-911-04

前言

原发性免疫性血小板减少症(ITP)是一种原因不明的获得性出血性疾病,以血小板减少、骨髓巨核细胞正常或增多,以及缺乏任何原因为特征^[1,2]。据报道称,ITP的年发病率至少10万分之10,甚至高达10万分之125^[3]。目前,ITP治疗的目标为维持血小板于安全水平,并尽量减低治疗毒性,治疗方法主要有糖皮质激素、脾切除、免疫抑制剂治疗等^[4],以上方法虽治疗效果显著,但部分患者效果不佳或者复发,会转变为难治性RITP^[5]。目前,有关于RITP患者的临床治疗药物及方案众多,硫唑嘌呤(AZA)是一种嘌呤类似物,主要通过口服给药,对淋巴和单核细胞的增殖、抗体的产生、自然杀伤细胞的活性及细胞和体液免疫反应均有抑制作用,本品主要用于急性淋巴细胞白血病、及急性非淋巴细胞白血病的诱导缓解期及继续治疗期、慢性粒细胞白血病的慢性期及急变期^[6]。艾曲波帕是新一代血小板受体激动剂,它的作用主要是促进血小板的生长,适用于既往对糖皮质激素类药物、丙种球蛋白等治疗反应不佳的成人、慢性原发性血小板减少性紫癜患者,使血小板计数升高,并减少或防止出血^[7]。本文通过探究艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗RITP的效果及其作用机制,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选择我院于2016年1月~2020年1月收治的难治性原发性免疫性血小板减少症患者61例为研究对象,根据入院顺序经随机数字表法分成两组,其中,对照组30例,男17例,女13例,患者平均年龄为42.77±5.92岁,平均病程为18.17±2.39个月;研究组31例,男19例,女12例,患者平均年龄为42.54±6.15岁,平均病程为17.71±2.26个月;两组的基础资料对比无差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组在入院后均实施常规干预,包括避免外伤、停用血小板聚集抑制剂类药物等。在此基础上,给予对照组进行硫唑嘌呤(Excella GmbH & Co.KG,注册证号H20170288,规格:50 mg/片)治疗,开始剂量为1~3 mg/kg 体重/日,具体剂量根据临床反应和血液学指标所示耐受程度而定,治疗效果明显时,应减少维持量至可保持此治疗效果的最低水平。给予研究组患者艾曲波帕联合硫唑嘌呤进行治疗,硫唑嘌呤的使用方法及剂量与对照组相同,艾曲波帕(GlaxoSmithKline 葛兰素史克公司,批准文号:H20065432,规格:25 mg/片)的起始剂量为25 mg/d,1次/d,空胃给药(餐前1 h或2 h),7 d后根据患者病情逐渐加量,最大剂量不超过75 mg/d。2 w为1个疗程。

1.3 观察指标

(1)对比两组治疗效果,治疗后3个月,患者的血小板计数恢复正常,出血等症状消失即为优;患者的血小板计数提高 $30\times 10^9/L$,出血等症状显著改善即为良;患者的血小板计数较治疗前有上升,但不足 $30\times 10^9/L$,出血等症状减轻即为可;未达到上述标准者为差;治疗总有效率=(优+良+可)/总例数 $\times 100\%$; (2)对比两组外周血Th淋巴细胞因子,包括IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-5; (3)对比两组的CD19⁺淋巴细胞百分数、CD5⁺CD19⁺淋巴细胞百分数^[9,10]; (4)对比两组的氧化应激反应指标,包括TAC、SOD、MT、GSH^[11,12]。

1.4 统计学分析

应用SPSS 20.0,计数资料以%表示,行卡方分析;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行t检验; $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比

研究组的治疗总有效率为90.32%(28/31),对照组的治疗总有效率为73.33%(22/30),研究组显著高于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 两组疗效对比[例(%)]

Table 1 Comparison of effect between two groups of patients [n (%)]

Groups	n	Excellent	Good	Fair	Poor	Total excellent
Research group	31	14(45.16)	9(29.03)	5(16.13)	3(9.68)	28(90.32)*
Control group	30	8(26.67)	11(36.67)	3(10.00)	8(26.67)	22(73.33)

Note: * $P<0.05$, compared with the control group.

2.2 两组外周血Th淋巴细胞因子水平对比

治疗前,两组的IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-5水平对比无差异($P>0.05$);治疗后,两组的IL-2、IFN- γ 水平均降低,IL-4、IL-5水平均升高,且研究组更优($P<0.05$);具体结果见表2。

2.3 两组B1淋巴细胞百分数对比

治疗前,两组的CD19⁺淋巴细胞百分数、CD5⁺CD19⁺淋巴细胞百分数对比无差异($P>0.05$);治疗后,两组的CD19⁺淋巴

细胞百分数、CD5⁺CD19⁺淋巴细胞百分数均降低,且研究组低于对照组($P<0.05$),见表3。

2.4 两组氧化应激反应指标对比

治疗前,两组的TAC、SOD、MT、GSH水平对比无显著性差异($P>0.05$);治疗后,两组患者的TAC、SOD、MT、GSH水平均比治疗前显著升高,且研究组显著高于对照组($P<0.05$),见表4。

表 2 两组外周血 Th 淋巴细胞因子水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of Th lymphocyte factor in peripheral blood between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-2(ng/L)		IFN- γ (ng/L)		IL-4(ng/L)		IL-5(ng/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Research group	31	4.35 $\pm$ 1.06	2.74 $\pm$ 0.46**	18.16 $\pm$ 3.09	13.05 $\pm$ 1.896**	1.78 $\pm$ 0.30	2.52 $\pm$ 0.456**	0.95 $\pm$ 0.19	1.55 $\pm$ 0.226**
Control group	30	4.42 $\pm$ 0.95	3.61 $\pm$ 0.68 [#]	18.20 $\pm$ 3.05	15.38 $\pm$ 2.25 [#]	1.76 $\pm$ 0.34	2.05 $\pm$ 0.62 [#]	0.96 $\pm$ 0.18	1.24 $\pm$ 0.21 [#]

Note: * $P < 0.05$, compared with the control group; [#] $P < 0.05$, compared with before treatment.

表 3 两组 B1 淋巴细胞百分数对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of percentage of B1 lymphocytes between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CD19 ⁺ lymphocyte percentage(%)		CD5 ⁺ CD19 ⁺ lymphocyte percentage(%)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Research group	31	22.51 $\pm$ 5.06	10.74 $\pm$ 3.46**	8.86 $\pm$ 2.09	2.05 $\pm$ 0.49**
Control group	30	22.48 $\pm$ 4.95	16.61 $\pm$ 3.68 [#]	8.90 $\pm$ 2.05	5.38 $\pm$ 1.25 [#]

Note: * $P < 0.05$, compared with the control group; [#] $P < 0.05$, compared with before treatment.

表 4 两组氧化应激反应指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of oxidative stress response indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TAC(U/mL)		SOD(nU/mL)		MT(ng/L)		GSH(pg/mL)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Research group	31	8.51 $\pm$ 2.06	11.54 $\pm$ 2.46**	74.16 $\pm$ 7.19	88.45 $\pm$ 8.49**	50.34 $\pm$ 4.21	59.21 $\pm$ 5.15**	13.24 $\pm$ 1.84	18.32 $\pm$ 2.35**
Control group	30	8.48 $\pm$ 1.95	10.21 $\pm$ 2.28 [#]	74.20 $\pm$ 8.05	81.38 $\pm$ 8.25 [#]	50.45 $\pm$ 4.08	55.25 $\pm$ 4.88 [#]	13.30 $\pm$ 2.02	15.96 $\pm$ 2.41 [#]

3 讨论

原发性免疫性血小板减少症是由于人体内产生抗血小板自身抗体导致网状内皮系统破坏血小板过多而造成血小板减少^[13]。患者可表现出皮肤出血点、紫癜、牙龈出血、鼻出血、月经过多,严重者发生内脏出血及颅内出血。治疗时,首选糖皮质激素治疗,约 90% 的患者经正规治疗后血小板能恢复正常^[14,15]。对于血小板严重减少患者需输注血小板、大剂量丙种球蛋白静滴。有约 10% 的患者虽经积极治疗血小板难以恢复正常,成为难治性原发免疫性血小板减少症。对于难治性病例可采取脾切除、免疫抑制剂(环磷酰胺、环孢素 A 等)治疗^[16,17]。

硫唑嘌呤是嘌呤类似物的免疫抑制剂,主要用于急性慢性白血病、原发免疫性血小板减少症、系统性红斑狼疮的治疗,另外在慢性类风湿性关节炎、原发性胆汁性肝硬化、狼疮性肾炎等疾病也可以应用^[18,19]。艾曲波帕是首个 FDA 获准治疗成人慢性 ITP 患者的口服非肽类血小板生成素受体激动剂,用于治疗经糖皮质激素、免疫球蛋白治疗无效或慢性原发 ITP 患者的血小板减少^[20-22]。本研究通过将其联合应用于 RITP 的治疗中,结果显示,研究组的治疗总有效率 90.32% 显著高于对照组 73.33%,与杨通^[23]的研究类似,该学者比较罗米司亭与艾曲波帕在治疗原发免疫性血小板减少症中疗效的 Meta 分析,结果显示艾曲波帕组的有效率 67.5%,显著高于安慰剂组 19.4%,与本研究的结果对比也存在差异,主要是样本的影响造成结果存在一定的偏倚。本研究表明艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗 RITP 的效果

显著。ITP 是一种获得性自身免疫性疾病,而 Th 细胞在免疫系统中起重要作用,参与被感染细胞溶酶体酶的激活^[24,25]。其可分为 Th0、Th1、Th2 和 Th3 四个亚型。Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 、IFN- α 、TNF- β 等,参与细胞免疫及迟发型超敏性炎症的发生^[26],Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10 等,刺激 B 细胞增殖并产生免疫球蛋白抗体,参与体液免疫。淋巴细胞是机体免疫应答功能的重要细胞成分。Guan Y 等人通过探讨 T 淋巴细胞亚群以及 Th1/Th2 相关细胞因子在 ITP 中的变化,研究结果显示,ITP 患儿的 T 淋巴细胞亚群表达的比例失调,IL-4 产生减少,IFN- γ 产生增多。表明 Th1/Th2 失调在 ITP 发病机制中起着重要作用。故本研究将外周血 Th 淋巴细胞因子、B 淋巴细胞百分数作为评价药物治疗效果的重要指标,结果显示,治疗前两组的 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-5 水平对比无显著性差异;治疗后,两组的 IL-2、IFN- γ 水平均降低,IL-4、IL-5 水平均升高,且研究组更优;治疗前,两组的 CD19⁺ 淋巴细胞百分数、CD5⁺CD19⁺ 淋巴细胞百分数对比无显著性差异;治疗后,两组的 CD19⁺ 淋巴细胞百分数、CD5⁺CD19⁺ 淋巴细胞百分数均比治疗前显著降低,且研究组显著低于对照组;与罗洪强的研究类似,探究艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗 RITP 的疗效及对细胞免疫功能的影响,发现艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗 RITP 患者治疗 3 个月后 IL-2、IFN- γ 、CD19⁺ 淋巴细胞百分数、CD5⁺CD19⁺ 淋巴细胞百分数低于本组治疗前,IL-4、IL-5、PLT 高于本组治疗前,上述指标的变化也优于对照组,表明艾曲波帕联合硫唑嘌呤可有效改善 RITP 患者的免疫功能。分析其原因为艾曲波

帕能够促进血小板增殖,还能促进多系血细胞增殖,从而提高患者的免疫功能。

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡,倾向于氧化,导致中性粒细胞炎症浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物,是导致衰老和疾病发生的一个重要因素。本文研究结果还显示,治疗前,两组患者的 TAC、SOD、MT、GSH 水平对比无显著性差异;治疗后,两组患者的 TAC、SOD、MT、GSH 水平均比治疗前显著升高,且研究组显著高于对照组,目前临床还没有采用艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗 RITP 患者,探究其氧化应激反应。杨金乐等人将丙种球蛋白与重组人血小板生成素联合用于难治性血小板减少性紫癜的治疗中,结果显示,该疗法可明显改善患者的氧化应激状态。本研究结果表明艾曲波帕联合硫唑嘌呤可有效改善 RITP 患者的氧化应激状态,同时,本研究尽管在一定程度上验证了联合用药在 RITP 患者治疗中的优势,但也存在一定不足,如样本量较少等,今后拟增加样本量进行更为全面的研究。

综上所述,艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗 RITP 的效果显著,其作用机制可能与改善患者的免疫功能及氧化应激状态有关,该方法值得推荐至临床广泛应用。

参考文献(References)

- [1] Takase K, Kada A, Iwasaki H, et al. High-dose Dexamethasone Therapy as the Initial Treatment for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Protocol for a Multicenter, Open-label, Single Arm Trial[J]. *Acta medica Okayama*, 2018, 72(2): 197-201
- [2] Tang Y, Xu Y, Shi Z, et al. Multiple total hip arthroplasties in refractory immune thrombocytopenic purpura[J]. *Medicine*, 2018, 97(15): e0308
- [3] Kosunen M, Kurki S, Snicker K, et al. The Epidemiology Of Adult Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) In Finland: Resource Utilisation, Related Costs And Hospital Medication Associated With The Treatment Of Non-Splenectomised Adult Itp Based On Real World Data From Auria Biobank [J]. *Value in Health*, 2017, 20(9): A499
- [4] Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia[J]. *New England J Med*, 2017, 376(16): 1540-1550
- [5] Gao Y, Gong M, Zhang C, et al. Successful eltrombopag treatment of severe refractory thrombocytopenia in chronic myelomonocytic leukemia: Two cases reports[J]. *Medicine*, 2017, 96(43): e8337
- [6] Gardner JA, Devitt K. Incidental littoral cell angioma in refractory immune thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2017, 129(11): 1564-1564
- [7] 徐祖琼, 朱学军, 代兴斌, 等. 脾节风联合小剂量强的松治疗原发性免疫性血小板减少症的临床观察 [J]. *川北医学院学报*, 2017, 32(6): 874-876, 896
- [8] Shoukier M, Kantarjian HM, Cortes JE, et al. The effect of eltrombopag in managing thrombocytopenia associated with tyrosine kinase therapy in patients with chronic myeloid leukemia and myelofibrosis[J]. *J Clinical Oncology*, 2019, 37(15_suppl): e18539-e18539
- [9] Wang TP, Lin RY, Pereira D, et al. Eltrombopag May Improve Platelet Recovery in the Outpatient Setting after Allogeneic Stem Cell Transplant[J]. *Biology Blood Marrow Transplantation*, 2020, 26(3): s343
- [10] Takase K, Kada A, Iwasaki H, et al. High-dose Dexamethasone Therapy as the Initial Treatment for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Protocol for a Multicenter, Open-label, Single Arm Trial[J]. *Acta medica Okayama*, 2018, 72(2): 197-201
- [11] Segna D, Jean-François Dufour. Other Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection (Pulmonary, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, Nondiabetes Endocrine Disorders) [J]. *Clinics in Liver Disease*, 2017, 21(3): 607-629
- [12] Imataki O, Uchida S, Yokokura S, et al. Paradoxical thrombosis in idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *International Journal of Hematology*, 2017, 105(2): 111-112
- [13] Gao Y, Gong M, Zhang C, et al. Successful eltrombopag treatment of severe refractory thrombocytopenia in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Medicine*, 2017, 96(43): e8337
- [14] Katchan V, David P, Shoenfeld Y. An idiopathic thrombocytopenic purpura with polyneuropathy[J]. *Immunologic Research*, 2017, 65(1): 193-196
- [15] Gao F, Zhao Y, Huang H. Eltrombopag Treatment for Patients with Thrombocytopenia Post-Transplantation Showed a Good Chance of Platelet Recovery[J]. *Blood*, 2019, 134(1): 5658-5658
- [16] 袁红梅, 刘婷婷, 王蕾, 等. 槐杞黄颗粒联合重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(11): 261-265
- [17] 杨洁. 大剂量免疫球蛋白治疗儿童特发性血小板减少性紫癜的疗效与护理观察[J]. *血栓与止血学*, 2018, 24(04): 132-133
- [18] Nakao H, Ishiguro A, Ikoma N, et al. Acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with intravenous immunoglobulin and glucocorticoid[J]. *Medicine*, 2017, 96(14): e6547
- [19] Patel BJ, Barot SV, Przychodzen BP, et al. Impact of Eltrombopag on Clonal Evolution in Refractory Aplastic Anemia[J]. *Blood*, 2018, 132(1): 3869-3869
- [20] 杨洁. 大剂量免疫球蛋白治疗儿童特发性血小板减少性紫癜疗效观察与护理方法[J]. *血栓与止血学*, 2019, 25(1): 107-109
- [21] Groarke EM, Patel BA, Diamond C, et al. Outcomes in Pediatric Patients with Severe Aplastic Anemia Treated with Standard Immunosuppression and Eltrombopag[J]. *Blood*, 2019, 134(1): 454-454
- [22] Iwamoto K, Ishitsuka Y, Tanaka R. Azathioprine combination therapy for steroid-refractory hepatic immune system-related adverse events[J]. *European J Dermatology*, 2017, 27(3): 301-303
- [23] 杨通. 罗米司亭与艾曲波帕在治疗原发免疫性血小板减少症中疗效的 Meta 分析[D]. *山西医科大学*, 2015
- [24] Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan[J]. *International J Hematology*, 2017, 106(1): 3-15
- [25] Wang TP, Alencar MC, Ramirez J, et al. Clinical Characteristics and Response Rates to Eltrombopag for Primary and Secondary Thrombocytopenia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HCT) [J]. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, 2019, 25(3): 135-136
- [26] Aiempnakit K, Apinatriyo B. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemophagocytic lymphohistiocytosis in an elderly man: A case report[J]. *Medicine*, 2018, 97(44): e13025