·综 述·

原发免疫性血小板减少症新药治疗研究进展

王晗纯[1]，成 娟[1,2,3]*
（1. 兰州大学第一临床医学院，甘肃兰州 730000；2. 兰州大学第一医院血液科，甘肃兰州 730000；
3. 兰州大学第一医院东岗院区血液科，甘肃兰州 730022）

摘要：原发免疫性血小板减少症（primary immune thrombocytopenia，ITP）是一种自身免疫性疾病，其特征为血小板破坏增加和巨核细胞成熟不足。近年来，随着对 ITP 发病机制的深入研究，脾酪氨酸激酶、布鲁顿酪氨酸激酶、新生儿 Fc 受体抑制剂、血小板去唾液酸化、B 细胞活化因子和经典补体途径相关新药逐渐成为 ITP 治疗的热点。现就近年来 ITP 新药研究进展作综述，旨在为今后根据发病机制、经济情况等选择合适的个体化治疗方案提供参考。

关键词：原发免疫性血小板减少；酪氨酸酶抑制剂；新生儿 Fc 受体抑制剂；B 细胞活化因子抑制剂；补体抑制剂
中图分类号：R558.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）08-0897-006
引用：王晗纯, 成娟. 原发免疫性血小板减少症新药治疗研究进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45（8）: 897-902. DOI：10.13683/j.wph.2024.08.016

Research progress on new drugs for primary immune thrombocytopenia

WANG Hanchun[1], CHENG Juan[1,2,3]*
（*1. First School of Clinical Medicine of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China;*
2. Department of Hematology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China;
3. Department of Hematology, Donggang Branch of the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730022, Gansu Province, China）

Abstract: Primary immune thrombocytopenia（ITP）is an autoimmune disease characterized by increased platelet destruction and inadequate megakaryocyte maturation. In recent years, with the in-depth study of the pathogenesis of ITP, new drugs related to spleen tyrosine kinase, Bruton's tyrosine kinase, neonatal Fc receptor inhibitors, platelet desialylation, B-cell activating factor and classical complement pathway have gradually become the focus of ITP treatment. This article reviewed the research progress on new ITP drugs in recent years, aiming to provide reference for selecting appropriate individualized treatment according to the pathogenesis and economic situation in the future.

Key words: primary immune thrombocytopenia; tyrosinase inhibitor; neonatal Fc receptor inhibitor; B-cell activating factor inhibitor; complement inhibitor

原发免疫性血小板减少症（primary immune thrombocytopenia，ITP）是一种自身免疫性出血性疾病，特征为血小板破坏增加和巨核细胞成熟不足[1]。儿童 ITP 患病率约为 5/10 万，成年人约为 4.5/10 万～10.5/10 万；30～59 岁女性和 60 岁以上人群发病率更高[2]。

目前，ITP 的一线治疗包括皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）等[2]。尽管约 75% 的患者对皮质类固醇有早期反应，但多数会在停药期间复发[3]。二线药物如艾曲波帕（eltrombopag）、罗米司亭（romiplostim）等早期有

收稿日期：2024-04-22
作者简介：王晗纯，硕士研究生，研究方向：血液系统疾病诊疗。
通信作者：成娟，主任医师，博士生导师，研究方向：血液系统疾病诊疗。

效率为80%左右，但仅15%的患者停药后血小板水平稳定[4]。目前，ITP诊疗难点为提升新诊断患者的疗效和复发难治性ITP者的缓解率，以及减少药物不良反应、减轻患者经济负担。近年来，针对ITP发病机制的新疗法已成为潜在选择[5]。

1 血小板生成素受体激动剂（thrombopoietin receptor agonist，TPO-RA）

罗米司亭与巨核细胞前体上的TPO-R结合位点竞争性结合，并激活下游蛋白激酶B通路，促进细胞增殖和活力，从而增加血小板产生[6]，调节炎症状态[7]。研究显示，使用高于美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）推荐初始剂量的罗米司亭，更易使患者达到血小板反应，而以＞1 μg/kg为增量增加剂量是安全的[8]。

研究证实，罗米司亭是疗程≥6个月的ITP患儿的有效治疗药物，达到血小板反应所需中位剂量为6.9 μg/kg[9]。德国的一项关于接受≥1剂罗米司亭的ITP成年患者的研究表明，2～24周随访期间，新诊断、持续性或慢性ITP患者均出现血小板反应；2年随访期间，24.0%～35.8%的患者发生药物不良反应，未出现血栓性不良事件[10]。国内一项III期多中心临床研究表明，罗米司亭可显著延长慢性ITP患者维持血小板反应时间，且安全性佳[11]。此外，有学者建议间歇性禁食患者可在条件允许时使用罗米司亭[12]。在一项比较艾曲波帕与罗米司亭在成年ITP患者治疗的分析中，罗米司亭并未体现出成本-效果优势[13]。

综上，罗米司亭对新诊断、持续性或慢性ITP患者有效，且耐受性良好，不良反应较少，使用高于FDA推荐的初始剂量更易达到血小板反应，但其价格及使用方式仍影响患者选择。

2 脾酪氨酸激酶（spleen tyrosine kinase，Syk）**抑制剂**

Syk是一种蛋白酪氨酸激酶（tyrosine kinase，TK），其作为调节因子参与ITP发生发展相关信号通路。Syk抑制剂通过破坏Syk依赖性Fcγ受体介导的巨噬细胞吞噬，以减少血小板破坏[14]。福他替尼（fostamatinib）是首个获批用于既往治疗失败的慢性ITP治疗的口服Syk抑制剂，其经肠道碱性磷酸酶代谢而形成有效成分R406，与脾脏巨噬细胞中的TK结合，从而抑制抗体介导的吞噬作用[15]。

美国FDA建议，Syk抑制剂应用初始剂量为一日2次、每次100 mg，若4周后血小板计数仍＜50×10^9/L，可增加剂量至一日2次、每次150 mg。更高剂量的福他替尼能否产生更高应答率目前尚未有定论，若血小板计数未上升至止血水平，应在12周后停药[14]。研究显示，福他替尼在难治性ITP患者中的总有效率为44%，但存在无应答者，且约90%患者报告不良事件[15]。亦有研究显示，对福他替尼有反应的ITP患者未发生出血相关不良事件，对福他替尼有反应者（16%）较无反应者（34%）更少使用抢救药物[16]。Syk参与促进动脉血栓形成的信号通路，表明Syk抑制剂或能减少或预防动脉血栓形成[17]。索乐匹尼布（sovleplenib，HMPL-523）是一种我国自主研发的口服Syk抑制剂，其Ⅰb/Ⅱ期临床试验表明，在0～8周内，一日1次、每次300 mg剂量组总体应答率为80%，持续应答率为40%；治疗D8，75%的受试者血小板计数＞30×10^9/L；未出现血小板计数高于正常上限（300×10^9/L）或血栓事件等[18]。目前，entospletinib、lanraplenib、GSK2646264及cevidoplenib等Syk抑制剂的临床试验正在进行中[5]。

3 布鲁顿TK（Bruton's TK，BTK）**抑制剂**

BTK在B细胞和先天免疫细胞中表达，是免疫介导疾病的关键治疗靶点。利扎鲁替尼（rilzabrutinib）是一种口服BTK抑制剂，通过抑制B细胞活化及阻断Fcγ受体介导的血小板破坏双重作用机制，发挥疗效[19]。与非选择性、不可逆BTK抑制剂相比，利扎鲁替尼并不会导致血小板聚集[20]。一项Ⅰ期临床试验表明，利扎鲁替尼即使在超治疗剂量情况下，其对健康人群心脏复极无影响[21]。

一项Ⅰb/Ⅱ期临床试验中，40% 难治性 ITP 患者达到血小板反应的中位时间为 12.5 d；口服利扎鲁替尼在 40% 的复发难治性 ITP 患者中产生快速、持久的临床活性；利扎鲁替尼一日 2 次、每次 400 mg 的用量是安全、有效的[22]。NCT04562766 研究正在评估利扎鲁替尼治疗的临床获益程度和持久性[23]。奥布替尼（orelabrutinib）是一种口服、不可逆、高选择性 BTK 抑制剂[24]，评估其在难治性 ITP（NCT05020288）、慢性 ITP 成年患者（NCT06004856）中的疗效及安全性的研究正在进行中。

4 新生儿 Fc 受体（neonatal Fc receptor，FcRn）**抑制剂**

ITP 病理驱动因素为 IgG 血小板抗体产生，而 FcRn 通过影响内皮细胞吸收过程，延长 IgG 血清半衰期，抑制 FcRn 可加速血小板抗体清除，从而达到治疗目的[5]。

4.1 洛利昔珠单抗（rozanolixizumab）

洛利昔珠单抗是一种完全人源化、高亲和力抗人 FcRn 单克隆抗体，其通过天然溶酶体降解途径，加速去除循环 IgG，包括致病性 IgG 自身抗体[25]。一项针对复发性或慢性 ITP 的Ⅱ期临床试验结果显示，单次、高剂量皮下注射洛利昔珠单抗可使血小板计数迅速、显著增加，同时显著降低 IgG 水平[26]。

4.2 艾加莫德（efgartigimod）

艾加莫德是一种人源化、高亲和力 IgG1 抗体 Fc 片段[27]，具有 pH 依赖性，可阻断 FcRn，靶向 IgG 降解。艾加莫德于 2021 年于美国首次获批用于重症肌无力（myasthenia gravis）的治疗[28]。一项Ⅱ期临床试验（NCT03102593）显示，对照组及艾加莫德组 ITP 患者 IgG 水平均显著、迅速下降，下降水平最高可达 64%；超 46% 的艾加莫德组患者血小板计数增加超 50×10^9/L，而对照组仅 25% 血小板计数增加[21]。另有研究显示，艾加莫德可有效增加 ITP 患者血小板计数，且治疗早期即显示血小板计数增加，而 12 周后更多患者病情获得缓解[29]。

5 神经氨酸酶抑制剂

奥司他韦（oseltamivir）是一种神经氨酸酶抑制剂，其通过抑制血小板去唾液酸化，减少血小板被肝脏细胞及库普弗细胞过度清除[5]。奥司他韦具有良好耐受性、临床有效率，可用于治疗慢性 ITP。研究显示，慢性、持续或难治性 ITP 患者接受口服奥司他韦可有初步缓解，但未持续缓解[30]。另有研究（NCT01965626）显示，地塞米松（dexamethasone，DXMS）联合奥司他韦可显著提高 ITP 患者的 6 个月持续缓解率（53% *vs* 30%）[31]。目前，我国一项联合奥司他韦和短程、大剂量糖皮质激素治疗丙种球蛋白反应不良的新诊断 ITP 患儿的多中心、随机对照研究（ChiCTR2300071184）正在进行中。

6 B 细胞活化因子（B-cell activating factor，BAFF）**抑制剂**

Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）7 通过 BAFF 调控 B 细胞增殖，新近发现的 TLR7/BAFF/BAFF 受体通路参与抗原提呈细胞促进的 B 细胞应答，为 ITP 治疗提供潜在分子靶点[5]。

6.1 贝利尤单抗（belimumab）

贝利尤单抗是一种针对 BAFF 的人 IgG1l 单克隆抗体。一项Ⅱb 期临床试验结果显示，对于未切除脾脏的慢性持续性 ITP 患者，贝利木单抗联合利妥昔单抗（rituximab）组较单用利妥昔单抗组的循环滤泡辅助性 T 细胞数量显著减少[32]。一项针对激素难治性 ITP 患者研究表明，贝利尤单抗联合环孢素（cyclosporin）治疗 0 ～ 6 个月的反应率为 50%，6 个月以上持续反应率为 25%；0 ～ 12 周内，血小板抗体阳性患者的血小板反应优于血小板抗体阴性者；所有患者均未出现严重不良反应。提示联合治疗可使慢性或难治性 ITP 患者受益[33]。

6.2 伊利尤单抗（ianalumab）

伊利尤单抗是一种靶向 BAFF 受体的人源化 IgG1 单克隆抗体。伊利尤单抗除阻断 BAFF 介导的

B 细胞成熟、增殖和存活的重要信号通路外，还可通过抗体依赖性细胞毒性诱导 B 细胞直接裂解，导致 B 细胞快速、持久耗竭[34]。目前，Ⅲ期临床试验（NCT05653349、NCT05653219）正对伊利尤单抗用于 ITP 一线和二线治疗的有效性、安全性进行评估。

7 补体抑制剂

补体在 ITP 发病机制中具有重要作用，经典补体途径被抗体与血小板结合激活，导致补体依赖性细胞毒性及巨噬细胞通过补体受体 1 识别补体 C3 的吞噬。研究显示，47% 的 ITP 患者补体活化增加，而 42% 补体 C1q 沉积增加，并被 TNT003 抑制[5]。苏替莫单抗（sutimlimab）是一种人源化 C1s IgG4 单克隆抗体[35]。在一项针对慢性难治性 ITP 患者的Ⅰ期临床试验中，42% 使用苏替莫单抗的患者出现持久总体缓解（50% 及以上随访中血小板≥ 50×10^9/L），33% 的患者达到完全缓解（complete remission，CR，血小板计数≥ 100×10^9/L）；在 42% 受试者中，使用苏替莫单抗与平均血小板计数在治疗期间持续、快速增加有关；75% 的患者对苏替莫单抗有血小板反应，并在无伴随治疗情况下维持血小板计数＞ 50×10^9/L；苏替莫单抗停药期的血小板计数反应丧失和再治疗后血小板计数反应的迅速恢复是其治疗 ITP 的直接临床获益证据[36]。一项评估 BIVV020（可自我皮下给药的 C1s 抑制剂）的Ⅱ期临床试验（NCT04669600）近期已完成，但尚未公布结果[37]。

8 其他

葡萄球菌蛋白 A 是一种由金黄色葡萄球菌产生的毒力因子，通过与暴露在 B 细胞上的 IgG 的 Fc 区、VH3 编码抗体的可变区和 IgM 分子的抗原结合域结合，发挥免疫调节作用[5]。有研究（NCT02401061）纳入 13 例血小板计数＜ 30×10^9/L 的慢性 ITP 成年患者，每周输注 PRTX-100，结果显示仅 1 例患者血小板计数反应实际改善[38]。

血小板膜糖蛋白受体（platelet receptor glycoprotein Ⅰb，GPⅠbα）- 嵌合自身抗体受体（chimeric autoantibody receptor，CARR）-T 细胞是一种精准细胞免疫疗法，具有诱导复发难治性 ITP 患者完全、持久缓解的潜力，应用前景良好。抗 GPⅠbα 抗体可通过抑制 GPIbα- 血管性血友病因子（von Willebrand factor，vWF）介导的血小板聚集，从而干扰正常血小板功能，同时可能加重出血严重程度。为防止 GPⅠbα 嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor，CAR）-T 细胞与 vWF 竞争性结合引起脱靶效应，将 GPⅠbα 片段构建为第 2 代 CAR 结构，并在体内外验证 GPⅠbα-CAAR-T 细胞功能[39]。我国一项 CAR-T 细胞治疗慢性难治性 ITP 患者的临床试验（NCT06352281）正在进行中。

间充质干细胞（mesenchymal stem cell，MSC）是一种中胚层来源的成体干细胞，具有多向分化潜能和免疫调节特性。人脐带源性 MSC（umbilical cord MSC，UC-MSC）亦可缓解难治性 ITP 症状，相关临床研究（NCT00718692）正在进行中。在一项纳入 4 例难治性 ITP 患者的临床报告中，在 12 个月内 3 例患者发生 CR，在 24 个月内 1 例发生 CR，未发生严重不良反应。因此，纠正 MSC 缺陷可能是 ITP 的另一种治疗选择，尤其是难治性病例[40]。

来利珠单抗（letolizumab）是一种 Fc 修饰的抗白细胞分化抗原（cluster of differentiation，CD）154 抗体，缺乏与血小板上表达的 FcγRⅡA 结合的能力，但其可与 FcRn 结合而延长半衰期，增加调节性 T 细胞，减少记忆 T 细胞[41]。卢普利珠单抗（ruplizumab）和替雷利珠单抗（tislelizumab）同为抗 CD154 抗体，均在 ITP 动物模型中表现出良好的应答率，但亦会增加血栓形成风险[42]。

9 结语

近年来，ITP 发病机制相关研究取得较大进展，不同发病机制的患者可选择对应的治疗方案。以 Syk、BTK、FcRn、血小板去唾液酸化、BAFF 及

经典补体途径为靶点的新药为 ITP 的治疗开辟新途径，但尚无相关长期安全性评价。在未来，基于生物标志物的疗法可能有助于临床医生为 ITP 患者提供有效治疗策略，并成为该领域未来研究的重点。

参考文献：

[1] Lv Y, Shi H, Liu H, *et al*. Current therapeutic strategies and perspectives in refractory ITP: What have we learned recently?[J]. Front Immunol, 2022, 13: 953716.

[2] Madkhali MA. Recent advances in the management of immune thrombocytopenic purpura (ITP): a comprehensive review[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103 (3): e36936.

[3] Mititelu A, Onisâi MC, Roşca A, *et al*. Current understanding of immune thrombocytopenia: a review of pathogenesis and treatment options[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (4): 2163.

[4] Zaja F, Carpenedo M, Baratè C, *et al*. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: real-world recommendations[J]. Blood Rev, 2020, 41: 100647.

[5] Delshad M, Davoodi-Moghaddam Z, Pourbagheri-Sigaroodi A, *et al*. Translating mechanisms into therapeutic strategies for immune thrombocytopenia (ITP): lessons from clinical trials[J]. Thromb Res, 2024, 235: 125-147.

[6] Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, *et al.* Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study[J]. Br J Haematol, 2022, 197 (3): 359-366.

[7] Schifferli A, Rüfer A, Rovo A, *et al*. Immunomodulation with romiplostim as a second-line strategy in primary immune thrombocytopenia: the iROM study[J]. Br J Haematol, 2023, 203 (1): 119-130.

[8] Wong A, Ahuja T, Cirrone F, *et al*. Antithrombotic and hemostatic stewardship: evaluation of romiplostim for treatment of thrombocytopenia at a large academic medical center[J]. J Oncol Pharm Pract, 2024, 30 (2): 246-250.

[9] Grainger J, Bussel J, Tarantino M, *et al*. A single-arm, long-term efficacy and safety study of subcutaneous romiplostim in children with immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2023, 7 (3): 396-405.

[10] Reiser M, Josten KM, Dietzfelbinger H, *et al*. Romiplostim for primary immune thrombocytopenia in routine clinical practice: results from a multicentre observational study in Germany[J]. Acta Haematol, 2022, 145 (4): 394-403.

[11] Zhou H, Zhou J, Wu D, *et al*. Romiplostim in primary immune thrombocytopenia that is persistent or chronic: phase Ⅲ multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial in China[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2023, 7 (5): 100192.

[12] Yassin MA, Al-Rasheed M, Al-Khaboori M, *et al*. Thrombopoietin-receptor agonists for adult patients with immune thrombocytopenia: a narrative review and an approach for managing patients fasting intermittently[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1260487.

[13] 程文迪, 罗雅双, 符雨嫣, 等. 罗普司亭治疗成人原发免疫性血小板减少症的经济学评价系统综述[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20 (6): 77-86.

[14] Auteri G, Biondo M, Mazzoni C, *et al*. Sustained response off therapy after fostamatinib: a chronic refractory ITP case report[J]. Heliyon, 2023, 9 (2): e13462.

[15] Matsukane R, Suetsugu K, Hirota T, *et al*. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of fostamatinib and its active moiety R406[J]. Clin Pharmacokinet, 2022, 61 (7): 955-972.

[16] Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, *et al.* Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials[J]. Am J Hematol, 2018, 93 (7): 921-930.

[17] Kuwana M, Ito T, Kowata S, *et al*. Fostamatinib for the treatment of Japanese patients with primary immune thrombocytopenia: a phase 3, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study[J]. Br J Haematol, 2023, 200 (6): 802-811.

[18] Liu X, Zhou H, Hu Y, *et al.* Sovleplenib (HMPL-523), a novel Syk inhibitor, for patients with primary immune thrombocytopenia in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b/2 study[J]. Lancet Haematol, 2023, 10 (6): e406-e418.

[19] Owens TD, Brameld KA, Verner EJ, *et al.* Discovery of reversible covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitors PRN473 and PRN1008 (rilzabrutinib) [J]. J Med Chem, 2022, 65 (7): 5300-5316.

[20] Von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton tyrosine kinase-inhibitors: dependency on drug type and disease[J].

Cancers (Basel), 2021, 13 (5): 1103.

[21] Ucpinar S, Darpo B, Neale A, *et al.* A thorough QTc study to evaluate the effects of oral rilzabrutinib administered alone and with ritonavir in healthy subjects[J]. Clin Transl Sci, 2022, 15 (6): 1507-1518.

[22] Kuter DJ, Efraim M, Mayer J, *et al*. Rilzabrutinib, an oral BTK inhibitor, in immune thrombocytopenia[J]. N Engl J Med, 2022, 386 (15): 1421-1431.

[23] Kuter DJ, Bussel JB, Ghanima W, *et al.* Rilzabrutinib versus placebo in adults and adolescents with persistent or chronic immune thrombocytopenia: LUNA 3 phase Ⅲ study[J]. Ther Adv Hematol, 2023, 14: 20406207231205431.

[24] Dhillon S. Orelabrutinib: first approval[J]. Drugs, 2021, 81 (4): 503-507.

[25] Lledo-Garcia R, Dixon K, Shock A, *et al*. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the anti-FcRn monoclonal antibody rozanolixizumab: translation from preclinical stages to the clinic[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2022, 11 (1): 116-128.

[26] Robak T, Kaźmierczak M, Jarque I, *et al.* Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2020, 4 (17): 4136-4146.

[27] Newland AC, Sánchez-González B, Rejtő L, *et al*. Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Am J Hematol, 2020, 95 (2): 178-187.

[28] Heo YA. Efgartigimod: first approval[J]. Drugs, 2022, 82 (3): 341-348.

[29] Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y, *et al*. Efficacy and safety of the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia (ADVANCE Ⅳ): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 402 (10413): 1648-1659.

[30] Colunga-Pedraza PR, Peña-Lozano SP, Sánchez-Rendón E, *et al*. Oseltamivir as rescue therapy for persistent, chronic, or refractory immune thrombocytopenia: a case series and review of the literature[J]. J Thromb Thrombolysis, 2022, 54 (2): 360-366.

[31] Sun L, Wang J, Shao L, *et al.* Dexamethasone plus oseltamivir versus dexamethasone in treatment-naive primary immune thrombocytopenia: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Haematol, 2021, 8 (4): e289-e298.

[32] Mahévas M, Azzaoui I, Crickx E, *et al*. Efficacy, safety and immunological profile of combining rituximab with belimumab for adults with persistent or chronic immune thrombocytopenia: results from a prospective phase 2b trial[J]. Haematologica, 2021, 106 (9): 2449-2457.

[33] 李会婷. 贝利尤单抗联合环孢素治疗激素难治性免疫性血小板减少症探索性研究初步结果[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2023.

[34] Bowman SJ, Fox R, Dörner T, *et al*. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial[J]. Lancet, 2022, 399 (10320): 161-171.

[35] Castelli R, Lambertenghi Delilliers G, Gidaro A, *et al*. Complement activation in patients with immune thrombocytopenic purpura according to phases of disease course[J]. Clin Exp Immunol, 2020, 201 (3): 258-265.

[36] Broome CM, Röth A, Kuter DJ, *et al.* Safety and efficacy of classical complement pathway inhibition with sutimlimab in chronic immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2023, 7 (6): 987-996.

[37] Xiao Z, Murakhovskaya I. Rituximab resistance in ITP and beyond[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1215216.

[38] 李福原, 张渝, 黄柳焕, 等. 慢性原发免疫性血小板减少症药物治疗研究现状[J]. 中国医学创新, 2023, 20 (6): 176-181.

[39] Zhou J, Xu Y, Shu J, *et al*. GPIbα CAAR-T cells function like a Trojan horse to eliminate autoreactive B cells to treat immune thrombocytopenia[J]. Haematologica, 2024, 109 (7): 2256-2270.

[40] He Y, Ji D, Lu W, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes induce the Th17/Treg imbalance in immune thrombocytopenia through miR-146a-5p/IRAK1 axis[J]. Hum Cell, 2021, 34 (5): 1360-1374.

[41] Audia S, Bonnotte B. Emerging therapies in immune thrombocytopenia[J]. J Clin Med, 2021, 10 (5): 1004.

[42] Audia S, Mahévas M, Nivet M, *et al*. Immune thrombocytopenia: recent advances in pathogenesis and treatments[J]. Hemasphere, 2021, 5 (6): e574.

（编辑：虞　瑛）