

- [23] Shioya M, Obayashi S, Tabunok H, et al. Aberrant microRNA expression in the brains of neurodegenerative diseases: miR-29a decreased in Alzheimer disease brains targets neurone navigator 3[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2010, 36(4): 320-330.
- [24] Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease[J]. Trends in Biotechnology, 2011, 29(1): 26-32.
- [25] Schipper HM, Maes OC, Chertkow HM, et al. MicroRNA expression in Alzheimer blood mononuclear cells[J]. Gene Regul Syst Bio, 2007, 1: 263-274.
- [26] Cogswell JP, Ward J, Taylor IA, et al. Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yields putative biomarkers and insights into disease pathways[J]. J Alzheimer's Dis, 2008, 14(1): 27-41.
- [27] Sigel G, Obrenosterer G, Fiore R, et al. A functional screen implicates microRNA-138-dependent regulation of the depalmitoylation enzyme ATP1 in dendritic spine morphogenesis[J]. Net Cell Biol, 2009, 11: 706-715.
- [28] Rossbach M. Small non-coding RNAs as novel therapeutics[J]. Curr Mol Med, 2010, 10(4): 361-368.
- [29] Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'[J]. Nature, 2005, 438(7068): 685-689.
- [30] Krützfeldt J, Kuwajima S, Braich R, et al. Specificity, duplex degradation and subcellular localization of antagomirs[J]. Nucleic Acids Res, 2007, 35(9): 2885-2892.
- [31] van Rooij J, Marshall WS, Olson EN. Toward microRNA-based therapeutics for heart disease: the sense in antisense[J]. Circ Res, 2008, 103(9): 919-928.
- [32] Schonrock N, Ke YD, Humphreys D, et al. Neuronal MicroRNA deregulation in response to Alzheimer's disease amyloid- β [J]. Plos One, 2010, 5(6): e11070-e11076.
- (收稿日期: 2011-10-21 修回日期: 2012-02-16)

• 综 述 •

对免疫性血小板减少症发病机制及治疗的研究进展

胡成琳 综述, 陈 林[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院血液科 400010)

关键词: 免疫性血小板减少症; 病因; 机制; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.24.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)24-2541-04

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种获得性的自身免疫性出血性疾病。发病率约为 (5~10)/10 万人口, 65 岁以上老年人发病率有升高趋势。男女发病率相近, 育龄期女性发病率高于同年龄段男性。临床表现主要以广泛的皮肤黏膜出血为主, 也可出现危及生命的内脏出血, 出血风险随年龄增加而增加。ITP 的临床出血症状与血小板数量减少的程度不一致, 部分患者仅有血小板减少, 没有出血症状。2007 年 ITP 国际工作组将“特发性血小板减少性紫癜” (idiopathic thrombocytopenic purpura) 正式更名为“ITP”, 国内最近发表的 ITP 中国专家共识也将该病正式更名为“原发免疫性血小板减少症”^[1]。

近年来, 对 ITP 的研究取得了一系列重要进展, 本文根据目前的指导方针、文献综述、临床试验和专家共识, 就 ITP 的病因与发病机制做一综述。

1 病因与发病机制

ITP 于 1735 年由德国汉诺威的 Werlhof 定义为出血和紫癜的一个临床综合征, 之后血小板在止血中的作用、脾脏在 ITP 中的作用相继提出, 但 ITP 的发病机制一直难以弄清。在这段时间 Werlhof 的疾病被命名为“特发性血小板减少性紫癜”。20 世纪后期, ITP 的自身免疫性因素得到认同, 出现了“免疫性血小板减少症”的描述。目前, ITP 发病机制可以概括为体液和细胞免疫介导的血小板过度破坏; 体液和细胞免疫介导的巨核细胞数量和质量异常, 血小板生成不足^[1]。

1.1 免疫因素 1951 年, Evans 提出 ITP 存在自身免疫机制, 同年 Harrington 提出 ITP 患者的血清中存在抗血小板因子。2007 年, Emmerich 等^[2]发现 ITP 患者 B 淋巴细胞刺激因

子 (B-cell activating factor, BAFF) 水平高于正常对照组, 提出 BAFF 可能是导致 ITP 的重要因素之一。同时, ITP 患者体内出现大量 IgG 型自身抗体, 自身抗体与血小板表面糖蛋白相结合 (包括 GP II b-III a, GP I b-IX, GP I a-II a 等), 形成抗原抗体复合物, 被巨噬细胞摄取后在脾脏中破坏。但实验证明不是所有患者均能检测到血小板相关抗体, 并非所有 ITP 患者的血浆或血清都能引起正常人血小板减少。随着研究的深入, 学者发现在 ITP 患者体内同样存在细胞免疫异常。Chang 等^[3]对 ITP 患者 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞 (Treg) 水平按疾病活动期、治疗未缓解期及治疗缓解期 3 个阶段进行检测, 结果提示活动期和治疗未缓解期细胞水平明显低于治疗缓解期及正常人水平。Treg 具体作用机制尚不十分明确, 可能有以下几点。

1.1.1 Th1 过度活化, Th3 活性降低, Th17 协同 Th1 细胞的作用 大量研究证实辅助性 T 细胞 (Th) 与 ITP 的发生有重大关系。多数研究认为, ITP 患者呈 Th1 优势反应模式, 而 Th1 优势反应除可促进抗体产生外, 还能直接促进淋巴细胞的细胞毒作用。1996 年 Semple 首次发现在小儿 ITP 患者体内出现 Th1 细胞异常活化, 相继有大量研究证实慢性 ITP 患者存在 Th1/Th2 比例升高的情况, 从而引起的 ITP 的病理改变。Th1 细胞主要分泌 IFN- γ , Th3 细胞通过分泌 TGF- β_1 发挥作用。Th17 细胞是一类新的 CD4⁺T 细胞亚群, 通过分泌 IL-17 发挥作用。研究证实 Th17 细胞与多种自身免疫性疾病有关。在 ITP 患者体内 Th17 细胞比例升高, 并且与 Th1 细胞水平呈正相关。Wang 等^[4]研究证实, ITP 患者 TGF- β_1 的表达减少、IFN- γ 浓度增加, TGF- β_1 水平与血小板计数呈正相关, 在慢性 ITP 患者 IL-17 和 IFN- γ 水平呈正相关, 从而指出, IL-17 和

IFN- γ 表达增加可能导致小儿慢性 ITP 患者细胞免疫功能严重失调, 疾病的活动与 TGF- β_1 生产的减少有关。Shan 等^[5]发现 IL-18, 作为 T 细胞炎症介质的强烈的诱导剂, 能诱导 Th1 细胞产生 IFN- γ , 促进 Th1 细胞因子极化。

1.1.2 CD8⁺ T 细胞水平升高 CD8⁺ T 细胞主要是通过 T 细胞介导的细胞毒作用, 通过凋亡机制及其胞质颗粒依赖机制导致血小板破坏增加。CD8⁺ T 细胞水平升高, 通过 CX3C 趋化因子受体-1(CX3CR1)及极迟反应抗原-4(VLA-4)在骨髓中富集, 经 T 细胞介导的细胞毒作用参与对血小板的破坏^[6]。另外, CD8⁺ T 细胞还可抑制衰老的巨核细胞在骨髓中的凋亡, 导致血小板的无效生成^[7]。

1.1.3 自身反应性 T 细胞、B 细胞增多 CD4⁺CD25⁺ Treg 可通过其膜表面表达的细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)与靶细胞结合, 使靶细胞对 IL-2 的反应性减低, 抑制效应性 T 细胞的增殖。Zhang 等^[8]研究发现, 在 ITP 血浆中应用细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4-免疫球蛋白(CTLA-4-Ig)能抑制糖蛋白反应性 T 细胞增殖和自身抗体产生。活化的自身反应性 T 细胞及 B 细胞增多, 引起抗血小板抗体及细胞毒性 T 细胞生成, 二者均导致血小板破坏增加。CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞能抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞的活化和增殖, 而且也能抑制 B 淋巴细胞活化和抗体生成, 从而抑制由抗体介导的自身免疫性疾病的发生。这种免疫抑制性不具有 MHC 限制性, 并通过分泌转化生长因子(TGF- β)发挥免疫调节作用。对由抗血小板自身抗体或 T 淋巴细胞介导的巨核细胞造血抑制新的发病机制的认识, 奠定了对“血小板生成素受体激动剂(TRAs)”治疗 ITP 的理论基础。

1.1.4 与抗原呈递细胞作用减弱 在 ITP 患者体内, CD4⁺CD25⁺ Treg 水平和功能下降, 分泌的 IL-10 水平随之降低。IL-10 可下调 MHC-II 类分子在树突状细胞及巨噬细胞上表达, 阻断 CD28/B7 途径, 抑制 T 细胞增殖与活化, 发挥免疫抑制作用。IL-10 水平下降, 巨噬细胞吞噬作用增强, 血小板被吞噬增多, 数量减少导致 ITP 发病。

1.2 感染 Gasbarrini 最先报道幽门螺杆菌感染(helicobacter pylori, Hp)与 ITP 的发生存在一定关系。Russo 等^[9]对意大利 16 个中心的 ITP 患者进行大样本研究, 发现大多数 ITP 患者成功根治 Hp 后血小板数能增加。另外, 细胞毒素相关基因 A(cytotoxin associated gene A, CagA)可通过诱导抗血小板相关抗体的产生导致血小板的破坏。李慧等^[10]报道也显示根除 Hp, 尤其是 CagA 蛋白有助于 ITP 患者血小板数量的上升。此外, 成人 ITP 还与 HCV、HIV 及其他病毒感染相关, 但发病机制尚不明确。

1.3 氧化应激 Zhang 等^[11]报道 ITP 免疫紊乱是由氧化应激触发而实现的, 一种上皮细胞的氧化应激感应器——血管非炎症蛋白-1(VNN1)基因的超表达只在慢性 ITP 中出现, 氧化应激诱导剂(细菌脂多糖、亚砷酸盐)刺激血液中的单核细胞表达 VNN1 显著上调及抗氧化酶体增殖物激活受体 PPAR- γ (PPAR γ)下调。VNN1 是慢性 ITP 中发现的惟一一个异常基因, 从而有望从分子层面将一过性 ITP 与持续性 ITP 区分开来。同时发现, 氧化型谷胱甘肽比例在 ITP 患儿体内与健康对照组相比明显降低。

1.4 药物 药物引起的小血小板减少症实则是药物相关性血小板抗体产生, 但难以检测。奎宁是药物相关性血小板减少症最常见的原因。

1.5 其他 有报道指出 ITP 患者存在记忆力和注意力问题, 但认知障碍与植物神经功能紊乱无关, 与 ITP 的严重程度无

关。Du 等^[12]研究报道, TIM-3 基因的多态性可能参与了 ITP 的发生。另有体外试验发现瘦素能够使脾脏单核细胞产生抗血小板抗体, 慢性 ITP 患者处于高血浆瘦素及低可溶性瘦素受体状态, 据此推测瘦素可能参与 ITP 发生。

2 诊断

ITP 为临床排除性诊断, 不存在诊断上的“金标准”。

从定义上, 国内外专家共识, 将血小板持续减少 3 个月作为区分“新诊断”和“持续性 ITP”的标志, 而超过 12 个月则诊断为“慢性 ITP”。对于“重症 ITP”, 国内专家提出了 PLT<10⁹/L 的概念, 对临床工作有更确切的指导意义。关于“难治性 ITP”, 国内专家认为需满足 3 个条件: (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)除外其他原因引起的小血小板减少症, 确诊为 ITP^[1]。

在诊断手段上, 仍旧存在争议。骨髓涂片及骨髓切片中巨核细胞的数量能够预测 ITP 患者的治疗效果, 但其受到取材、涂片及操作者主观因素影响, 结果常有一定偏差。且骨髓巨核细胞的表现并非 ITP 特异性必然性的表现, 部分专家对骨髓涂片在 ITP 诊断上的意义持保留意见。文献^[1, 13]指出年龄大于 60 岁, 或者要行脾切除术, 以及对一线治疗无效的患者需要行骨髓检查。其次是血小板抗体检查, 血小板抗体可以区分免疫性与非免疫性血小板减少, 但由于其检测方法本身存在灵敏性和特异性的不足, 限制了其运用的实际价值。另外, Thomas 等^[14]报道, 网织血小板(reticulated platelets, RPs)与 ITP 治疗反应有关, 对 ITP 患者治疗过程中 RPs 动态观察发现, 血小板计数上升前先出现 RPs 升高达峰值。RPs 计数可作为 ITP 疗效判定的监控指标。

3 治疗

ITP 的治疗目的是控制出血、提高生活质量, 并不一味追求血小板数目的正常。国内指南对于成人 ITP 患者 PLT $\geq$ 30 $\times$ 10⁹/L, 无出血表现, 且不从事增加患者出血危险的工作或活动, 发生出血的危险性比较小的患者, 可予观察和随访^[1]。欧洲专家将该指标设定在 50 $\times$ 10⁹/L^[13]。在药物的选择上, 国内外专家共识存在差异, 国内未提及 anti-D、氨苯砜, 将环磷酰胺及霉酚酸酯列为非常规治疗, 欧洲专家将 anti-D 列为一线药物, 另外 3 个药物列为二线药物。

3.1 一线治疗 糖皮质激素治疗 ITP 的有效性得到国内外专家的一致认可。研究显示, 与口服泼尼松相比, 大剂量糖皮质激素治疗 ITP 可以更快的提升血小板, 并使血小板值提升更高, 且对慢性复发 ITP 有效。众多的对照试验显示高剂量静脉注射免疫球蛋白(IVIg)治疗 ITP 其反应率与糖皮质激素相似, 且反应更快。而抗 D 治疗适用于 Rh(D)阳性, 非脾切除的患者。抗 D 可以从较少的血清中获取, 在较短的时间内注入, 有一个潜在的较长的持续反应期, 有可能会减少脾切除的发生, 可能是 IVIg 的一种有效的替代药。

3.2 二线治疗 脾切除的主要优点是术后不需要频繁监测, 并在大多数情况不需要后续治疗。脾切除术对 80% ITP 有效, 其中 66% 可以获得 5 年以上的持久应答而无需其他治疗, 即便没有完全反应, 许多患者仍然可以期待部分或瞬时反应。但仍有 10%~15% 患者无反应, 并且 30%~50% 患者会复发, 成为难治性 ITP^[13]。此外, 还存在近期手术相关死亡及远期荚膜致病菌感染的风险。腹腔镜脾切除并发症率及手术相关死亡率均低于开腹术。2011 年, Sarpatwari 等^[16]和刘达全等^[17]通过腹腔镜路径行射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗 1 例难治性 ITP, 为国际上首例脾脏 RFA 治疗难治性 ITP, 术后随访 8 个月患者呈完全反应, 且无并发症发生。

尽管有专业中心采用钢¹¹¹标记自体血小板的方法^[17],但脾切除的效果,目前仍是无法预先做出确切判断的。

长春碱类作为单药治疗,只能使一小部分慢性 ITP 患者的血小板数增加,且疗效不持久。然而,与其他药物联合应用时,它可能是一个有用的紧急治疗方法^[18]。

Crow 和 Song^[19]报道用 CD44 单抗治疗 8 例 ITP 小鼠,其中 4 例 ITP 得以改善。这些数据表明,CD44 的抗体可以治疗小鼠 ITP,一个非常低剂量的重组 CD44 单抗很可能能够用于改善人类 ITP。

利妥昔单抗治疗 ITP,约 60% 患者有效,约 40% 达到完全反应,15%~20% 患者治疗效应可以维持 5 年或更长的时间^[20]。在一项前瞻性、开放性、单臂试验第 2 阶段长达 2 年的观察中,33% 患者血小板数大于或等于 $50 \times 10^9/L$,40% 患者在无额外治疗的情况下,血小板数大于或等于 $30 \times 10^9/L$ ^[21]。有研究提出使用低剂量(每周 100 mg,×4 周)也是有效的,但需要更长的时间来响应。目前,ITP 患者利妥昔单抗标准剂量是未知的,由于潜在的毒性和昂贵的费用,未来的研究以确定最佳剂量为方向。也有报道利妥昔单抗联合大剂量地塞米松作为 ITP 的初始治疗。

2008 年 FDA 批准的 2 个治疗 ITP 的血小板受体激动剂(TRAs):Romiplostim 和 Eltrombopag。I~III 期临床试验表明,这 2 种药物都能高度有效地增加了健康志愿者和 ITP 患者的血小板数,对脾切除和未行脾切除的慢性 ITP 患者都具有很好的耐受性和有效性,减少了患者的出血。

Khellaf 等^[22]在一项非正式的临床试验中发现,Romiplostim 能使 65% 的慢性难治性 ITP 患者取得安全持续的临床受益,尤其是那些没有严重出血的患者,首次发现 ITP 的出血评分对治疗有预测意义。Kuter 等^[23]报道在为期 52 周的多中心、随机对照观察研究中,Romiplostim 治疗 157 例 ITP 没有接受脾切除的患者,反应率在第 2 周和第 52 周分别为 71% 和 92%。Romiplostim 治疗能使患者出血事件发生率降低,输血次数减少,生活质量得到较大改善。长期数据跟踪显示,Romiplostim 维持治疗疗效可长达 4 年^[24],81% 患者减少了额外的 ITP 治疗,包括皮质类固醇和静脉输注免疫球蛋白^[25],少数患者能成功地停止治疗。Eltrombopag 治疗的患者 59% 实现了第 43 天的血小板数大于或等于 $50 \times 10^9/L$ 。在 Garnock-Jones^[26]精心设计的 6 周和 6 个月试验研究中 Eltrombopag 也表现出了很好的安全性和有效性,长期(中位数持续时间 100 周)数据支持这些结果,脾切除术并未对 Eltrombopag 疗效有影响,多数患者在停止治疗后血小板数恢复到基线水平,这意味着慢性 ITP 患者常常需要长期 TRAs 治疗。

TRAs 在治疗慢性 ITP 的未来战略可能涉及其在使用联合疗法,目的是针对本病的特点——血小板生成减少和血小板破坏增加。

4 展 望

ITP 为临床排除性诊断的疾病,治疗药物众多,各药物作用机制不同,治疗效果不一,导致了目前 ITP 治疗难度大。随着国内外的研究在不断的深入,为 ITP 的诊治带来了重大突破,但需要注意的是,对于占世界人口 20% 拥有 56 个民族的中国,ITP 患者存在与西方国家患者不同的特点,需要国内专家学者进一步的调研,以期为更多的 ITP 患者带来福音。

参考文献:

[1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(修订版)[J]. 中华

血液学杂志,2011,32(3):214-216.
[2] Emmerich F,Bal G,Barakat A,et al. High-level serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol,2007,136(2):309-314.
[3] Chang DY,Ou YJ,Zhou RF,et al. Profiles of different subsets of CD4⁺ T cells in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi,2010,49(3):213-216.
[4] Wang JD,Chang TK,Lin HK. Reduced expression of transforming growth factor-beta1 and correlated elevation of interleukin-17 and interferon-gamma in pediatric patients with chronic primary immune thrombocytopenia (ITP) [J]. Pediatr Blood Cancer,2011,57(4):636-640.
[5] Shan NN,Wang X,Jiang YJ,et al. Secretion of IL-18 and IL-18 binding protein from splenocytes of ITP patients in vitro[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi,2011,19(4):975-978.
[6] Olsson B,Ridell B,Carlsson L,et al. Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1[J]. Blood,2008,112:1078-1084.
[7] Li S,Wang L,Zhao C,et al. CD8⁺ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol,2007,139(4):605-611.
[8] Zhang XL,Peng J,Sun JZ,et al. Modulation of immune response with cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 immunoglobulin-in-duced anergic T cells in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. J Thromb Haemost,2008,6(1):158-165.
[9] Russo G,Miraglia V,Branciforte F,et al. Effect of eradication of helicobacter pylori in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study[J]. Pediatr Blood Cancer,2011,56(2):273-278.
[10] 李慧,张晋琳,王小东,等. 高毒力株幽门螺杆菌感染与慢性原发性免疫性血小板减少症的关系及幽门螺杆菌根除治疗的临床疗效[J]. 中华血液学杂志,2011,32(3):199-200.
[11] Zhang B,Lo C,Shen L,et al. The role of vanin-1 and oxidative stress-related pathways in distinguishing acute and chronic pediatric ITP [J]. Blood,2011,117(17):4569-4579.
[12] Du WT,Zhao HF,Xu JH,et al. The role of T-cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3 polymorphisms in idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Human Immunology,2009,70(6):398-402.
[13] Provan D,Stasi R,Newland AC,et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood,2010,115(2):168-186.
[14] Thomas AK,Mattern D,Kohler G,et al. Reticulated platelet counts correlate with treatment response in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and help identify the

complex causes of thrombocytopenia in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2007, 72(4): 241-248.

- [15] Roberto Stasi. ITP, interrupted[J]. Blood, 2011, 118(16): 4297-4298.
- [16] Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, et al. Autologous¹¹¹ in-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry[J]. Br J Haematol, 2010, 151(5): 477-487.
- [17] 刘全达, 孙万军, 许小亚, 等. 射频消融治疗顽固性免疫性血小板减少症[J]. 局解手术学杂志, 2011, 20(4): 354-356.
- [18] Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, et al. Multia-gent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. Blood, 2007, 110(10): 3526-3531.
- [19] Crow AR, Song S. Amelioration of murine immune thrombo-cytopenia by CD44 antibodies: a potential therapy for ITP? [J]. Blood, 2011, 117(3): 971-974.
- [20] Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Ann Intern Med, 2007, 146(1): 25-33.
- [21] Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic

immune thrombocytopenic purpura: results of a prospec-tive multicenter phase 2 study[J]. Blood, 2008, 112(4): 999-1004.

- [22] Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim com-passionate-use program[J]. Blood, 2011, 118(16): 4338-4345.
- [23] Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytope-nia[J]. N Engl J Med, 2010, 363(20): 1889-1899.
- [24] Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrom-bopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a random-ised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2009, 373(9664): 641-648.
- [25] Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term efficacy and safety of Romiplostim treatment of adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): final re-port from an open-label extension study (abstract) [C]. ASH Annual Meeting Abstracts, 2010.
- [26] Garnock-Jones KP. Eltrombopag: a review of its use in treatment-refractory chronic primary immune thrombocy-topenia[J]. Drugs, 2011, 71(10): 1333-1353.

(收稿日期: 2011-12-13 修回日期: 2012-02-17)

(上接第 2527 页)

晕、腋窝、乳房下皱襞切口时, 可考虑此类切口, 术后瘢痕虽然暴露, 但有乳罩遮挡, 也是一个不错的方法, 本组 20 例患者满意。术中冰冻快速病理学检查: 因空心针穿刺活检存在低估现象^[9], 即使术前有穿刺病理诊断良性病变者, 术中也需进一步确诊良性或恶性。本研究 448 例手术中, 均将肿物完整切除, 无 1 例外, 其中 2 例术中诊断为乳腺浸润性导管癌。因此, 治疗时不应只考虑美学效果, 忽略了手术原则。

皮下潜行游离时, 多采取剪刀或刀片锐性游离, 尽量减少电刀使用, 电刀有效止血, 肿物切除后需 0.9% 生理盐水冲洗残腔片刻, 再次查有无活动出血, 确保创面止血彻底, 残腔内无需放置引流物。切口美容法连续皮内缝合时需应用 4-0 滑线, 可吸收缝线易出现排斥反应, 影响切口、延迟愈合、影响美观。

近年来各地广泛开展 Mammotome 穿刺及切除技术, 在 B 超引导下切除直径小于 2.5 cm^[10] 的纤维瘤, 使切口真正达到微创、美观效果, 缺点是较大包块不能真正意义完整切除, 若肿块为恶性, 则达不到完整、无瘤原则, 需严格掌握适应证。此设备及耗材价格昂贵, 一般医院尚未普及, 平民百姓不能承受、受益。在治疗安全、有效的基础上, 兼顾乳房美学效果原则下, 本院在 6 年的时间里研究开展了隐匿性切口术式, 采用美容法皮内连续缝合, 该术式既符合无瘤术原则, 又最低限度损伤腺体组织, 出血极少, 无针眼疤痕, 保持良好乳房外观, 达到最佳视觉效果。

参考文献:

- [1] 夏桂兰, 陈金梅, 肖金平. 美容缝合法在门诊乳腺良性肿

瘤切除术中的应用及效果观察[J]. 齐鲁护理杂志, 2010, 16(20): 1-3.

- [2] 丁波泥. Mammotom 在乳房疾病诊断治疗中的并发症防治[J]. 中国普通外科杂志, 2007, 11(16): 1066-1066.
- [3] 周文斌, 周平, 周冬仙, 等. 35 岁以下年轻女性乳房良性肿物的隐匿切除[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(6): 796-797.
- [4] 丁世美, 朱瑞凌, 肖东霖, 等. 80 例乳腺良性疾病患者微创入路手术研究[J]. 昆明医学院学报, 2010, 31(6): 163-164.
- [5] 张舰, 范学圣. 乳腺良性肿瘤 143 例行美容切口手术体会[J]. 安徽医学, 2010, 31(4): 364-365.
- [6] 傅建民, 张文夏, 王恩礼, 等. 隐匿性切口切除乳腺良性肿瘤的美容技术[J]. 广东医学, 2009, 29(5): 842-843.
- [7] 王少六. 外科缝合技术训练与应用[J]. 中国实用医药, 2008, 3(29): 161-162.
- [8] 赵晓钰. 乳晕边缘隐匿切口在乳房良性肿物切除中的应用价值[J]. 中国实用医药, 2010, 5(19): 57-58.
- [9] 杨艳丽, 徐戡. 粗针穿刺活检技术在乳腺肿瘤诊断中的应用[J]. 当代医学, 2009, 15(25): 7-8.
- [10] 陈积贤, 徐平, 黄毅, 等. B 超引导下麦默通旋切系统在诊治乳腺良性疾病中的应用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2010, 16(2): 167-169.

(收稿日期: 2011-09-26 修回日期: 2012-02-16)