

恶性肿瘤免疫相关血小板减少的发生机制及中西医治疗对策

张璐宁¹, 谢长生²

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006)

摘要:免疫相关血小板减少作为免疫检查点抑制剂的不良反应之一, 对患者的抗肿瘤治疗产生较大影响, 且存在一定死亡风险。目前免疫相关血小板减少的发病机制、诊断标准及治疗方法尚未完全明确, 临床治疗上多以类固醇作为常用的基础药物, 中医辨证施治以“治火、治气、治血”为主要治则。全文综述近年来免疫相关血小板减少的发病情况、发生机制、管理与诊断、治疗, 以期实现早期诊断并专业的治疗, 使患者在保证生活质量的前提下, 拥有更长生存期。

关键词:恶性肿瘤; 免疫检查点抑制剂; 免疫相关血小板减少; 发病机制; 中西医治疗

中图分类号: R552 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)03-0191-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.03.B006

The Pathogenesis of Immune-related Thrombocytopenia on Malignant Tumors and the Treatment Strategies of Traditional Chinese and Western Medicine

ZHANG Lu-ning¹, XIE Chang-sheng²

(1. The First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China)

Abstract: As one of the adverse reactions of immune checkpoint inhibitors, immune-related thrombocytopenia has a great impact on the anti-tumor treatment of patients, and there is a certain risk of death. At present, the pathogenesis, diagnosis and treatment of immune-related thrombocytopenia have not been fully clarified. In clinical treatment, steroids are mostly used common and basic drugs. The main principles of traditional Chinese medicine syndrome differentiation and treatment are “control of fire, Qi and blood”. This paper reviews the incidence, mechanism, management, diagnosis, and treatment of immune-related thrombocytopenia in recent years, with a view to realize earlier diagnosis and professional treatment, so that patients can have a longer survival period on the premise of ensuring the quality of life.

Subject words: malignant tumor; immune checkpoint inhibitors; immune-related thrombocytopenia; pathogenesis; traditional Chinese and western medicine

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是抑制免疫调节的单克隆抗体, 主要包括细胞程序性死亡受体-1 (programmed death-1 receptor, PD-1) 抑制剂、程序性死亡配体-1 (programmed death-1 ligand 1, PD-L1) 抑制剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂。近年来, ICIs 越来越普遍的使用导致免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 的发生率逐渐增加, 其毒性主要

涉及神经、心脏、肺、皮肤、血液系统等^[1]。国内外目前关于免疫相关血小板减少 (immune-related thrombocytopenia, irTCP) 的报道较少, 且临床医生对其重视不足、干预手段有限, 导致 irTCP 患者整体预后欠佳。本文旨在分析 irTCP 的研究现状, 以期获得改善 irTCP 的治疗策略。

1 irTCP 发病情况

多项研究数据表明, 目前 irTCP 的发生率较低, 约为 0.4%~1.2%, 占血液学 irAEs 发生的 11.58%^[2-6],

基金项目: 国家自然科学基金 (81774233)

通信作者: 谢长生, E-mail: xieslq@126.com

收稿日期: 2022-01-23; **修回日期:** 2022-03-09

属于常见的血液学 irAEs 类型之一。最近发表的一项涉及 125 项临床试验和 20 128 例 irTCP 患者的荟萃分析中,共出现 82 例死亡病例,死亡率约为 0.45%^[3]。在 2017—2018 年,一份包含 168 例的血液学 irAEs 报告中,irTCP 发生率为 12.5%,死亡率高达 11.0%^[6]。

不同癌种 irTCP 的发生率不同,irTCP 被最常报道于恶性黑色素瘤^[7],其次为非小细胞肺癌、淋巴瘤、胰腺癌和肾细胞癌^[3],这与多个机构的回顾性数据一致^[8]。不同癌种 irTCP 的发生率一方面可能与组织器官对 ICI 的反应时间以及临床医生对 ICI 毒性的认识程度有关,另一方面与不同国家地区的 ICI 的使用范围和应用规模可能存在差异有关。

不同类别的 ICI 及其使用方法对 irTCP 的发生率也有影响。在一项包含 57 例 irTCP 患者的临床研究中,单用 PD-1 单抗的患者发生率位居第一,高达 65%,远高于联用 CTLA-4 单抗与 PD-1 单抗(18%)、单用 CTLA-4 单抗(16%)和单用 PD-L1 单抗(2%)的患者^[6]。接受联合治疗患者的血液学 irAEs 中位发生时间早于接受单药治疗的患者;92%的联合治疗患者表现出 3 级或以上的血液学 irAEs,而单药组的比例为 68%^[4],最终 37%患者能从血液学 irAEs 中恢复过来。Davis 等^[6]分析发现抗 CTLA-4 疗法(单药或与抗 PD-1 联合)的相关毒性发生时间早于抗 PD-1/PD-L1 疗法(中位时间:23.0 d vs 47.5 d),也佐证了这一观点。因此,单用 PD-1 的 irTCP 发生率最高,联合用药的发病时间早于单药治疗。

2 irTCP 发生机制

ICI 诱导的血小板减少的发病机制尚未完全阐明,但目前学者们普遍认为 irTCP 与免疫性血小板减少症的发生机制相似^[9],主要是由于外周免疫耐受,免疫系统被异常激活后机体免疫因子数量出现异常,具体表现为 T、B 淋巴细胞的生成、编辑、诱导及清除等功能紊乱引起血小板破坏增多。临床实践中,需要将 irTCP 与肿瘤化疗相关性血小板减少症(chemotherapy-related thrombocytopenia, CIT)相区别,后者的发病机制主要是因使用化疗药物破坏骨髓微环境、抑制造血功能,从而导致外周血中血小板减少。需要特别指出的是,肿瘤化疗药物奥沙利铂诱

导的免疫性血小板减少症(oxaliplatin-induced immune thrombocytopenia, OIIT)不同于 CIT,其可能的机制为奥沙利铂通过吸附血小板形成奥沙利铂依赖性的特定血小板膜的糖蛋白抗体,血小板在奥沙利铂的作用下大量附着、积聚,造成血小板数量急剧减少^[10]。

2.1 调节性 T 细胞

CTLA-4 是主要在调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)中表达的一类 I 型跨膜糖蛋白,在诱导外周免疫耐受和维持免疫稳态等方面发挥着重要作用,其通过竞争性地结合 CD28 的配体来实现对 Treg 的抑制作用,从而使肿瘤细胞发生逃逸。阻断 CTLA-4 可以重新激活中央淋巴组织 T 细胞的免疫反应,抑制 Treg 的功能^[11],也可导致外周血中 IgG₂ 亚型抗体增多。Jeremy 等^[12]通过小鼠实验发现 IgG₂ 亚型优先与吞噬细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞表达的 FcγR 结合,而抗 CTLA-4 介导的抗肿瘤过程需要激活 FcγR 共同参与,所以 IgG₂ 亚型抗体在 NK 细胞与抗 CTLA-4 抗体的作用下发挥作用,而巨噬细胞主要通过细胞毒和吞噬作用消耗 Treg。此外,还有学者发现,CTLA-4 阻断以非特异性的方式扩展现有的 T 细胞克隆,抑制 Treg,异常激活 T 细胞,而 Treg 数量减少、活性抑制和功能缺陷均会导致 irTCP 的发生^[13]。

PD-1 属于 CD28 家族,在活化的 T 细胞中表达上调,主要通过减慢 Treg 的凋亡来抑制自身免疫;其配体 PD-L1 与 CD80 结合,使 T 细胞的激活受阻,其表达可导致细胞毒性 CD8⁺T 细胞衰竭,并能让幼稚 CD4⁺细胞成熟,转化为 Treg,使肿瘤细胞产生免疫逃逸^[14]。两者结合能使 CD28 去磷酸化、失活,导致 Treg 克隆性增殖障碍,如帕博利珠单抗(Keytruda)作为临床使用较多的 PD-1 抑制剂,能阻断 Treg 分化、加快 Treg 凋亡,在抗肿瘤的同时引起了 irTCP^[15]。

2.2 细胞毒性 T 淋巴细胞

肿瘤的免疫治疗通常是促进机体免疫反应的启动和激活,以加强细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)来对抗癌症^[16]。CTLA-4 主要分布于调节性 T 淋巴细胞表面,相较 CD28 具有更强的亲和力,能与树突状细胞表面的 B7-1/B7-2 因子相结合,破坏 CTL 被激活时发出的共刺激信号,抑制 CTL 的抗肿瘤功能^[17]。活化的 CD8⁺T 细胞上的 PD-1 与

癌细胞上的 PD-L1 相结合,前者功能丧失,最终导致 CTL 无法直接发挥杀伤癌细胞的作用^[14]。因此,抑制 CTLA-4/PD-1/PD-L1 通路可促进 T 淋巴细胞增殖,加强 CTL 介导的杀伤作用。活化 CTL 的存在是上述 ICI 发挥效用的免疫基础,而 CTL 通过穿孔素、颗粒酶等直接破坏机体外周血中的血小板,使巨核细胞丧失活性,可能出现血小板及巨核细胞的结构被破坏,甚至凋亡的结局^[18]。上述 ICI 作用于血小板生成、破坏以及凋亡的过程,导致了 irTCP 的发生。

2.3 调节性 B 细胞

调节性 B 细胞(regulatory B cell, Breg)是一种表达 PD-1 的负向调节 B 细胞亚群,是分泌 IL-10 的 B 细胞,能介导 Treg 的生成、分化和维持,主要通过抑制肿瘤特异性 T 细胞的功能以及 IL-10 依赖性途径来促进癌症发展^[19],同时, Breg 也被证明对 PD-L1 有应答^[20]。最近有学者发现,同时表达 PD-1 和 PD-L1 的 Breg 能抑制 CD8⁺和 CD4⁺T 细胞的增殖并降低它们在 CD3/CD28 刺激下的活力,在甲状腺癌中具有免疫抑制作用^[19,21]。朱世荣等^[22]将 40 例 irTCP 患者和 20 例非 irTCP 患者进行对照研究,通过流式细胞术检测 Breg、Th1、Th2 等细胞含量,发现 Breg 数量及细胞表达率在 irTCP 患者的外周血中明显低于正常对照组(非 irTCP 患者),而 Breg 的减少会导致 IL-10 分泌不足,使 Treg 分化与增殖受限,促使 irTCP 发生。

2.4 NK 细胞

NK 细胞一旦被激活能杀死大量癌细胞,其作为 ICI 抗肿瘤的重要参与者,自身也表达 PD-1、CTLA-4 等。目前认为,阻断 PD-1 的治疗,在上调肿瘤细胞微环境中效应性 T 细胞活性的同时,也增强了 NK 细胞的活性。实验发现,PD-1 在 NK 细胞上表达大多在 1%~29% 的范围内^[23];另一项研究表明,30%~40% NK 细胞具有强烈的 PD-1 表达上调^[24],故 NK 细胞上 PD-1 的表达具有很强的异质性。NK 细胞和 CD8⁺T 细胞的消耗显著性降低抗 CTLA-4 的治疗反应^[25],由此可见,抗 CTLA-4 治疗的部分依赖于 NK 细胞。还有研究发现,NK 细胞在 irTCP 患者的外周血中存在数量削减、成熟障碍、功能衰退等一系列问题^[26],且 irTCP 患者外周血中 NK 细胞比例越高,其血小板计数也越接近正常值。因此,可认为 NK 细胞数值及功能的下降与 irTCP 的发生和发展相关。

2.5 其他

循环免疫反应可能导致血小板计数的减少。ICI 的应用会导致机体免疫系统失衡,产生一些能识别、结合血小板的特殊抗体,如 α IIb β 3、GP1b 抗体,它们通过激活人体内的单核-巨噬细胞系统,不断清除外周血中的血小板^[27]。例如在非小细胞肺癌的病例中,纳武利尤单抗诱导且增加血小板特异性 IgG 抗体的产生,这些抗体可以破坏血小板,导致 irTCP 的发生。

3 irTCP 诊断与分级

美国临床肿瘤学会(ASCO)针对 irTCP 提供了具体建议:使用 ICI 治疗的患者,当血小板计数下降到 $100 \times 10^9/L$ 以下或者血小板计数相对基线值下降超过 50% 时,可诊断为 irTCP^[28]。irTCP 临床常表现为血小板不同程度的减少,伴或不伴皮肤黏膜出血症状,动脉血栓栓塞或静脉血栓形成的风险大大增加。

irTCP 严重程度分级具体可参考其他血小板减少症,1 级为血小板计数在 $75 \times 10^9/L \sim 100 \times 10^9/L$;2 级计数在 $50 \times 10^9/L \sim 75 \times 10^9/L$ 之间;3 级降至 $25 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$;4 级为 $<25 \times 10^9/L$ 。一般达到 4 级才会出现严重的自发性出血,如皮肤黏膜出血、消化道出血等,危重时会危及生命^[8]。

4 irTCP 管理

对于 irTCP 的管理,目前仍处于探索阶段,irTCP 的发生机制与 CIT 不同,因此其管理更复杂且具有挑战性。在首次应用 ICI 前,患者应完成血常规、肝肾功能等评估,合理把握 ICI 的适应证和禁忌证;在 ICI 治疗期间,应频繁地监测完整的血液细胞计数并观察患者有无皮肤黏膜、牙龈、外阴等处的异常出血,警惕动静脉血栓形成,进一步研究患者特异性的危险因素。而且,irTCP 常发生在院外,因此患者的院外管理和随访尤为重要,一旦出现可疑 irTCP 患者,除了定期监测血常规外,还需检测患者自身抗体、血小板抗体等,必要时行骨髓穿刺查找病因,同时排除肿瘤疾病自身、其余抗肿瘤治疗方法、病毒及细菌感染或其他自身免疫性疾病等引起

的血小板减少^[29]。若出现严重的 irTCP, 需及时减量或停药。与已经有指南的 CIT 相比, irTCP 的管理仍有待进一步探讨。未来的研究需评估 irTCP 的发病情况, 阐明危险因素, 并对 irTCP 危险因素进行分层, 预估后续治疗期间发病概率及严重程度, 详细制定 irTCP 的最佳预防及管理策略。

5 irTCP 治疗

5.1 西医治疗

对于轻度 irTCP (1 级、2 级), 每周应进行至少 2 次的临床随访监测和实验室评估, 尚不需停用或可短暂地停用 ICI 药物, 必要时给予口服皮质类固醇治疗。

对于中重度 irTCP (3 级、4 级), 需要进行全面的血液学检查, 除停用免疫治疗外, 还需入院给予药物治疗, 类固醇是治疗轻度 irTCP 最常用的药物, 治疗周期须限定在 6~8 周之内^[7, 30], 但在治疗由 ICI 引起的免疫相关的严重血小板减少症方面并不总是有效。需要注意的是, 在类固醇治疗的同时应考虑到其潜在影响, 使用时需警惕高血压、高血糖、胃刺激、青光眼和骨质疏松症等不良反应的发生。在心理健康方面, 治疗医生应对患者进行与健康相关的生活质量 (如抑郁、疲劳、精神状态等) 评估^[31]。在患者发生类固醇抵抗时, 需及时更换其他治疗手段, 例如静脉注射人免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG)、利妥昔单抗和血小板生成素受体激动剂 (罗米司亭与艾曲波帕) 等。大多数急性病例 (50%~90%) 对标准皮质类固醇和 IVIG 治疗有反应, 一小部分病例仍需二线治疗, 通常需要利妥昔单抗和血小板生成素激动剂的联合治疗^[32]。利妥昔单抗作为二线或进一步治疗的药物, 总体初始有效率在 52%~73%, 完全缓解率在 20%~54%^[33]。在一项包含了 133 例 irTCP 患者的研究中, 与单独使用地塞米松的病例相比, 联合利妥昔单抗治疗拥有更高的持续应答率 (63% vs 36%)^[34]。James 等^[35]通过回顾性分析发现 242 例 irTCP 患者艾曲波帕治疗的平均持续时间为 6.1 个月。大多数 (81.4%) 患者在平均 0.70 个月时血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$, 70.2% 患者在平均 0.95 个月时血小板计数达到 $50 \times 10^9/L$, 以及 47.1% 的患者在开始使用艾曲波帕后平均 1.43 个月内血小板计数 $> 100 \times$

$10^9/L$ 的完全缓解。若患者出现严重自发出血, 需及时输注血小板以控制出血^[9]。

5.2 中医药治疗

在祖国医学中, 常将 irTCP 归属于“血证”“葡萄疫”“发斑”等范畴^[36]。irTCP 病机复杂多样, ICI 作为热毒外邪侵袭机体, 伏于营血, 易使火热蒸血, 灼伤脉道, 迫血妄行, 初期以实证多见, 病位多在肺卫^[37]。随病情进展, 火热之邪耗气伤津, 且该病病程较长, 久病伤及脾肾根本, 故常以虚证为主, 病位主要在肺脾肾^[38]。病理因素主要包括火、虚、瘀 3 种, 临床分型可分为气血不足证、阴虚火旺证、肺脾气虚证、脾肾阳虚证 4 个主要证型^[37-39]。

关于 irTCP 的治疗, 《景岳全书·血证》阐述了“治火、治气、治血”的三原则。针对气血不足证, 常用当归补血汤治疗。研究显示, 当归补血汤能显著性加快骨髓造血祖细胞集落的合成, 加速血细胞的分化及成熟, 从而增加血小板等各类血细胞的数量^[40]。对于阴虚火旺证的 irTCP, 知柏地黄丸是首选用药, 现代药理研究证明, 清热凉血活血药如牡丹皮、栀子、赤芍、茜草等有抑制血小板相关抗体产生的作用, 牛蒡子可升高 Treg 细胞比例, Treg 数量增多能促使血小板数量增加^[39]。补气健脾方选参苓白术散, 黄芪、党参、白术等药可调节机体免疫反应^[41]。在治疗脾肾阳虚证的 irTCP 时, 主要选用右归丸, 此外, 淫羊藿的作用机制可能与激动 C-MPL 受体以刺激血小板增殖分化有关; 仙鹤草的主要成分, 如三萜皂甙、黄酮及鞣质等, 能增加人体外周血中的血小板数量, 有提高血小板聚集性、黏附性的作用, 从而达到升血小板的目的^[42]。此外, 甘草具有类糖皮质激素样的功能, 故在口服类固醇减量的过程中可适当加大甘草的剂量, 防止激素减量造成 irTCP 复发^[43]。

综上, irTCP 的机制及诊断目前仍未明确, 但是一些研究假说的提出为其研究提供了方向。为预防及监测该病的发生, 在每个新的治疗周期开始前都应完善全血细胞计数检查。同时, 在临床工作中, 应该及时掌握引起 irTCP 的危险因素, 做到尽早识别、及时干预, 通过中西医结合的治疗途径, 让更多患者在保障 ICI 的治疗效益的情况下获得更长的生存期。

参考文献:

- [1] Michael JY, Brit Long, William JB, et al. Immune check-

- point inhibitors: an emergency medicine focused review [J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 50:344–355.
- [2] Omar AR. Toxicity patterns associated with chemotherapy/immune checkpoint inhibitor combinations: a meta-analysis [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(6):6543–6554.
 - [3] Liu XL, Liang XY, Liang J, et al. Immune thrombocytopenia induced by immune checkpoint inhibitors in solid cancer: case report and literature review [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:530478.
 - [4] Kramer R, Zaremba A, Moreira A, et al. Hematological immune related adverse events after treatment with immune checkpoint inhibitors [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 147:170–181.
 - [5] Ye XF, Hu FY, Zhai YH, et al. Hematological toxicities in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from 2014 to 2019 [J]. *Hematol Oncol*, 2020, 10, 38(4):565–575.
 - [6] Davis EJ, Salem JE, Young A, et al. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors [J]. *Oncologist*, 2019, 24(5):584–588.
 - [7] 庄俊玲, 赵静婷, 郭潇潇, 等. 免疫检查点抑制剂相关血液毒性处理的临床诊疗建议 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(10):676–680.
Zhuang JL, Zhao JT, Guo XX, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for immune checkpoint inhibitor-related hematological adverse events [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2019, 22(10):676–680.
 - [8] Delanoy N, Michot J, Comont T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1):48–57.
 - [9] Wu D, Liu Y, Pang N, et al. PD-1/PD-L1 pathway activation restores the imbalance of Th1/Th2 and Treg/Th17 cells subtypes in immune thrombocytopenic purpura patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98:17608.
 - [10] Mittal K, Mcnamara MJ, Curtisbr, et al. Antiplatelet antibodies in oxaliplatin-induced immune thrombocytopenia [J]. *JRSM Open*, 2014, 5(6):1–3.
 - [11] 李中晨, 任正刚. 肿瘤免疫检查点抑制剂联合治疗策略及临床应用 [J]. *中国临床医学*, 2020, 27(6):909–916.
Li ZC, Ren ZG. Combination therapy strategy of tumor immune checkpoint inhibitor and its clinical application [J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2020, 27(6):909–916.
 - [12] Jeremy DW, Dhan C, Sylvia D, et al. Selective FcγR co-engagement on APCs modulates the activity of therapeutic antibodies targeting T cell antigens [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(6):1033–1047.
 - [13] Sullivan RJ, Weber JS. Immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: mechanisms and mitigation strategies [J]. *Nat Rev Drug*, 2021, Jul 27.[Epub ahead of print]
 - [14] Vukadin S, Khaznadar F, Kizivat T, et al. Molecular mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors in melanoma treatment: an update [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7):835.
 - [15] Bauer V, Ahmetlić F, Hömberg N, et al. Immune checkpoint blockade impairs immunosuppressive mechanisms of regulatory T cells in B-cell lymphoma [J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(9):101170.
 - [16] Thomas W, Thomas E, Ellen B. Immune checkpoint blockade therapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(5):1403–1414.
 - [17] Quirk SK, Shure AK, Agrawal DK. Immune-mediated adverse events of anticytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody therapy in metastatic melanoma [J]. *Transl Res*, 2015, 166(5):412–424.
 - [18] Perri V, Russo B, Crin A, et al. Expression of PD-1 molecule on regulatory T lymphocytes in patients with insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9):22584–22605.
 - [19] Sun X, Zhang T, Li M, et al. Immunosuppressive B cells expressing PD-1/PD-L1 in solid tumors: a mini review [J]. *QJM*, 2019, 26:1–6.
 - [20] David L, Howard L, Jocelyn F, et al. Mechanisms driving immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(8):98.
 - [21] 徐振国, 聂春磊, 张杰武. PD-1/PD-L1 在甲状腺癌中的作用及机制研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(10):899–903.
Xu ZG, Nie CL, Zhang JW. Research progress in the role and mechanism of PD-1/PD-L1 in thyroid carcinoma [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2017, 23(10):899–903.
 - [22] 朱世荣, 湛海燕, 王明镜, 等. 免疫性血小板减少症患者调节性 B 细胞变化与临床意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(1):175–179.
Zhu SR, Chen HY, Wang MJ, et al. Level of regulatory B cells in patients with immune thrombocytopenia and its clinical significance [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2019, 27(1):175–179.
 - [23] Lee H, Quek C, Silva I, et al. Integrated molecular and immunophenotypic analysis of NK cells in anti-PD-1 treated metastatic melanoma patients [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(2):e1537581.
 - [24] Alvarez M, Simonetta F, Baker J, et al. Indirect impact of PD-1/PD-L1 blockade on a murine model of NK cell exhaustion [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:7.
 - [25] Sanseviero E, O'Brien EM, Karras JR, et al. Anti-CTLA-4 activates intratumoral NK cells and combined with IL15/IL15 alpha complexes enhances tumor control [J]. *Cancer Immunol*, 2019(7):1371–1380.

- [26] Ebbo M, Audonnet S, Grados A, et al. NK cell compartment in the peripheral blood and spleen in adult patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Clin Immunol, 2017(177):18-28.
- [27] 白日兰, 崔久嵬. 免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应——新探索、新挑战 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(5):419-430.
Bai RL, Cui JW. Advances in clinical and experimental research on the treatment of immune thrombocytopenia with traditional Chinese medicine[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2021, 28(5):419-430.
- [28] Weber JS, Postow M, Lao CD, et al. Management of adverse events following treatment with anti-programmed death-1 agents[J]. Oncologist, 2016, 21:1230-1240.
- [29] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2021.104.
Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO): management of immune checkpoint inhibitor related toxicity[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.104.
- [30] Calvo R. Hematological side effects of immune checkpoint inhibitors: the example of immune-related thrombocytopenia[J]. Front Pharmacol, 2019, 10:454-461.
- [31] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2019, 3(23):3829-3866.
- [32] Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A, et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5:8.
- [33] Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response[J]. Eur J Haematol, 2017, 98(4):371-377.
- [34] Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2013, 121(11):1976-1981.
- [35] James B, Austin K, Nichola C, et al. Mechanisms and therapeutic prospects of thrombopoietin receptor agonists [J]. Semin Hematol, 2019, 4:262-278.
- [36] 聂甜, 江劲波, 何娅娜, 等. 牛角地黄汤对免疫性血小板减少症大鼠外周血单个核细胞 IDO 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(9):1334-1338.
Nie T, Jiang JB, He YN, et al. Effects of niujiao dihuang decoction on IDO expression in peripheral blood-mononuclear cells of immune thrombocytopenia rats [J]. Journal of Hunan University of Chinese Medicine, 2021, 41(9):1334-1338.
- [37] 周露, 曾英坚. 从气血论治原发免疫性血小板减少症研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(11):58-61.
Zhou L, Zeng YJ. Progress in the treatment of primary immune thrombocytopenia based on Qi and blood [J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2021, 30(11):58-61.
- [38] 张瑞峰, 鲍计章, 周永明. 从脾肾论治原发免疫性血小板减少症研究进展[J]. 中医学报, 2020, 35(2):285-290.
Zhang RF, Bao JZ, Zhou YM. Research progress on treatment of primary immune thrombocytopenia based on spleen and kidney theory [J]. Acta Chinese Medicine, 2020, 35(2):285-290.
- [39] 罗雅琴, 黄伟. 中药治疗免疫性血小板减少症的临床和实验研究进展[J/OL]. 中国药物戒: 1-15[2021-10-18]. <https://chkdx.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?filename=YWJJ20210325008&dbcode=CHKJ&dbname=CHKJ-CAPJ&v=>.
- [40] Luo YQ, Huang W. Advances in clinical and experimental research on the treatment of immune thrombocytopenia with traditional Chinese medicine[J/OL]. Chinese Journal of Pharmacovigilance: 1-15[2021-10-18]. <https://chkdx.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?filename=YWJJ20210325008&dbcode=CHKJ&dbname=CHKJCAPJ&v=>.
- [41] 黄丽萍, 陈耀辉, 吴素芬, 等. 当归补血汤含药血清对小鼠骨髓造血功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2):18-20.
Huang LP, Chen YH, Wu SF, et al. The effect of Danggui Buxue Decoction containing serum on bone marrow hematopoietic function in blood deficiency mice[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2014, 30(2):18-20.
- [42] 张立军. 中西医结合治疗难治性免疫性血小板减少症临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(7):1190-1192.
Zhang LJ. Clinical observation on treatment of refractory immune thrombocytopenia with integrated traditional Chinese and western medicine[J]. Journal of Practical Traditional Chinese Medicine, 2021, 37(7):1190-1192.
- [43] 乔子玉, 徐瑞荣. 滋阴凉血膏方治疗原发性免疫性血小板减少症 45 例[J]. 国医论坛, 2021, 36(3):28-30.
Qiao ZY, Xu RR. 45 cases of primary immune thrombocytopenia treated with the ointment formula of nourishing Yin and cooling blood[J]. Forum on Traditional Chinese Medicine, 2021, 36(3):28-30.
- [44] 崔学梯, 王涛, 王冰, 等. 高萍治疗免疫性血小板减少症经验介绍[J]. 新中医, 2021, 53(15):205-208.
Cui XT, Wang T, Wang B, et al. Experience introduction of Gao Ping treating immune thrombocytopenia [J]. New Chinese Medicine, 2021, 53(15):205-208.