

# 全球现有儿童特发性血小板减少性紫癜指南的循证评价<sup>Δ</sup>

归 舸<sup>1,2,3,4\*</sup>, 蒋璐灿<sup>1,2,3,4</sup>, 张伶俐<sup>2,3,4#</sup>, 曾力楠<sup>2,3,4</sup>, 张 扬<sup>1,2,3,4</sup> (1. 四川大学华西药学院, 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 3. 四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 4. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

中图分类号 R967;R554<sup>+</sup>.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0541-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.27

**摘要** 目的:系统评价全球现有儿童特发性血小板减少性紫癜(ITP)药物治疗的循证指南,为我国儿童ITP临床诊治及指南制定提供循证证据。方法:计算机检索PubMed、Embase、National Guideline Clearinghouse、Guidelines International Network、TRIP指南数据库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库等,纳入含有儿童ITP的循证治疗指南,采用指南研究与评价工具(第2版)(AGREE II)工具评价指南的质量,分析并比较各指南推荐的异同。结果:共纳入儿童ITP循证指南7篇,其中美国2篇、意大利2篇、英国2篇、马来西亚1篇。7篇指南总体质量不高,6篇为B级推荐,1篇为C级推荐,且仅1篇为GRADE循证指南。纳入指南在AGREE II各领域得分高低依次为:范围和目的、清晰性、制定的严谨性、参与人员、应用性、编辑的独立性。7篇指南主要推荐用药为:糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、抗D-免疫球蛋白,部分指南推荐血小板、利妥昔单抗及联合用药方案。结论:纳入的儿童ITP循证指南用药证据质量低,整体质量有待提高;我国尚无儿童ITP循证指南,建议以AGREE II条目为参考标准,制定适应我国ITP患儿的高质量循证指南。

**关键词** 儿童特发性血小板减少性紫癜;儿童;指南;循证评价;指南研究与评价工具(第2版)

## Evidence-based Evaluation of Current Global Idiopathic Thrombocytopenia Purpura Guidelines of Children

GUI Ge<sup>1,2,3,4</sup>, JIANG Lucan<sup>1,2,3,4</sup>, ZHANG Lingli<sup>2,3,4</sup>, ZENG Linan<sup>2,3,4</sup>, ZHANG Yang<sup>1,2,3,4</sup> (1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Pharmacy, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Evidence-based Pharmacy Center, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China)

Bruxism and dental implant failures: a multilevel mixed effects parametric survival analysis approach[J]. *J Oral Rehabil*, 2016, 43(11):813-823.

[3] 孙素珍,曹正国,戴杰,等.牙龈瘤切除术后的美学处理与分析[J].口腔医学研究,2015,31(4):401-403.

[4] 曹采方.牙周病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:165-175.

[5] 古孜努尔·阿巴斯,南晓梅.西帕依固龈液治疗单纯性牙龈炎40例对照研究[J].新疆医学,2012,42(9):126-127.

[6] 张德清,魏婷婷.牙龈瘤的治疗方法[J].华夏医学,2012,24(3):393-396.

[7] SCHMITT CM, KOEPPEL M, MOEST T, et al. In vivo evaluation of biofunctionalized implant surfaces with a synthetic peptide (P-15) and its impact on osseointegration: a preclinical animal study[J]. *Clin Oral Impl Res*, 2016, 27(11):1339-1348.

[8] 徐辉,毛钊,金磊,等.牙周健康状况对中晚期妊娠妇女血清hs-CRP的影响[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2010,20(11):637-641.

[9] 刘敏,张璐,孙丽华,等.辽宁省肿瘤化疗患者KPS评分情况分析[J].中国肿瘤,2013,22(8):635-637.

[10] 王裕洲,李仕舒.妊娠期牙龈炎与新生儿早产及低出生体重的相关性研究[J].中国妇幼保健,2013,28(20):3229-3301.

[11] 赵威,古亚兰,何芸.手术切除加局部烧灼治疗牙龈瘤36例报告[J].泸州医学院学报,2012,35(2):209-210.

[12] 孙红艳,吕安坤.西帕依固龈液治疗单纯性牙龈炎临床疗效及口臭值的系统评价[J].世界科学技术,2014,16(8):1850-1852.

[13] 周明,林松杉,王峰,等.西帕依固龈液联合牙周基础治疗对慢性牙周炎的疗效观察[J].人民军医,2016,29(2):179-180.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81373381)

\* 硕士研究生。研究方向:循证药学研究与实践。电话:028-85503205。E-mail:stevenguige@163.com

# 通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:循证临床药理学、药事管理学研究与实践、循证决策与管理。电话:028-85503205。E-mail:zhlingli@sina.com

(收稿日期:2017-03-08 修回日期:2017-12-18)

(编辑:段思怡)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate evidence-based guidelines of current global pediatric idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) drug therapy, and to provide evidence-based reference for pediatric ITP diagnosis and treatment, the formulation of guideline in China. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network, TRIP medical database, CBM, CJFD, VIP and WANFANG DATA, etc., the evidence-based treatment guideline involving pediatric ITP were included, and methodological quality of the guideline was evaluated by using AGREE II tool. The similarities and differences of the guidelines were analyzed and compared. RESULTS: A total of 7 pediatric ITP evidence-based guidelines were included, among which 2 came from US, 2 came from Italy, 2 came from British and another one came from Malaysia. The quality of 7 guidelines were not good, among which 6 guidelines were recommended as grade B and 1 guideline was recommended as grade C; only one GRADE evidence-based guideline was found. The score of included guideline in the field of AGREE II was in descending order as scope and purpose, clarity, rigor of development, stakeholder involvement, applicability, editorial independence. The main recommended drugs of these guidelines were: glucocorticoids, intravenous immunoglobulin, anti-D-immunoglobulin, while some guidelines recommend platelet, rituximab and combined medication. CONCLUSIONS: The quality of evidence-based guidelines of ITP for children is in low level and should be improved. There is no evidence-based guideline of ITP for children in China. It is suggested to develop high quality evidence-based guideline for ITP children in China based on AGREE II items. **KEYWORDS** Pediatric idiopathic thrombocytopenic purpura; Children; Guideline; Evidence-based evaluation; AGREE II

特发性血小板减少性紫癜 (Idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP), 又称免疫性血小板减少性紫癜 (Immune thrombocytopenic purpura, ITP), 是一种免疫系统介导的疾病。发病时, 患者自身抗体与血小板抗原结合, 导致血小板在未成熟时即被网状内皮系统破坏<sup>[1-2]</sup>。该病以短时性或持续性血小板减少为特征, 血小板减少量决定了ITP的出血风险<sup>[3]</sup>。ITP是儿童最常见的出血性疾病, 平均发病率为每年 $1.9/10^5 \sim 2.6/10^5$ , 常为良性自限性疾病<sup>[4]</sup>。儿童急性ITP大部分预后良好, 但其中23.1%~47.3%的ITP患儿病程超过6个月, 可发展为慢性ITP<sup>[5]</sup>。爆发性黏膜出血与颅内出血 (Intracranial hemorrhage, ICH) 是ITP最致命的危险因素, 血小板计数 $< 20 \times 10^9 L^{-1}$ 时最易发生严重出血<sup>[6]</sup>。因此, 增加血小板计数、防止出血为ITP治疗的主要目的。

ITP患儿严重出血风险虽较小, 临床上防治出血的治疗方案却备受争议<sup>[8]</sup>。目前, 全球关于儿童ITP的诊断与治疗已有一定数量的指南, 但各指南质量参差不齐, 基于研讨会和专家共识的指南证据良莠不齐, 其质量无法得到保障, 缺乏高质量的指南指导临床用药; 且国内也未有儿童ITP治疗的循证指南<sup>[9]</sup>。为此, 本研究提取全球现有儿童ITP循证指南中的药物治疗推荐意见, 采用指南研究与评价工具 (第2版) (Appraisal of guidelines research & evaluation II, AGREE II) 评价证据质量和推荐强度, 为临床用药及指南制定提供参考, 也为我国儿童ITP治疗指南的制定提供方法学参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型: 循证指南, 即有系统检索文献过程, 并有评价证据质量和/或推荐意见强度过程; ②疾病类型: ITP; ③研究对象: 0~18岁儿童; ④干预措施: 药物治疗; ⑤语种: 中文和英文。

1.1.2 排除标准 ①同一机构制定的相同疾病的旧版本指南; ②指南的综述等, 非原始指南; ③ITP作为并发

疾病的指南; ④指南翻译而非原始指南。

### 1.2 文献检索

计算机检索PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CJFD)、National Guideline Clearinghouse (NGC)、Guidelines International Network (GIN)、TRIP指南数据库、中文科技期刊数据库 (VIP)、万方数据库等, 检索时限均为各数据库建库起至2016年12月。补充检索查看已检索到的指南或其他研究文献的参考文献。中文检索词: “特异性血小板减少性紫癜”“指南”; 英文检索词: “Idiopathic thrombocytopenic purpura”“Guideline”。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者按纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料, 并交叉核对。若遇分歧, 则交由第三方裁决。提取内容包括: 基本信息 (指南题目、发表年份、发表国家/机构、适用人群、证据质量标准、参考文献数目)、治疗目标、推荐意见、用药方案、治疗评估等相关信息。

### 1.4 指南质量评价

采用AGREE II<sup>[10-11]</sup>评价指南质量, 由5位评价员完成。AGREE II评价内容包括6个领域 (范围和目的、参与人员、制定的严谨性、清晰性、应用性、编辑的独立性), 合计23个条目。根据指南各领域得分, 由评价员对指南总体质量进行评估, 并对是否推荐该指南作出最终判断。指南的推荐强度分为3级——A级 (推荐): 6个领域得分均 $\geq 60\%$ , 可不更改直接推荐; B级 (不同程度修改完善后推荐): 3个以上领域得分 $> 30\%$ , 但有得分 $< 60\%$ 的领域, 需要不同程度修改、完善; C级 (不推荐): 3个以上领域得分 $\leq 30\%$ , 由于指南制定方法较差或证据质量差暂时不推荐<sup>[12]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。组内相关系数分析 (Intraclass correlation coefficient, ICC) 是衡量和评价观察者间信度和复测信度的信度系数指标之

—<sup>[13]</sup>。采用ICC及其95%置信区间(Confidence interval, CI)对5位评价员的评价一致性进行检验。ICC<0.4表示一致性差,ICC>0.75表示一致性较好;ICC>0.75后方可独立评价纳入研究的质量。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检获得文献193篇,其中中文文献55篇,英文文献138篇,经逐层筛选后,最终纳入7篇指南<sup>[14-20]</sup>,均为英文指南,其中1篇指南<sup>[18]</sup>有中文译文;美国2篇<sup>[14,20]</sup>,意大利2篇<sup>[16,19]</sup>,英国2篇<sup>[15,18]</sup>,马来西亚1篇<sup>[17]</sup>;未检索到中国的儿童ITP循证指南。文献筛选过程见图1。纳入指南的基本信息见表1[表中,ASH:美国血液学学会(The American Society of Hematology);GRADE:Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation;AEIOP:意大利小儿肿瘤血液协会(Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica);MHM:马来西亚卫生部(Ministry of Health Malaysia);AM:马来西亚

亚药物研究院(Academy of Medicine);CAHTAR:加泰罗尼亚卫生技术评估与研究机构(Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research);BCSH:英国血液学标准委员会(British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force)]。

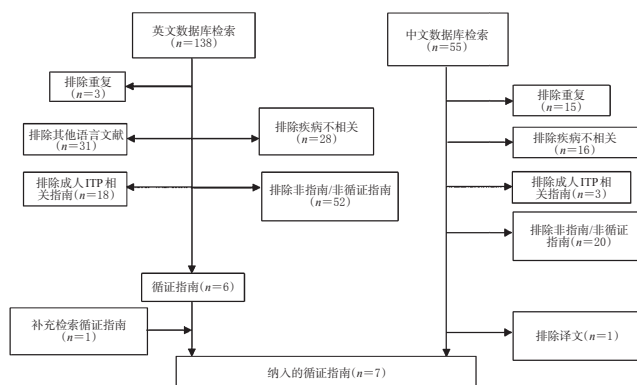


图1 文献筛选过程

Fig 1 The process of literature screening

表1 纳入指南的基本信息

Tab 1 General information of included guidelines

序号	国家	发布年份	发布组织	指南名称	人群	作者个数	页数	参考文献数	证据级别	推荐强度	利益声明
1	美国	2011	ASH	ASH 2011 <sup>[14]</sup>	儿童、成人、孕产妇	18	18	162	GRADE	GRADE	是
2	英国	2010	个人	British 2010 <sup>[15]</sup>	儿童、成人、孕产妇	22	19	207	自定义	自定义	是
3	意大利	2010	AIEOP	AIEOP 2010 <sup>[16]</sup>	儿童	30	14	231	自定义	自定义	否
4	马来西亚	2006	MHM & AM	MHM & AM 2006 <sup>[17]</sup>	儿童、成人、孕产妇	36	6	117	CAHTAR	CAHTAR	否
5	英国	2003	BCSH	BCSH 2003 <sup>[18]</sup>	儿童、成人、孕产妇	10	23	176	自定义	自定义	是
6	意大利	2000	AIEOP	AIEOP 2000 <sup>[19]</sup>	儿童	29	5	20	自定义	自定义	否
7	美国	1996	ASH	ASH 1996 <sup>[20]</sup>	儿童、成人、孕产妇	15	38	295	自定义	自定义	是

### 2.2 指南一致性评价结果

5位评价员采用AGREE II评价7篇指南的一致性结果见表2。由表2可知,ICC数据均大于0.75,可认为各位评价员对AGREE II条目理解、判断及评价结果一致性高,评价结果具有参考意义。

表2 纳入指南AGREE II评价的一致性结果

Tab 2 Consistency results of AGREE II evaluation for included guidelines

指南	ICC	F	P	95%CI
ASH 2011 <sup>[14]</sup>	0.900	9.986	<0.001	0.816,0.952
British 2010 <sup>[15]</sup>	0.934	15.215	<0.001	0.879,0.969
AIEOP 2010 <sup>[16]</sup>	0.924	13.219	<0.001	0.861,0.964
MHM & AM 2006 <sup>[17]</sup>	0.933	14.874	<0.001	0.877,0.968
BCSH 2003 <sup>[18]</sup>	0.931	14.591	<0.001	0.874,0.967
AIEOP 2000 <sup>[19]</sup>	0.913	11.518	<0.001	0.841,0.959
ASH 1996 <sup>[20]</sup>	0.945	18.196	<0.001	0.899,0.974

### 2.3 指南质量评价

7篇指南总体质量不高。“范围和目的”与“清晰性”两个领域的平均分数≥60%；“编辑的独立性”因数据呈偏态分布,其中位值为43.33,误差较大,无统计学意义；“应用性”平均分为28.57%；其余3个领域得分均为30%~60%。所有指南均有得分<60%的领域,无A级推荐。6篇指南<sup>[14-19]</sup>至少有4个领域得分>30%,均为B

级推荐;1篇指南<sup>[20]</sup>有3个领域得分≤30%,为C级推荐。纳入指南在AGREE II各领域的得分及排名见表3(表中,括号中数字为该指南在该项评分下的排名,1为得分最高,7为得分最低;“\*”表示“中位值,极差”)。

2.3.1 范围和目的 本领域平均得分为79.21%,是得分最高的领域。得分最高的指南是MHM & AM 2006<sup>[17]</sup>,为88.89%;其次是British 2010<sup>[15]</sup>,为87.78%;最低是ASH 2011<sup>[14]</sup>,为71.11%;其余指南得分均小于80%。纳入指南扣分的原因主要在于报道不全或是所要解决的临床问题阐述不详尽等。

2.3.2 参与人员 本领域平均得分为46.98%,得分排名位列第4位。得分最高的是MHM & AM 2006<sup>[17]</sup>,为63.33%;其次是BCSH 2003<sup>[18]</sup>,为61.11%;最低是ASH 1996,为24.44%<sup>[20]</sup>;其余指南得分均小于60%。7篇指南均介绍了所有相关专业人员的职责,但大部分指南未考虑到目标人群(患者、公众)的意见,少数指南未明确阐述该指南的目标使用者。

2.3.3 制定的严谨性 本领域平均得分为57.26%,得分排名位列第3位。得分最高的是ASH 1996<sup>[20]</sup>,为70.42%;其次是ASH 2011<sup>[14]</sup>,为69.17%;最低是BCSH 2003<sup>[18]</sup>,为36.67%。7篇指南均采用了系统检索的方



表3 纳入指南在AGREE II各领域的得分及排名[% (排名)]

Tab 3 Scoring and ranking of included guidelines in the field of AGREE II [% (rank)]

指南	范围和目的	参与人员	制定的严谨性	清晰性	应用性	编辑的独立性	≥60%领域数	≤30%领域数	推荐级别
ASH 2011 <sup>[14]</sup>	71.11(7)	43.33(5)	69.17(2)	82.22(3)	25.83(3)	86.67(2)	4	1	B
British 2010 <sup>[15]</sup>	87.78(2)	38.89(6)	53.75(5)	88.89(1)	56.67(1)	43.33(4)	2	0	B
AIEOP 2010 <sup>[16]</sup>	78.89(3)	51.11(3)	65.83(3)	77.78(4)	18.33(7)	5.00(6)	3	2	B
MHM & AM 2006 <sup>[17]</sup>	88.89(1)	63.33(1)	49.58(6)	85.56(2)	28.33(2)	88.33(1)	4	1	B
BCSH 2003 <sup>[18]</sup>	77.78(4)	61.11(2)	36.67(7)	76.67(5)	24.17(5)	11.67(5)	3	2	B
AIEOP 2000 <sup>[19]</sup>	75.56(5)	46.67(4)	55.42(4)	62.22(7)	21.67(6)	53.33(3)	2	1	B
ASH 1996 <sup>[20]</sup>	74.44(6)	24.44(7)	70.42(1)	72.22(6)	25.00(4)	5.00(6)	3	3	C
平均值( $\bar{x} \pm s$ )	79.21 ± 6.72(1)	46.98 ± 13.36(4)	57.26 ± 12.16(3)	77.94 ± 8.92(2)	28.57 ± 12.79(5)	43.33, 83.33*	2	1	

法,详尽描述了检索的数据库和其他证据来源、检索词等,并清晰描述了证据的优缺点。部分指南扣分的原因在于证据纳入与排除标准不明确、未提及发表前的专家外审、未明确更新具体方案与时间等。

2.3.4 清晰性 本领域平均得分为77.94%,得分排名列第2位。得分最高的是British 2010<sup>[15]</sup>,为88.89%;其次是MHM & AM 2006<sup>[17]</sup>,为85.56%;最低是AIEOP 2000<sup>[19]</sup>,为62.22%。所有指南对于主要推荐大都采用表格形式体现,根据其质量和表格严谨性酌情减分。

2.3.5 应用性 本领域平均得分为28.57%,得分排名列第5位。得分最高的是British 2010<sup>[15]</sup>,为56.67%;其次是MHM & AM 2006<sup>[17]</sup>,为28.33%;最低是AIEOP 2010<sup>[16]</sup>,仅18.33%。本领域主要涉及指南实施的促进和阻碍因素、是否提供了实施工具或建议、是否考虑实施中潜在的资源成本、是否提供了监测标准。得分最高的

British 2010<sup>[15]</sup>在上述4个方面均进行了相对明确的阐述。纳入的指南都对监测标准进行了清晰的说明,但大部分指南在其余3个方面均未提及。

2.3.6 编辑的独立性 得分最高的是MHM & AM 2006<sup>[17]</sup>,为88.33%;其次是ASH 2011<sup>[14]</sup>,为86.67%;最低是AIEOP 2010<sup>[16]</sup>与ASH 1996<sup>[20]</sup>,均为5.00%,且本领域的得分呈偏态分布,存在较大误差。

## 2.4 指南推荐意见及其证据质量与推荐强度比较

GRADE作为一套证据评级系统,目前被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)、Cochrane协作网等58个国际组织或协会采用<sup>[21]</sup>。纳入的7篇指南中,唯有ASH 2011<sup>[14]</sup>采用GRADE进行证据质量评价与强度推荐,故其推荐意见直接纳入引用(见表4),其余6篇未采用GRADE进行证据质量评价的指南,其推荐意见情况见表5(表中,\*表示来自于指南原文)。

表4 GRADE循证指南推荐意见

Tab 4 Recommendations of GRADE evidence-based guidelines

药物类别	推荐意见	推荐剂量	证据质量	推荐强度
糖皮质激素	短期疗程使用作为一线治疗方案:针对新诊断的需要接受治疗的患儿	暂无剂量推荐	中	强
	作为二线治疗方案(大剂量地塞米松):(1)用于经静脉注射免疫球蛋白、抗D-免疫球蛋白或常规剂量糖皮质激素治疗后仍有明显进行性出血的儿童或青少年;(2)用于进行脾切除术后的慢性ITP患儿或脾切除术治疗无效的患儿	0.6 mg/kg/d,每4周为1个周期,每周期用药4 d,共6个周期	低	弱
静脉注射免疫球蛋白	单剂量作为一线治疗方案:(1)针对新诊断的需要接受治疗的患儿;(2)需快速增长血小板的患儿	0.8~1.0 g/kg,单剂量	中	强
抗D-免疫球蛋白	不建议用于:因出血或明确的自身免疫性溶血导致的血红蛋白浓度降低的患儿	未报道	低	强
	单剂量作为一线治疗方案:针对Rh(D)阳性且未切除脾脏的需要治疗的患儿	50~75 μg/kg	中	弱
利妥昔单抗	作为二线治疗方案:(1)用于经静脉注射免疫球蛋白、抗D-免疫球蛋白或常规剂量糖皮质激素治疗后仍有明显进行性出血的儿童或青少年;(2)用于进行脾切除术后的慢性ITP患儿或脾切除术治疗无效的患儿	每周375 mg/m <sup>2</sup> ,共4周	低	弱

## 3 讨论

### 3.1 指南的质量评价

纳入的7篇循证指南总体质量不高,其中6篇指南为B级推荐,1篇为C级推荐,无A级推荐。在AGREE II 6个领域中平均分数≥60%的是“范围和目的”和“清晰性”,而得分普遍较低的领域是“编辑的独立性”“应用性”“参与人员”。除美国ASH 2011<sup>[14]</sup>指南运用GRADE评价证据质量与推荐强度外,其余指南均采用不同的非GRADE质量评价方式。

### 3.2 药物推荐意见

7篇指南主要推荐用药为:糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、抗D-免疫球蛋白,部分指南推荐血小板、利妥昔单抗及联合用药方案。参考上述原始循证指南推荐意见与推荐强度(考虑与原指南证据质量及推荐意见强度的一致性),本研究提出了新的药物推荐及相应的给药方案,包括4类药物(糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、抗D-免疫球蛋白、利妥昔单抗)、1种药物联用方案(静脉免疫球蛋白+糖皮质激素)及血小板输注方案。

表5 非GRADE循证指南推荐意见

Tab 5 Recommendations of non-GRADE evidence-based guidelines

药物	给药途径及用量	疗程	指南	证据质量*	推荐强度
强的松龙/强的松	4 mg/(kg·d)	4 d	BCSH 2003 <sup>[18]</sup>	Level 1b	Grade A
			British 2010 <sup>[15]</sup>	Level 1b/2	推荐
			MHM & AM 2006 <sup>[17]</sup>	Level 6	Grade A
甲泼尼龙	4 mg/(kg·d)	7 d	ASH 1996 <sup>[20]</sup>	Level 1	推荐
	口服 2 mg/(kg·d)	≤14 d	MHM & AM 2006 <sup>[17]</sup>	Level 6	Grade A
	30 mg/(kg·d) + 20 mg/(kg·d)	3 d + 4 d	British 2010 <sup>[15]</sup>	Level 1b~3	推荐
	15~30 mg/kg(最大剂量 1 g/d)	3 d	MHM & AM 2006 <sup>[17]</sup>	Level 8	Grade B
			AIEOP 2000 <sup>[19]</sup>	未报道	推荐
	30 mg/(kg·d) (最大剂量 1 g)	3 d	AIEOP 2010 <sup>[16]</sup>	Level 2	推荐
地塞米松	28 mg/(m <sup>2</sup> ·d)	未报道	ASH 1996 <sup>[20]</sup>	未报道	Grade A
	1 mg/kg	每4周为一周期,每周期用药4 d,持续4个月	MHM & AM 2006 <sup>[17]</sup>	Level 8	Grade B
静脉注射免疫球蛋白	0.8 g/kg	单次	BCSH 2003 <sup>[18]</sup>	Level 1b	Grade A
			AIEOP 2000 <sup>[19]</sup>	未报道	推荐
			AIEOP 2010 <sup>[16]</sup>	Level 2	推荐
			MHM & AM 2006 <sup>[17]</sup>	Level 1	Grade A
	250,400或500 mg/(kg·d)	2 d	BCSH 2003 <sup>[18]</sup>	NR	推荐
	2 g/kg	2~5 d内分次给药	AIEOP 2000 <sup>[19]</sup>	NR	推荐
	1 g/kg	1 d	ASH 1996 <sup>[20]</sup>	NR	Grade A~D
	50~75 μg/kg	单次	British 2010 <sup>[15]</sup>	NR	推荐
	25~50 μg/kg	每4~6周用量总和	AIEOP 2010 <sup>[16]</sup>	Level 2~4	推荐
	25 μg/kg	2 d	ASH 1996 <sup>[20]</sup>	未报道	Grade A~D
血小板	45~50 μg/kg	未报道	MHM & AM 2006 <sup>[17]</sup>	Level 6	Grade B
	按需输注	单次	BCSH 2003 <sup>[18]</sup>	未报道	Grade C
	2~4 U/m <sup>2</sup> ,每6~8 h	间断输注	AIEOP 2000 <sup>[19]</sup>	未报道	推荐
	0.5~1 U/(m <sup>2</sup> ·h)	连续输注	AIEOP 2000 <sup>[19]</sup>	未报道	推荐
利妥昔单抗	每周375 mg/m <sup>2</sup>	4周	MHM & AM 2006 <sup>[17]</sup>	Level 6	Grade C
			British 2010 <sup>[15]</sup>	Level 2a/2b	推荐

3.2.1 糖皮质激素 对比抗-D免疫球蛋白,糖皮质激素给药方便,除危急情况给予静脉注射用甲泼尼龙冲击疗法外,其余情况口服即可<sup>[23]</sup>;加之糖皮质激素价格较便宜,因此推荐其作为儿童ITP的治疗药物。但由于糖皮质激素的毒副作用,不推荐长期大剂量使用<sup>[14]</sup>。

3.2.2 静脉注射免疫球蛋白 静脉注射免疫球蛋白给药方式为静脉注射,价格昂贵,治疗费用大约为糖皮质激素的70倍<sup>[23]</sup>;且静脉注射免疫球蛋白为血液制品,其不良反应风险较大,尤其是输血感染风险。BCSH 2003指南<sup>[18]</sup>推荐单剂量使用,且保留为糖皮质激素治疗无效后的给药方案。

3.2.3 抗D-免疫球蛋白 抗D-免疫球蛋白可在短期内增加血小板计数,无论是有效率或是起效时间,优势均不及静脉注射免疫球蛋白,主要推荐用于Rh(D)阳性且未切除脾脏的患儿。2010年FDA发出黑框警告,输注抗D-免疫球蛋白治疗ITP患者中已有发生血管内溶血等并发症和死亡的病例报告<sup>[24]</sup>。有研究认为,抗D-免疫球蛋白诱发的严重溶血等不良事件少见<sup>[25]</sup>,故推荐抗D-免疫球蛋白作为儿童ITP的治疗药物,但不推荐用于因血红蛋白浓度降低引起的出血或有自身免疫性溶血迹象的患儿。

3.2.4 利妥昔单抗 利妥昔单抗为ASH 2011<sup>[14]</sup>推荐的

二线治疗方案。2012年发表于*PloS One*杂志的1篇系统评价结果显示,利妥昔单抗治疗儿童ITP有效,不良反应程度轻,无死亡报道<sup>[26]</sup>。

3.2.5 联合给药方案 2篇循证指南<sup>[15-16]</sup>推荐ITP急救患儿联合使用静脉注射免疫球蛋白和甲泼尼龙,以迅速增加严重出血患儿血小板计数,减轻其出血程度。此给药方案仅推荐用于需要切脾患儿的切脾术前。

3.2.6 血小板 输注血小板可最快速度增加血小板计数,达到抢救的目的。然而,对于有血小板自身抗体的患者,输注血小板的效果并不明显。由于未获得原始研究,证据质量低,仅推荐用于二、三线急救用。

### 3.3 本研究的局限性

(1)语言局限性:本研究纳入指南仅限中、英文;(2)样本局限性:儿童ITP循证指南较少,在采用AGREE II工具评分并统计分数时,其统计学差异亦可能存在偏倚;(3)时间局限性:检索获得的最新版指南发布于2011年,且检索时间截至2016年,可能有新的证据产生。

综上所述,本研究纳入的儿童ITP循证指南整体质量有待提高,而我国尚无儿童ITP循证指南,建议以AGREE II条目为参考标准,制定适应我国ITP患儿的高质量循证指南。针对ITP患儿,笔者推荐使用糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、抗D-免疫球蛋白及利妥昔单

抗; 切脾术前急救可采用静脉注射免疫球蛋白联合甲泼尼龙。

## 参考文献

- [1] WOODS VL JR, KURATA Y, MONTGOMERY RR, et al. Autoantibodies against platelet glycoprotein I b in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 1984, 64(1): 156-160.
- [2] WOODS VL JR, OH EH, MASON D, et al. Auto antibodies against the platelet glycoprotein II b-III a complex in patients with chronic ITP[J]. *Blood*, 1984, 63(2): 368-375.
- [3] RODEGHIERO F, STASI R, GERNSHEIMER T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in an international working group immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group[J]. *Blood*, 2009, 113(11): 2386-2393.
- [4] TERRELL DR, BEEBE LA, VESELY SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports[J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(3): 174-180.
- [5] KÜHNE T, BUCHANAN GR, ZIMMERMAN S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group[J]. *J Pediatr*, 2003, 143(5): 605-608.
- [6] RSOTHØJ S, HEDLUND-TREUTIGER I, RAJANTIE J, et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a prospective Nordic study of an unselected cohort[J]. *J Pediatr*, 2003, 143(3): 302-307.
- [7] Institute of Medicine. *Clinical practice guidelines we can trust*: 2011[M]. Washington, DC: The National Academies Press, 2011: 111.
- [8] LILLEYMAN JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Br J Haematol*, 1999, 105(4): 871-875.
- [9] 王夫有, 吕善根. 对儿童原发性免疫性血小板减少性紫癜诊断和治疗我们亦应有自己的新共识[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2011, 16(5): 193.
- [10] BROUWERS MC, KHO ME, BROWMAN GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare[J]. *Can Med Assoc J*, 2010, 182(19): 839-842.
- [11] The AGREE Next Steps Consortium. *Appraisal of guidelines for research & evaluation II (AGREE II) instrument* [EB/OL]. (2013-09)[2016-10-01]. <http://www.agreetrust.org>.
- [12] 陈尹, 胡世莲, 李幼平, 等. 全球药物干预防治单纯性高血压指南的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(10): 1180-1194.
- [13] 王维, 陈青山, 刘治民. 应用Excel完成组内相关系数ICC的计算和评价[J]. *中国卫生统计*, 2008, 25(3): 314-315.
- [14] NEUNERT C, LIM W, CROWTHER M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence: based practice guideline for immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2011, 117(16): 4190-4207.
- [15] PROVAN D, STASI R, NEULAND AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2010, 115(2): 168-186.
- [16] DE MATTIA D, DEL VECCHIO GC, RUSSO G, et al. Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines[J]. *Acta Haematol*, 2010, 123(2): 96-109.
- [17] BOLTON-MAGGS PHB. The management of immune thrombocytopenic purpura[J]. *J Paediatr Child Health*, 2015, 17(8): 305-310.
- [18] British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy[J]. *Br J Haematol*, 2003, 120(4): 574-596.
- [19] DE MATTIA D, DEL PRINCIPE D, DEL VECCHIO GC, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment[J]. *Haematologica*, 2000, 5(4): 420-424.
- [20] GEORGE JN, WOOLF SH, RASKOB GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology[J]. *Blood*, 1996, 88(1): 3-40.
- [21] ATKINS D, BEST D, BRISS PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2004. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
- [22] OZER EA, YAPRAK I, ATABAY B, et al. Oral cyclic megadose methylprednisolone therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood[J]. *Eur J Haematol*, 2000, 64(6): 411-415.
- [23] ELALFY MS, KHALIFA AS. Prospective evaluation of high-cost management of severe chronic ITP in children and adolescents < 16 years[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 47(5 Suppl): 731-733.
- [24] CRAIGLE V. MedWatch: the FDA safety information and adverse event reporting program[J]. *J Med Libr Assoc*, 2007. DOI: 10.3163/1536-5050.95.2.224.
- [25] 徐倩, 刘文君. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗[J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(9): 646-651.
- [26] LIANG Y, ZHANG LL, GAO J, et al. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0036698.

(收稿日期: 2017-04-28 修回日期: 2017-10-30)

(编辑: 孙冰)