

doi:10.13407/j.cnki.jpj.1672-108X.2023.11.015

· 综述 ·

原发性辅酶Q₁₀缺乏症诊治进展

何闯峰,黎义,郭艺(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R741

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)11-0053-04

Progress of Diagnosis and Treatment of Primary Coenzyme Q₁₀ Deficiency Syndrome

He Chuangfeng, Li Yi, Guo Yi (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

辅酶 Q₁₀ 是真核细胞生命活动的必需成分,参与多种重要的生理功能。辅酶 Q₁₀ 最重要的作用是在线粒体呼吸链中将电子从复合物 I/II 传递至复合物 III,是氧化磷酸化不可缺少的组分;此外,辅酶 Q₁₀ 还参与脂肪酸 β 氧化、嘧啶生物合成、抗氧化及通过调节线粒体渗透性转移孔参与凋亡^[1-2]。

原发性辅酶 Q₁₀ 缺乏症(coenzyme Q₁₀ deficiency, CoQ₁₀D)是由于直接参与辅酶 Q₁₀ 合成的 9 个蛋白编码基因(COQ2、COQ4、COQ6、COQ7、COQ8A、COQ8B、COQ9、PDSS1、PDSS2)缺陷而导致的一组临床表现和遗传学高度异质性的综合征。其发生机制尚不明确,较多学者认为辅酶 Q₁₀ 缺乏所致线粒体呼吸链电子传递障碍是其主要致病机制,其他如嘧啶代谢受损、活性氧增加和自噬异常等也可能参与其发病^[3-5]。原发性 CoQ₁₀D 尚无确切的流行病学数据,总发病率约 1/100 000^[6],可在各年龄段发病,但最常见于儿童。临床表现多样,可累及神经、肾脏、心脏、视力等多器官系统。其核心生化表现为骨骼肌辅酶 Q₁₀ 水平降低,线粒体酶活性分析可见线粒体呼吸链复合物 I + III 和 II + III 活性降低^[3]。确诊患者(尤其是以肌病和肾病为主要表现)早期口服大剂量辅酶 Q₁₀ 5~50 mg/(kg·d)有可能阻断疾病进展^[7],甚至可逆转某些损害或预防新发损害出现,因此对原发性 CoQ₁₀D 的早期识别、正确管理尤为重要。

1 临床表现及基因型

原发性 CoQ₁₀D 同其他呼吸链障碍性疾病一样,可导致多系统受累,可见脑肌病、共济失调、乳酸性酸中毒、感音神经性耳聋、视网膜色素变性和肥厚性心肌病等表现。传统上,原发性 CoQ₁₀D 按临床表现可分为 5 种表型:(1)脑肌病型,以线粒体肌病、复发性肌红蛋白尿和脑病为临床三联征,骨骼肌辅酶 Q₁₀ 浓度显著降低,可见于 ADCK3 基因突变^[8];(2)小脑共济失调型,为最常见类型,以小脑共济失调和小脑萎缩为主要特点,可合

并癫痫、智力低下、肌无力、性腺功能减退、成纤维细胞内辅酶 Q₁₀ 水平降低,见于 ADCK3 基因突变^[9-11];(3)严重婴儿多系统疾病型,以婴儿期起病为特点,累及肝脏、肾脏、心脏和脑等器官,可有呼吸功能不全、肾病综合征、乳酸性酸中毒、肥厚性心肌病、听力障碍、癫痫发作和糖尿病等表现,见于 COQ2、PDSS1 和 PDSS2 基因突变^[12-13];(4)肾病综合征型,可婴儿期以蛋白尿起病,进而出现激素依赖性肾病综合征,若干预常进展为终末期肾病,伴癫痫和卒中样发作,可见于 COQ2 和 ADCK4 基因突变;(5)孤立性肌病型,仅表现单纯肌病,不伴其他系统受累,肌肉病理发现脂质沉积^[4]。

随着分子诊断技术的发展及确诊病例增加,已发现原发性 CoQ₁₀D 的更多表型,且有不同表型重叠组合表现,迄今为止尚无分子诊断确诊的原发性 CoQ₁₀D 导致的孤立性肌病型病例,故目前普遍认为原有的五分法表型分类已过时,主张按受累系统来认识其临床表现。(1)神经系统,为原发性 CoQ₁₀D 最常见的受累系统,可见于从新生儿期开始的各年龄段,可见共济失调、智力运动发育落后、肌张力障碍、癫痫发作、卒中样发作、周围神经病变、眼球震颤、无力、易疲劳、肌红蛋白尿等表现,以共济失调最为常见^[14-15]。COQ2、COQ8A、PDSS1 基因突变患者常可见神经肌肉系统损害表现^[16-18]。(2)泌尿系统,可表现为孤立性蛋白尿,激素抵抗性肾病综合征(SRNS)及终末期肾病。其中 SRNS 是原发性 CoQ₁₀D 的一个特征改变,若不使用大剂量辅酶 Q₁₀ 补充剂,SRNS 通常会进展为终末期肾病。COQ2、ADCK4 及 COQ9 基因突变则常可见肾脏损害^[19-21]。(3)心血管系统,可见肥厚性心肌病(HCM)或心脏瓣膜病,以 COQ2、COQ4、COQ9 基因突变常见^[22-24]。(4)眼部症状,可见视网膜病变或视神经萎缩,有报道与 PDSS1 和 PDSS2 基因相关^[25-27]。(5)听力损害,可见感音性神经性听力障碍,常见与 COQ6、COQ2 相关的原发性 CoQ₁₀D 患者^[19,28-30]。见表 1。

作者简介:何闯峰(1994.12-),男,硕士,主要从事儿童线粒体病诊治研究,E-mail:1021946242@qq.com。

通信作者:郭艺(1978.06-),女,博士,副教授,主要从事儿童线粒体病诊治研究,E-mail:yiguo_cq@hotmail.com。

表 1 原发性 CoQ₁₀D 常见基因型与临床表型

基因型	神经系统	肾脏系统	心血管系统	眼部症状	听力损害
COQ2	脑病、癫痫发作、其他	SRNS	HCM	视网膜病变	感音性神经性听力障碍
COQ4	脑病、癫痫发作、其他		心力衰竭、HCM		
COQ6	脑病、癫痫发作	SRNS			感音性神经性听力障碍
COQ7	脑病、癫痫发作、智力低下				
COQ8A	小脑共济失调、肌张力障碍、癫痫发作				
COQ8B	智力低下	SRNS			
PDSS1	脑病			视神经萎缩	
PDSS2	共济失调、Leigh 综合征	SRNS		视网膜病变	感音性神经性听力障碍

目前尚未发现明确的表型-基因型相关性,但部分研究显示某些基因型可能与疾病表型有关。其中,COQ2 是目前报道最多的原发性 CoQ₁₀D 相关的致病基因,有研究发现该基因突变主要表现为孤立性 SRNS,也可出现包括神经肌肉系统在内的严重多系统受累性疾病或迟发性多系统萎缩伴视网膜色素变性^[23,25,31-33]。而 COQ8A 基因突变患者则多在 18 个月~3 岁发病,最初表现为肌无力和运动不耐受,随后出现特征性的小脑共济失调和显著的小脑萎缩,病程可呈进展性,也可自限。共济失调可孤立出现,也可伴发智力低下、癫痫、卒中样发作^[34-36]。COQ8B 基因突变患者通常也表现为 SRNS,但起病年龄较晚,多在 20 岁左右发病,并最终演变成终末期肾病,也可伴随轻度智力低下、癫痫发作及视网膜色素变性^[34-35]。

2 诊断

2.1 疑似诊断

原发性 CoQ₁₀D 是一组临床表现高度异质性的疾病,诊断存在较大困难。在临床工作中,患者出现以下表现时则需要进一步诊断该病:(1)表现为 SRNS,且非 *NPHS1*(编码肾素)或 *NPHS2*(编码 Podoci 蛋白)基因突变导致,尤其伴有耳聋、视网膜病变或其他中枢神经系统表现^[4,36];(2)出现线粒体脑肌病的临床特征,包括神经系统表现(如张力低下、癫痫发作、张力障碍、眼球震颤、小脑共济失调或锥体功能障碍、周围神经病变和智力低下等)、肌病、视网膜病变或视神经萎缩、感音神经性听力丧失和 HCM;(3)出现原因不明的共济失调(尤其家族史提示为常染色体隐性遗传)^[3];(4)患者 6~33 岁时出现亚急性运动不耐受、近端肌肉无力、血肌酸激酶水平轻中度升高(不超过正常值上限的 20 倍)^[34,37]。

2.2 确诊

原发性 CoQ₁₀D 的诊断是通过鉴定与辅酶 Q₁₀ 合成直接相关的 9 个蛋白编码基因中的一个双等位基因致病性变体来确定的。若原发性 CoQ₁₀D 的诊断不能通过分子遗传学检测来确定,可考虑进行生化检测。

2.2.1 分子诊断 原发性 CoQ₁₀D 的确诊有赖于分子遗传学检测发现与辅酶 Q₁₀ 合成直接相关的 9 个编码基因(COQ2、COQ4、COQ6、COQ7、COQ8A、COQ8B、COQ9、PDSS1、PDSS2)之一的双等位基因致病性突变,目前发现的突变类型包括无义突变、错义突变、剪切位点突变、框移突变及小片段缺失/重复,尚未发现突变类型与临

床表型及预后存在相关性。

2.2.2 生化检测 原发性 CoQ₁₀D 的生化检测主要是指骨骼肌辅酶 Q₁₀ 浓度降低,虽然皮肤成纤维细胞或血细胞也可进行辅酶 Q₁₀ 测定,但有研究认为其结果仍需进一步验证^[34,38]。此外,骨骼肌线粒体呼吸链酶活性测定还可发现复合物 I + III 和 II + III 活性降低,复合物 II 和 III 的呼吸链活性正常。通常情况下,生化检测并非诊断 CoQ₁₀D 所必须,当患者无法进行分子遗传学检测或分子遗传检测结果为非明确的致病性突变体时,生化检测是必要的。在尚未获取分子诊断检测结果前,生化检测也可区分原发性 CoQ₁₀D 与其他临床表现相似的线粒体疾病,但不能区分厚发性 CoQ₁₀D 与继发性 CoQ₁₀D。

3 治疗

3.1 辅酶 Q₁₀ 补充治疗

原发性 CoQ₁₀D 是为数不多的可治疗的遗传代谢性疾病,核心治疗是早期口服大剂量辅酶 Q₁₀ 5~50 mg/(kg·d),其还原形式泛喹啉已上市,但缺乏疗效及剂量方面的研究数据。有研究显示,大剂量口服辅酶 Q₁₀ 可能阻断疾病进展,甚至逆转某些损害或预防新发损害出现,但无法逆转已出现的严重神经系统和肾损害^[4,9,14]。但辅酶 Q₁₀ 补充治疗对不同基因型的原发性 CoQ₁₀D 治疗反应有个体差异。有研究显示,COQ4、COQ6、COQ8B 及 PDSS2 基因突变导致的原发性 CoQ₁₀D 对大剂量辅酶 Q₁₀ 补充剂治疗较有效^[19-21]。Salaviat L 等^[19]报道 1 例表现为中度智力障碍、语言发育迟缓、肌张力降低的 COQ4 导致的 3 岁男性患儿原发性 CoQ₁₀D,给予口服辅酶 Q₁₀ 30 mg/(kg·d)治疗,3 周后肌肉张力和力量明显改善,5 周后能独立行走。2011 年 Hikmat O 等^[9]报道了 2 例肾病表现的 COQ6 突变表兄妹患儿口服辅酶 Q₁₀ 30 mg/(kg·d)治疗,2 个月后蛋白尿和水肿情况大幅度改善,6 个月后基本恢复正常,且辅酶 Q₁₀ 减量后病情出现反复,其他基因型患者的疗效存在不肯定或数据不充分等情况。如多数 COQ8A 相关患者对补充辅酶 Q₁₀ 的反应较差,但个别报道有良好反应^[20]。1 例表现为难治性癫痫、全面发育迟缓、HCM 和肾小管功能障碍的 COQ9 相关原发性 CoQ₁₀D 患者对补充辅酶 Q₁₀ 无反应,有研究认为可能与诊断过晚导致不可逆损害有关^[22]。值得注意的是,艾地苯醌可导致原发性 CoQ₁₀D 恶化^[12,32]。

3.2 对症治疗及监测

原发性 CoQ₁₀D 可见多系统受累,故对症治疗同样

重要,如给予肾损害患者血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)类药物^[9],对终末期肾病患者进行肾移植^[8],对 HCM、视网膜病变和感音神经性耳聋患者进行人工耳蜗植入等。CoQ₁₀D 有进展加重的可能,故需定期进行包括头颅核磁在内的神经功能评估、尿液分析和肾功能监测、心脏超声 (有无 HCM)、眼评估 (有无视神经萎缩及视网膜病变)和听力监测 (有无感音性耳聋)。

4 遗传咨询

原发性 CoQ₁₀D 是以常染色体隐性遗传方式进行遗传,故先证者的每个同胞有 25% 概率与先证者一样携带 2 个同样致病基因,50% 为无症状携带者,25% 不携带致病基因。一旦确诊原发性 CoQ₁₀D,则有必要对先证者家族其他高危亲属进行分子检测、高危妊娠的产前检测和植入前诊断。

原发性 CoQ₁₀D 是一种临床表现及遗传学极具异质性的常染色体隐性遗传病。随着对疾病研究的深入,原有疾病分型已不再适用,需从系统表现进行早期识别,并合理运用分子诊断及生化检测方法进行确诊。早期口服大剂量辅酶 Q₁₀ 对原发性 CoQ₁₀D 治疗具有十分重要的意义。表型-基因型联系、辅酶 Q₁₀ 及其类似物疗效评价将是未来研究的方向。

参考文献:

- [1] QUINZII C M, LÓPEZ L C, GILKERSON R W, et al. Reactive oxygen species, oxidative stress, and cell death correlate with level of CoQ₁₀ deficiency [J]. *FASEB*, 2010, 24(37): 33-43.
- [2] KHADRIA A S, MUELLER B K, STEFELY J A, et al. A Gly-zipper motif mediates homodimerization of the transmembrane domain of the mitochondrial kinase *ADCK3* [J]. *Am Chem Soc*, 2014, 136(140): 68-77.
- [3] RAHMAN S, CLARKE C F, HIRANO M. The 176th ENMC International Workshop: diagnosis and treatment of coenzyme Q₁₀ deficiency [J]. *Neuromuscul Disord*, 2012, 22(17): 76-86.
- [4] EMMANUELE V, LÓPEZ L C, BERARDO A, et al. Heterogeneity of coenzyme Q₁₀ deficiency: patient study and literature review [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(9): 78-83.
- [5] TREVISSON E, DIMAURO S, NAVAS P, et al. Coenzyme Q deficiency in muscle [J]. *Curr Opin Neurol*, 2011, 24(4): 49-56.
- [6] DESBATS M A, LUNARDI G, DOIMO M, et al. Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) deficiency [J]. *Inherit Meta Dis*, 2015, 38(12): 45-56.
- [7] HARGREAVES I P. Coenzyme Q₁₀ as a therapy for mitochondrial disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 49(10): 5-11.
- [8] GERARDS M, VAN DEN BOSCH B, CALIS C, et al. Nonsense mutations in *CABC1/ADCK3* cause progressive cerebellar ataxia and atrophy [J]. *Mitochondrion*, 2010, 10(23): 105-117.
- [9] HIKMAT O, TZOULIS C, KNAPPSKOG P M, et al. *ADCK3* mutations with epilepsy, stroke-like episodes and ataxia: a POLG mimic? [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(11): 88-94.
- [10] HORVATH R, CZERMIN B, GULATI S, et al. Adult-onset cerebellar ataxia due to mutations in *CABC1/ADCK3* [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(13): 174-178.
- [11] LÓPEZ L C, SCHUELKE M, QUINZII C M, et al. Leigh syndrome with nephropathy and CoQ₁₀ deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (*PDSS2*) mutations [J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79(25): 1125-1129.
- [12] SAIKI R, LUNCEFORD A L, SHI Y, et al. Coenzyme Q₁₀ supplementation rescues renal disease in *PDSS2* with mutations in prenyl diphosphate synthase subunit 2 [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(16): F1535-F1544.
- [13] VASTA V, MERRITT J L, SANETO R P, et al. Next-generation sequencing for mitochondrial diseases: a wide diagnostic spectrum [J]. *Pediatr Int*, 2012, 54(8): 585-601.
- [14] DIMAURO S, SCHON E A, CARELLI V, et al. The clinical maze of mitochondrial neurology [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(4): 29-44.
- [15] MOLLET J, GIURGEA I, SCHLEMMER D, et al. Prenyldiphosphate synthase, subunit 1 (*PDSSI*) and OH-benzoate polyprenyltransferase (*COQ2*) mutations in ubiquinone deficiency and oxidative phosphorylation disorders [J]. *Clin Invest*, 2007, 11(7): 765-772.
- [16] BLUMKIN L, LESHINSKY-SILVER E, ZEREM A, et al. Heterozygous mutations in the *ADCK3* gene in siblings with cerebellar atrophy and extreme phenotypic variability [J]. *JIMD Rep*, 2014, 12(14): 103-107.
- [17] JAKOBS B S, VAN DEN HEUVEL L P, SMEETS R J, et al. A novel mutation in *COQ2* leading to fatal infantile multisystem disease [J]. *Neurol Sci*, 2013, 32(6): 24-28.
- [18] TERRACCIANO A, RENALDO F, ZANNI G, et al. The use of muscle biopsy in the diagnosis of undefined ataxia with cerebellar atrophy in children [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(12): 48-56.
- [19] SALVIAT L, TREVISSON E, RODRIGUEZ M A, et al. Haploinsufficiency of *COQ4* causes coenzyme Q₁₀ deficiency [J]. *Med Genet*, 2012, 49(3): 87-91.
- [20] HEERINGA S F, CHERNIN G, CHAKI M, et al. *COQ6* mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness [J]. *Clin Invest*, 2011, 121(20): 13-24.
- [21] RÖTIG A, APPELKVIST E L, GEROMEL V, et al. Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q₁₀ deficiency [J]. *Lancet*, 2000, 35(6): 91-98.
- [22] DUNCAN A J, BITNER-GLINDZICZ M. A nonsense mutation in *COQ9* causes autosomal-recessive neonatal-onset primary coenzyme Q₁₀ deficiency: a potentially treatable form of mitochondrial disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(5): 58-66.
- [23] DESBATS M A, VETRO A, LIMONGELLI I, et al. Primary coenzyme Q₁₀ deficiency presenting as fatal neonatal multiorgan failure [J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(12): 54-58.
- [24] YUBERO D, MONTERO R, ARMSTRONG J, et al. Molecular diagnosis of coenzyme Q₁₀ deficiency [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2015, 15(10): 42-49.
- [25] SCALAIS E, CHAFAI R, VAN COSTER R, et al. Early myoclonic epilepsy, hypertrophic cardiomyopathy and subsequently a nephrotic syndrome in a patient with CoQ₁₀ deficiency caused by mutations in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (*COQ2*) [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2013, 17(25): 25-36.
- [26] MIGNOT C, APARTIS E, DURR A, et al. Phenotypic variability in *ARCA2* and identification of a core ataxic phenotype

- with slow progression [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8(7): 13-17.
- [27] DOIMO M, TREVISSON E, AIRIK R, et al. Effect of vanillic acid on *COQ6* mutants identified in patients with coenzyme Q₁₀ deficiency [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(1): 1-6.
- [28] MCCARTHY H J, BIERZYNSKA A, WHERLOCK M, et al. Simultaneous sequencing of 24 genes associated with steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(6): 37-48.
- [29] LAGIER-TOURENNE C, SCHUELKE M, SALVIATI L, et al. Reactive oxygen species, oxidative stress, and cell death correlate with level of CoQ₁₀ deficiency [J]. *FASEB*, 2010, 24(37): 33-43.
- [30] TREVISSON E, CLEMENTI M, SALVIATI L. Is there a link between *COQ6* and schwannomatosis? [J]. *Genet Med*, 2018, 17(19): 312-318.
- [31] ASHRAF S, GEE H Y, WOERNER S, et al. *ADCK4* mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ₁₀ biosynthesis disruption [J]. *Clin Invest*, 2013, 123(27): 79-89.
- [32] HARGREAVES I P. Coenzyme Q₁₀ as a therapy for mitochondrial disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 49(13): 105-114.
- [33] GERARDS M, VAN DEN BOSCH B, CALIS C, et al. Nonsense mutations in *CABC1/ADCK3* cause progressive cerebellar ataxia and atrophy [J]. *Mitochondrion*, 2010, 10(11): 510-518.
- [34] JEON B S, FARRER M J, BORTNICK S F. Mutant *COQ2* in multiple-system atrophy [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(14): 80-92.
- [35] SCALAIS E, CHAFAI R, VAN COSTER R, et al. Early myoclonic epilepsy, hypertrophic cardiomyopathy and subsequently a nephrotic syndrome in a patient with CoQ₁₀ deficiency caused by mutations in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (*COQ2*) [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, 17(7): 25-35.
- [36] SCHOTTLAENDER L V, HOULDEN H. Mutant *COQ2* in multiple-system atrophy [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(21): 81-87.
- [37] STEFELY J A, REIDENBACH A G, ULBRICH A, et al. Mitochondrial *ADCK3* employs an atypical protein kinase-like fold to enable coenzyme Q biosynthesis [J]. *Mol Cell*, 2015, 57(15): 83-94.
- [38] TREVISSON E, DIMAURO S, NAVAS P, et al. Coenzyme Q deficiency in muscle [J]. *Curr Opin Neurol*, 2016, 24(5): 49-56.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-05-08 修回日期:2021-07-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.11.016

· 综述 ·

儿童原发性免疫性血小板减少症的二线治疗药物新选择:艾曲波帕与罗米司亭

刘锋¹, 房洪英¹, 谢冉¹, 徐玉国¹, 张宏莲² (1. 淄博市中西医结合医院, 山东淄博 255026; 2. 齐齐哈尔医学院, 黑龙江齐齐哈尔 161006)

[中图分类号] R973.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)11-0056-05

New Options for Second-Line Treatment of Pediatric Primary Immune Thrombocytopenia in Children: Eltrombopag and Romiplostim

Liu Feng¹, Fang Hongying¹, Xie Ran¹, Xu Yuguo¹, Zhang Honglian² (1. Zibo Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shandong Zibo 255026, China; 2. Qiqihar Medical University, Heilongjiang Qiqihar 161006, China)

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是儿童中最常见的自身免疫性血细胞减少症,特征为无明确诱因的孤立性外周血小板计数减少(PLT<100×10⁹/L),大多数儿童无明显的出血症状,并且会在诊断后12个月内出现自发性PLT减少缓解,然而高达25%的患儿会发展为慢性ITP,部分患儿会伴随出血症状或出血风险的增加,需要持续治疗^[1]。与成人慢性和难以治疗的ITP不同,儿童ITP通常是良性和自限性的,发病率为5/100 000~10/100 000,目前认为ITP的发生

与自身反应性抗体破坏内源性PLT、细胞免疫的改变以及巨核细胞和PLT的生成能力受损有关,治疗目标集中在预防和停止出血^[2]。与ITP相关的症状包括斑疹、紫癜和黏膜出血以及致命性的颅内出血^[3]。

体内血液循环中PLT的数量,在稳态条件下主要取决于PLT产生的数量、进入血液循环PLT数量、被破坏的PLT数量^[4]。促进PLT生成和阻止PLT过度破坏已成为治疗儿童ITP中不可或缺的重要方面。目前我国指南推荐的一线治疗药物为肾上腺糖皮质激素和静脉

作者简介:刘锋(1989-),男,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: Melodyfengab@163.com。

通信作者:张宏莲(1984-),女,博士,讲师,主要从事药物效应学研究,E-mail: zhanghonglian_2006@163.com。