

干扰素诱导的严重血小板减少性紫癜临床特点分析27例

李丽, 闫军, 肖默, 罗晓岚, 郑俊福, 韩大康

李丽, 闫军, 肖默, 罗晓岚, 郑俊福, 韩大康, 首都医科大学附属北京佑安医院肿瘤生物治疗科 北京市 100069

作者贡献分布: 本课题由闫军与韩大康共同设计、搜集文献资料; 整理临床资料由李丽、肖默、罗晓岚及郑俊福完成; 论文撰写李丽与闫军完成。

通讯作者: 韩大康, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 北京佑安医院肿瘤生物治疗科. handakang@yahoo.com.cn
电话: 010-83997165

收稿日期: 2009-01-30 修回日期: 2009-02-28

接受日期: 2009-03-02 在线出版日期: 2009-04-18

Clinical features of 27 cases with interferon alpha-induced severe thrombocytopenia

Li Li, Jun Lv, Mo Xiao, Xiao-Lan Luo, Jun-Fu Zheng, Da-Kang Han

Li Li, Jun Lv, Mo Xiao, Xiao-Lan Luo, Jun-Fu Zheng, Da-Kang Han, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Correspondence to: Da-Kang Han, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China. handakang@yahoo.com.cn

Received: 2009-01-30 Revised: 2009-02-28

Accepted: 2009-03-02 Published online: 2009-04-18

Abstract

AIM: To analyze clinical features of interferon alpha-induced severe thrombocytopenia.

METHODS: Twenty six cases with interferon alpha-induced severe thrombocytopenic purpura were collected from Medline and CNKI and another case from our clinical practice, and all cases were classified into two groups: immune thrombocytopenic purpura group and thrombotic thrombocytopenic purpura group according to their mechanism. Clinical manifestations, results of laboratory examinations, treatment and prognosis of different groups were observed and analyzed.

RESULTS: Twenty four cases of ITP presented hemorrhagic tendency, severe thrombocytopenia, elevated antiplatelet antibody or platelet related IgG, megacaryocyte hyperplasia. The platelet counts increased after discontinuation of IFN α and treatment with immune suppression agents for 1 or 2 weeks and the prognosis of ITP

was good. Three cases of TTP presented fever, decreased platelet count, hemolytic anemia, neuropsychological symptoms and renal disorder. Plasma transfusion was the main therapy with poor prognosis and high mortality. ITP and TTP usually occurred in the process of anti-HCV treatment of IFN α .

CONCLUSION: Two kinds of IFN α -induced severe thrombocytopenia could occur during the process of anti-virus. Physicians should recognize and treat them in time correctly.

Key Words: Interferon α ; Immune thrombocytopenic purpura; Thrombotic thrombocytopenic purpura

Li L, Lv J, Xiao M, Luo XL, Zheng JF, Han DK. Clinical features of 27 cases with interferon alpha-induced severe thrombocytopenia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(11): 1147-1151

摘要

目的: 分析干扰素 α (interferon α , IFN α)导致的严重血小板减少性紫癜患者临床特点。

方法: 检索PubMed和CNKI数据库26例及我所见1例IFN α 导致的严重血小板减少性紫癜, 共27例, 根据发病机制分成免疫性血小板减少性紫癜(immune thrombocytopenic purpura, ITP)及血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)2组, 分析临床表现、实验室检查特点、治疗和转归。

结果: ITP组24例主要表现为出血倾向, 血小板显著减少, 血小板抗体或血小板相关IgG明显升高, 骨髓增生活跃, 停IFN α 及应用免疫抑制剂治疗后血小板于1-2 wk上升, 预后较好。TTP组3例主要表现为发热, 血小板显著减少, 溶血性贫血, 神经系统损害及肾脏损害。血浆置换是主要的治疗手段, 预后差, 死亡率高。ITP及TTP多发生在IFN α 抗丙肝治疗过程中。

结论: IFN α 抗病毒过程中可能出现ITP或TTP两种严重血小板减少性紫癜的发生, 须提高认识给予及时正确处理。

■背景资料

干扰素 α 广泛用于慢性乙型、丙型肝炎病毒治疗。IFN α 导致血小板下降是常见不良反应之一, 但导致严重的血小板减少性紫癜非常罕见。为提高对IFN α 诱导血小板减少性紫癜的认识, 本文对IFN α 抗乙、丙型肝炎病毒治疗导致严重血小板减少共27例的临床特点进行了分析。

■同行评议者

陈国凤, 主任医师, 中国人民解放军第302医院感染七科

■研究前沿

IFN α 抗病毒过程中可能出现ITP或TTP两种严重血小板减少性紫癜的发生,两者临床特点、处理原则及预后有很大不同。

关键词: 干扰素 α ; 免疫性血小板减少性紫癜; 血栓性血小板减少性紫癜

李丽, 闫军, 肖默, 罗晓岚, 郑俊福, 韩大康. 干扰素诱导的严重血小板减少性紫癜临床特点分析27例. 世界华人消化杂志 2009; 17(11): 1147-1151

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1147.asp>

0 引言

干扰素 α (interferon α , IFN α)由于其强大的抗病毒及免疫调节作用,已广泛用于慢性乙型、丙型肝炎病毒性肝炎抗病毒治疗。IFN α 导致血小板下降是常见不良反应之一,血小板减少通常程度较轻(下降幅度20%-50%)^[1],出现严重血小板减少性紫癜非常罕见。我院近期遇到1例慢性丙型肝炎患者,在聚乙二醇干扰素 α (pegylated-interferon α , PEG-IFN α)抗病毒治疗过程中发生了严重血小板减少性紫癜,为提高对IFN α 诱导血小板减少性紫癜的认识,本文检索了自应用IFN α 治疗以来的国内外文献,对IFN α 抗乙、丙型肝炎病毒治疗导致严重血小板减少共27例的临床特点进行了分析。

1 材料和方法

1.1 材料 检索PubMed及CNKI数据库,与IFN α 抗病毒治疗相关且资料较完整血小板减少性紫癜患者26例,我院1例,共27例用于分析;根据发病机制不同分为免疫性血小板减少性紫癜(immune thrombocytopenic purpura, ITP)及血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)两组。

1.2 方法 登录PubMed数据库,采用“interferon”和“thrombocytopenic purpura”作为检索词,检索时间段不限,检出干扰素治疗相关的血小板减少性紫癜报道共28篇,其中4篇仅有题录,全文非英语而无法得到全文,其余24篇共25例患者;登录中国知网,采用“干扰素”和“血小板减少性紫癜”为检索词,检索时间段为1994-2008年,有1例关于干扰素抗乙型肝炎病毒导致血小板减少性紫癜的病例报告;我院临床观察1例,为干扰素抗丙型肝炎病毒治疗致血小板减少性紫癜。用于分析的病例共27例,对患者的原发病及治疗前临床特点、伴随疾病、IFN α 诱发血小板减少的临床表现、实验室检查结果、治疗情况及转归进行分析。

2 结果

2.1 ITP的临床特点 诊断为ITP的有23例^[2-23],其

中国外22例,国内报道1例^[2],我院1例,共计24例用于分析。平均年龄为 $43.46 \pm 13.41(20-73)$ 岁;男:女为11:13,无显著差异;除国内报道慢性乙型肝炎患者1例外,其余均为慢性丙型肝炎患者,治疗前合并代偿期肝硬化2例^[3-4],红斑狼疮1例^[5],特发性血小板减少性紫癜1例^[6],伴自身免疫抗体阳性2例^[7-8],但均无活动性自身免疫性疾病;丙肝患者中7例进行了病毒血清基因型检测,1型4例^[4,8-9],3型2例^[10-11],4型1例^[4];应用的干扰素种类:普通IFN α 14例,PEG-IFN α 10例,其中联合利巴韦林抗病毒治疗7例;治疗前血小板基线水平仅1例低于正常值下限^[9],为 $75 \times 10^9/L$,其余均在正常水平。

24例患者除IFN α 或利巴韦林外无其他药物应用史,抗病毒开始至出现ITP的中位时间为3.6(1-48) mo,最早出现在IFN α 应用1 mo(4 wk)后^[12-13],晚则出现在停药后数周至数月,有2例分别出现在停用IFN α 后4 wk^[4]和6 mo^[14]。22例(92%)有明显的出血倾向,临床表现主要为鼻衄、牙龈出血、口腔黏膜出血、躯干或下肢皮肤淤点或淤斑,1例出现血尿^[2],无严重内脏出血;血小板显著下降,平均为 $(4.8 \pm 3.1) \times 10^9/L$,最低为 $1 \times 10^9/L$ (我院病例);16例(67%)血小板抗体或血小板相关IgG阳性,4例(16.7%)血小板抗体阴性^[1,5,11,15],4例(16.7%)未报道;骨穿:15例(62.5%)表现为骨髓增生活跃,巨核细胞增生,但多伴有巨核细胞小,周围血小板减少;2例(8%)骨髓增生不良^[5,12],1例(4%)巨核细胞数量正常但形态多样^[16];6例(25%)无骨穿结果报道。

诊断为IFN α 诱导ITP后,1例单纯停药血小板即恢复^[9];1例在严密观察下,坚持抗病毒治疗疗程结束,血小板未继续下降^[9];其余22例停药后应用了免疫抑制剂,联合血小板输注7例、联合免疫球蛋白治疗11例,其中有4例采用免疫抑制剂、血小板输注、免疫球蛋白三联疗法。一般1-2 wk血小板开始上升,2 wk-3 mo恢复正常。预后好,无严重出血或死亡。

报道中对7例患者进行了随访,2例随访1年丙型肝炎病毒RNA仍为阴性^[10,17];5例停用IFN后丙型肝炎病毒RNA转阳,其中1例于1年后改用IFN β 并取得了较好的疗效^[7],另1例2年后应用IFN和利巴韦林联合治疗1年,未再出现血小板减少^[16],还有1例再次给予IFN后血小板再次下降^[9],其余2例未进行抗病毒治疗(包括我院病例)^[4]。

2.2 TTP的临床特点 IFN α 诱发的TTP极为罕见,

表 1 3例TTP的临床特点

	年龄/ 性别	病毒 基因型	抗病 毒药	血小板 计数	出现TTP 时间	ADAMTS- 13活性	抗ADAMTS13 抗体	治疗	转归
1 ^[22]	57/M	未测	IFN α	$7 \times 10^9/L$	16 wk	未测	未测	血浆置换 及激素治疗	死亡
2 ^[23]	62/M	1b	PEGIFN α	$6 \times 10^9/L$	治疗满48 wk, 停药后2 wk	下降	上升	血浆置换 及激素治	治愈
3 ^[24]	60/F	1b	PEGIFN α	$9 \times 10^9/L$	8 wk	下降	-	血浆置换 及激素治疗	死亡

■应用要点
干扰素导致严重血小板减少性紫癜非常罕见, 本文对其临床特点及发病机制进行了总结, 在广大临床医师认识及正确处理这一不良反应的方面有重要价值。

文献中仅有3例, 全部为慢性丙型肝炎患者, 平均年龄 59.67 ± 2.52 岁, 病例基本资料见表1。本组患者临床表现相似: 均突然起病, 相继出现发热, 血小板减少性紫癜, 溶血性贫血, 不稳定的神经系统症状及肾脏功能受损, 外周血可见破碎红细胞, 符合TTP的特征性表现。拟诊TTP后均接受了血浆置换及激素治疗, 2例死亡, 1例治愈。有报道认为TTP与von Willebrand因子(VWF)多聚体裂解酶(ADAMTS13)有关, ADAMTS13缺乏将使血浆中出现超大VWF多聚体, 从而在高剪应力的情况下, 导致血小板聚集及血栓形成。病例2血清抗ADAMTS13抗体阳性, ADAMTS13活性明显降低, 病例3检测到ADAMTS13活性下降, 但未能检测到抗ADAMTS13抗体。病例1未进行相关检测。

3 讨论

多种药物可能诱发血小板减少, 药物应用与血小板减少发作间的因果关系是诊断药物诱发的血小板减少的主要依据^[24-25]。药物诱发的血小板减少根据发病机制不同分为三类^[26]: (1)一过性骨髓抑制; (2)免疫介导的血小板破坏; (3)血小板聚集。前者多表现为血小板缓慢下降, 后者常急性起病, 表现为血小板破坏增加, 病情严重。

血小板轻度下降是IFN α 诱发的常见不良反应, 骨髓抑制被认为是血小板下降的主要机制, 通常程度较轻并且可逆。而IFN α 诱导的严重血小板下降如ITP及TTP则临床罕见。

上述24例IFN α 诱发的ITP患者主要存在以下特点: (1)除IFN α 或IFN α 与利巴韦林外无其他药物应用史; (2)血小板减少显著下降, 低于 $20 \times 10^9/L$; (3)骨髓活检见巨核细胞增生; (4)抗血小板抗体或血小板相关IgG阳性; (5)无其他活动性自身免疫性疾病并存; (6)应用免疫抑制剂治疗有效。其中(1)、(2)、(5)、(6)为共有特点; 接受骨穿的患者中, 2例骨髓增生不良, 可能同时存

在骨髓抑制, 其余均表现为巨核细胞活跃增生; 4例血小板抗体阴性, 但不排除药物诱导的ITP的可能, 患者体内可能产生针对药物的抗体从而引发血小板免疫性破坏^[27]。本组患者出现血小板减少性紫癜的时间均在应用IFN α 1 mo后出现, 符合抗血小板抗体生成及免疫破坏过程。IFN α 治疗其他疾病过程中也有诱发ITP的报道^[28-31]。

本组病例预后较好, 在病程中无严重内脏出血, 停用IFN α 、加用免疫抑制剂后血小板能较快恢复, 但单纯输血小板及免疫球蛋白无效。值得关注的是停用IFN α 并加用免疫抑制剂后, 相当一部分患者丙型肝炎病毒RNA阳转, 对这部分患者的治疗是影响患者长期预后的重要因素, 能否在血小板恢复正常后继续抗病毒治疗成为临床内科医师必须面对的问题。

本组中1例在1年后改用IFN β , 丙型肝炎病毒RNA转阴且耐受性较好, 提示IFN不同亚型可能对自身抗体的产生影响不同; 另1例于2年后采用IFN α 联合利巴韦林取得了较好的抗病毒疗效, 事实上有些患者联合用药过程中也出现了血小板下降, 因此不足以推广。McLaughlin *et al*曾报道4例IFN α 抗肿瘤诱发ITP的患者, 2例加用激素、2例行脾切除后再次接受IFN α 治疗, 产生了良好的耐受性^[28]。Weitz *et al*于2005年报道1例IFN α 诱发ITP后, 加用Rituximab, (anti-CD20 humanized monoclonal antibody, 抗CD20人化单克隆抗体)成功地在抗病毒的同时使血小板恢复正常^[32]。Rituximab靶向于恶性增殖或正常B细胞表面的CD20受体, 通过补体介导的细胞毒作用破坏B细胞, 在欧美被批准用于治疗非何杰金氏淋巴瘤^[33], 有报道用于治疗血小板减少性紫癜^[34]。上述报道是对再次抗病毒治疗的有益尝试, 方案的选择及疗效评价仍有待于进一步研究。

TTP主要有5个特征性表现^[21]: 发热, 血小板减少性紫癜, 溶血性贫血, 不稳定的神经系统症状及肾脏功能受损。TTP发病过程中, 血小板

■名词解释

血栓性血小板减少性紫癜(TTP): 主要有5个特征性表现: 发热, 血小板减少性紫癜, 溶血性贫血, 不稳定的神经系统症状及肾脏功能受损。上述特征与血小板过度聚集在全身微血管内形成血小板血栓有关。

过度聚集在全身微血管内形成血小板血栓。血小板消耗性下降可导致出血, 红细胞穿过血栓区破碎则产生溶血性贫血; 血栓形成可导致器官功能受损; TTP的发生频率为1/100万, 年轻女性发病频率较高, 40岁左右多见, 可能的病因包括妊娠, 感染性疾病, 药物, 自身免疫性疾病及遗传易感性, 90%以上的患者未能明确病因。TTP预后差, 死亡率高, 主要治疗手段为血浆置换。本文纳入的3例患者, 除了丙型肝炎及应用IFN α 外无其他诱发因素, 1993年日本曾报道1例丙肝患者应用IFN α 后出现TTP, IFN α 治疗慢性髓细胞性白血病过程中, 也有诱发TTP的相关报道^[35]。故3例均考虑为IFN α 诱发的TTP。IFN α 诱发的TTP极为罕见, 但因其预后极差, 病死率远高于ITP, 认识该病、及时诊断, 并立刻停用IFN α 、积极应用血浆置换疗法、抗血小板药物非常重要。

上述病例中26例发生在丙型肝炎抗病毒治疗过程中, 且基因1型较为多见。丙型肝炎病毒可引发多种肝外自身免疫现象, 其中ITP是慢性丙型肝炎患者的肝外表现之一^[9,36-37]。IFN α 具有免疫调节作用, 可促进巨噬细胞的活化及INF γ 的产生, 增强IFN介导的吞噬作用从而恶化ITP^[22]。其诱导的基因表达产物可能会损伤血管内皮细胞, 释放细胞因子^[38], 或通过诱导抗ADAMTS13抗体形成、使原有的抗ADAMTS13抗体滴度升高而导致TTP。确切的机制尚不明确。

现有资料表明, ITP或TTP的出现与性别、所应用的IFN种类无关, 而存在肝硬化、治疗前自身抗体阳性或并存其他自身免疫性疾病可能是其危险因素。

总之, IFN α 在抗病毒治疗过程中, 可能出现严重的血小板减少性紫癜, 甚至危及生命, 临床医师有必要了解这些并发症, 在治疗过程中加强随访, 而一旦发生则要采取正确有效的治疗措施, 使患者得到及时救治。

4 参考文献

- 1 Shrestha R, McKinley C, Bilir BM, Everson GT. Possible idiopathic thrombocytopenic purpura associated with natural alpha interferon therapy for chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1146-1147
- 2 黄荔荣. α -干扰素治疗慢性肝炎引起血小板减少一例报告. *九江医学* 2000; 15: 176
- 3 Sevastianos VA, Deutsch M, Dourakis SP, Manesis EK. Pegylated interferon-2b-associated autoimmune thrombocytopenia in a patient with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 706-707
- 4 Lambotte O, Gelu-Simeon M, Maigne G, Kotb R, Buffet C, Delfraissy JF, Goujard C. Pegylated

- interferon alpha-2a-associated life-threatening Evans' syndrome in a patient with chronic hepatitis C. *J Infect* 2005; 51: e113-e115
- 5 Kimura Y, Kajiyama K, Nomura H, Shiraishi G. [Severe thrombocytopenia during interferon-alpha therapy for chronic active hepatitis C associated with systemic lupus erythematosus] *Fukuoka Igaku Zasshi* 1994; 85: 329-333
- 6 Bacq Y, Sapey T, Gruel Y, Fimbel B, Degenne D, Barin F, Metman EH. [Exacerbation of an autoimmune thrombocytopenic purpura during treatment with interferon alpha in a woman with chronic viral hepatitis C] *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 303-306
- 7 Tappero G, Negro F, Farina M, Gallo M, Angeli A, Hadengue A. Safe switch to beta-interferon treatment of chronic hepatitis C after alpha-interferon-induced autoimmune thrombocytopenia. *J Hepatol* 1996; 25: 270
- 8 Pockros PJ, Duchini A, McMillan R, Nyberg LM, McHutchison J, Viernes E. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2040-2045
- 9 Nakajima H, Takagi H, Yamazaki Y, Toyoda M, Takezawa J, Nagamine T, Mori M. Immune thrombocytopenic purpura in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1197-1200
- 10 Dimitroulopoulos D, Dourakis SP, Xinopoulos D, Tsamakidis K, Paraskevas E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient treated with interferon alfacon-1. *J Viral Hepat* 2004; 11: 477-478
- 11 Alves Couto C, Costa Faria L, Dias Ribeiro D, de Paula Farah K, de Melo Couto OF, de Abreu Ferrari TC. Life-threatening thrombocytopenia and nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis associated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment for hepatitis C. *Liver Int* 2006; 26: 1294-1297
- 12 Tanaka Y, Hayashida K, Ikematsu W, Umeno M, Ishibashi H, Niho Y. [Anti-platelet antibody and severe thrombocytopenia during interferon-alpha therapy for chronic active hepatitis C] *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1996; 19: 150-156
- 13 Fujii H, Kitada T, Yamada T, Sakaguchi H, Seki S, Hino M. Life-threatening severe immune thrombocytopenia during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 841-842
- 14 Elefsiniotis IS, Pantazis KD, Fotos NV, Moulakakis A, Mavrogiannis C. Late onset autoimmune thrombocytopenia associated with pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 622-623
- 15 Sagir A, Wettstein M, Heintges T, Häussinger D. Autoimmune thrombocytopenia induced by PEG-IFN-alpha2b plus ribavirin in hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 562-563
- 16 Jiménez-Sáenz M, Rojas M, Piñar A, Salas E, Rebollo J, Carmona I, Herreras-Esteban JM, Herreras-Gutiérrez JM. Sustained response to combination therapy in a patient with chronic hepatitis C and thrombocytopenia secondary to alpha-interferon. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 567-569
- 17 Demirturk N, Cevik F, Demirdal T, Aykin N, Aslan V. Autoimmune thrombocytopenia induced by PEG-IFN-alpha plus ribavirin in hepatitis C.

- Platelets* 2006; 17: 340-343
- 18 Dourakis SP, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Immune thrombocytopenia and alpha-interferon therapy. *J Hepatol* 1996; 25: 972-975
- 19 Medeiros BC, Seligman PA, Everson GT, Forman LM. Possible autoimmune thrombocytopenia associated with pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin treatment for hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 84-86
- 20 Rendina M, Ierardi EG, Castellaneta A, Francavilla A. Interferon induced autoimmune thrombocytopenia: a new therapeutic approach. *Dig Liver Dis* 2001; 33 (Suppl 1): A109
- 21 Iyoda K, Kato M, Nakagawa T, Kakiuchi Y, Sugiyasu Y, Fujii E, Fujimoto K, Michida T, Kaneko A, Hayashi N, Yamamoto K, Kurosawa K, Ikeda M, Masuzawa M. Thrombotic thrombocytopenic purpura developed suddenly during interferon treatment for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 1998; 33: 588-592
- 22 Kitano K, Gibo Y, Kamijo A, Furuta K, Oguchi S, Joshita S, Takahashi Y, Ishida F, Matsumoto M, Uemura M, Fujimura Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pegylated-interferon alpha-2a by an ADAMTS13 inhibitor in a patient with chronic hepatitis C. *Haematologica* 2006; 91: ECR34
- 23 Deutsch M, Manesis EK, Hadziyannis E, Vassilopoulos D, Archimandritis AJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura with fatal outcome in a patient with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon-a/2b. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 408-409
- 24 Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357: 580-587
- 25 George JN, Raskob GE, Shah SR, Rizvi MA, Hamilton SA, Osborne S, Vondracek T. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998; 129: 886-890
- 26 Wazny LD, Ariano RE. Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia in the acutely ill patient. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 292-307
- 27 Lerner W, Caruso R, Faig D, Karparkin S. Drug-dependent and non-drug-dependent antiplatelet antibody in drug-induced immunologic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1985; 66: 306-311
- 28 McLaughlin P, Talpaz M, Quesada JR, Saleem A, Barlogie B, Gutterman JU. Immune thrombocytopenia following alpha-interferon therapy in patients with cancer. *JAMA* 1985; 254: 1353-1354
- 29 Zuffa E, Vianelli N, Martinelli G, Tazzari P, Cavo M, Tura S. Autoimmune mediated thrombocytopenia associated with the use of interferon-alpha in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 1996; 81: 533-535
- 30 Akamatsu S, Asazuma A, Kanamaru S, Takenawa J, Soeda A. Immune thrombocytopenia during interferon-alfa therapy for renal cell carcinoma. *Hinyokika Kyo* 2006; 52: 789-792
- 31 Herishanu Y, Trestman S, Kirgner I, Rachmani R, Naparstek E. Autoimmune thrombocytopenia in chronic myeloid leukemia treated with interferon-alpha: differential diagnosis and possible pathogenesis. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 2103-2108
- 32 Weitz IC. Treatment of immune thrombocytopenia associated with interferon therapy of hepatitis C with the anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab. *Am J Hematol* 2005; 78: 138-141
- 33 Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003; 63: 803-843
- 34 Taylor RM, Bockenstedt P, Su GL, Marrero JA, Pellitier SM, Fontana RJ. Immune thrombocytopenic purpura following liver transplantation: a case series and review of the literature. *Liver Transpl* 2006; 12: 781-791
- 35 Lacotte L, Thierry A, Delwail V, Dreyfus B, Guilhot F. Thrombotic thrombocytopenic purpura during interferon alpha treatment for chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematol* 2000; 102: 160-162
- 36 Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Arai T, Takagi H, Mori M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996; 24: 135-140
- 37 Musaji A, Cormont F, Thirion G, Cambiaso CL, Coutelier JP. Exacerbation of autoantibody-mediated thrombocytopenic purpura by infection with mouse viruses. *Blood* 2004; 104: 2102-2106
- 38 Raanani P, Ben-Bassat I. Immune-mediated complications during interferon therapy in hematological patients. *Acta Haematol* 2002; 107: 133-144

■同行评价

本文实用性强, 对临床工作有一定参考价值。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国科技期刊引证报告(核心版)发布世界华人消化杂志 2007年影响因子 0.568

本刊讯 2007年世界华人消化杂志的总被引频次为2353, 位居全部1723种中国科技论文统计源期刊的第86位, 内科医学类28中期刊的第5位。2007年世界华人消化杂志的影响因子为0.568, 内科医学类28中期刊的第15位。即年指标0.082, 他引率0.69, 引用刊数372种, 扩散因子15.81, 学科影响指标0.54。(编辑: 程剑侠 2009-04-18)