

一、项目名称

原发免疫性血小板减少症免疫耐受机制及临床应用

二、申报奖种

科技进步奖

三、推荐单位

山东大学

四、项目简介

原发免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia, ITP），是临床上最常见的自身免疫性出血性疾病，内脏及颅脑大量出血可危及生命。其发病机制迄今尚未完全阐明，缺乏特异性诊断指标，目前诊断仍为排除性诊断。传统 ITP 治疗旨在通过免疫抑制或脾切除减少血小板破坏，但仍有约 1/3 患者对当前各种治疗反应不佳。项目组历时 13 年时间，在国家自然科学基金委项目支持下，研究发病机制，聚焦临床，在 ITP 的诊疗方面取得重大成果。

1. 针对 ITP 发病机制尚不明确这一问题，提出了 ITP 发病的多种细胞免疫异常机制：证实 ITP 中单核/巨噬细胞、髓源抑制性细胞、间充质干细胞失耐受，CD8+ T 细胞功能异常，巨核细胞成熟及血小板生成障碍参与了 ITP 发病，提出针对上述细胞的靶向治疗的新方法。

2. 针对 ITP 缺乏特异性诊断指标这一问题，率先建立血小板特异性抗体检测技术，显著提高 ITP 诊断的准确性及特异性：建立血小板抗原单克隆抗体特异性免疫固定检测（MAIPA）技术及免疫磁珠技术检测血小板特异性抗体，用于免疫性与非免疫性血小板减少的诊断与鉴别诊断。

3. 针对 ITP 患者对目前各种治疗反应不同这一问题，提出根据 ITP 发病机制分层，在临床上建立个体化治疗方案：根据血小板减少机制的差异对患者进行分层，证实了糖蛋白 Ib/IX 抗体阳性患者对静脉用丙种球蛋白（IVIG）疗效差，针对该部分患者，从初始就避免应用 IVIG；创建了利妥昔单抗联合 rhTPO 治疗激

素耐药/复发 ITP 的新办法，将这部分患者治疗总体有效率提高到 79%；对比研究大剂量地塞米松（HD-DXM）和泼尼松治疗 ITP 的差异，证实 HD-DXM 在有效率及起效时间上更具优势。

项目组执笔的《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识（2016 年版）》、《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识（2016 年版）解读》、“Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia（2018）”，被全国各医院作为临床 ITP 的诊疗依据。此外，项目研究成果作为参考文献被写入韩国、巴西等多国成人 ITP 专家共识、美国血液学协会 ITP 指南更新等。

应用 MAIPA 及免疫磁珠技术建立 ITP 发病机制的系列判定试验，于国内 26 家医疗机构推广，应用于 ITP 患者超过 6000 位，诊断敏感度高达 82.1%，特异性 95.8%。针对导致血小板减少的具体机制，进行定向免疫干预，长期有效率能达到 90% 以上，本项目根据 ITP 发病机制建立的 TPO-RA 联合利妥昔单抗治疗的方案，将激素耐药/复发 ITP 患者的治疗有效率提高到 79%，项目成果对于 HD-DXM 和泼尼松的对比研究改写了 ITP 治疗指南，目前国内外对于 ITP 一线治疗的激素首选已由泼尼松改为 HD-DXM。

本项目成果在国内外具有重要学术影响力的期刊发表论著 14 篇，其中于国际血液学最具影响力杂志 Blood 发表论文 8 篇，1 篇为当期封面文章，1 篇为当期焦点文章，2 篇为世界学术组织 F1000Prime 推荐论文，其余研究成果分别发表于 J Thromb Haemost、Thromb Haemost 等，累计影响因子 140.263，累计引用 172 次，主编或参编教材及论著 3 本，培养长江学者 1 名，国家杰青 1 名，泰山学者 2 名，获得山东省研究生优秀科技创新成果一等奖。项目成果获得国际血栓与止血相关领域专家的高度评价，对于提高 ITP 诊疗效果，节省社会资源具有重要意义。

五、主要完成单位及创新推广贡献

本项目由山东大学独立完成，山东大学为本项目的研究和技术实施提供必要的实验平台，积极提供场所和改善科研条件，加大对齐鲁医院血液内科学科建设的支持力度，在资金投入及人才引进上给予倾斜，为项目成员提供了更多对外交流机会，加强研究人才梯队的建设，确保了本项目的顺利完成。

六、推广应用情况

本项目自 2004 年起在全国范围内进行推广，具体情况如下：

1. 项目组 2004 年至 2016 年每年举办 1 次《免疫性血小板减少症的规范化诊治》国家级继续教育学习班，共培训学员超过 1000 人次，为上述 ITP 新技术的临床推广与应用打下了坚实基础。

2. 项目组应用 MAIPA 及免疫磁珠技术建立了 ITP 发病机制的系列判定试验，于全国 26 家医疗机构推广，应用于 ITP 患者超过 6000 位，诊断敏感度高达 82.1%，特异性 95.8%。

3. 项目组提出的根据 ITP 发病机制建立的个体化治疗新方案，推广应用于全国 21 家医疗机构，治疗 ITP 患者超过 2000 位。基于导致血小板减少的具体机制，进行定向免疫干预，长期有效率能达到 90% 以上；根据 ITP 发病机制建立的 TPO-RA 联合利妥昔单抗治疗的方案，将激素耐药/复发 ITP 患者的治疗有效率提高到 79%；项目成果对于 HD-DXM 和泼尼松的对比研究改写了 ITP 治疗指南，目前国内外对于 ITP 一线治疗的激素首选已由泼尼松改为 HD-DXM。

4. 项目组执笔的《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识（2016 年版）》、《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识（2016 年版）解读》、“Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia（2018）”，被全国各医院作为临床 ITP 的诊断和治疗的指南，规范了 ITP 的诊疗。

5. 项目研究成果作为参考文献被写入韩国、巴西等多国成人 ITP 专家共识、美国血液学协会 ITP 指南更新等。

应用单位情况

应用单位名称	应用技术	应用的起止时间	应用单位联系人/电话	经济效益(万)
中国医学科学院血液病医院（血液学研究所）	血小板特异性抗体检测技术、ITP 个体化治疗方案	2011.5-2016.12	张磊 13502118379	0
苏州大学附属第一医院	血小板特异性抗体检测技术、ITP 个体化治疗方案	2011.5-2016.12	吴德沛 13951102021	0
青岛大学医学院附属医院	血小板特异性抗体检测技术、ITP 个体化治疗方案	2011.5-2016.12	赵洪国 18661809195	0
华中科技大学同济医学院附属协和医院	血小板特异性抗体检测技术、ITP 个体化治疗方案	2011.5-2016.12	胡豫 13986183871	0
上海交通大学附属瑞金医院	血小板特异性抗体检测技术、ITP 个体化治疗方案	2011.5-2016.12	赵维莅 13512112076	0
北京大学人民医院	血小板特异性抗体检测技术、ITP 个体化治疗方案	2011.5-2016.12	张晓辉 13522338836	0

七、曾获科技奖励情况

获奖项目名称	获奖时间	奖项名称	奖励等级	授奖部门（单位）
--------	------	------	------	----------

髓系抑制细胞功能异常和巨核细胞甲基化异常在ITP发病机制中的作用研究	2018.11.18	山东省研究生 优秀科技创新 成果奖	一等	山东省人民政府 学位委员会；山 东省教育厅
------------------------------------	------------	-------------------------	----	-----------------------------

八、主要知识产权证明目录

无

九、主要完成人情况表

1、姓名：彭军 排名：1 技术职称： 教授

工作单位：山东大学齐鲁医院

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：本项目负责人，负责本课题的总体设计，组织实施，结果统计及资料总结，指导全面工作。为创新点 1、 2、3 做出了突出贡献，为代表性论文 1-10 的通讯/并列通讯作者。在本项目的工作量占本人总工作量的 65%。

曾获科技奖励情况：免疫性血小板减少失耐受与恢复耐受的机制研究，高等学校科学研究优秀成果奖科学技术进步奖二等奖，2014-01，第 2 完成人；原发免疫性血小板减少症患者 T 细胞免疫失耐受与重建，高等学校科学研究优秀成果奖自然科学奖一等奖，2011-01，第 2 完成人。

2、姓名：侯宇 排名：2 技术职称： 初级

工作单位：山东大学齐鲁医院

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：本项目参与者，代表性论文 3、6 的第一/共同第一作者，主要完成了创新点 1 和 3 的工作，证明髓系抑制细胞功能异常及巨核细胞生成甲基化水平增高参与 ITP 患者发病，参与制定细胞免疫干预策略，在本

项目的工作量占本人总工作量的 70%。

曾获科技奖励情况：髓系抑制细胞功能异常和巨核细胞甲基化异常在 ITP 发病机制中的作用研究，山东省研究生优秀科技创新成果奖，一等奖，2018-11；Charles B. Carrington Memorial Award, Stanford University, 2016-04。

3、姓名：冯琦 排名：3 技术职称： 初级

工作单位：山东大学齐鲁医院

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：本项目参与者，代表性论文 2 的共同第一作者，代表性论文 2、3 的共同作者，主要完成了创新点 1、3 的工作，证明单核/巨噬细胞免疫异常参与 ITP 发病，参与制定细胞免疫干预策略，通过 ITP 发病机制的研究建立分层个体化治疗。在本项目的工作量占本人总工作量的 70%。

曾获科技奖励情况：无

4、姓名：刘新光 排名：4 技术职称： 中级

工作单位：山东大学齐鲁医院

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：本项目参与者，代表性论文 2、9、10 的第一/共同第一作者，主要完成了创新点 1、2 的工作，证明单核细胞活化性和抑制性 Fc γ 受体平衡失调参与 ITP 发病，参与制定细胞免疫干预策略，参与建立 ITP 中 MAIPA 技术诊断体系。在本项目的工作量占本人总工作量的 70%。

曾获科技奖励情况：免疫性血小板减少症发病机制的系列研究，山东省科学技术奖自然科学奖二等奖，2016-01，第 5 完成人。

5、姓名：邵琳琳 排名：5 技术职称： 中级

工作单位：山东大学齐鲁医院

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：本项目参与者，代表性论文 3、9 的共同作者，主要完成了创新点 1 的工作，证明单核细胞、MSC 免疫耐受参与 ITP 发病，参与制定动物模型，验证细胞免疫干预作用。在本项目的工作量占本人总工作量的 65%。

曾获科技奖励情况：无

6、姓名：徐淼 排名：6 技术职称： 研究员

工作单位：山东大学齐鲁医院

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：本项目参与者，代表性论文 5、8 的共同第一作者，代表性论文 3 的共同作者，主要完成了创新点 1、3 的工作，证明髓系抑制细胞及 MSC 功能异常参与 ITP 患者发病，参与建立 ITP 分层个体化治疗。在本项目的工作量占本人总工作量的 65%。

曾获科技奖励情况：无

7、姓名：周海 排名：7 技术职称： 初级

工作单位：山东大学齐鲁医院

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：本项目参与者，代表性论文 5、6 的共同第一作者，主要参与完成了创新点 1 和 3 的工作，参与制定 ITP 细胞免疫干预策略，通过对巨核细胞调控实现对 ITP 的治疗及根据发病机制进行分层个体化治疗的策略。在本项目的工作量占本人总工作量的 65%。

曾获科技奖励情况：无

8、姓名：侯明 排名：8 技术职称： 教授

工作单位：山东大学齐鲁医院

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：本项目参与人，代表性论文 1-3、5-10 的通讯/共同通讯作者，主要参与完成了创新点 1，2 和 3 的工作，证明细胞免疫失耐受在 ITP 发病中的作用，建立 ITP 中血小板特异性抗体检测体系及分层个体化治疗方案。在本项目的工作量占本人总工作量的 60%。

曾获科技奖励情况：免疫性血小板减少失耐受与恢复耐受的机制研究，高等学校科学研究优秀成果奖，科学技术进步奖二等奖，2014 年 1 月，第 1 完成人；原发免疫性血小板减少症血小板生成减少的机制研究，高等学校科学研究优秀成果奖，自然科学奖二等奖，2013 年 1 月，第 1 完成人。