

4例难治性犬免疫性血小板减少症的诊治

谢倩茹, 马云峰, 王梦梦, 毛军福*

芭比堂国际动物医疗中心, 北京

收稿日期: 2024年7月29日; 录用日期: 2024年9月23日; 发布日期: 2024年9月30日

摘要

免疫性血小板减少症(Immune Thrombocytopenia, ITP)是犬常见的一种自身免疫性凝血疾病, 目前兽医学对ITP的诊断主要是排除法。治疗主要以糖皮质激素为主, 并联合免疫抑制剂使用, 常用药物包括皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白, 静脉注射长春新碱、硫唑嘌呤、环孢素、霉酚酸酯等, 在复发性病例会考虑脾切除等。但针对顽固性、难治性的ITP, 上述治疗通常无法改善病情, 患犬会因为血小板减少导致进行性的血液丢失, 需要通过持续输注全血来维持生命, 最终面临死亡。本报告旨在探讨犬ITP的新型治疗手段, 尤其是类似本文4例对常规一、二线治疗无反应的难治性ITP。在本报告中, 将新型的治疗药物血小板生成素受体激动剂罗米司亭, 用于4例经多种糖皮质激素和不同免疫抑制剂联合给药均无改善的难治性ITP患犬, 皮下注射罗米司亭后3天血小板数量开始恢复, 并随时间的持续增长保持稳定, 达到临床缓解, 且无临床不良反应。实践证明, 使用血小板生成素受体激动剂罗米司亭治疗高度敏感且安全。

关键词

犬, 免疫性血小板减少症, 罗米司亭, 血小板减少, 血小板生成素受体激动剂

Diagnosis and Treatment of 4 Dogs with Refractory Immune Thrombocytopenia

Qianru Xie, Yunfeng Ma, Mengmeng Wang, Junfu Mao*

Puppy Town International Animal Medical Center, Beijing

Received: Jul. 29th, 2024; accepted: Sep. 23rd, 2024; published: Sep. 30th, 2024

Abstract

Immune thrombocytopenia (ITP) is a common autoimmune coagulation disease in dogs. At present, the diagnosis of ITP is mainly exclusion method in veterinary medicine. Treatment is mainly based

*通讯作者。

文章引用: 谢倩茹, 马云峰, 王梦梦, 毛军福. 4 例难治性犬免疫性血小板减少症的诊治[J]. 亚洲兽医病例研究, 2024, 13(4): 129-137. DOI: 10.12677/acrpvm.2024.134021

on glucocorticoids and combined with immunosuppressants. Commonly used drugs include corticosteroids, intravenous immunoglobulin, intravenous vincristine, azathioprine, cyclosporine, mycophenolate mofetil, etc., splenectomy will be considered in recurrent cases. However, for intractable and refractory ITP, when the above treatment is ineffective, because of the progressive blood loss caused by thrombocytopenia, the affected dog needs multiple blood infusions to maintain life, and eventually faces death. The purpose of this report is to discuss the new treatment for canine ITP, especially the 4 cases of refractory ITP that did not respond to conventional first-line and second-line treatment. In this report, Romiplostim, a new therapeutic drug thrombopoietin receptor agonist, was used in 4 dogs with refractory ITP who did not improve after the combined administration of multiple glucocorticoids and different immunosuppressants. The number of platelets began to recover 3 days after the subcutaneous injection of Romiplostim, and remained stable over time, achieving clinical remission, and no clinical adverse reactions. Practice has proved that the use of thrombopoietin receptor agonist Romiplostim is highly sensitive and safe.

Keywords

Dog, Immune Thrombocytopenia, Romiplostim, Thrombocytopenia, Thrombopoietin Receptor Agonists

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

免疫性血小板减少症(Immune Thrombocytopenia, ITP)是犬常见的一种自身免疫性凝血疾病,是由体液和细胞介导的对外周血小板和骨髓中巨核细胞的攻击而导致。

犬 ITP 的特异性临床症状主要归因于血小板减少,包括出血点、瘀斑、黏膜出血(如鼻出血、吐血、血尿、黑便)和损伤后持续出血[1]-[3]。这些征象也可能发生于获得性或遗传性血小板功能障碍、凝血障碍、血管性假性血友病、血管病变或血管损伤。伴有凝血障碍或血管损伤的血小板患者出血可能表现得更为严重。

人们对 ITP 管理的最新研究表明:“没有诊断测试,没有生物标志物可以指导诊断,很少有比较研究可以帮助管理决策”。血小板计数可作为一种快速评估,以确认血小板减少并指导后续检测。在人类和兽医学方面,我们都缺乏对 ITP 的诊断性“金标准”测试,目前仍为排除法。临床诊断可以结合病史、体格检查和常规临床病理学检查来排除血小板减少症的其他原因,如感染、肝病、中毒、肿瘤或骨髓疾病。排除其他原因后,原发性 ITP 定义为血小板计数低于 $20\sim 50 \times 10^3$ 个/ μL ,且不存在其他引起血小板减少的疾病[4]。诊断首先是通过对手血小板进行人工计数来确认血小板减少症是真实的。其次应通过凝血试验排除血小板减少的消耗性原因,通过用药史回顾、血液化学分析和尿液分析、影像学检查,以排除全身性疾病、虫媒介导疾病和肿瘤[5]。嗜吞噬细胞无形体、犬埃立克体、吉氏巴贝斯原虫、利什曼原虫感染会与犬抗血小板抗体结合,进而导致血小板减少症;因此,这些疾病应在流行地区进行筛查。我们建议同时进行 PCR 和血清学检测,以进行媒介传播疾病检测。除非怀疑患有潜在的骨髓疾病,例如多系血细胞减少症的存在、对治疗的反应差、怀疑潜在疾病的高龄犬,否则对于疑似 ITP 患者不会进行骨髓评估。与人类医学一样,犬直接血小板结合相关抗体检测由于缺乏灵敏度和特异性,未被推荐用于犬 ITP 诊断[6]。

通常糖皮质激素联合免疫抑制剂进行免疫抑制是犬 ITP 治疗的主要手段。在 ITP 患者中，一线治疗包括短期使用皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白(Intravenous Immunoglobulin, IVIG)、静脉注射长春新碱，以及全血输注，而二线治疗主要包括硫唑嘌呤、环孢素、达那唑、霉酚酸酯、环磷酰胺等免疫抑制剂，脾切除、血浆置换等也在少数病例中应用[7]。

随着对疾病发病机理的理解和新的治疗选择的进展，人们对 ITP 的管理正在改变。尽管抗体介导的血小板破坏通常是 ITP 发病机制的核心，但一些 ITP 患者缺乏可检测的血小板自身抗体，自身抗体能调理血小板，并通过网状内皮系统的巨噬细胞被脾脏和肝脏清除。现有研究表明，自身抗体和自身反应性细胞毒性 T 细胞可靶向作用于骨髓巨核细胞，抑制血小板生成[8]。因此，ITP 是一种既破坏血小板又减少血小板生成的疾病[9]。除了巨核细胞和血小板的免疫靶向性外，ITP 患者中的血小板生成素(Thrombopoietin, TPO)水平通常不正常。TPO 是血小板生成的主要调节因子，是巨核细胞存活、增殖和分化为血小板所必需的。TPO 类似物的发现与合成，已彻底改变了人 ITP 的治疗方法。即目前最新的治疗药物血小板生成素受体激动剂：罗米司亭(Romiplostim)和艾曲波帕(Eltrombopag)，前者在国外已有病例系列报道证明在犬有效，而后者尚无数据或病例系列报道有效性[10]-[12]。

2. 病例与分析

2.1. 病例信息

本研究的病例来自北京芭比堂国际动物医疗中心的难治性 ITP 病例。根据临床症状、检查诊断确认 ITP 案例，进行一二线治疗，并记录治疗反应，无反应确认为难治性 ITP，介入罗米司亭治疗，记录治疗反应并简述治疗过程，提供参考。病例入选标准：1) 血小板计数低于 $20\sim 50 \times 10^3$ 个/ μL ，且经血涂片评估真实减少；2) 通过病史、症状及接触用药史，结合全面的实验室检查和影像学检查等排除其他原因所致的血小板减少症；3) 经皮质类固醇、免疫抑制剂、长春新碱等一线、二线药物治疗无效。4) 临床数据完整，检查结果及治疗记录完整。

2.2. 分析内容

本研究病例记录了患犬的品种、年龄、病史，就诊时临床症状、体格检查表现，初诊时血小板计数(PLT，经血涂片评估真实减少)，以及其他实验室和影像学检查结果，使用一线、二线药物及输血治疗时的病情变化，以及介入罗米司亭治疗的转归。

3. 结果

3.1 临床症状

本文病例均来自其他医院转诊病例，来院时基本呈现不同程度和部位的出血，多伴有皮肤出血斑，部分患犬表现口腔出血、尿血及黑粪症(见表 1、图 1~3)。

Table 1. Basic information and initial symptoms of Dogs with refractory ITP
表 1. 难治性 ITP 患犬的基础信息及初诊时症状

病例	品种	年龄	性别	体重	初诊时症状
1	贵宾	4 岁	雄性	5 kg	皮肤出血斑、尿血、黑粪症、呕吐、厌食
2	田园犬	10 岁	雄性	7.5 kg	皮肤出血斑、口腔出血、黑便、厌食
3	贵宾	3.5 岁	雌性	1.63 kg	皮肤出血斑、牙龈出血、便血
4	巨贵	8 岁	雌性	27 kg	皮肤出血斑

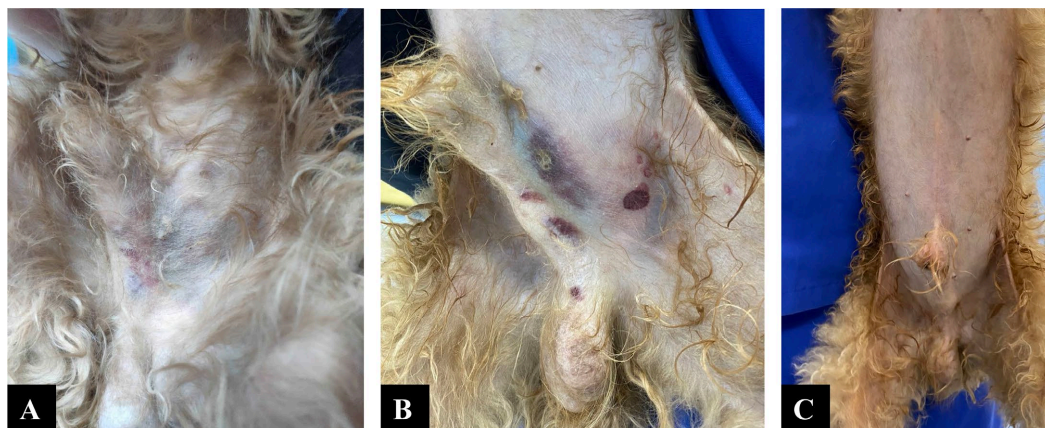


Figure 1. Case 1 of a dog with: (A) Abdominal skin purpura at the initial diagnosis with a PLT of 0; (B) Abdominal skin purpura after 4 days of treatment with prednisolone combined with intravenous immunoglobulin, while the PLT remains at 0; (C) Abdominal appearance of an increase in the PLT after Romiplostim treatment, with no bleeding spots on the skin

图 1. 病例 1 患犬: (A) 初诊 PLT 为 0 时的腹部皮肤紫癜; (B) 泼尼松龙联合静脉输注免疫球蛋白治疗 4 天后, PLT 仍为 0 的腹部皮肤紫癜; (C) 罗米司亭治疗后 PLT 增加的腹部外观, 皮肤无出血斑

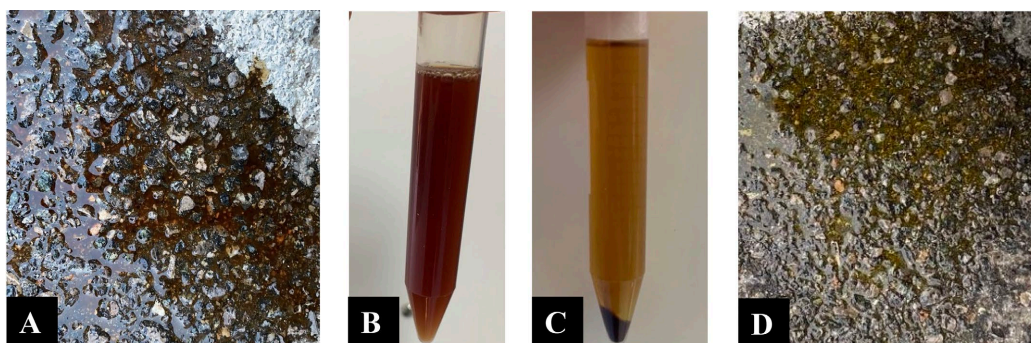


Figure 2. Case 1 of a dog with: (A) Hematuria at the initial diagnosis with a PLT of 0; (B) Comparison of urine before and after centrifugation from Figure (A), showing no hemolysis; ((C) (D)) Urine following Romiplostim treatment with increased PLT, normal yellow color, and no recurrence of hematuria

图 2. 病例 1 患犬: (A) 初诊 PLT 为 0 时的血尿; (B) (A)图尿液离心前后对比, 未见溶血; ((C) (D)) 罗米司亭治疗后 PLT 增加的尿液, 正常黄色, 未再出现血尿

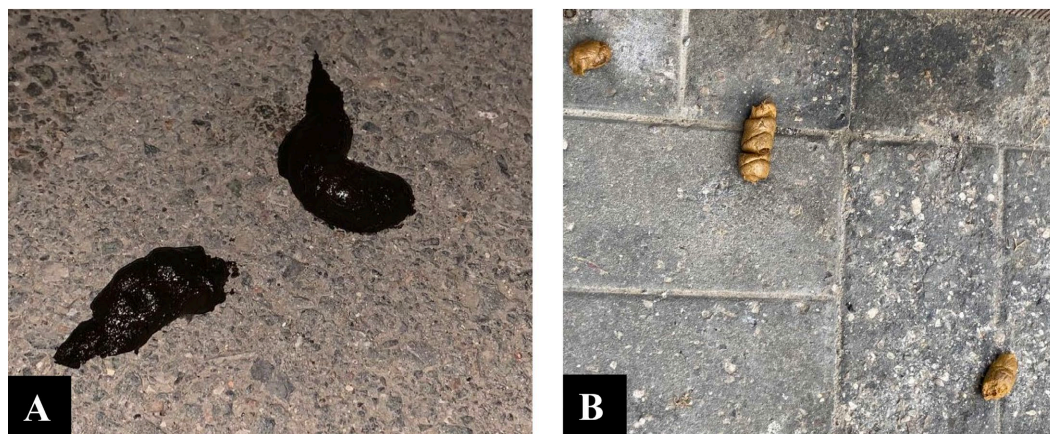


Figure 3. Case 1 of a dog with: (A) Black feces at the initial diagnosis with a PLT of 0; (B) Feces with increased PLT after Romiplostim treatment

图 3. 病例 1 患犬: (A) 初诊 PLT 为 0 时的黑粪症; (B) 罗米司亭治疗后 PLT 增加的粪便

3.2. 检查诊断

4 例患犬血常规检查中血小板计数均为 0×10^3 个/ μL , HCT 均有不同程度的下降, 网织红细胞、白细胞和 C 反应蛋白均有不同程度的升高, 血涂片无球形红细胞、自体凝集等溶血迹象, 血液生化、SNAP cPL、aPTT 和 PT 均正常, 血液病原学检查均为阴性, 影像学检查无明显肿瘤迹象。4 例患犬均诊断为原发性 ITP。

3.3. 一线、二线用药转归

4 例 ITP 患犬, 经泼尼松龙、免疫球蛋白(包括人血免疫球蛋白或犬用合成球蛋白)输注、长春新碱单次输注, 以及其他免疫抑制剂治疗的不同联合治疗方式(表 2), 血小板均无显著回升, 伴随临床症状的加重, 如皮肤出血斑面积扩大、胃肠道出血等(如, 图 1(B))且输血次数增多, 患犬濒危的情况持续且反复, 降低了宠物主人对于治疗的依从性和积极性。

Table 2. First- and second-line medications and platelet changes in dogs with refractory ITP

表 2. 难治性 ITP 患犬一二线用药及血小板变化

病例	初诊时 PLT ($\times 10^3$ 个/ μL)	一二线用药	PLT 变化($\times 10^3$ 个/ μL)
1	0	泼尼松龙联合静脉注射免疫球蛋白 3 天、长春新碱 1 次、环孢素、环磷酰胺治疗, 以及 4 次输血	0 (用药 9 天)
2	0	泼尼松龙联合静脉注射免疫球蛋白 3 天, 以及 2 次输血	0 (用药 9 天)
3	0	泼尼松龙联合静脉注射免疫球蛋白 3 天、长春新碱 1 次、多西环素, 输血 2 次	0 (用药 5 天)
4	0	泼尼松龙、环孢素、地塞米松	0 (用药 3 天)

注: PLT, 血小板计数, 犬正常范围($148\sim 484 \times 10^3$ 个/ μL)。

3.4. 罗米司亭用药转归

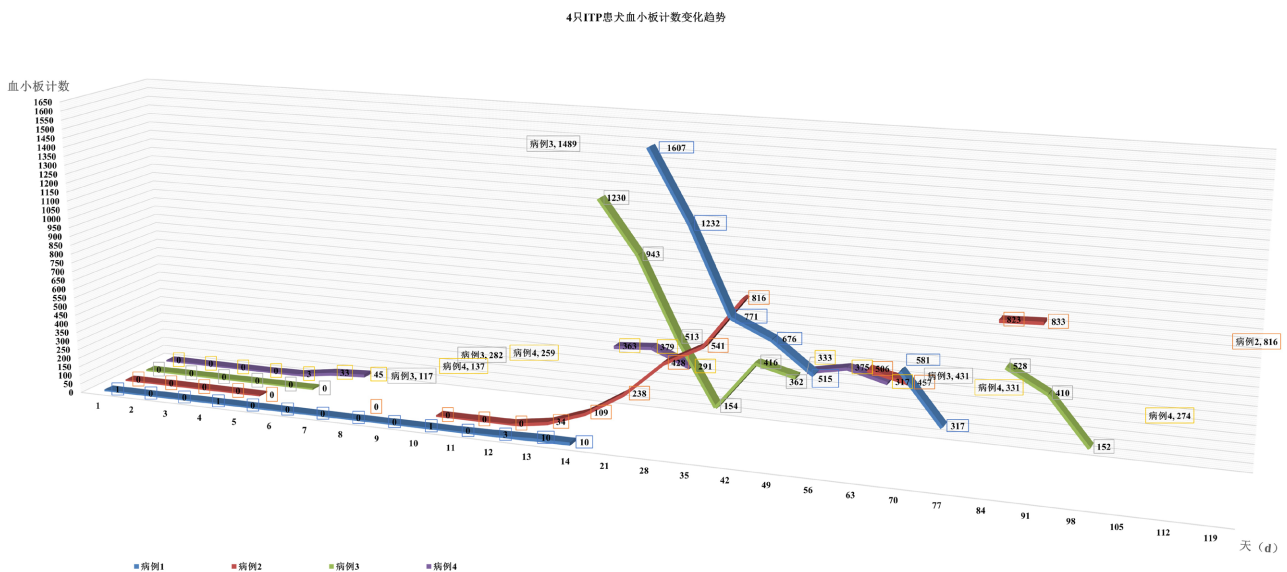


Figure 4. Platelet count change trends in the 4 ITP-affected dogs studied in this paper (the normal range for canine platelet count is $(148\sim 484 \times 10^3/\mu\text{L})$)

图 4. 本文研究的 4 只 ITP 患犬血小板计数变化趋势图(犬血小板计数正常范围($148\sim 484 \times 10^3$ 个/ μL))

4例ITP患犬经上述一二线治疗无效后,在初诊后第4~10d开始介入罗米司亭治疗,初始剂量3~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,1周1次,皮下注射,连续4~8周。每只患犬在注射罗米司亭后监测血小板都有不同程度的升高,且血小板增长趋势较高(图4),临床出血症状也恢复(如,图1(C)、图2(D)、图3(B))。4例患犬在使用一二线治疗药物3~9d内血小板均无明显升高,因此病例1~4分别于第10d、第10d、第6d、第4d开始使用罗米司亭,并在随后的3d内血小板表现明显升高(病例2于第12d追加一次罗米司亭),之后4只患犬均每周注射一次罗米司亭,连续4~8周,期间血小板持续升高至缓解。

病例1、3患犬血小板增长至血小板低限以上后出院,每周注射罗米司亭3~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,联合口服泼尼松龙或环孢素或霉酚酸酯。在4~8周内停止注射罗米司亭,期间联合口服环孢素或霉酚酸酯,并逐渐减量至停药,随访6个月未再复发,监测血小板在正常范围($148\sim 484 \times 10^3$ 个/ μL)。没有观察到诸如肝损伤、腹泻或恶心的不良反应。

病例2患犬在初次罗米司亭4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下注射给药后2d血小板未增加,追加一次罗米司亭4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下注射,血小板随后逐渐增加,第二周注射罗米司亭8 $\mu\text{g}/\text{kg}$,监测血小板未再下降,C反应蛋白恢复正常,临床出血症状消失。并在血小板稳定的同时,进行了脾脏摘除术并送检组织病理(图5),脾脏病理结果与血小板减少、高凝状态等相关。手术中及手术后均未再见血小板下降及相关临床症状。按计划每周皮下注射罗米司亭4 $\mu\text{g}/\text{kg}$,联合口服环孢素5 mg/kg 、一天两次。共计4周罗米司亭注射后停药,仅口服环孢素,并逐渐减量,随访3个月未再复发,监测血小板在正常范围($148\sim 484 \times 10^3$ 个/ μL)。没有观察到腹泻或恶心的不良反应。

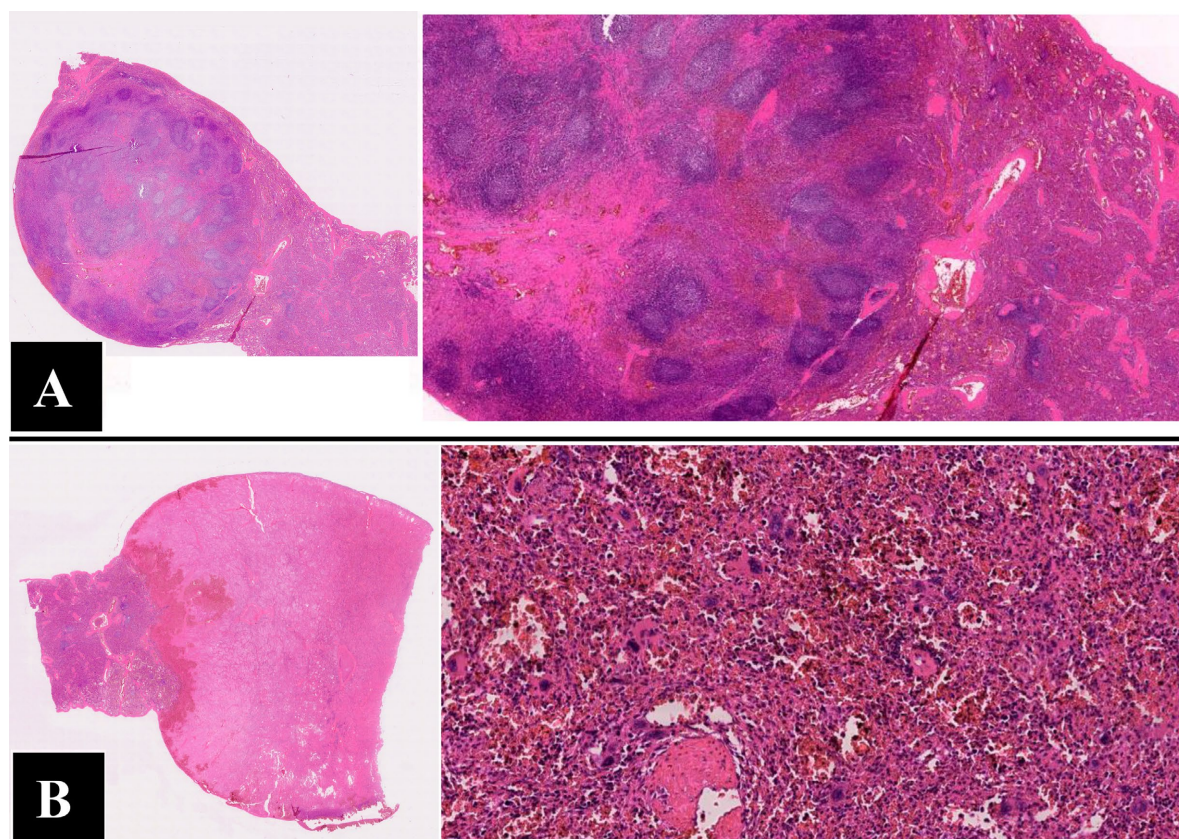


Figure 5. Histopathology of the spleen of the affected dog in Case 2: (A) With no evidence of infectious etiology and neoplasia; (B) Presence of a hemorrhagic hematoma

图5. 病例2患犬脾脏组织病理: (A) 无感染病原和肿瘤学证据; (B) 存在一个出血性质的血肿

病例 4 患犬在初次罗米司亭 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下注射给药后, 血小板逐渐增加, 并在 4~8 周的治疗疗程中稳定、临床症状消退后停药。但该犬服用皮质类固醇时肝酶指标持续升高, 服用环孢素或酶酚酸酯时胃肠道症状严重, 无法联合使用一二线用药维持。该犬半年后出现复发, 表现皮肤出血斑、血小板计数为 0×10^3 个/ μL , 经罗米司亭给药后稳定至正常范围后, 进行了卵巢子宫摘除和脾脏摘除术, 术后仍需要罗米司亭用药维持, 用药 4 周后停药, 至今 5 个月暂未复发。

4. 讨论

犬 ITP 目前被认为是一种自身免疫性凝血不良疾病, 对于 ITP 的病因及发生机制, 现尚不明确, 多认为其与感染(病毒、细菌或寄生虫)、免疫因素(体液免疫、细胞免疫)、造血细胞疾病、恶性肿瘤及脾亢进等密切相关, 其中免疫功能紊乱是决定性因素, 所以当怀疑 ITP 时需筛查可能的潜在病因, 在治疗过程中无反应时需重新回顾评估潜在病因, 以同步治疗。

目前, 犬 ITP 的治疗选择一方面基本达成共识, 一方面因为难治性案例的存在也仍在探讨中[13]。一线治疗始终是皮质类固醇, 且有效率可达 60~90%, 大约 2/3 的 ITP 患者通过皮质类固醇治疗能获得完全或部分缓解, 但其中很大一部分患者会复发并且需要替代疗法[4] [14]。同时, 类固醇治疗可能无效, 并且可能导致患犬严重的不良反应。犬的二线疗法尚不明确, 可能包括用于急性治疗的血小板输注和大剂量静脉内免疫球蛋白(IVIgG), 或长春新碱、硫唑嘌呤、霉酚酸酯、环磷酰胺、环孢菌素、达那唑、来氟米特[7] [15]。复发或难治性 ITP 时考虑脾切除[5] [16]。这些治疗选择的执行方式不同, 且没有关于何时使用这些方法的公认指南。患犬复发死亡率 9%~43%。

当使用一二线药物治疗 ITP 无反应时被认为是难治性 ITP。脾切除术后无效或复发的, 需要小剂量糖皮质激素等药物维持治疗以降低出血危险, 且已排除其他引起血小板减少原因的 ITP 患者, 被认为是十分棘手的难治性 ITP [17]。以往, 针对难治性 ITP 治疗会通过不同的一二线药物达到免疫抑制效果减少自身抗体的生成, 或通过脾脏切除、免疫球蛋白抑制巨噬细胞的吞噬作用、减少血小板的破坏, 但以上方法无效时, 治疗需进阶至通过刺激巨核细胞促进血小板生成, 于是刺激血小板生成的药物应运而生。目前常用的一代产品为重组人促血小板生成素(rhTPO), 兽医临床使用效果并不明显。二代产品主要为近几年研发的血小板生成素受体(TPO-R)激动剂, 包括肽类 TPO 类似物罗米司亭(Romiplostim)和非肽类 TPO 类似物艾曲波帕(Eltrombopag) [10]-[12]。

难治性 ITP 患犬因不可控的出血存在生命危险。在这种情况下, 没有其他治疗选择, 患犬由于血小板减少症而死亡或被安乐死。本文 4 例 ITP 患犬, 血小板严重减少(持续性 $\text{PLT} = 0$), 已排除其他潜在寄生虫感染、全身性疾病, 诊断为 ITP, 且一线治疗无明显效果, 需要反复输血维持, 考虑为难治性 ITP。在 ITP 常规治疗无果后, 4 例患犬接受了罗米司亭治疗。结果显示, 罗米司亭的耐受性良好, 所有 4 只犬的血小板计数均与给药有关的增加并进入缓解期, 在 3~6 个月的随访期内未观察到复发; 1 例患犬在 6 个月后又出现复发, 罗米司亭再次给药后缓解; 2 只在罗米司亭给药稳定血小板后进行了脾脏摘除术。所治疗的犬均未出现任何副作用。针对于类似本文 4 例对皮质类固醇和免疫抑制剂及其他一、二线治疗无反应的难治性 ITP, 可以考虑使用血小板生成素受体激动剂罗米司亭治疗, 药物反应高度敏感且安全。

罗米司亭是一种 59 kDa 的肽体, 可与巨核细胞和血小板上 TPO-R 的胞外域结合, 激活受体并增加血小板计数。相反, 艾曲波帕是分子量为 442 Da 的小分子, 并且是一种非肽 TPO-R 激动剂, 可选择性地与 TPO-R 的跨膜结构域结合并增加血小板计数。以前已经在设计良好的对照和随机临床试验中研究了 TPO 激动剂在治疗 ITP 中的安全性和有效性。剂量范围: 艾曲波帕口服 25~75 mg/d, 罗米司亭 1~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下每周一次。TPO 激动剂治疗通常是用在难治性 ITP 患者和患者对标准疗法无反应时。

根据罗米司亭的可用性和 ITP 在患病犬中的严重程度, 本文 4 例患犬治疗最初以每周 3~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的

剂量开始。在用罗米司亭治疗之前,所有的犬都接受了常规一线、二线治疗,包括泼尼松龙、地塞米松给药,免疫球蛋白输注,及输血治疗,但治疗均无效。在4只治疗犬中,3只使用罗米司亭开始治疗后3天内血小板计数逐渐高幅度增加,另1只犬对4 μg/kg 罗米司亭的给药2天没有反应,遂追加4 μg/kg 罗米司亭的给药,次日血小板并显著增加。本文4例报告治疗时间为4~8周,每只犬的治疗时间各不相同,所治疗的犬均未出现任何副作用。

根据犬的病史,血小板计数的增加似乎与泼尼松龙的联合治疗无关。这项前瞻性研究的局限性在于样本量少。在某些情况下,至少在罗米司亭治疗开始时,也需要使用免疫抑制药物。根据反应的持续时间,每只犬的治疗时间也有所不同。本文报告治疗时间为4~8周,而人类的平均治疗时间据报道为60周,最大治疗时间为96周。为什么罗米司亭在犬中似乎比人类更快地增加血小板计数的问题仍然不清楚。

通过更高剂量(即最初为10 μg/kg)的给药,血小板增加程度及增加时间是否会更快的问题仍有待进一步研究。如果这个假设是正确的,则在需要紧急治疗的犬(例如,有致命性犬)中,将罗米司亭指示为一线治疗。罗米司亭和其他TPO(如艾曲波帕)代表了不能用常规药物治疗或治疗无效的犬ITP的新治疗措施。由于罗米司亭仅在250 μg和500 μg小瓶中提供,因此不可避免的是,其余药物将被丢弃。根据我们的经验,其余溶解的罗米司亭可以在无菌条件下于4℃储存数周(6~8周),而不会显著降低生物活性。

5. 结论

本文展示了在ITP患犬中使用皮质类固醇及免疫抑制剂等常规治疗无效时,4例难治性ITP患犬应用罗米司亭取得的效果、临床缓解和对生命的挽救,提示罗米司亭是犬ITP的一种新型治疗选择,也是常规治疗无效的难治性ITP的新选择。本报告虽然案例尚少,但是国内首次在犬ITP中使用罗米司亭进行治疗,其高度敏感性和安全性为兽医临床相关疾病的诊治提供了新的思路。未来需要对不同TPO类似物和激动剂进行更多临床案例的应用和研究,以帮助改善犬ITP的诊治。

参考文献

- [1] LeVine, D.N. and Brooks, M.B. (2022) Immune Thrombocytopenia. In: Brooks, M.B., et al., Eds., *Schalm's Veterinary Hematology*, Wiley, 696-708. <https://doi.org/10.1002/9781119500537.ch80>
- [2] Bays, A.J. and Foltz, K.M. (2018) Hemolymphatic, Immunological, and Oncology Emergencies. In: Norkus, C.L., Ed., *Veterinary Technician's Manual for Small Animal Emergency and Critical Care*, Wiley, 191-222. <https://doi.org/10.1002/9781119536598.ch11>
- [3] Henson, M.S. and Smith, S.A. (2020) Disorders of Hemostasis. In: Wingfield, W.E. and Raffae, M.R., Eds., *The Veterinary ICU Book*, CRC Press, 731-751. <https://doi.org/10.1201/9780138719128-55>
- [4] 李小倩. 难治性特发性血小板减少性紫癜的治疗现状[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(4): 664-666.
- [5] Ettinger, S. (2011) *Textbook of Veterinary Internal Medicine—Text and Veterinary Co.* Saunders.
- [6] LeVine, D.N. and Brooks, M.B. (2019) Immune Thrombocytopenia (ITP): Pathophysiology Update and Diagnostic Dilemmas. *Veterinary Clinical Pathology*, **48**, 17-28. <https://doi.org/10.1111/vcp.12774>
- [7] Kristiansen, P.S. and Nielsen, L.N. (2021) Immunomodulatory and Immunosuppressive Drug Protocols in the Treatment of Canine Primary Immune Thrombocytopenia, a Scoping Review. *Acta Veterinaria Scandinavica*, **63**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/s13028-021-00620-z>
- [8] LeVine, D.N. and Brooks, M.B. (2019) Immune Thrombocytopenia (ITP): Pathophysiology Update and Diagnostic Dilemmas. *Veterinary Clinical Pathology*, **48**, 17-28. <https://doi.org/10.1111/vcp.12774>
- [9] LeVine, D.N., Kidd, L., Garden, O.A., Brooks, M.B., Goggs, R., Kohn, B., et al. (2024) ACVIM Consensus Statement on the Diagnosis of Immune Thrombocytopenia in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **38**, 1958-1981. <https://doi.org/10.1111/jvim.16996>
- [10] Lau, J.L. and Dunn, M.K. (2022) Therapeutic Peptides: Historical Perspectives and Current Development Trends. In: Qvit, N. and Rubi, S.J.S., Eds., *Peptide and Peptidomimetic Therapeutics*, Elsevier, 3-33. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820141-1.00027-3>

-
- [11] Molineux, G. and Newland, A. (2010) Development of Romiplostim for the Treatment of Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: From Bench to Bedside. *British Journal of Haematology*, **150**, 9-20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08140.x>
- [12] Tarantino, M. and Chalmers, S. (2015) Romiplostim as a Treatment for Immune Thrombocytopenia: A Review. *Journal of Blood Medicine*, **2015**, 37-44. <https://doi.org/10.2147/jbm.s47240>
- [13] 唐培渊, 宋俊峰, 秦克乐, 等. 难治性特发性血小板减少性紫癜的治疗进展[J]. 医学信息, 2018, 31(5): 50-54.
- [14] 方学纬, 邓舒琪, 张海霞, 等. 26例犬免疫介导性血小板减少症回顾性分析[J]. 畜牧兽医学报, 2022, 53(5): 1649-1655.
- [15] Balog, K., Huang, A.A., Sum, S.O., Moore, G.E., Thompson, C. and Scott-Moncrieff, J.C. (2013) A Prospective Randomized Clinical Trial of Vincristine versus Human Intravenous Immunoglobulin for Acute Adjunctive Management of Presumptive Primary Immune-Mediated Thrombocytopenia in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **27**, 536-541. <https://doi.org/10.1111/jvim.12066>
- [16] Salama, A. (2011) Current Treatment Options for Primary Immune Thrombocytopenia. *Expert Review of Hematology*, **4**, 107-118. <https://doi.org/10.1586/ehm.10.76>
- [17] Kohn, B., Bal, G., Chirek, A., Rehbein, S. and Salama, A. (2016) Treatment of 5 Dogs with Immune-Mediated Thrombocytopenia Using Romiplostim. *BMC Veterinary Research*, **12**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0718-4>