

免疫性血小板减少症脾切除治疗

严泽莹¹ 张苏江¹

【摘要】 目的:探讨免疫性血小板减少症(ITP)患者脾切除术后预后的影响因素。**方法:**回顾性分析 31 例行脾切除术治疗的 ITP 患者,统计分析患者的疗效,包括显效、良效、进步、无效,并对性别、年龄、脾脏大小、对激素治疗的反应、术前病程时长、术前血小板计数、手术方式等相关因素进行分析。**结果:**31 例患者中,25 例采用腹腔镜术式,6 例采用开腹手术;中位随访时间 29 个月,显效 21 例(67.7%),良效 5 例(16.1%),进步 3 例(9.7%),无效 2 例(6.5%),无一例死亡。年龄 ≤ 30 岁的患者显效率明显高于年龄 > 30 岁的患者($P=0.046$),术前血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的患者显效率明显高于术前血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 的患者($P=0.018$)。**结论:**脾切除术是一种治疗 ITP 安全、有效的治疗方法。年龄小于 30 岁和术前血小板计数高于 $20 \times 10^9/L$ 是对 ITP 脾切除术疗效有利的影响因素。

【关键词】 免疫性血小板减少症;脾切除术;治疗

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.009

【中图分类号】 R558.2 **【文献标志码】** A

Splenectomy for the treatment of immune thrombocytopenia

YAN Zeying ZHANG Sujiang

(North Hospital of Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 201801, China)

Corresponding author: ZHANG Sujiang, E-mail: zbruce.zhang@hotmail.com

Abstract Objective: To explore the splenectomy for the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). **Method:** A total of 31 patients with ITP received splenectomy were enrolled. The efficacy in patients was classified as marked efficacy, good efficacy, progress, ineffective, and sex, age, spleen size, the response to steroid therapy, the duration preoperative, preoperative platelet count, surgical style and other related factors were analyzed. **Result:** Among 31 cases of ITP, 25 cases received laparoscopic splenectomy, and the other 6 cases received open surgery. The median follow-up time was 29 months, marked efficacy was seen in 21 cases (67.7%), good efficacy in 5 cases (16.1%), improvement in 3 cases (9.7%), ineffective in 2 cases (6.5%) and no patient died. The marked efficacy rate in patients younger than 30 years of age was significantly higher than that in patients older than 30 years ($P=0.046$). The marked efficacy rate in patients with preoperative platelet count above $20 \times 10^9/L$ was significantly higher than that in patients with preoperative platelet count below $20 \times 10^9/L$ ($P=0.018$). **Conclusion:** Splenectomy is a safe and effective treatment of ITP. Younger than 30 years of age and preoperative platelet count above $20 \times 10^9/L$ are the two favorable factors for the effect of splenectomy in ITP.

Key words immune thrombocytopenia; splenectomy; treatment

原发性免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种主要由于自身免疫紊乱,血小板自身抗体增多而导致的血小板破坏及生成减少的出血性疾病,年发病率为(5~10)/100 000。发病人群中,儿童和成人约各占一半。90%的儿童患者起病急,通常在感染性疾病后的几天或几周后突然出现皮肤瘀点、瘀斑,6个月内可自然恢复。成人ITP患者发病一般较慢,常大于6个月,主要表现为皮肤黏膜出血、鼻出血、牙龈出血、月经增多等,也可无明显临床表现,偶然发现血小板计数减少,女性发病率约为男性的2倍,自然恢复者很少。ITP患者目前常规治疗主要包括糖皮质激素、静脉

注射用免疫球蛋白、抗Rh(D)免疫球蛋白、脾切除、免疫抑制药物、美罗华及血小板受体激动剂等。早在1916年,Kaznelson完成了历史上第1例ITP患者的脾切除术。并且在50多年前,糖皮质激素尚未被用于治疗ITP时,脾切除曾是ITP的首选治疗。脾切除术仍作为治疗糖皮质激素治疗及其他二线药物治疗后无效或复发ITP患者的方法。因此,本研究对31例行脾切除术ITP患者的性别、年龄、脾脏大小、对激素治疗的反应、术前病程时长、术前血小板计数、手术方式等临床特点及术后疗效,进行回顾性分析,旨在探讨ITP脾切除术后的预后及影响因素。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究回顾性分析我院2011-01—2016-12期

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院北院血液科(上海, 201801)

通信作者:张苏江, E-mail: zbruce.zhang@hotmail.com

间 523 例行腹腔镜及开腹脾切除术的患者中,诊断为 ITP 31 例。31 例患者均符合 ITP 诊断标准,术前均经糖皮质激素治疗和其他药物治疗无效或复发,并存在严重出血风险,因而选择脾切除治疗。脾切除术后病理均符合 ITP 脾脏病理表现。其中男 11 例,女 20 例;年龄 18~60 岁,中位 33 岁;术前病程 3~284 个月,中位 24 个月;术后随访 5~92 个月,中位随访 29 个月;术前中位血小板计数 $20 \times 10^9/L$ [(5~97) $\times 10^9/L$];脾脏不大 15 例,稍肿大 16 例;对激素治疗无效 24 例,激素治疗依赖 7 例;腹腔镜脾切除术 25 例,开腹脾切除术 6 例。4 例伴有其他类型自身免疫性疾病,其中 2 例为 Evans 综合征,1 例为系统性红斑狼疮,1 例为类风湿性关节炎。另有 2 例患者在糖皮质激素治疗后继发股骨头坏死,1 例继发库欣综合征。

收集整理患者的一般信息、术前病程时长、对糖皮质激素治疗的反应、术前血小板计数,以及术后 1 周、术后 1 个月、术后 3 个月、术后 6 个月和随访结束时血小板计数、脾脏大小、手术方式等临床信息。

1.2 方法

采用腹腔镜脾切除术 25 例,开腹脾切除术 6 例,其中 1 例为腹腔镜术中开腹术。术前血小板计数小于 $20 \times 10^9/L$ 及术中出血较明显者,术中给予输注去白单采血小板,术前给予糖皮质激素治疗以减少手术出血量,增加患者对手术的应激能力,术后逐渐减量,1~2 周内停药。

1.3 疗效判定

根据 ITP 疗效标准,判定本组患者脾切除术后疗效为显效、良效、进步、无效。显效:血小板计数恢复正常,无出血症状,持续 3 个月以上;良效:血小板计数升至 $50 \times 10^9/L$ 或较原水平上升 $30 \times 10^9/L$,无或基本无出血症状,持续 2 个月以上;进步:血小板计数有所上升,出血症状改善,持续 2 周以上;无效:血小板计数及出血症状无改善或恶化。分析患者的性别、年龄、脾脏大小、对激素治疗的反应、术前病程时长、术前血小板计数、手术方式对 ITP 脾切除术疗效的影响。采用 Fisher 精确概率法进行检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有统计分析均采用 SPSS17.0 软件完成。

2 结果

2.1 疗效

31 例患者均经 3 个月以上正规药物治疗疗效不理想后,选择脾切除治疗。围术期采用糖皮质激素保护,必要时术中输注去白单采血小板。手术采用全脾切除,如有副脾,一并切除。

术后中位随访时间 29(5~92)个月,显效 21 例(67.7%),良效 5 例(16.1%),进步 3 例(9.7%),无效 2 例(6.5%),无一例死亡。

2.2 脾切除术后疗效的影响因素分析

按性别、年龄、术前病程、术前血小板计数、脾脏大小、对激素治疗的反应及手术方式分类,ITP 脾切除术后的疗效见表 1。患者脾切除术前、术后 1 周、术后 1 个月、术后 3 个月、术后 6 个月及随访结束时,血小板平均计数分别为 $29 \times 10^9/L$ 、 $305 \times 10^9/L$ 、 $227 \times 10^9/L$ 、 $119 \times 10^9/L$ 、 $174 \times 10^9/L$ 、 $171 \times 10^9/L$ 。

经统计分析发现,性别、术前病程时长、脾脏大小、对糖皮质激素治疗的反应及手术方式对脾切除术后的疗效均无影响(均 $P > 0.05$);而年龄 ≤ 30 岁的患者显效率明显高于年龄 > 30 岁的患者($P = 0.046$),术前血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的患者显效率明显高于术前血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 的患者($P = 0.018$)。

表 1 ITP 脾切除术后的疗效

项目	显效 /例(%)	良效 /例	进步 /例	无效 /例	P 值
性别					
男	7(63.6)	1	1	2	1.000
女	14(70.0)	4	2	0	
年龄/岁					
≤ 30	11(91.7)	0	0	1	0.046
> 30	10(52.6)	5	3	1	
术前病程/月					
≤ 24	14(87.5)	1	0	1	0.447
> 24	7(46.7)	4	3	1	
术前血小板数/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)					
< 20	6(42.9)	4	3	1	0.018
≥ 20	15(88.2)	1	0	1	
脾脏大小					
正常	8(53.3)	3	2	2	0.573
稍肿大	13(81.3)	2	1	0	
对激素的反应					
无效	14(58.3)	5	3	2	0.066
依赖	7(100.0)	0	0	0	
手术方式					
腹腔镜	19(76.0)	4	1	1	0.067
开腹	2(33.3)	1	2	1	

3 讨论

ITP 是一种自身免疫性出血性疾病。糖皮质激素是治疗 ITP 的首选药物。此外,静脉注射用免疫球蛋白、抗 Rh(D)免疫球蛋白、免疫抑制剂及美罗华、血小板受体激动剂,也是常用的治疗 ITP 的药物。脾切除术是唯一被证实可治愈 ITP 的方法,既切除了产生血小板抗体的部位,又去除了破坏血小板的场所。尽管存在血栓形成和严重脓毒症的风险,脾切除术仍然是治疗 ITP 的有效方法^[1]。

根据既往众多的研究,脾切除治疗 ITP 的有效率达 68%左右,严重的并发症及死亡率极低,仅为 0.2%~1.5%^[2]。可见,脾切除术是一种治疗 ITP 安全、有效的方法^[3-6]。腹腔镜手术优于开腹手术,死亡率分别为 0.2%和 1.0%,术后并发症的发生率也有显著差异,分别为 9.6%和 12.9%^[7]。关于手术的时机,一般当经过 3~6 个月药物治疗后,患者血小板仍低于 $30 \times 10^9/L$,且患者愿意接受更积极的治疗时,我们建议脾切除术。但也有专家认为应该观察更长的时间,且当血小板持续低于 $20 \times 10^9/L$,或出血难以控制时再考虑脾切除。因此,脾切除的时机应根据不同患者的症状、年龄、期望寿命以及患者的意愿进行个性化决策。尚未行脾切除 ITP 患者不宜称之为难治性 ITP。因为国内外对于难治性 ITP 较为统一的定义包括:①脾切除无效或者有效后血小板再次下降;②需要(包括但不限于小剂量激素)治疗,以降低临床严重出血的危险;③原发性 ITP 诊断明确,除外其他引起血小板减少症的原因^[8]。

本研究通过对 31 例经脾切除治疗的 ITP 患者的临床特点及治疗疗效进行统计分析,探讨对 ITP 脾切除治疗疗效的影响因素。结果发现性别、术前病程时长、脾脏大小、手术方式对显效率无影响。年龄 ≤ 30 岁的患者显效率明显高于年龄 > 30 岁的患者($P=0.046$),提示脾切除术对年轻的 ITP 患者疗效相对更好。对激素治疗依赖和无效的患者,脾切除疗效差别虽未达到统计学差异,但不能否认其临床意义,可进一步行更大范围的研究证明其对脾切除术后疗效的影响。国内也有相关研究表明,ITP 脾切除术前对激素治疗有反应的患者预后较好。在脾切除治疗 ITP 的疗效上,年龄是一个独立的预后因素。术前血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的患者,经脾切除治疗的显效率明显高于术前血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 的患者。

既往国内相关研究提示,ITP 患者脾切除治疗的有效率(显效+良效)与年龄、性别、切脾前病程无显著相关性。但本研究考虑到脾切除术治疗 ITP 有较高的显效率,且经随访显示显效患者在 7~92 个月的随访期内,基本无需糖皮质激素或其他药物治疗,血小板计数长期保持于正常甚至正常

高值,无任何出血症状。与良效患者的疗效有明显差异,故提出以显效率作为比较指标来衡量不同因素对 ITP 脾切除疗效的影响,且确实观察到一些对显效率有明显影响的因素。

随着用于治疗 ITP 的新药及新的治疗方案的出现,脾切除治疗 ITP 的比例有所下降,但目前仍迫切需要对难治性 ITP 患者进行常规治疗和新疗法的随机对照研究^[9]。

参考文献

- [1] Thai LH, Mahévas M, Roudot-Thoraval F, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia[J]. *Medicine*, 2016, 95: e5098.
- [2] Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, et al. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: A systematic review [J]. *Am J Hematol*, 2009, 84: 743-748.
- [3] Kim M, Park KM, Shin WY, et al. Platelet count evolution as a predictor of outcome after splenectomy for immune thrombocytopenic purpura[J]. *Int J Hematol*, 2017, 105: 433-439.
- [4] Yue G, Wang S, Feng X, et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia[J]. *Eur J Haematol*, 2016, 98: 235-241.
- [5] Pardhan A, Hameed A, Zafar H, et al. Outcomes of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: A developing country perspective[J]. *J Pak Med Assoc*, 2014, 64: 1240-1243.
- [6] 侯明, 秦平. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(2016版)解读[J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(7): 523-527.
- [7] Xu T, Li N, Jin F, et al. Predictive factors of idiopathic thrombocytopenic purpura and long-term survival in Chinese adults undergoing laparoscopic splenectomy [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2016, 26: 397-400.
- [8] 赵永强. 特发性血小板减少性紫癜的诊治进展[J]. *中国医学科学院报*, 2009, 31(5): 517-521.
- [9] Cooper N. State of the art-how I manage immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2017, 177: 39-54.

(收稿日期:2017-05-28)