

57 例免疫性血小板减少症临床分析

张小平¹ 吴要功¹ 杨迪¹ 赵苗苗¹ 陈文兰¹ 王雅丹¹ 胡豫¹

[摘要] 目的:探讨免疫性血小板减少症(ITP)患者的临床特征。方法:回顾性分析 57 例 ITP 患者的临床资料,统计分析患者年龄、疾病分型及分期、出血评分、治疗方案[包括糖皮质激素、人免疫球蛋白(PH4)、重组人血小板生成素注射液等]、血小板输注数量、有效反应时间、完全反应(CR)时间、免疫学相关检查等在不同组别间的差异。结果:①不同年龄分组和不同性别分组间出血评分值、血小板输注数量、有效反应时间及 CR 时间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);②重症 ITP 组(37 例)的出血评分值、血小板输注数量、有效反应时间均明显高于非重症 ITP 组(20 例)(均 $P<0.05$),而 2 组 CR 时间差异无统计学意义($P=0.277$);③原发性 ITP 组(24 例)与继发性 ITP 组(33 例)在年龄、出血评分、血小板输注数量、有效反应时间及 CR 时间方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);④单药治疗组(26 例)和多药联合治疗组(31 例)中重症 ITP 患者分别占 38.5%(10/26)和 87.1%(27/31),差异有统计学意义($P=0.000$)。结论:糖皮质激素是原发性和继发性 ITP 患者的有效治疗方式;对于重症 ITP 患者,联合药物治疗可提高疗效。

[关键词] 免疫性血小板减少症;糖皮质激素;完全反应;出血评分

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.03.007

[中图分类号] R558.2 **[文献标志码]** A

Clinical analysis of 57 patients with immune thrombocytopenia

ZHANG Xiaoping WU Yaogong YANG Di ZHAO Miaomiao
CHEN Wenlan WANG Yadan HU Yu

(Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: HU Yu, E-mail: dr_huyu@126.com

Abstract Objective: To explore the clinical characteristics of patients with immune thrombocytopenia (ITP). **Method:** We retrospectively analyzed the clinical data of 57 patients with ITP and statistically analyzed the difference of patients' age, staging and classification of ITP, bleeding assessment, treatment methods [including glucocorticoid, human immunoglobulin (PH4), recombinant human thrombopoietin injection, etc.], number of platelet infusion, time to effective reaction, time to complete remission (CR) and results of immunological tests among different groups. **Result:** ① There was no significant difference of values of bleeding assessment, number of platelet infusion, time to effective reaction and time to CR between subgroups divided by age and sex (all $P>0.05$); ② Score of bleeding assessment, number of platelet infusion and time to effective reaction in severe ITP group ($n=37$) were significantly higher than those in non-severe ITP group ($n=20$) (all $P<0.05$), but there was no significant difference in time to CR between the two subgroups ($P=0.277$); ③ There was no significant difference in patients' age, score of bleeding assessment, number of platelet infusion, time to effective reaction and time to CR between primary ITP group ($n=24$) and secondary ITP group ($n=33$) (all $P>0.05$); ④ The proportion of severe ITP patients was 38.5% (10/26) in the single drug therapy group ($n=26$) and 87.1% (27/31) in the combination drug therapy group ($n=31$), respectively. There was significant difference ($P=0.000$). **Conclusion:** Glucocorticoid is an effective method for the treatment of both primary ITP patients and secondary ITP patients. And two or more drugs combination may improve the curative effects of patients with severe ITP.

Key words immune thrombocytopenia; glucocorticoid; complete remission; bleeding assessment

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种以持续性血小板减少为主要特征的自身免疫性出血性疾病。因体液和细胞免疫介导的血小板过度破坏以及血小板生成不足是其

主要发病机制^[1-4]。ITP 根据发病原因可分为原发性 ITP 和继发性 ITP,临床表现以皮肤黏膜出血为主,严重者可发生内脏出血,甚至颅内出血,出血风险随年龄增长而增加,部分患者仅有血小板减少而无出血症状。本文对 2017-07—2018-05 我院西院血液科 ITP 患者的临床资料及实验室检查结果进行回顾性分析,旨在提高对 ITP 临床诊治特点的认识。

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

通信作者:胡豫, E-mail: dr_huyu@126.com

1 资料与方法

1.1 资料

临床确诊的ITP患者共57例,均为2017-07—2018-05我院西院血液科的住院患者。其中男14例,女43例,男、女比例1.00:3.07;中位发病年龄50(14~77)岁, ≥ 60 岁12例, <60 岁且 ≥ 18 岁43例, <18 岁共2例;初诊50例,复发7例;原发24例,继发33例,包括自身免疫性疾病18例,乙型病毒性肝炎7例(其中合并自身免疫性疾病共4例),妊娠2例(其中1例合并自身免疫性疾病),甲状腺相关疾病5例(均合并自身免疫性疾病),慢性淋巴增殖性疾病1例;新诊断31例,持续性11例,慢性15例;重症37例,非重症20例;11例发病前存在诱因,其中9例因呼吸道感染或发热就诊,1例因饮酒后出现症状就诊,1例因胰腺炎就诊发现血小板减少。

诊断均符合《血液病诊断及疗效标准》(第3版)^[5]及中华医学会血液学分会止血与血栓学组关于ITP的诊断标准。

1.2 观察指标

包括患者性别、年龄、疾病分型及分期、前驱病史、出血评分、治疗方案、血小板输注数量、有效反应时间及完全反应(complete remission, CR)时间、免疫学相关检查(包括风湿免疫全套及甲状腺功能)、乙肝表面抗原、丙肝抗体、腹部影像学及药物不良反应等。其中疾病分型与分期(原发性与继发性ITP、新诊断、持续性及慢性ITP、重症与非重症ITP等)、出血评分、有效反应时间及CR时间的评估、治疗方案及疗效标准均参照中华医学会血液学分会止血与血栓学组中的标准。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0进行统计学分析。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行方差齐性检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用例和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床指标比较

根据年龄将患者分为 ≥ 60 岁(12例)和 <60 岁(45例)两个亚组,分别比较2组的出血评分、血小板输注数量、有效反应时间及CR时间。结果显示,年龄 ≥ 60 岁组和年龄 <60 岁组间出血评分值 $[(3.33 \pm 2.31) \text{分} : (2.18 \pm 1.95) \text{分}]$ 、血小板输注数量 $[(3.33 \pm 3.53) \text{人份} : (4.31 \pm 8.08) \text{人份}]$ 、有效反应时间 $[(4.92 \pm 2.88) \text{d} : (6.63 \pm 10.31) \text{d}]$ 及CR时间 $[(9.10 \pm 6.52) \text{d} : (9.52 \pm 11.33) \text{d}]$ 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

根据性别不同将患者分为男性组(14例)和女性组(43例)两个亚组,分别比较2组的出血评分、

血小板输注数量、有效反应时间及CR时间。结果显示,男性组和女性组间出血评分值 $[(2.64 \pm 2.17) \text{分} : (2.35 \pm 2.05) \text{分}]$ 、血小板输注数量 $[(7.36 \pm 12.80) \text{人份} : (3.05 \pm 4.07) \text{人份}]$ 、有效反应时间 $[(9.57 \pm 15.48) \text{d} : (5.00 \pm 5.01) \text{d}]$ 及CR时间 $[(15.25 \pm 16.06) \text{d} : (6.60 \pm 3.39) \text{d}]$ 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

根据是否为重症ITP将患者分为非重症ITP组(20例)和重症ITP组(37例)两个亚组,分别比较2组的出血评分、血小板输注数量、有效反应时间及CR时间。结果显示,非重症ITP组和重症ITP组间出血评分值 $[(1.45 \pm 1.88) \text{分} : (2.95 \pm 1.99) \text{分}]$, $P = 0.008$ 、血小板输注数量 $[(0.85 \pm 0.81) \text{人份} : (5.86 \pm 8.63) \text{人份}]$, $P = 0.001$ 、有效反应时间 $[(3.00 \pm 2.00) \text{d} : (7.94 \pm 10.88) \text{d}]$, $P = 0.014$ 差异有统计学意义,2组CR时间差异无统计学意义 $[(6.75 \pm 3.62) \text{d} : (10.68 \pm 11.99) \text{d}]$, $P = 0.277$ 。

2.2 实验室检查

肝脾检查:所有患者均行腹部影像学检查(彩超或腹部CT),1.8%(1/57)发现有轻度脾脏增大,无肝脏肿大患者。

自身免疫性相关抗体检测:本组共56例患者行风湿免疫性疾病相关抗体检测,阳性者为67.9%(38/56),其中男性为50.0%(7/14),女性为73.8%(31/42),不同性别之间抗体检测阳性率的差异无统计学意义($P = 0.113$)。

甲状腺功能检测:共5例女性患者合并甲状腺功能异常。

2.3 疗效分析

2.3.1 单药与多药联合治疗方案与疗效的相关性

入组患者药物治疗方式包括糖皮质激素、重组人血小板生成素(rhTPO)注射液、静注人免疫球蛋白(PH4)、免疫抑制剂(利妥昔单抗注射液、硫唑嘌呤片)以及脾脏切除治疗。将57例患者根据治疗方式分为单药治疗组(26例)和多药联合治疗组(31例),2组原发性ITP患者分别占53.8%(14/26)和32.3%(10/31),差异无统计学意义($P = 0.100$);2组新诊断ITP患者分别占42.3%(11/26)和64.5%(20/31),亦差异无统计学意义($P = 0.094$);2组重症ITP患者分别占38.5%(10/26)和87.1%(27/31),差异有统计学意义($P = 0.000$)。

2.3.2 疗效与疾病有无继发因素的相关性 原发性ITP患者共24例,继发性ITP患者共33例。分别比较2组患者的年龄、出血评分、血小板输注数量、有效反应时间及CR时间。结果显示,原发性ITP组和继发性ITP组间年龄 $[(48.13 \pm 15.37) \text{岁} : (45.15 \pm 15.96) \text{岁}]$, $P = 0.484$ 、出血评分

[(2.00±1.67)分:(2.73±2.28)分, $P=0.191$]、血小板输注数量[(2.67±3.00)人份:(5.15±9.23)人份, $P=0.210$]、有效反应时间[(5.05±4.76)d:(6.97±11.05)d, $P=0.467$]及CR时间[(10.00±6.64)d:(9.00±12.13)d, $P=0.773$]差异均无统计学意义;2组有效反应率差异无统计学意义(83.3%:97.0%, $P=0.151$),且CR率亦差异无统计学意义(75.0%:84.6%, $P=0.472$)。

2.4 治疗相关并发症

本组 57 例患者的并发症包括:血糖异常 3 例(其中 1 例合并肺部感染),肺部感染 3 例(其中 1 例合并血糖异常),肝功能异常 15 例。相应并发症经过积极处理后均明显恢复。

进一步分析肝功能异常是否与使用糖皮质激素、rhTPO 注射液及静注人免疫球蛋白(PH4)相关,通过 χ^2 检验发现,肝功能异常与上述药物单一使用之间无明显相关性($\chi^2=0.299, 3.810$ 和 $0.507, P=0.585, 0.051$ 和 0.477)。再次分析肝功能异常是否与联合用药相关,通过 χ^2 检验发现,肝功能异常与联合用药之间无明显相关性($\chi^2=0.172, P=0.678$)。

3 讨论

ITP 是一种自身免疫性出血性疾病,其发病原因及机制尚未完全明确。绝大多数 ITP 找不到明显发病原因,被称为原发性 ITP;另一部分 ITP 则是多种复杂因素或者疾病共同作用所致,被称为继发性 ITP。临床上以原发性 ITP 为多见,原发性与继发性 ITP 比例约 4:1^[6]。在本次研究中,继发性 ITP 患者较原发性 ITP 患者发病率略高,与文献报道不一致,可能与纳入研究的病例数较少有关。

我国最新关于成人 ITP 的报道认为成年人年发病率为(5~10)/10 万,育龄期女性发病率高于同年龄组男性,60 岁以上老年人是该病的高发群体。本研究中女性发病率明显高于男性,男、女发病比例为 1.00:3.07,与文献报道一致。

本次研究发现,患者不同年龄及性别间出血评分、血小板输注数量、有效反应时间及 CR 时间等指标差异均无统计学意义,可能与纳入研究的老年患者病例数较少有关,有待后期更大样本量来进一步验证。

国内外学者为量化 ITP 患者出血情况与风险评估,制定了多个出血评分系统^[7]。2013 年,ITP 国际工作组制定并公布了 ITP 特异性出血评价工具(bleeding assessment tool, ITP-BAT)。我国学者吕恩明等(2014)证实了该评分系统在中国 ITP 患者中的临床价值。然而该评分系统数据采集相对耗时,临床实践中尤其是急症情况下的可操作性受到限制。为简化评估流程,增加临床实践的可操

作性,国内学者参考 ITP-BAT 等评分系统制定了 ITP 出血评分量表,并前瞻性评价了 2016 版 ITP 出血评分量表在原发性 ITP 中的应用,结论提示该评分量表与 ITP-BAT 评分系统具有很好的一致性。本次研究中患者出血评分即采用 2016 版 ITP 出血评分量表。

本次研究共有 37 例患者入院时血小板计数 $<10\times 10^9/L$ 且存在出血症状(重症 ITP),对这类患者进行了出血评分,并与非重症 ITP 患者进行比较。结果显示,出血评分值、血小板输注数量、有效反应时间在重症 ITP 组均明显高于非重症 ITP 组(均 $P<0.05$),说明重症 ITP 患者临床表现突出,治疗反应时间长且经济花费较多,临床实践中需给予充分重视。然而,比较 2 组达 CR 时间,结果显示差异无统计学意义($P=0.277$);进一步比较 2 组总 CR 率,结果仍显示差异无统计学意义($P=0.701$)。

近几年国内指南建议,糖皮质激素是治疗成年原发 ITP 的首选药物,近期有效率约为 80%。本研究中 16 例患者单一使用糖皮质激素治疗,总体有效率为 87.5%(14/16)。ITP 二线治疗方案包括促血小板生成药物、利妥昔单抗、脾切除术、环孢素及达那唑等。部分患者在治疗中联合上述药物治疗。本次研究中,共有 26 例患者行单药治疗,31 例联合 2 种或以上药物治疗。原发性 ITP 及新诊断 ITP 患者在 2 组中所占比例均差异无统计学意义,而重症 ITP 患者在多药联合治疗组中的比例明显高于单药治疗组,差异有统计学意义,提示重症 ITP 患者尽可能选择联合药物治疗以达到 CR。

本次研究结果显示,原发性及继发性 ITP 患者间年龄、出血评分、血小板输注数量、有效反应时间及 CR 时间差异无统计学意义。进一步探讨糖皮质激素在原发性及继发性 ITP 患者间有效率有无区别(使用糖皮质激素的患者共有 36 例),结果显示 2 组患者有效反应率差异无统计学意义[88.2%(15/17):100%(19/19), $P=0.216$],提示临床医师在 ITP 诊治中应选择糖皮质激素治疗以确保疗效。

本次研究中,当把患者疗效作为因变量时,有多个评价指标:有效反应时间、CR 时间以及是否达到 CR。无论选择哪一个作为因变量,都不能更客观反应出 ITP 患者之间的差异。因此,本次研究并未采用单因素和多因素的统计学分析。

本次研究显示肝功能异常发生率最高,尽管进一步分析并未发现肝功能异常与 ITP 药物治疗之间存在相关性,但仍需引起临床医师的高度重视,特别是合并肝炎病毒感染患者。

参考文献

[1] 王明镜,胡晓梅,邓中阳,等.免疫性血小板减少症的

(下转第 196 页)

- ma[J]. *Med Oncol*, 2012, 29: 2317—2322.
- [5] Guo B, Cen H, Tan X, et al. Meta-analysis of the prognostic and clinical value of tumor-associated macrophages in adult classical Hodgkin lymphoma[J]. *BMC Med*, 2016, 14: 159.
- [6] Komohara Y, Niino D, Ohnishi K, et al. Role of tumor-associated macrophages in hematological malignancies[J]. *Pathol Int*, 2015, 65: 170—176.
- [7] Ronca R, Benkheil M, Mitola S, et al. Tumor angiogenesis revisited: Regulators and clinical implications[J]. *Med Res Rev*, 2017, 37: 1231—1274.
- [8] Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22: 231—237.
- [9] Jelacic J, Balint MT, Jovanovic MP, et al. The role of lymphocyte to monocyte ratio, microvessel density and high CD44 tumor cell expression in non Hodgkin lymphomas[J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22: 567—577.
- [10] Zhao X, Qu J, Sun Y, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: a meta-analysis of the literature[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 30576—30586.
- [11] Jackaman C, Tomay F, Duong L, et al. Aging and cancer: The role of macrophages and neutrophils[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 36: 105—116.
- [12] 李延莉. 单核巨噬细胞系统在弥漫大 B 细胞淋巴瘤发生发展中作用的临床和实验研究[D]. 安徽医科大学, 2015.
- [13] Krishna Priya S, Nagare RP, Sneha VS, et al. Tumour angiogenesis-origin of blood vessels[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139: 729—735.
- [14] Jian ZW, Yu JX, Man GCW, et al. Clinicopathological and prognostic significance of blood microvessel density in endometrial cancer: a meta-analysis and subgroup analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297 (Suppl 4): 1—10.
- [15] Hong WG, Ko YS, Pyo JS. Clinicopathological significance and prognostic role of microvessel density in gastric cancer: A meta-analysis[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213: 1459—1463.
- [16] Ma G, Zhang J, Jiang H, et al. Microvessel density as a prognostic factor in esophageal squamous cell cancer patients: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96: e7600.
- [17] 吴静怡, 曹阳, 孙立石, 等. 非霍奇金淋巴瘤组织中 FGFR3 和 VEGF 的表达及其与血管生成的相关性[J]. *肿瘤防治研究*, 2009, 36(3): 225—228.
- [18] Cardesa-Salzmänn TM, Colomo L, Gutierrez G, et al. High microvessel density determines a poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus chemotherapy[J]. *Haematologica*, 2011, 96: 996—1001.
- [19] Wu H, Xu J, He Y, et al. Tumor-associated macrophages promote angiogenesis and lymphangiogenesis of gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106: 462—468.
- [20] 智敏. 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤发展中的作用[J]. *中外医疗*, 2012, 31(12): 186—187.
- (收稿日期: 2018-12-28)

(上接第 192 页)

- 免疫机制研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(9): 725—728.
- [2] Quach ME, Dragovich MA, Chen W, et al. Fc-independent immune thrombocytopenia via mechanomolecular signaling in platelets[J]. *Blood*, 2018, 131: 787—796.
- [3] McKenzie CG, Guo L, Freedman J, et al. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP)[J]. *Br J Haematol*, 2016, 163: 10—23.
- [4] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2010, 115: 168—186.
- [5] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 172—176.
- [6] Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia—a nationwide population-based study in France [J]. *Blood*, 2014, 124: 3308—3315.
- [7] Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group[J]. *Blood*, 2013, 121: 2596—2606.
- (收稿日期: 2018-07-01)