

## 淋巴细胞绝对值对于新诊断的成人原发性免疫性血小板减少症患者预后价值研究\*

常姝婷<sup>1</sup> 陈筠<sup>2</sup> 呼小茹<sup>1</sup> 赵丽东<sup>1</sup> 刘先栋<sup>1</sup> 杨林花<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:探讨淋巴细胞绝对值(ALC)对于成人新诊断的原发性免疫性血小板减少症(ITP)患者预后的影响,为临床评估预后提供新的理论支持。**方法:**回顾性分析152例成人新诊断的ITP患者的临床及实验室检查结果等指标,总结其临床特点,探讨ALC对于疾病预后的影响,并分析影响患者预后的相关危险因素。**结果:**152例新诊断ITP患者的中位发病年龄50.5(27.0~63.0)岁;其中男62例,女90例,男:女为0.69:1.00。中位随访时间9.75(3.88~25.00)个月,复发24例(15.78%)。以疾病复发作为终点得到外周血ALC的受试者工作特征曲线,ALC的截点值为 $1.070 \times 10^9/L$ ,曲线下面积为0.604(95%CI 0.491~0.717)。以 $1.070 \times 10^9/L$ 为界,分为高ALC组和低ALC组,2组临床特征比较显示,高ALC组合并高血压患者比例明显高于低ALC组( $P=0.006$ ),其余方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。对于影响疾病复发的临床特征进行单因素分析及多因素Logistic回归分析发现,ALC $>1.070 \times 10^9/L$ 是影响新诊断的成人ITP复发的独立危险因素( $P=0.004$ )。**结论:**对于新诊断的成人ITP患者,较高的淋巴细胞计数对于疾病复发有一定的预测作用,应引起重视。

**【关键词】** 免疫性血小板减少症;淋巴细胞绝对值;预后

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.01.012

[中图分类号] R558.2 [文献标志码] A

## The prognostic value of absolute lymphocyte count in patients with newly diagnosed adult primary immune thrombocytopenia

CHANG Shuting<sup>1</sup> CHEN Yu<sup>2</sup> HU Xiaoru<sup>1</sup>  
ZHAO Lidong<sup>1</sup> LIU Xiandong<sup>1</sup> YANG Linhua<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Hematology, the Second Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China; <sup>2</sup>The Second Hospital Affiliated to Wuhu Medical University)

Corresponding author: YANG Linhua, E-mail: Yanglh5282@163.com

**Abstract Objective:** To explore the influence of absolute lymphocyte count (ALC) on the prognosis of newly diagnosed primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults, in order to provide more evidence for the treatment of it. **Method:** The clinical and laboratory examination results of 152 newly diagnosed adult ITP patients were retrospectively analyzed. The influence of ALC on the prognosis of the disease was discussed, and clinical features and prognostic factors of adult ITP were analyzed. **Result:** Among 152 newly diagnosed ITP patients, 62 were male and 90 were female, and the ratio of male to female was 0.69:1.00, with an median age was 50.5(27.0-63.0) years old. With a median follow-up of 9.75(3.88-25.00) months, there were 24 patients (15.78%) who finally relapsed. The receiver operating characteristics curve of peripheral blood ALC was obtained with the disease recurrence as the endpoint. The cut-off point value of ALC was  $1.070 \times 10^9/L$ , the area under the curve was 0.604 (95% CI 0.491-0.717). Taking  $1.070 \times 10^9/L$  as the boundary, the group was divided into high ALC group and low ALC group. The comparison of clinical features between the two groups showed that patients with hypertension in the high ALC group was significantly higher than that in the low ALC group ( $P=0.006$ ), and there were no statistically significant differences in other clinical features between two groups. Single factor analysis and multi factor Logistic regression analysis on the clinical characteristics of disease recurrence showed that ALC $>1.070 \times 10^9/L$  was the independent risk factor of ITP recurrence in newly diagnosed adults ( $P=0.004$ ). **Conclusion:** For newly diagnosed adult ITP patients, a higher lymphocyte count has a certain predictive effect on disease recurrence, which needs to be taken into account.

**Key words** primary immune thrombocytopenia; absolute lymphocyte count; prognosis

\* 基金项目:山西省科技创新团队(No:201605D131044-05);山西省应用基础研究项目(No:201601D202094)

<sup>1</sup>山西医科大学第二医院血液科(太原,030001)

<sup>2</sup>皖南医学院第二附属医院血液肿瘤科

通信作者:杨林花, E-mail: Yanglh5282@163.com

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia)是一种获得性自身免疫性出血性疾病<sup>[1]</sup>,发生率约占出血性疾病的 1/3,成人的年发病率为 5~10/10 万。尽管 ITP 属于非恶性血液系统疾病,但由于近期或远期复发风险的存在,ITP 的诊治仍面临较严峻的挑战<sup>[2-3]</sup>。本文拟通过回顾性分析 2013-06-2019-06 我院收治的成人新诊断的 ITP 患者的临床及实验室检查结果等指标,总结其临床特点,探讨淋巴细胞绝对值(absolute lymphocyte count,ALC)对于疾病预后的影响,并分析影响患者疗效及预后的相关危险因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

以 2013-06-2019-06 我院收治的 152 例成人新诊断的 ITP 患者为研究对象。所有患者均完善血常规、骨髓像、血小板抗体、出血评分等检查,按照 2016 年版成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识诊断明确,符合新诊断 ITP 诊断标准的患者纳入研究。排除标准:①需要联合其他升血小板药物治疗的危重出血患者;②有血栓性疾病病史者;③有先天性易栓症家族史的患者。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案** 152 例患者中,99 例患者仅接受一线方案治疗,53 例患者在此基础上加用重组人血小板生成素注射液。治疗期间避免应用其他升血小板药物治疗,需要紧急治疗的可预防性输注单采血小板治疗。治疗有效的患者给予口服醋酸泼尼松片进行维持治疗,院外门诊随访期间根据血常规检查结果进行药物减停,1~2 次/周;治疗无效的患者依据患者意愿更换其他治疗方案。

**1.2.2 疗效判定** 依据 2016 年版成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识进行疗效判定:①完全反应(CR):治疗后  $PLT \geq 100 \times 10^9/L$  且没有出血;②有效(R):治疗后  $PLT \geq 30 \times 10^9/L$  并且至少比基础血小板计数增加 2 倍且没有出血;③无效(NR):治疗后  $PLT < 30 \times 10^9/L$  或者增加不到基础值的 2 倍或者有出血;④复发:治疗有效后, $PLT$  降至  $30 \times 10^9/L$  以下或者不到基础值的 2 倍或者出现出血症状。在定义 CR 或 R 时,应至少检测 2 次血小板计数,至少间隔 7 d。定义复发时至少检测 2 次,其间至少间隔 1 d。有效率=(CR+R)/总例数 $\times 100\%$ ;复发率=复发例数/总例数 $\times 100\%$ 。

**1.2.3 随访** 采用门诊、住院病历查阅及电话联系方式进行随访,随访截止日期为 2019 年 6 月 30 日。

### 1.3 统计学处理

应用 SPSS25.0 软件进行统计学分析。患者的

年龄及随访时间采用中位数(四分位数)进行描述,计数资料采用例数(百分比)描述,采用受试者工作特征(ROC)曲线寻找利用淋巴细胞计数预测患者预后的最佳截断值,将淋巴细胞计数转变为分类变量;采用  $\chi^2$  检验进行单因素分析,采用 Logistic 回归分析进行患者预后预测的多因素分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ITP 患者一般情况

152 例新诊断 ITP 患者的中位发病年龄 50.5 (27.0~63.0)岁,其中男 62 例,女 90 例,男:女为 0.69:1.00。99 例患者仅接受一线方案治疗,53 例患者在此基础上加用重组人血小板生成素注射液治疗,共治疗有效患者 114 例(75.00%);中位随访时间 9.75 (3.88~25.00)个月,复发 24 例(15.78%);中位 ALC 为  $1.430 \times 10^9/L$  ( $1.030 \times 10^9/L \sim 1.920 \times 10^9/L$ ),  $ALC > 1.070 \times 10^9/L$  共 109 例, $ALC \leq 1.070 \times 10^9/L$  共 43 例。

### 2.2 ROC 曲线判断 ALC 的截断值

以疾病复发为终点得到外周血 ALC 的 ROC 曲线,ALC 的截点值为  $1.070 \times 10^9/L$ ,曲线下面积为 0.604(95%CI 0.491~0.717),见图 1。

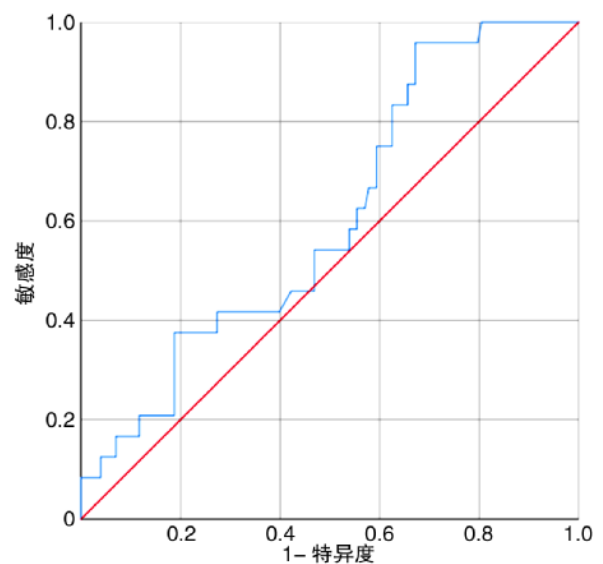


图 1 ALC 预测患者是否复发的 ROC 曲线

### 2.3 ALC 对 ITP 复发率的影响

以  $1.070 \times 10^9/L$  为界,分为高 ALC 组和低 ALC 组,2 组临床特征比较显示,高 ALC 组合并高血压患者比例明显高于低 ALC 组( $P=0.006$ ),其余方面比较差异无统计学意义,见表 1。对于影响疾病复发的临床特征进行单因素分析提示,  $ALC > 1.070 \times 10^9/L$  是影响 ITP 复发的危险因素( $P=0.004$ ),见表 2;进一步采用多因素 Logistic 回归分析发现,  $ALC > 1.070 \times 10^9/L$  的患者复发风险是

表 1 高 ALC 组与低 ALC 组临床特征比较

项目	ALC $\leq$ 1.070 组(43 例)	ALC $>$ 1.070 组(109 例)	合计	$\chi^2$	P
年龄				0.083	0.773
$\geq$ 60 岁	12(27.9)	33(30.3)	45(29.6)		
$<$ 60 岁	31(72.1)	76(69.7)	107(70.4)		
性别				0.028	0.866
女	25(58.1)	65(59.6)	90(59.2)		
男	18(41.9)	44(40.4)	62(40.8)		
血小板抗体				1.557	0.212
有	13(37.1)	23(25.8)	36(29.0)		
无	22(62.9)	66(74.2)	88(71.0)		
出血评分				0.187	0.666
$\geq$ 2	26(60.5)	70(64.2)	96(63.2)		
$<$ 2	17(39.5)	39(35.8)	56(36.8)		
糖尿病				0.043	0.836
有	4(9.3)	9(8.3)	13(8.6)		
无	39(90.7)	100(91.7)	139(91.4)		
高血压				7.551	0.006
有	0(0.0)	17(15.6)	17(11.2)		
无	43(100.0)	92(84.4)	135(88.8)		
CD19 <sup>+</sup>				0.811	0.667
增高	23(56.1)	53(50.0)	76(51.7)		
正常	9(22.0)	31(29.2)	40(27.2)		
减低	9(22.0)	22(20.8)	31(21.1)		
T <sub>s</sub>				1.817	0.403
增高	23(56.1)	50(47.2)	73(49.7)		
正常	11(26.8)	41(38.7)	52(35.4)		
减低	7(17.1)	15(14.2)	22(15.0)		
Th				0.969	0.616
增高	9(22.0)	29(27.4)	38(25.9)		
正常	13(31.7)	37(34.9)	50(34.0)		
减低	19(46.3)	40(37.7)	59(40.1)		
NK				1.044	0.593
增高	2(4.9)	2(1.9)	4(2.7)		
正常	15(36.6)	38(35.8)	53(36.1)		
减低	24(58.5)	66(62.3)	90(61.2)		

ALC $\leq$ 1.070 $\times$ 10<sup>9</sup>/L 患者的 11.233 倍,为影响新诊断的成人 ITP 复发的独立危险因素,见表 3。

### 3 讨论

ITP 是一种以血小板破坏过多和(或)血小板生成减少为特征的获得性自身免疫性出血性疾病,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。目前临床上 ITP 诊断仍属于排除性诊断<sup>[4]</sup>,主要依据病史、体格检查、骨髓检查等,血小板抗体及血小板生成素的检测虽有助于诊断,但灵敏度较低,假阴性率高,且由于操作流程复杂,并未在临床上广泛应用<sup>[5]</sup>。与之不同的是,血常规是一种简单易行的操作,在各级医院均普遍开展,且血常规异常往往提示疾病的发生与发展规律<sup>[6]</sup>。

ITP 是由多种生理病理机制参与的获得性自

身免疫性疾病,自 Harrington 于 1951 年在 ITP 患者血浆中发现血小板因子以来,ITP 的发病机制逐渐被了解。经典的发病机制<sup>[7]</sup>主要是自身抗体致敏的血小板被单核-巨噬细胞系统大量清除,其中血小板膜糖蛋白抗体的产生是 ITP 诊断的重要参考指标<sup>[8]</sup>。然而,刘晓帆等(2015)报道,血小板膜糖蛋白只存在于 60% 的 ITP 患者中,提示 ITP 的发病还有其他机制的参与。近年来,细胞免疫在 ITP 发病中的作用日益受到重视,除 CD8<sup>+</sup> 杀伤 T 细胞介导的血小板破坏外<sup>[9]</sup>,T 细胞亚群的免疫耐受及比例失衡也被认为是免疫耐受及自身免疫重要发病机制<sup>[10]</sup>。

淋巴细胞是免疫系统重要的抗肿瘤细胞<sup>[11]</sup>,ALC 可以作为反映机体免疫功能的较好参数,临床上用于免疫功能的监测,可有效的判断疗效。研

表 2 不同临床因素对新诊断的成人 ITP 患者疾病复发的影响

因素	未复发(128 例)	复发(24 例)	合计	$\chi^2$	P
年龄				0.190	0.663
$\geq 60$ 岁	37(28.9)	8(33.3)	45(29.6)		
$< 60$ 岁	91(71.1)	16(66.7)	107(70.4)		
性别				0.128	0.721
女	75(58.6)	15(62.5)	90(59.2)		
男	53(41.4)	9(37.5)	62(40.8)		
血小板抗体				0.335	0.563
有	31(30.1)	5(23.8)	36(29.0)		
无	72(69.9)	16(76.2)	88(71.0)		
出血评分				0.285	0.593
$\geq 2$	82(64.1)	14(58.3)	96(63.2)		
$< 2$	46(35.9)	10(41.7)	56(36.8)		
糖尿病				2.399	0.121
有	9(7.0)	4(16.7)	13(8.6)		
无	119(93.0)	20(83.3)	139(91.4)		
高血压				0.233	0.629
有	15(11.7)	2(8.3)	17(11.2)		
无	113(88.3)	22(91.7)	135(88.8)		
ALC				8.175	0.004
$\leq 1.070 \times 10^9/L$	42(32.8)	1(4.2)	43(28.3)		
$> 1.070 \times 10^9/L$	86(67.2)	23(95.8)	109(71.7)		
CD19 <sup>+</sup>				4.717	0.095
增高	65(52.4)	11(47.8)	76(51.7)		
正常	30(24.2)	10(43.5)	40(27.2)		
减低	29(23.4)	2(8.7)	31(21.1)		
Ts				0.195	0.907
增高	62(50.0)	11(47.8)	73(49.7)		
正常	43(34.7)	9(39.1)	52(35.4)		
减低	19(15.3)	3(13.0)	22(15.0)		
Th				2.602	0.272
增高	29(23.4)	9(39.1)	38(25.9)		
正常	43(34.7)	7(30.4)	50(34.0)		
减低	52(41.9)	7(30.4)	59(40.1)		
NK				1.291	0.525
增高	4(3.2)	0(0.0)	4(2.7)		
正常	46(37.1)	7(30.4)	53(36.1)		
减低	74(59.7)	16(69.6)	90(61.2)		

表 3 影响新诊断的 ITP 复发的多因素 Logistic 分析

	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95% CI
ALC	2.419	1.039	5.423	0.020	11.233	1.467~86.026
常数项	-6.156	2.037	9.132	0.003	0.002	—

究显示,ALC 较低为多种血液系统疾病甚至实体肿瘤的不良预后因素。牛俊颖等(2018)研究发现,低的淋巴细胞/单核细胞比值是影响血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤无病生存期及总生存期的独立预后不良因素。另有研究发现,治疗前外周血 ALC 与转移性乳腺癌及侵袭性肉瘤的预后相关<sup>[12]</sup>。Huang 等<sup>[13]</sup>研究发现,鼻腔 NK/L 细胞淋

巴瘤患者治疗前血清中  $ALC < 1.0 \times 10^9/L$  组的预后较差,其原因可能为较低的淋巴细胞计数提示机体免疫抑制,往往提示预后不佳。

本研究对于影响新诊断的 ITP 复发的临床特征进行单因素及多因素 Logistic 回归分析发现,  $ALC > 1.070 \times 10^9/L$  的患者复发风险明显高于  $ALC \leq 1.070 \times 10^9/L$  患者( $P=0.004$ )。原因可能

是体内免疫抑制功能下降,自身免疫耐受失衡,导致淋巴细胞持续活化,从而引起患者体内血小板大量破坏<sup>[14]</sup>。提示对于新诊断的成人 ITP 患者,淋巴细胞计数的高低对于疾病复发有一定的预测作用,需引起重视。而文中有关淋巴细胞亚群的比较均无明显差异,考虑到淋巴细胞亚群指标众多,具体影响预后的因素尚需更为详尽及大样本数据以支撑本文结论。鉴于本研究为回顾性分析,样本数较少,期待多中心、大样本的前瞻性研究进一步证实。

#### 参考文献

- [1] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children; report from an international working group [J]. *Blood*, 2009, 113: 2386—2393.
- [2] Cetin K, McGrath LJ, Overman R, et al. Treatment Patterns Among Adults with Newly Diagnosed Primary Immune Thrombocytopenia in the United States [J]. *Blood*, 2019, 132: 497.
- [3] Shuling L, Julia TM, Karynsa C, et al. Rate of Bleeding-Rated Episodes (BREs) in Elderly Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): A Population-Based Retrospective Cohort Study Using Medicare 20% Sample Data [J]. *Blood*, 2015, 126: 38.
- [4] 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.
- [5] Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2017, 129: 2829—2835.
- [6] Korkmaz S, Uslu AU, Aydin B, et al. Pre-treatment and post-treatment changes in platelet indices in patients with immune thrombocytopenia [J]. *Saudi Med J*, 2013, 34: 591—596.
- [7] 申星, 程芳芳, 常舒婷, 等. 外周血自然杀伤细胞比例在原发免疫性血小板减少症中临床意义 [J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32: 48—51.
- [8] Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Int J Hematol*, 2013, 98: 24—33.
- [9] Olsson B, Andersson PO, Jernas M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Nat Med*, 2003, 9: 1123—1124.
- [10] Mckenzie CG, Guo L, Freedman J, et al. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP) [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163: 10—23.
- [11] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420: 860—867.
- [12] Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas [J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 5358—5391.
- [13] Huang JJ, Jiang WQ, Lin TY, et al. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22: 149—155.
- [14] 王明镜, 胡晓梅, 邓中阳, 等. 免疫性血小板减少症的免疫机制研究进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(9): 725—728.

(收稿日期: 2019-09-01)