

乙肝病毒感染与免疫性血小板减少症的临床研究*

竺枫¹ 周忠豪¹ 薛宏怡¹ 邱雷¹ 王辉¹ 李世波²

【摘要】 目的:分析我地区免疫性血小板减少症(ITP)患者的乙肝病毒感染状态与 ITP 临床相关性,提供合理的治疗方案。**方法:**收集 2016-08—2019-08 在我院住院的 ITP 患者 93 例,对其中 64 例患者给予糖皮质激素或联合免疫球蛋白治疗,分析所有患者的临床特征,并对 64 例糖皮质激素治疗患者的疗效影响因素进行分析。**结果:**我地区 ITP 患者乙肝核心抗体阳性率高于同期住院患者(46.2% vs 18.7%, $P=0.004$);对于疗效和血小板恢复时间,乙肝感染状态是独立影响因素($P<0.05$)。**结论:**我地区 ITP 患者存在乙肝隐匿性感染可能,对于乙肝核心抗体阳性的 ITP 患者糖皮质激素疗效不佳,可尽早应用血小板生成素二线治疗。

【关键词】 免疫性血小板减少症;乙肝核心抗体;乙肝病毒感染

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.09.009

【中图分类号】 R558.2 **【文献标志码】** A

Clinical study of hepatitis B virus infection and immune thrombocytopenia

ZHU Feng¹ ZHOU Zhonghao¹ XUE Hongyi¹ QIU Lei¹ WANG Hui¹ LI Shibo²

(¹Department of Hematology, Zhoushan Hospital, Wenzhou Medical University, Zhoushan, 316021, China; ²Department of Infectious Disease, Zhoushan Hospital, Wenzhou Medical University)

Corresponding author: LI Shibo, E-mail: lsb0398@126.com

Abstract Objective: To analyze the correlation between hepatitis B virus infection and immune thrombocytopenia (ITP), and to provide reasonable treatment options. **Method:** A total of 93 patients diagnosed with ITP hospitalized in our hospital from August 2016 to August 2019 were collected. Sixty-four patients were treated with glucocorticoid alone, or glucocorticoid combined with immunoglobulin. The clinical characteristics and risk factors of all the patients, including those treated with glucocorticoids were identified. **Result:** The positive rate for hepatitis B core antibody in ITP patients was significantly higher than that in hospitalized patients during the same period (46.2% vs 18.7%, $P=0.004$). The hepatitis B core antibody positivity was the only independent risk factor for the outcome and platelet recovery time ($P<0.05$). **Conclusion:** Occult hepatitis B virus infection may exist in ITP patients. Glucocorticoid treatment is not effective for ITP patients with hepatitis B core antibody positivity, and second-line treatment with thrombopoietin might be administrated as soon as possible.

Key words immune thrombocytopenia; hepatitis B core antibodies; hepatitis B virus infection

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenic, ITP)是一种获得性自身免疫出血性疾病,约占出血性疾病总数的 30%,大部分以出血为主要表现。糖皮质激素是治疗成年原发 ITP 的首选药物,但复发率高,目前国内报道糖皮质激素治疗方案的持续完全缓解率只有 27.4%^[1-3]。ITP 的发病机制不同于其他原因引起的血小板减少症^[4-5],一直是目前研究的热点和难点。我地区乙肝携带者比例高,多项研究报道血液系统疾病与乙肝感染有一定相关性,如非霍奇金淋巴瘤等^[6-8]。本研究对我地区 93 例 ITP 患者的临床基本特征、疗效等进行分析,以指导临床合理治疗,改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2016-08—2019-08 在我院住院的 ITP 患者 93 例,所有患者的诊断均符合张之南主编的《血液病学诊断及疗效标准》第 4 版。同时抽取同期在我院骨科、肝胆外科手术患者 300 例(主要病种为胆囊炎、胆囊结石、腰椎间盘突出症等)(排除肝硬化、肝癌)。ITP 患者的出血评分参照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^[3],ITP 患者的出血分数=年龄评分+出血症状评分(患者所有出血症状中最高的分值)。

1.2 实验室检查

所有患者入院后完善骨髓常规、抗核抗体全套、肝炎病原学、腹部 B 超等,排除继发性血小板减少症。采用化学发光法检测 HBV 感染状态,包括 HBsAg, HBsAb, HBcAb, HBeAg, HBeAb。其中

* 基金项目:浙江省舟山市科技局公益类项目(No: 2019C31101)

¹温州医科大学附属舟山医院血液内科(浙江舟山,316021)

²温州医科大学附属舟山医院感染性疾病科

通信作者:李世波, E-mail: lsb0398@126.com

HBsAg 和部分 HBcAb 阳性患者,采用荧光定量 PCR 法测定乙肝 DNA。对于 300 例同期住院的患者采用化学发光法检测 HBV 感染状态。

1.3 治疗方案

对于血小板计数 $<30\times 10^9/L$ 的患者给予泼尼松 $1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 或联合免疫球蛋白 $0.4\text{ g}/\text{kg}\times 5\text{ d}$ 的治疗方案,血小板计数 $>30\times 10^9/L$ 并不伴有出血症状给予临床观察。对于乙肝表面抗原阳性患者,给予糖皮质激素治疗的同时联合拉米夫定抗病毒治疗。在治疗开始后每隔 2~3 d 监测血常规,每周复查肝功能、血糖。4 周评价治疗效果。疗效判定参考《血液病学诊断及疗效标准》。完全反应:2 次血小板计数 $\geq 100\times 10^9/L$,间隔时间大于 7 d 且没有出血。治疗无效者,改为二线治疗。

1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 18 软件处理。对于组间分类变量比较,采用 χ^2 检验;对于疗效的影响因素分析,采用 Logistic 回归;对于两组间连续变量比较,采用非参数检验;对于完全反应的患者,记录血小板恢复时间,为糖皮质激素治疗开始第 1 天至治疗后连续 2 次血小板计数正常(间隔大于 7 d)的第 1 次恢复正常的检测时间;对于血小板恢复时间的危险因素分析,采用线性回归统计方法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征及疗效

93 例 ITP 患者中,男 39 例,女 54 例;年龄 18~86 岁,中位年龄 57 岁;以出血表现者 70 例,初诊血小板计数 $(1\sim 63)\times 10^9/L$,中位初诊血小板计数 $11\times 10^9/L$;出血评分 0~10 分,中位出血评分 1 分;抗核抗体全套一项以上异常者 30 例,但尚不能诊断自身免疫性疾病。93 例患者均否认既往乙肝感染病史,入院后查乙肝表面抗原阳性 9 例,乙肝核心抗体阳性 43 例,15 例患者测定乙肝 DNA 拷贝数,4 例患者大于 100 拷贝/ml,44 例乙肝三系异常的患者治疗前中位谷丙转氨酶 $19.5(3\sim 331)\text{ U/L}$ 。93 例患者与同期在我院外科住院的 300 例患者比较,乙肝表面抗原阳性率相近(9.7% vs

9.3%, $P=0.530$),但乙肝核心抗体阳性率升高,差异有统计学意义(46.2% vs 18.7%, $P=0.004$)。对于 64 例糖皮质激素治疗患者进行疗效判定,42 例经治疗后为完全反应,对于 42 例完全反应患者记录中位血小板恢复时间为 $7(2\sim 79)\text{ d}$ 。

2.2 糖皮质激素治疗疗效危险因素分析

按乙肝核心抗体阳性与否分为阴性组和阳性组,2 组完全反应率分别为 78.9% vs 51.6%,差异有统计学意义($P=0.035$)。基于这个基础上,采用 Logistic 回归分析患者的临床特征、实验室检查结果和治疗方案,结果发现年龄、性别、初诊血小板计数、出血评分、抗核抗体异常、联合或不联合免疫球蛋白治疗与疗效无明显相关,而乙肝核心抗体阳性为唯一独立危险因素(OR 0.287,95% CI 0.096~0.856, $P=0.025$),见表 1。

2.3 血小板恢复时间的危险因素分析

对于 42 例达完全反应的患者,记录血小板恢复时间。分析患者的临床特征、实验室检查和治疗手段,通过线性回归统计方法发现,年龄、性别、初诊血小板计数、出血评分、抗核抗体异常、联合或不联合免疫球蛋白与疗效无明显相关,乙肝表面抗原阳性和乙肝核心抗体阳性为独立危险因素,见表 2。

2.4 治疗前后肝功能、血糖等变化

对于 64 例糖皮质激素治疗患者在治疗过程中每周监测肝功能、血糖等变化,并根据核心抗体是否阳性分为 2 组,采用非参数检验比较 2 组治疗前后肝功能(谷草转氨酶、谷丙转氨酶、总胆红素)、血糖等差值,差异均无统计学意义(P 值分别为 0.440,0.872,0.672,0.883),见图 1。

3 讨论

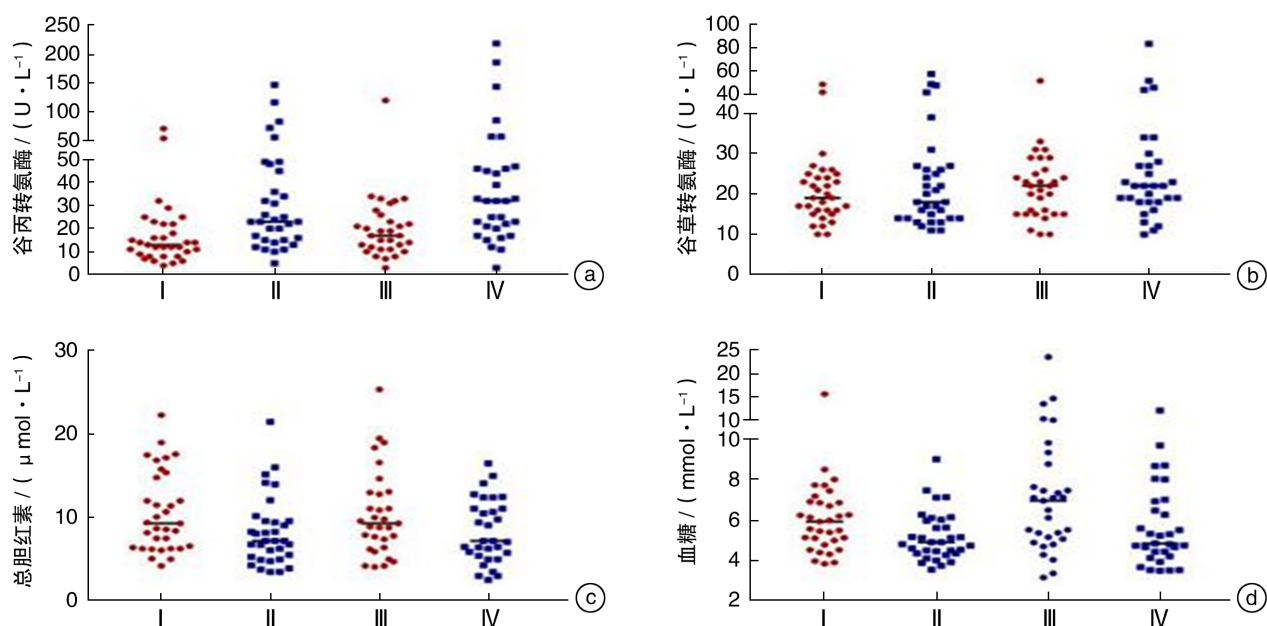
在本研究中我们发现我地区 ITP 患者乙肝核心抗体阳性率要明显高于其他住院患者(排除肝硬化、肝癌),Logistic 回归显示乙肝核心抗体与患者疗效相关,线性回归显示乙肝表面抗原、乙肝核心抗体与血小板恢复时间相关,结果有统计学意义。本研究结果显示 ITP 患者乙肝感染状态与糖皮质激素治疗疗效相关。

表 1 采用 Logistic 回归分析患者临床特征与疗效的危险因素

变量	OR(95%CI)	P	调整后的 OR(95%CI)	P
年龄	1.000(0.973~1.028)	0.995	—	—
性别	0.426(0.144~1.260)	0.123	0.273(0.179~1.792)	0.333
初诊血小板计数	0.982(0.920~1.045)	0.577	0.962(0.897~1.031)	0.272
出血评分	1.056(0.797~1.400)	0.705	—	—
抗核抗体异常	1.190(0.397~3.565)	0.755	—	—
乙肝表面抗原阳性	0.346(0.070~1.711)	0.193	—	—
乙肝核心抗体阳性	0.287(0.096~0.856)	0.025	0.273(0.083~0.898)	0.033
免疫球蛋白治疗	0.857(0.280~2.625)	0.787	—	—

表 2 采用线性回归分析患者临床特征与血小板恢复时间的危险因素

变量	回归系数(95%CI)	P	调整后的回归系数(95%CI)	P
年龄	0.118(-0.099~0.335)	0.278	—	—
性别	0.202(-9.221~9.625)	0.966	—	—
初诊血小板计数	-0.200(-0.724~0.324)	0.446	—	—
出血评分	1.406(-0.560~3.372)	0.156	1.417(-0.338~3.173)	0.110
抗核抗体异常	-2.257(-10.972~6.458)	0.604	—	—
乙肝表面抗原阳性	19.775(4.401~35.149)	0.013	21.317(6.792~35.842)	0.005
乙肝核心抗体阳性	8.437(0.212~16.662)	0.045	8.505(0.778~16.321)	0.032
免疫球蛋白治疗	-1.995(-11.397~7.408)	0.671	—	—



a:谷丙转氨酶;b:谷草转氨酶;c:总胆红素;d:血糖。Ⅰ:乙肝核心抗体阴性组治疗前;Ⅱ:乙肝核心抗体阴性组治疗后;Ⅲ:乙肝核心抗体阳性组治疗前;Ⅳ:乙肝核心抗体阳性组治疗后。

图 1 64 例 ITP 患者治疗前后肝功能和血糖比较

ITP 是血液系统常见的一种疾病,目前考虑血小板破坏增多与生成不足所致,但具体机制尚不明确,有报道病毒感染与 ITP 发病相关^[9],但尚无大型临床数据支持。我国海岛地区为乙肝高流行区域,乙肝携带者及乙肝核心抗体阳性者高于大陆地区^[10-11]。本研究中,我院 300 例外科住院患者乙肝表面抗原阳性率和乙肝核心抗体阳性率低于既往研究报道,考虑原因如下:①疫苗接种明显减少乙肝感染率和乙肝核心抗体阳性率^[12-13],而既往研究报道显示年轻人群阳性率明显低下,与疫苗接种相关;②本研究 300 例同期住院患者中因考虑与 ITP 患者特征一致性,已除外肝硬化、肝癌,与既往研究调查的人群有一定区别。本研究 ITP 患者中乙肝核心抗体阳性率明显高于我院同期住院患者以及既往研究报道(33.1%),结果有统计学意义,提示乙肝核心抗体可能参与 ITP 的发病。

目前糖皮质激素或联合免疫球蛋白是 ITP 的一线治疗^[3]。本研究中 64 例 ITP 患者完全反应率与国内报道相似^[14-15],血小板恢复时间与张娜等

(2015)报道一致。采用 Logistic 回归分析疗效的影响因素发现,乙肝核心抗体阳性为唯一独立危险因素。同时记录血小板恢复时间发现,乙肝表面抗原阳性和核心抗体阳性为独立危险因素,提示乙肝感染状态影响 ITP 患者糖皮质激素的疗效。

在 2019 年的慢性乙肝防治指南中提到隐匿性 HBV 感染者中[血清 HBsAg 阴性,但血清和(或)肝组织中 HBV DNA 阳性],80% 可有血清抗-HBs、抗-HBe 和(或)抗-HBc 阳性^[16],其中以乙肝核心抗体阳性多见。陈骋等^[17]报道 20 例病理诊断 HBV 隐匿性感染,乙肝核心抗体阳性率为 92.3%;李晓峰等^[18]通过基因测序的方式证实单独乙肝核心抗体阳性患者存在隐匿性 HBV 感染;朱萍等^[19]研究揭示血清抗-HBc 定量与肝脏组织炎症程度呈正相关,均说明乙肝核心抗体与乙肝病毒感染相关。本研究发现 ITP 患者乙肝核心抗体阳性率高于普通人群,提示 ITP 患者中存在隐匿性 HBV 感染可能,但 ITP 患者血小板计数低下,肝脏病理难以获取,而采用基因测序方法检测难以全面实现。

目前 ITP 患者乙肝病毒相关的发病机制研究不多^[20],主要发病机制为病毒抑制造血细胞生长,病毒复制导致巨核细胞减少等,但乙肝核心抗体与血小板减少目前尚无研究报道。

糖皮质激素治疗可能导致乙肝病毒激活,指南^[16]中指出接受免疫抑制剂治疗的患者,起始治疗前应常规筛查 HBsAg 和抗-HBc,慢性 HBV 感染患者建议选用强效低耐的核苷类药物抗病毒治疗。有少数研究^[21]应用干扰素抗病毒治疗 ITP 合并 HBV 感染患者,但病例数不多,且干扰素存在血小板减少的不良反应,其安全性有待于大型临床研究证实。本研究中 6 例乙肝表面抗原阳性且接受糖皮质激素治疗患者给予拉米夫定抗病毒治疗。HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性者,指南^[16]中指出使用 B 细胞单克隆抗体或进行造血干细胞移植,有抗病毒治疗指征,单纯接受免疫抑制剂者需监测 HBV 水平。本研究中 4 例乙肝 DNA 阳性患者给予抗病毒治疗,后续监测乙肝 DNA,未见病毒复制。我们记录 64 例患者治疗前后肝功能及血糖,治疗期间无重症肝炎等不良反应,对比治疗前后两者的差值,乙肝核心抗体阳性与否差异无统计学意义,提示糖皮质激素治疗的安全性。

目前有多篇文献报道对于慢性肝病患者,促血小板生成药物能显著提高血小板计数,减少出血事件^[22]。本研究中,对于未达到完全反应乙肝核心抗体阳性患者,后续给予重组人血小板生成素、艾曲波帕等治疗,大部分患者能获得完全反应,提示其血小板减少的机制与乙肝病毒导致血小板生成不足相似。本研究结果提示对于乙肝核心抗体阳性患者,如果短期内糖皮质激素治疗效果不佳,可以尽快应用二线治疗促血小板生成药物,减少住院时间,从而减少患者经济负担。

本研究结果提示 ITP 患者中乙肝核心抗体阳性率高,糖皮质激素治疗对于乙肝核心抗体阳性患者疗效不佳,在今后的研究中尚需积累更多的病例对于其发病机制的研究,以及二线治疗疗效的探索。

参考文献

- [1] 张小平,吴要功,杨迪,等. 57 例免疫性血小板减少症临床分析[J]. 临床血液学杂志,2019,32(3):190—196.
- [2] Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial[J]. Blood, 2016, 127: 296—302.
- [3] 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.
- [4] 王凯,高伟波,朱继红. 血栓性血小板减少性紫癜的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 593—598.
- [5] 石茂静,高伟波,朱继红. 肝素诱导性血小板减少症的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 599—606.
- [6] 李华,陈旭艳. 乙型肝炎病毒感染与常见血液病发生的相关性分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(20): 3095—3099.
- [7] Kleinstern G, Seir RA, Perlman R, et al. Associations between B-cell non-Hodgkin lymphoma and exposure, persistence and immune response to Hepatitis B[J]. Haematologica, 2016, 101: e303—e305.
- [8] 竺枫,王宏强,杨序春. 海岛地区合并 HBV 感染的非霍奇金淋巴瘤临床研究[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(3): 210—212.
- [9] 卢俊,柴忆欢. 儿童免疫性血小板减少性紫癜发病因素分析[J]. 苏州大学学报(医学版), 2005, 25(1): 131—132.
- [10] Chen P, Yu C, Ruan B, et al. Prevalence of hepatitis B in insular regions of southeast China: a community-based study[J]. PLoS One, 2013, 8: e56444.
- [11] 陈平. 实施乙型肝炎疫苗免疫 20 年后中国东南部海岛地区乙肝血清和分子流行病学研究[D]. 杭州:浙江大学, 2013.
- [12] 中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会感染相关肿瘤防控学组,中华预防医学会慢病预防与控制分会,中华预防医学会健康传播分会,等. 中国肝癌一级预防专家共识(2018)[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(1): 36—44.
- [13] 刘甲野,吕静静,颜丙玉,等. 乙型肝炎病毒核心抗体单项阳性及健康的成年人乙肝疫苗免疫效果配对比较研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(10): 1091—1094.
- [14] 童汝雁,金皎,黄璟,等. 儿童免疫性血小板减少症预后相关因素[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(11): 837—841.
- [15] Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial[J]. Blood, 2016, 127: 296—302; quiz 370.
- [16] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 12(6): 401—428.
- [17] 陈骋,李灼日,周开伦,等. 隐匿性乙型肝炎病毒感染在隐匿性肝癌发生中的作用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2017, 23(8): 513—516.
- [18] 李晓峰,金芳,钱福初,等. 乙型肝炎病毒血清标志物单独核心抗体阳性者中乙型肝炎病毒隐匿性感染的分子特性[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(5): 578—580, 583.
- [19] 朱萍,路毓峰,王丽,等. 血清抗-HBc 定量与肝脏组织炎症程度的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(30): 3355—3358.
- [20] 陈鹄,肖建华. 乙型肝炎病毒与特发性血小板减少性紫癜的相关性研究[J]. 南华大学学报(医学版), 2009, 37(6): 690—692.
- [21] 武幸福,王振林,陈立侠. 干扰素治疗肝炎病毒相关性血小板减少症的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(71): 14+11.
- [22] Miller JB, Figueroa EJ, Haug RM, et al. Thrombocytopenia in chronic liver disease and the role of thrombopoietin agonists[J]. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2019, 15: 326—332.