

# 脾切除治疗原发性免疫性血小板减少症 61 例 回顾性临床分析\*

徐圆<sup>1</sup> 侯鹏霄<sup>1</sup> 薛峰<sup>1</sup> 刘晓帆<sup>1</sup> 刘葳<sup>1</sup> 陈云飞<sup>1</sup> 付荣凤<sup>1</sup> 杨仁池<sup>1</sup> 李慧媛<sup>1</sup> 张磊<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:评估在血小板生成素受体激动剂等新药背景下脾切除术的疗效、安全性以及确定脾切除术后疗效的预测因素。方法:分析 2014 年 1 月—2021 年 12 月进行脾切除术的 61 例原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)患者。结果:脾切除术后的 PLT 峰值中位数为  $393 \times 10^9/L$ , 达到 PLT 峰值的中位时间为 5 d。54 例(88.5%)患者达到了初始有效, 7 例(11.5%)患者疗效评定为无效。在进行随访后(中位随访时间为 33 个月), 27 例持续有效, 24 例出现 ITP 的复发, 中位复发时间为 2 个月。脾切除术前最低 PLT 为脾切除术后疗效的重要预测因子( $P=0.037$ )。未出现围手术期死亡患者, 19 例(31.1%)患者出现感染, 2 例(3.3%)患者出现血栓。结论:脾切除术是一种安全的治疗 ITP 的方式, 能达到较高的持续有效率, 切脾前最低的 PLT 显示出对切脾后疗效的预测价值。

**[关键词]** 原发性免疫性血小板减少症;脾切除术;回顾性分析

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2023.05.005

**[中图分类号]** R558.2 **[文献标志码]** A

## Primary immune thrombocytopenia treated by splenectomy: a retrospective analysis of 61 cases

XU Yuan HOU Pengxiao XUE Feng LIU Xiaofan LIU Wei CHEN Yunfei  
FU Rongfeng YANG Renchi LI Huiyuan ZHANG Lei

(State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin Key Laboratory of Gene Therapy for Blood Diseases, CAMS Key Laboratory of Gene Therapy for Blood Diseases, Tianjin, 300020, China)

Corresponding author: ZHANG Lei, E-mail: zhangleil@ihcams.ac.cn

**Abstract Objective:** To evaluate the current efficacy and safety of splenectomy in the context of new drugs such as thrombopoietin receptor agonists and to determine the predictors of efficacy after splenectomy. **Methods:** A total of 61 patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) who were admitted to our hospital from January 2014 to December 2021 and underwent splenectomy during this period were analyzed. **Results:** The median platelet peak value after splenectomy was  $393 \times 10^9/L$ , and the median time to reach platelet peak value was 5 days. Among the 61 patients, 54 patients (88.5%) achieved initial response, and 7 patients (11.5%) were evaluated as NR. After follow-up (median follow-up, 33 months), 27 patients had sustained response, and 24 patients experienced relapse of ITP, with a median time of 2 months. The lowest platelet count before splenectomy was an important predictor of postoperative efficacy ( $P=0.037$ ). There were no perioperative deaths, infection occurred in 19 patients (31.1%), and thrombosis occurred in 2 patients (3.3%). **Conclusion:** Splenectomy is a safe method to treat ITP, which can achieve a high rate of sustained response. The lowest platelet count before splenectomy has predictive value of postoperative efficacy.

**Key words** primary immune thrombocytopenia; splenectomy; retrospective analysis

\*基金项目:国家自然科学基金(No:82070125,82170127)

<sup>1</sup>中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室,天津市血液病基因治疗研究重点实验室,中国医学科学院血液病基因治疗重点实验室(天津,300020)

通信作者:张磊, E-mail: zhangleil@ihcams.ac.cn

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种由血小板破坏增加和血小板生成受损引起的自身免疫性疾病,发病率为2~5/100 000人<sup>[1]</sup>。主要临床表现为皮肤、黏膜、内脏器官出血,实验室检查为外周血小板计数(PLT)减少。脾脏在ITP的发病机制中起着重要作用,是多种抗体产生的重要部位,是血小板通过抗体介导的吞噬作用被吞噬破坏的主要场所。此外,血小板表面抗原GPⅡb/Ⅲa与T、B淋巴细胞之间的相互作用也发生在脾脏<sup>[2-3]</sup>。脾切除术作为治疗ITP患者的一种二线治疗方式,对于激素治疗无效的ITP患者仍然适用<sup>[4]</sup>,且5年的治愈率可达到60%~70%<sup>[5]</sup>。然而,这是一种不可逆的治疗方法,有研究也提出存在感染、血栓等术后并发症的风险,且目前没有能够进行疗效预测的可靠指标。在利妥昔单抗、血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPORA)等新药不断推出的背景下,脾切除经常被推迟。本研究对就诊于我院且进行脾切除术治疗的61例ITP患者进行回顾性分析,旨在探究在TPORA等新药背景下脾切除术的疗效以及影响疗效的因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

本研究回顾了2014年1月—2021年12月于中国医学科学院血液病医院住院治疗且在该时间段内进行脾切除术的61例ITP患者,其中男18例(29.5%),女43例(70.5%);进行脾切除术时中位年龄42(12~72)岁。纳入标准:①诊断标准符合文献<sup>[4]</sup>;②接受外科脾切除术;③持续性与慢性ITP;④临床资料完整。排除标准:①再生障碍性贫血、淋巴系统增殖性疾病、各种恶性血液病等所致的继发性血小板减少;②临床资料不完整。

### 1.2 随访及疗效判定

对所有患者进行电话询问、查阅门诊及住院病历进行随访。随访截止时间为2022年6月。共5例(8.2%)患者失访。中位随访时间为33(6~99)个月。疗效判定参考文献标准,完全反应(CR):治疗后 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 且无出血表现;有效(R):治疗后 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ ,比基线 $PLT$ 增加2倍以上且无出血表现;无效(NR):治疗后 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 或增加不到基线 $PLT$ 的2倍,或有出血。初始有效:在切脾后8周内达到CR或R。复发:切脾治疗有效后, $PLT$ 降至 $< 30 \times 10^9/L$ 。持续有效:在最后一次随访时未观察到ITP患者的复发。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析,计量资料采用中位数(范围)表示,计数资料采用例(%)表示;计量资料的2组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验;计数资料的2组间比较采用 $\chi^2$ 检验或者

Fisher精确概率法;使用Kaplan-Meier法进行无复发生存曲线的绘制。使用logistic回归来分析ITP患者切脾后疗效的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

61例患者的临床特征见表1。所有患者在切脾前均接受过ITP相关治疗,在脾切除术前接受的ITP药物种类中位数为3(1~8)种,59例(96.7%)患者在切脾前使用过糖皮质激素,48例(78.7%)患者在切脾前使用过静脉丙种球蛋白,10例(16.4%)患者在切脾前使用过利妥昔单抗,20例(32.8%)患者在切脾前使用过TPORA。

表1 入组患者临床特征

| 指标                             | 数值              |
|--------------------------------|-----------------|
| 切脾时年龄/岁                        | 42(12~72)       |
| 男:女/例                          | 18:43           |
| 从诊断ITP到切脾的时间/年                 | 6.0(0.3~40.0)   |
| 疾病分期/例(%)                      |                 |
| 持续性                            | 7(11.5)         |
| 慢性                             | 54(88.5)        |
| 基线巨核细胞/个                       | 168(7~1456)     |
| 血小板特异性抗体/例(%)                  |                 |
| ( $n=57$ )                     |                 |
| 血小板Ⅱb/Ⅲa抗体阳性                   | 22(38.6)        |
| 血小板Ib/Ⅸ抗体阳性                    | 2(3.5)          |
| 血小板Ia/Ⅱa抗体阳性                   | 9(15.8)         |
| 免疫相关指标异常/例(%)                  |                 |
| ( $n=60$ )                     |                 |
| ANA阳性                          | 43(71.7)        |
| 抗RO-52抗体阳性                     | 19(31.7)        |
| 抗SS-A抗体阳性                      | 15(25.0)        |
| 抗线粒体抗体阳性                       | 6(10.0)         |
| 其他抗体阳性                         | 9(15.0)         |
| 狼疮抗凝物阳性                        | 8(13.3)         |
| 淋巴细胞亚群/%                       |                 |
| 淋巴细胞占有核细胞                      | 21.8(4.4~48.2)  |
| $CD3^+$ T占淋巴细胞                 | 74.5(40.0~88.2) |
| $CD3^+CD4^+$ T占淋巴细胞            | 37.8(15.3~79.7) |
| $CD3^+CD8^+$ T占淋巴细胞            | 31.1(18.0~60.8) |
| $CD3^-CD16/CD56^+$ NK细胞占淋巴细胞   | 7.1(0.9~31.0)   |
| $CD3^+CD16/CD56^+$ NK样T细胞占淋巴细胞 | 4.3(0.4~12.5)   |
| $CD19^+$ B细胞占淋巴细胞              | 13.3(0.6~58.0)  |
| 脾切除术前最低 $PLT/(\times 10^9/L)$  | 3(0~23)         |
| 切脾前1d $PLT/(\times 10^9/L)$    | 57(1~397)       |
| 开腹手术:微创手术(腹腔镜/机器人)/例           | 12:49           |

2.2 脾切除术后的 PLT 变化情况及疗效

切脾后的 PLT 峰值中位数为  $393 \times 10^9/L$  ( $11 \times 10^9/L \sim 1\,902 \times 10^9/L$ ), 达到 PLT 峰值的中位时间为 5(1~21) d。切脾后的 PLT 峰值较切脾前最低的 PLT 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 切脾后的 PLT 峰值较切脾前 1 d 的 PLT 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

患者脾切除术后的初始和长期疗效情况见表 2。患者的无复发生存曲线见图 1。在 5 例失访患者中, 3 例患者术后初始疗效评估为 CR, 2 例患者切脾后无效。中位复发时间为 2(1~12) 个月。在切脾前 PLT 持续低于  $20 \times 10^9/L$  的 25 例患者中, 20 例 (80.0%) 患者初始疗效为 CR, 1 例 (4.0%) 患者初始疗效为 R, 4 例 (16.0%) 患者初始疗效为 NR。2 例 (8.0%) 患者长期疗效为 CR, 3 例 (12.0%) 患者长期疗效为 R, 4 例 (16.0%) 患者长期疗效为 NR, 15 例 (60.0%) 患者出现复发, 1 例 (4.0%) 患者失访。

在切脾前使用 TPORA 或利妥昔单抗治疗的 25 例患者中, 14 例 (56.0%) 患者切脾后为持续有效。切脾前使用 TPORA 治疗疗效不佳 (NR 或减量后疗效不能维持) 的 18 例患者中, 9 例 (50.0%) 患者切脾后出现了持续有效。在切脾前使用利妥昔单抗治疗无效的 10 例患者中 5 例 (50.0%) 患者切脾后出现了持续有效。

所有切脾后疗效不满意 (复发或 NR) 的 31 例患者中 11 例 (35.5%) 患者切脾后使用了 TPORA 治疗, 其中 4 例 (36.4%) 患者疗效为 CR 或 R。1 例 (3.2%) 患者切脾后使用利妥昔单抗进行治疗, 疗效为 NR。

7 例患者在切脾前与切脾后均使用 TPORA 治疗, 该 7 例患者切脾前使用 TPORA 治疗均疗效不佳, 切脾后因疗效不满意再次使用 TPORA 治疗, 有 3 例 (42.9%) 患者切脾后 TPORA 疗效为 CR 或 R, 4 例 (57.1%) 患者疗效为 NR。

表 2 脾切除术后的初始和长期有效率 %

| 疗效 | 初始疗效        | 长期疗效        |
|----|-------------|-------------|
| CR | 83.6(51/61) | 25.9(15/58) |
| R  | 4.9(3/61)   | 20.7(12/58) |
| NR | 11.5(7/61)  | 12.1(7/58)  |
| 复发 | —           | 47.1(24/51) |

2.3 ITP 患者脾切除术后疗效的影响因素分析

为了确定脾切除术后疗效不满意的 (复发或 NR) 预测因素, 对患者进行了单因素回归分析, 见表 3, 将单因素回归分析中  $P < 0.1$  的变量纳入多因素回归分析。

在多因素回归分析中, 脾切除术前最低 PLT 可预测脾切除术后的疗效。与进行脾切除术前最低  $PLT \geq 3 \times 10^9/L$  的患者来说, 术前最低  $PLT < 3 \times 10^9/L$  的患者更易出现复发或 NR 的情况 ( $P = 0.037, OR = 3.517, 95\%CI: 1.081 \sim 11.444$ )。

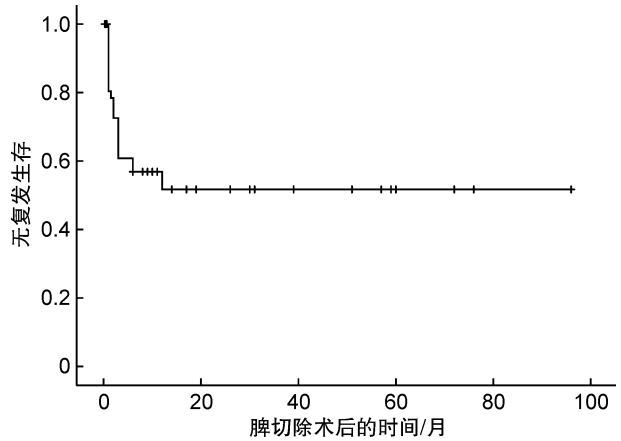


图 1 初始有效患者的无复发生存曲线

2.4 脾切除术的死亡率和并发症发生率

未出现围手术期死亡患者, 随访期间 1 例 (1.6%) 患者出现死亡, 该患者死于颅内出血, 切脾后初始疗效为 CR, 切脾后 6 个月出现 ITP 复发。

术后 30 d 内有 16 例 (26.2%) 患者出现感染, 包括 11 例患者出现腹腔感染, 2 例患者出现肺部感染, 1 例患者出现肺部感染合并肛周感染, 1 例患者出现肺部感染合并腹腔感染, 1 例患者感染部位不详。长期随访中, 3 例 (4.9%) 患者出现感染, 其中 1 例患者出现肺部感染, 1 例患者出现反复上呼吸道感染, 1 例患者感染部位不详。所有感染均易于治疗, 未发现严重败血症病例。

随访期间, 2 例 (3.3%) 患者出现血栓。1 例患者为下肢静脉血栓, 另 1 例患者为肺栓塞。分别在切脾 1 个月和 2 个月后发现, 出现血栓时 PLT 分别为  $716 \times 10^9/L$  和  $98 \times 10^9/L$ 。

在切脾前 PLT 持续低于  $20 \times 10^9/L$  的 25 例患者中, 11 例 (44.0%) 患者出现感染, 其中 10 例患者在术后 30 d 内出现感染, 分别为 6 例出现腹腔感染, 1 例出现肺部感染, 1 例出现肺部感染合并肛周感染, 1 例出现肺部感染合并腹腔感染, 1 例感染部位不详。1 例在长期随访中出现反复上呼吸道感染。未出现血栓及死亡病例。

2.5 开腹与腹腔镜/机器人进行脾切除术疗效和并发症的比较

开腹手术与腹腔镜/机器人进行脾切除术在初始疗效和长期疗效上差异无统计学意义。在血栓发生率、感染发生率、死亡率方面, 2 组差异无统计学意义, 见表 4。

表 3 脾切除术疗效不满意的单因素分析结果

| 指标   | CR+R( <i>n</i> =27) | NR+复发( <i>n</i> =31) | OR(95%CI)           | <i>P</i> |
|--|---------------------|----------------------|---------------------|----------|
| 切脾时的年龄/例(%)  |                     |                      |                     |          |
| <40 岁  | 11(40.7)            | 15(48.4)             | 1.364(0.481~3.865)  | 0.560    |
| ≥40 岁  | 16(59.3)            | 16(51.6)             |                     |          |
| 性别/例(%)  |                     |                      |                     |          |
| 女  | 22(81.5)            | 20(64.5)             | 0.413(0.122~1.397)  | 0.155    |
| 男  | 5(18.5)             | 11(35.5)             |                     |          |
| 从诊断 ITP 到切脾的时间/例(%)                                    |                     |                      |                     |          |
| <6 年   | 13(48.1)            | 16(51.6)             | 1.149(0.409~3.226)  | 0.792    |
| ≥6 年   | 14(51.9)            | 15(48.4)             |                     |          |
| 基线巨核细胞/例(%)  |                     |                      |                     |          |
| <168 个   | 15(55.6)            | 15(48.4)             | 0.750(0.266~2.113)  | 0.586    |
| ≥168 个   | 12(44.4)            | 16(51.6)             |                     |          |
| 血小板特异性抗体/例(%)  |                     |                      |                     |          |
| 血小板 II b/III a 抗体                                      |                     |                      |                     |          |
| 阳性   | 10(41.7)            | 11(36.7)             | 0.811(0.270~2.435)  | 0.708    |
| 阴性   | 14(58.3)            | 19(63.3)             |                     |          |
| 血小板 I b/IX 抗体/例(%)                                     |                     |                      |                     |          |
| 阳性   | 0                   | 2(6.7)               | —                   | 1.000    |
| 阴性   | 24(100.0)           | 28(93.3)             |                     |          |
| 血小板 I a/II a 抗体/例(%)                                   |                     |                      |                     |          |
| 阳性   | 5(20.8)             | 3(10.0)              | 0.422(0.090~1.983)  | 0.275    |
| 阴性   | 19(79.2)            | 27(90.0)             |                     |          |
| 免疫异常/例(%)  |                     |                      |                     |          |
| 有  | 22(84.6)            | 24(77.4)             | 0.623(0.160~2.424)  | 0.495    |
| 无  | 4(15.4)             | 7(22.6)              |                     |          |
| 淋巴细胞亚群/%   |                     |                      |                     |          |
| 淋巴细胞占有核细胞  | 22.8±10.0           | 20.7±11.5            | 0.982(0.931~1.035)  | 0.496    |
| CD3 <sup>+</sup> T 占淋巴细胞                               | 73.5±11.5           | 76.4±8.0             | 1.019(0.964~1.076)  | 0.508    |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 占淋巴细胞              | 38.0±10.1           | 37.7±11.5            | 1.000(0.950~1.051)  | 0.985    |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T 占淋巴细胞              | 28.0±9.7            | 31.5±8.2             | 1.053(0.986~1.125)  | 0.122    |
| CD3 <sup>-</sup> CD16/CD56 <sup>+</sup> NK 细胞占淋巴细胞     | 8.0±5.9             | 6.0±8.9              | 1.010(0.942~1.083)  | 0.784    |
| CD3 <sup>+</sup> CD16/CD56 <sup>+</sup> NK 样 T 细胞占淋巴细胞 | 3.9±3.0             | 4.4±3.4              | 1.059(0.857~1.309)  | 0.593    |
| CD19 <sup>+</sup> B 细胞占淋巴细胞                            | 13.2±13.4           | 13.1±8.3             | 0.976(0.927~1.026)  | 0.340    |
| 切脾前 ITP 相关治疗/例(%)                                      |                     |                      |                     |          |
| 1~3 种  | 4(14.8)             | 4(12.9)              | 0.852(0.191~3.792)  | 0.833    |
| ≥3 种   | 23(85.2)            | 27(87.1)             |                     |          |
| 切脾前对糖皮质激素的反应/例(%)                                      |                     |                      |                     |          |
| 激素无效   | 2(7.7)              | 8(26.7)              | 4.364(0.835~22.812) | 0.081    |
| 激素依赖   | 24(92.3)            | 22(73.3)             |                     |          |
| 切脾前对丙球的反应/例(%)   |                     |                      |                     |          |
| NR   | 4(23.5)             | 8(29.6)              | 1.368(0.340~5.506)  | 0.659    |
| CR+R   | 13(76.5)            | 19(70.4)             |                     |          |
| 切脾前对 TPORA 的反应/例(%)                                    |                     |                      |                     |          |
| NR   | 4(36.4)             | 6(66.7)              | 3.500(0.549~22.304) | 0.185    |
| CR+R   | 7(63.6)             | 3(33.3)              |                     |          |
| 切脾前对利妥昔单抗的反应/例(%)                                      |                     |                      |                     |          |
| NR   | 5(100.0)            | 5(100.0)             | —                   | —        |
| CR+R   | 0                   | 0                    |                     |          |
| 术前最低 PLT/例(%)  |                     |                      |                     |          |
| <3×10 <sup>9</sup> /L                                  | 8(29.6)             | 17(54.8)             | 2.884(0.972~8.556)  | 0.056    |
| ≥3×10 <sup>9</sup> /L                                  | 19(70.4)            | 14(45.2)             |                     |          |
| 术后 PLT 峰值/例(%)   |                     |                      |                     |          |
| <300×10 <sup>9</sup> /L                                | 8(29.6)             | 15(48.4)             | 2.227(0.752~6.593)  | 0.148    |
| ≥300×10 <sup>9</sup> /L                                | 19(70.4)            | 16(51.6)             |                     |          |

表 4 开腹与腹腔镜/机器人进行脾切除术的疗效和并发症

| 类型                | 例(%)         |                   | P     |
|-------------------|--------------|-------------------|-------|
|                   | 开腹<br>(n=12) | 腹腔镜/机器人<br>(n=49) |       |
| 初始疗效              |              |                   | 0.615 |
| CR/R              | 10(83.3)     | 44(89.8)          |       |
| NR                | 2(16.7)      | 5(10.2)           |       |
| 长期疗效 <sup>a</sup> |              |                   | 0.311 |
| CR/R              | 3(30.0)      | 24(50.0)          |       |
| NR/复发             | 7(70.0)      | 24(50.0)          |       |
| 并发症               |              |                   |       |
| 血栓                | 0            | 2(4.1)            | 1.000 |
| 感染                | 4(33.3)      | 15(30.6)          | 1.000 |
| 死亡                | 0            | 1(2.0)            | 1.000 |

<sup>a</sup> 在开腹的 12 例患者和腹腔镜/机器人的 49 例患者中,分别有 2 例患者和 1 例患者因失访无法获得长期疗效的数据。

### 3 讨论

几十年来,脾切除术被认为是糖皮质激素正规治疗无效后的标准治疗方案。随着利妥昔单抗、TPORA 给 ITP 的治疗提供了新的选择,进行脾切除患者的比例随着时间逐渐下降<sup>[6]</sup>,但脾切除术仍然为一个可行的选择。指南推荐将脾切除术推迟到诊断后至少 1 年,因为第 1 年有可能出现自发缓解<sup>[1-3]</sup>。有回顾性和前瞻性研究已经在成人和儿童 ITP 中证实了脾切除术的疗效<sup>[3,7-8]</sup>。然而脾切除术作为一种不可逆的手术治疗方式,与药物治疗比较会降低患者的生活质量<sup>[9]</sup>,无法避免因 PLT 低产生出血的风险以及手术后感染和血栓的风险<sup>[10]</sup>。此外,目前仍缺乏有效且准确的预测指标。本次回顾性研究为利妥昔单抗、TPORA 等新药的背景下重新评估脾切除术的有效性和安全性以及确定可能的预测指标。

此次研究表明,行脾切除术的 ITP 患者中,初始有效率为 88.5%,然而 24 例患者出现了疾病复发,仅 27 例患者在最后 1 次随访时评定为持续有效,低于其他研究数据<sup>[11-13]</sup>。持续有效率相对较低的原因可能是因为在我们的研究中,脾切除术被尽可能地延迟,51 例(83.6%)患者在切脾前使用了 3 种及以上的 ITP 相关药物。有研究表明术前每增加一种治疗 ITP 的药物,切脾后成功的概率就会显著降低<sup>[14]</sup>。此外,疗效的评估差异、样本量的限制也可能导致复发率的差异。尽管如此,本研究中的脾切除术后的持续有效率仍高于文献中报道的利妥昔单抗和 TPORA,分别为在 5 年时达到 20%~30%以及 10%~30%<sup>[3]</sup>。值得注意的是,即使 ITP 患者脾切除术后复发,切脾也可能改善患者使用激素、TPORA 等药物的效果<sup>[12,15]</sup>。在 Hammond 等<sup>[16]</sup>的研究中,患者在脾切除术后接受利妥昔单

抗治疗与使用利妥昔单抗作为二线治疗的未切脾患者比较,有更高的 2 年无复发率(73.4% vs 29.0%, $P < 0.001$ ),这表明切脾可能会增强患者对利妥昔单抗的反应,即使切脾后复发,患者也可从进一步的药物治疗中获益。

既往的文献表明,年轻、ITP 病程短以及对糖皮质激素的反应与对脾切除术后更好的疗效相关<sup>[12,14,17-19]</sup>。钢标记的血小板闪烁显像可通过显示血小板清除部位来预测对脾切除术的反应,然而这种核医学技术并未广泛使用<sup>[20-21]</sup>。Mageau 等<sup>[12]</sup>的研究表明,年龄较大和更多的切脾前 ITP 治疗药物与脾切除术失败显著相关。在一些成人 ITP 患者中的研究表明,脾切除术后第 1 周的 PLT 能预测长期疗效<sup>[22-23]</sup>。然而在本研究中,并未观察到这些因素与切脾后疗效的关系。我们的结果表明脾切除术前最低 PLT 可预测脾切除术后的疗效。术前 PLT 持续低于  $20 \times 10^9/L$  的 25 例患者在切脾后有较低的持续有效率和较高的复发率,后期出现复发可能是由于这部分患者在切脾后,介导 PLT 减少的主要机制易出现由抗体介导的 PLT 破坏逐步转为 T 细胞介导的 PLT 破坏和 PLT 生成减少或者该部分患者淋巴结和骨髓中产生了抗体分泌细胞<sup>[24]</sup>。

腹腔镜已成功应用于脾切除术,与开放手术比较,有助于降低并发症的发生率、缩短住院时间和使患者更快恢复,同时能提供与开腹手术相似的效果<sup>[25-26]</sup>。一项系统评价表明开腹与腹腔镜进行脾切除手术的并发症发生率分别为 12.9%(318/2465)和 9.6%(88/921),死亡率分别为 1.0%(48/4955)和 0.2%(3/1301)<sup>[19]</sup>。研究表明,PLT  $< 20 \times 10^9/L$  的患者出血风险增加,故 Rodeghier 等<sup>[3]</sup>建议在腹腔镜脾切除术前将 PLT 升至  $30 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$ 。脾脏是人体重要的免疫器官,故脾切除术会带来一些不良后果,例如感染、血栓等并发症<sup>[2]</sup>。一项研究显示,脾切除术是静脉血栓栓塞的独立危险因素<sup>[27]</sup>,许多因素被认为是导致这种风险增加的原因,即高凝状态、PLT 活化、内皮紊乱和门静脉血流变化。另外,切脾之后造成的 PLT 反应性增多也会造成此类并发症的发生<sup>[25]</sup>。门静脉或脾静脉血栓形成是脾切除术后的一种公认的可能致命的并发症,低分子肝素为标准预防措施<sup>[3]</sup>。在 Vianelli 等<sup>[28]</sup>的研究中,18 例(8.0%)患者发生血栓,其中 4 例死亡。73 例(31.0%)患者出现了感染,最常见的为肺炎。在 Guan 等<sup>[11]</sup>研究中,术后 30 d 内的并发症发生率为 25.9%,包括膈下积水 31 例,肺炎 8 例,伤口感染 3 例,伤口裂开 2 例,泌尿系统感染 1 例。长期随访中,15 例(8.6%)患者出现感染,5 例(2.9%)患者出现血栓形成,分别为脑梗死 3 例,心肌梗死 1 例,静脉血栓栓塞 1 例。本研究中,术后 30 d 内有 16 例(26.2%)患者出现感染。长期随访中,3 例

(4.9%)患者出现感染。2例(3.3%)患者出现血栓。腹腔镜/机器人可提供与开腹手术相似的疗效,但开腹手术与腹腔镜/机器人在并发症发生率与死亡率比较,差异无统计学意义,造成与文献差异的原因可能是随着腹腔镜等微创技术的广泛运用,开腹进行脾切除术的患者越来越少,导致样本量较小。儿童脾切除术后建议使用阿莫西林(或红霉素)进行抗生素预防,对于成人 ITP 患者术后是否需要使用抗生素预防,目前仍存在争议<sup>[17]</sup>。本研究中所有患者的感染均未出现严重败血症等,但仍要警惕脾切除术后凶险性感染,细菌尤其是肺炎球菌是重要的致病病原体,因此目前的指南建议在脾切除术前进行预防性疫苗接种<sup>[29-30]</sup>。

刘晓帆等<sup>[31]</sup>回顾了 2001—2013 年进行脾切除术治疗的 74 例成人 ITP 患者,结果显示即刻总反应率、5 年持续反应率和复发率分别为 95.9%、77.2%和 36.5%。与本文纳入的患者比较,均有较高的初始有效率,然而本文患者有较高的复发率(47.1%)与较低的持续有效率(46.6%)。考虑可能与本文患者进行脾切除术时的中位年龄更大(42 岁 vs 30 岁),从诊断 ITP 到进行脾切除术的中位时间更长(72 个月 vs 36 个月)等因素有关。近年来,脾切除术前接受 TPORA 治疗患者的比例随着时间的推移显著增加,脾切除术被逐渐推迟<sup>[12]</sup>,然而上述文章未提及患者在脾切除术前使用 TPORA 和利妥昔单抗的比例、治疗 ITP 的药物种类等数据,故在该方面无法进行比较。

本研究初步显示脾切除术在 TPORA 等新药背景下仍然是治疗 ITP 患者的一种选择,有相对较高的安全性和持续有效率。切脾前最低的 PLT 显示出对切脾后疗效的预测价值。然而这项研究存在一定的局限性,本研究是一项回顾性的研究,患者数量不足且缺乏对照组。此外,该研究为单中心的研究,可能存在一定偏倚。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23): 3829-3866.
- [2] Wojcik I, Schmidt DE, de Neef LA, et al. A functional spleen contributes to afucosylated IgG in humans[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 24045.
- [3] Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP[J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(2): 183-195.
- [4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(8): 617-623.
- [5] Ghanima W, Godeau B, Cines DB, et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment[J]. *Blood*, 2012, 120(5): 960-969.
- [6] Finianos A, Mujadzic H, Peluso H, et al. Temporal trends and outcome of splenectomy in adults with immune thrombocytopenia in the USA[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(4): 941-952.
- [7] Avila ML, Amiri N, Pullenayegum E, et al. Long-term outcomes after splenectomy in children with immune thrombocytopenia: an update on the registry data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group[J]. *Haematologica*, 2020, 105(11): 2682-2685.
- [8] Vibor M, Rogulj IM, Ostojic SK. Is there any Role for Splenectomy in Adulthood Onset Chronic Immune Thrombocytopenia in the Era of TPO Receptors Agonists? A Critical Overview[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2017, 17(1): 38-51.
- [9] Caocci G, Efficace F, Mulas O, et al. Health-related quality of life profile of patients with immune thrombocytopenia in the real life is impaired by splenectomy[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(4): 749-754.
- [10] Boyle S, White RH, Brunson A, et al. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2013, 121(23): 4782-4790.
- [11] Guan Y, Wang S, Xue F, et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia[J]. *Eur J Haematol*, 2017, 98(3): 235-241.
- [12] Mageau A, Terriou L, Ebbo M, et al. Splenectomy for primary immune thrombocytopenia revisited in the era of thrombopoietin receptor agonists: New insights for an old treatment[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(1): 10-17.
- [13] Pincez T, Aladjidi N, Héritier S, et al. Determinants of long-term outcomes of splenectomy in pediatric autoimmune cytopenias[J]. *Blood*, 2022, 140(3): 253-261.
- [14] Istl AC, McCreery G, Allen LJ, et al. Corticosteroid response predicts success of laparoscopic splenectomy in treating immune thrombocytopenia [J]. *Surgery*, 2018, 164(1): 71-76.
- [15] Kumar S, Diehn FE, Gertz MA, et al. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses [J]. *Ann Hematol*, 2002, 81(6): 312-319.
- [16] Hammond WA, Vishnu P, Rodriguez EM, et al. Sequence of Splenectomy and Rituximab for the Treatment of Steroid-Refractory Immune Thrombocytopenia: Does It Matter? [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(11): 2199-2208.
- [17] Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out [J]. *Blood*, 2018, 131(11): 1172-1182.
- [18] Park YH, Yi HG, Kim CS, et al. Clinical Outcome and Predictive Factors in the Response to Splenectomy in Elderly Patients with Primary Immune Thrombocytopenia: A Multicenter Retrospective Study [J]. *Acta Haematol*, 2016, 135(3): 162-171.

- man multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 78896-78909.
- [21] Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 396:1563-1573.
- [22] White D, Chen C, Baljevic M, et al. Oral selinexor, pomalidomide, and dexamethasone (XPd) at recommended phase 2 dose in relapsed refractory multiple myeloma (MM) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 8018-8021.
- [23] Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study [J]. *Leukemia*, 2012, 26(1): 149-157.
- [24] White DJ, Kauffman MG, Shacham S, et al. Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [J]. *Blood*, 2019, 134(suppl 1): 134-141.
- [25] 邝丽芬, 房佰俊, 陈文明, 等. 含塞利尼索方案治疗复发难治多发性骨髓瘤的疗效与安全性分析: 一项中国多中心真实世界研究 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(9): 626-632.
- [26] Gavriatopoulou M, Chari A, Chen C, et al. Integrated safety profile of selinexor in multiple myeloma: experience from 437 patients enrolled in clinical trials [J]. *Leukemia*, 2020, 34(9): 2430-2440.
- [27] Mikhael J, Noonan KR, Faiman B, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Management of Patients With Multiple Myeloma Treated With Selinexor [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(6): 351-357.
- [28] Machlus KR, Wu SK, Vijey P, et al. Selinexor-induced thrombocytopenia results from inhibition of thrombopoietin signaling in early megakaryopoiesis [J]. *Blood*, 2017, 130(9): 1132-1143.
- [29] Neupane K, Wahab A, Masood A, et al. Profile and Management of Toxicity of Selinexor and Belantamab Mafodotin for the Treatment of Triple Class Refractory Multiple Myeloma [J]. *J Blood Med*, 2021, 12: 529-550.
- (收稿日期: 2022-08-21 修回日期: 2023-02-10)

(上接第 326 页)

- [19] Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications [J]. *Blood*, 2004, 104(9): 2623-2634.
- [20] Navez J, Hubert C, Gigot JF, et al. Does the site of platelet sequestration predict the response to splenectomy in adult patients with immune thrombocytopenic purpura? [J]. *Platelets*, 2015, 26(6): 573-576.
- [21] Amini SN, Nelson VS, Sobels A, et al. Autologous platelet scintigraphy and clinical outcome of splenectomy in immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 153: 103040.
- [22] Ojima H, Kato T, Araki K, et al. Factors predicting long-term responses to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *World J Surg*, 2006, 30(4): 553-559.
- [23] 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(4): 433-439.
- [24] Canales-Herrerias P, Crickx E, Broketa M, et al. High-affinity autoreactive plasma cells disseminate through multiple organs in patients with immune thrombocytopenic purpura [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(12): e153580.
- [25] Tastaldi L, Krpata DM, Prabhu AS, et al. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP): long-term outcomes of a modern cohort [J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(2): 475-485.
- [26] Tada K, Ohta M, Saga K, et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenia [J]. *Surg Today*, 2018, 48(2): 180-185.
- [27] Thai LH, Mahévas M, Roudot-Thoraval F, et al. Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia [J]. *Medicine*, 2016, 95(48): e5098.
- [28] Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years [J]. *Haematologica*, 2013, 98(6): 875-880.
- [29] Kuchar E, Miskiewicz K, Karlikowska M. A review of guidance on immunization in persons with defective or deficient splenic function [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(5): 683-694.
- [30] Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states [J]. *Lancet*, 2011, 378(9785): 86-97.
- [31] 刘晓帆, 孙朝侠, 王志军, 等. 脾切除治疗 74 例成人原发性免疫性血小板减少症的长期随访观察 [J]. *临床血液学杂志*, 2015, 28(9): 769-773.
- (收稿日期: 2022-10-26)