

• 论 著 •

重组人血小板生成素治疗小儿特发性血小板减少性紫癜的研究

张小华, 朱小晖

(湖北省天门市第一人民医院儿科 431700)

摘要:目的 探讨重组人血小板生成素(rhTPO)治疗小儿特发性血小板减少性紫癜(ITP)的疗效及预后影响因素。方法 选取2014年1月至2016年6月该院67例ITP患儿,采用SPSS21.0统计软件对相关影响因素进行单因素分析,将有意义的预后因素采用Logistic回归分析。结果 单因素分析显示:性别、平均年龄、病程分类、治疗前血小板计数(PCT)、骨髓巨核细胞计数(BMMCT)、中性粒细胞碱性磷酸酶(NAP)阳性率、抗核抗体(ANA)、CD3⁻CD19⁺B细胞比例对rhTPO疗效影响,差异有统计学意义($F=4.628, 3.374, 3.153, 8.744, 4.128, 2.716, 5.536, 3.185, P<0.05$)。采用Logistic回归分析上述8项有意义的预后影响因素,其中病程分类、BMMCT是影响rhTPO治疗ITP疗效的2个独立预后影响因素。结论 rhTPO治疗小儿ITP安全有效,病程分类、BMMCT是rhTPO疗效的独立预后因素,可为临床治疗提供经验。

关键词:特发性血小板减少性紫癜; 预后; Logistic回归模型; 影响因素

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.035 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)14-2100-03

The analysis of the effect and prognostic factors of rhTPO in the treatment of children with ITP

ZHANG Xiaohua, ZHU Xiaohui

(Department of Pediatrics, Tianmen City First People's Hospital, Tianmen, Hubei 431700, China)

Abstract: **Objective** To discuss the analysis of the effect and prognostic factors of rhTPO in the treatment of children with ITP. **Methods** 67 children with ITP in our hospital from Jan 2014 to Jun 2016 were selected as the observation group, SPSS21.0 statistical software was used to analyze the related influencing factors by univariate analysis, and Logistic regression analysis was used to analyze the prognostic factors. **Results** Single factor analysis showed that gender, average age, course of the disease classification, platelet count before treatment(PCT), bone marrow megakaryocyte counts before treatment(BMMCT), neutrophil alkaline phosphatase (NAP), antinuclear antibodies(ANA), CD3⁻CD19⁺B cell proportion has significant difference statistically significant influence on rhTPO curative effect(The detection value were 4.628, 3.374, 3.153, 8.744, 4.128, 2.716, 5.536, 3.185 respectively, $P<0.05$). The 8 significant prognostic factors were analyzed by Logistic regression, the course of the disease classification, BMMCT were rhTPO ITP curative effect of two independent prognostic factors. **Conclusion** rhTPO is effective and safe in the treatment of children with ITP, although there are many factors that affect the efficacy of rhTPO, but Logistic regression analysis confirmed that only the course of disease classification and BMMCT are independent prognostic factors for the efficacy of rhTPO, which can provide experience for clinical treatment.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura; prognosis; Logistic model

特发性血小板减少性紫癜(ITP)是儿童时期最常见的免疫相关性出血性疾病,其发病机制较为复杂,ITP患儿治疗首选糖皮质激素,若治疗无效则可选择2线药物治疗或进行脾切除,其中利妥昔单抗、免疫抑制剂、TPO与TPO受体激动剂等是治疗ITP的主要2线药物。重组人血小板生成素(rhTPO)特异性较高,作为血小板刺激因子可通过刺激巨核细胞的增殖分化来促进血小板的生成。已有学者对糖皮质激素治疗小儿ITP的疗效及相关因素进行了详细分析^[1]。但rhTPO治疗小儿ITP的预后影响因素分析尚未见报道,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2016年6月该院收治的67例ITP患儿,所有研究对象均符合ITP诊断标准^[2]。男29例,女38例,年龄3个月至12岁,平均年龄(5.89 ± 1.37)岁。排除标准:(1)严重心肝肾功能障碍。(2)血栓病史。根据ITP患儿的发病时间将其分为3类:(1)确诊后3个月以内血小板减少为新诊断ITP,25例。(2)确诊后3个月至1年血小板持续减少为持续性ITP,23例。(3)确诊后超过1年血小板持续

减少为慢性ITP,19例。24例(35.8%)患儿表现为不同程度的皮肤出血;43例(64.2%)患儿表现为鼻腔、牙龈、消化道等严重出血。

1.2 治疗方法 67例患儿除必要的对症支持治疗外均使用rhTPO注射液(沈阳三生制药股份有限公司提供;商品名称:特比澳;规格:7500 U/mL,1瓶,批号:1307529)治疗,i.h 7500 U, s. i. d, 疗程14 d,血小板计数(PLT) $>100 \times 10^9/L$ 停药,或PLT比治疗前升高($\geq 50 \times 10^9/L$)后停药。PLT $\leq 10 \times 10^9/L$ 或患儿出血倾向明显者,可输注血小板。

1.3 观察指标 观察所有患儿性别、平均年龄、病程分类、治疗前血小板计数(PCT)、骨髓巨核细胞计数(BMMCT)、抗核抗体(ANA)、中性粒细胞碱性磷酸酶(NAP)染色,以及淋巴细胞亚群。分别于治疗前后4周空腹采集患儿静脉血5~10 mL, 3 000 r/min离心10 min,取上清液于试管待测。

1.4 疗效标准 治疗4周后评价rhTPO疗效。(1)完全反应(CR):治疗后PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ 且未见出血症状。(2)有效(R):治疗后PLT $\geq 30 \times 10^9/L$ 且同时比基础PLT增加2倍以

上,同时未见出血症状。(3)无效(NR):治疗后 PLT $<30\times 10^9/L$ 或 PLT 增加小于基础 PLT 的 2 倍或又见出血症状。根据 4 周后 rhTPO 疗效,将治疗后 CR 和 R 的患儿纳入有效组,将治疗后 NR 患儿纳入无效组。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件对数据进行分析,首先对影响 rhTPO 疗效的相关因素进行单因素方差分析,然后对单因素分析中有统计学意义的因素采用 Logistic 回归模型进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 67 例患儿临床疗效结果 rhTPO 治疗后 45 例患儿完全反应,13 例患儿有效,有效组 58 例,总有效率 86.6%,9 例患儿无效,无效组 9 例,无效率 13.4%。

2.1.1 单因素方差分析结果 有效组和无效组患儿的性别、年龄、病程分类、PCT、BMMCT、ANA 等 6 项指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$),可作为 rhTPO 疗效的预后因素。2 组患儿血小板相关抗体比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 影响 rhTPO 疗效的单因素分析				
项目	有效组	无效组	F	P
例数(n)	58	9		
性别(n)			4.628	0.032
男性	25	4		
女性	33	5		
平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	5.96 $\pm$ 1.41	5.77 $\pm$ 1.36	3.374	0.047
病程分类(n)			3.153	0.002
新诊断 ITP	23	2		
持续性 ITP	20	3		
慢性 ITP	15	4		
PCT($\times 10^9/L$)	4.21 $\pm$ 1.73	4.83 $\pm$ 1.31	8.744	0.003
BMMCT(n)			4.128	0.039
增多/正常	58	7		
减少	0	2		
ANA(n)			5.536	0.029
阴性	43	6		
阳性	15	3		
血小板相关抗体(n)			0.933	0.439
阴性	49	3		
阳性	9	6		

2.1.2 NAP 阳性率、淋巴细胞亚群与 rhTPO 的相关性分析结果 有效组与无效组 NAP 平均阳性率比较[(69.2 $\pm$ 21.6)% vs. (82.3 $\pm$ 22.8)%]、CD3 $^-$ CD19 $^+$ B 细胞比例较高,差异有统计学意义($t=2.716,3.185,P<0.05$),可作为 rhTPO 疗效的预后因素。2 组患儿其他细胞亚群比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 Logistic 回归分析结果 单因素分析将性别、平均年龄、病程分类、PCT、BMMCT、ANA、NAP 阳性率、CD3 $^-$ CD19 $^+$ B 细胞等 8 个影响 rhTPO 疗效的预后因素($P<0.05$)进行 Logistic 回归分析。结果显示病程分类、BMMCT 是影响 rhTPO 疗效的独立预后影响因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 影响 rhTPO 疗效的多因素 Logistic 回归分析结果						
影响因素	β	SE	χ^2 值	Sig.	Exp(B)	95%CI
性别	-0.039	0.972	1.336	0.255	0.364	0.104~1.037
平均年龄	0.135	0.049	1.343	0.254	0.368	0.107~1.063
病程分类	1.015	0.309	8.685	0.004	2.614	1.256~5.106
PCT	0.894	0.541	1.106	0.291	0.307	0.096~1.015
BMMCT	-1.785	1.506	5.147	0.024	0.503	0.129~1.138
ANA	1.612	0.937	0.116	0.719	0.214	0.077~0.873
NAP 阳性率	-0.007	0.031	3.716	0.054	0.423	0.157~1.091
CD8 $^-$ CD19 $^+$ B 细胞	-0.343	0.132	0.079	0.861	0.198	0.058~0.815

3 讨 论

ITP 发病机制较为复杂,目前研究认为主要是由于机体对自身血小板抗原免疫失耐受,而患儿体内巨核细胞生成受阻导致血小板生成减少。rhTPO 作为特异性较高的血小板刺激因子,可通过刺激巨核细胞的增殖分化而促进血小板的生成。虽然 rhTPO 可对 ITP 患儿进行有效治疗,但目前未见其疗效影响因素的研究报道^[3-4]。本研究通过单因素分析显示不同性别、年龄的患儿疗效存在明显差异,性别与年龄是影响 rhTPO 疗效的预后因素,但 Logistic 回归分析显示其并非是影响 rhTPO 疗效的独立预后因素,与相关研究均一致^[5-8]。本研究单因素分析表明病程分类是影响 rhTPO 疗效的预后因素,差异有统计学意义($P<0.05$),且 Logistic 回归分析证实病程分类是 rhTPO 疗效的独立预后因素。新诊断 ITP、持续性 ITP、慢性 ITP 患儿治疗的总有效率分别为 92.0%(23/25)、86.9%(20/23)、78.9%(15/19),说明患儿病程越长,预后效果越差。

相关研究报道 PCT 是 rhTPO 疗效的预后因素,本研究结果显示单因素分析 PCT 是影响 rhTPO 疗效的因素,但不是独立预后影响因素^[9-10]。本研究结果表明血小板相关抗体并非影响 rhTPO 疗效的因素,与国内外相关报道有所差异,可能与本研究只搜集了 PCT 指标在(0~20) $\times 10^9/L$ 范围内的患儿,且用酶联免疫吸附试验(ELISA)双抗体夹心法检测血小板相关抗体 PAIg 有关,有待进一步研究证实。NAP 阳性率作为血液病早期诊断的敏感性和特异性指标,提示 ITP 患儿 NAP 阳性率较健康者有不同程度升高^[11-12]。本研究单因素分析显示 NAP 阳性率是 rhTPO 疗效的预后因素,而非独立影响因素,可能部分患儿急性感染、贫血等并发症对此有一定影响^[13]。

ITP 的发生主要包括 B 细胞功能异常及 T 细胞的表达及功能的改变,研究证实其与免疫功能紊乱有关,而免疫功能正常应答的前提是淋巴细胞各亚群之间的比例和功能正常^[8]。本研究结果表明,rhTPO 治疗有效组与无效组 CD3 $^-$ CD19 $^+$ B 细胞比较,差异有统计学意义($P<0.05$);而 2 组间其余细胞亚群比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。临床观察部分 ITP 患儿伴有 ANA 异常,且有关 ANA 与 ITP 患儿 rhTPO 疗效的预后关系存在不同的报道^[14]。本研究单因素分析结果显示,ANA 同样是影响 rhTPO 疗效的预后因素但非独立影响因素。巨核细胞计数通常作为患儿诊断的一项重要指标^[10]。有效组巨核细胞计数增多优于无效组,其机制可能是 rhTPO 通过抑制血小板抗体,使巨核细胞的发育成熟的障碍减轻,导致血小板升高^[15]。本研究单因素分析结果显示,BMMCT 是影响 rhTPO 疗效的预后因素($P<0.05$),且 Logistic 回归分析证实 BMMCT 是 rhTPO 疗效的独立预后因素。

综上所述, rhTPO 治疗小儿 ITP 安全有效, 虽影响 rhTPO 疗效的因素较多, 但 Logistic 回归分析证实只有病程分类和 BMMCT 是 rhTPO 疗效的独立预后因素, 可为临床治疗提供经验。

参考文献

[1] 张慧, 刘红, 南虎松. 小儿特发性血小板减少性紫癜的治疗进展[J]. 吉林医学, 2016, 13(2): 429-430.

[2] 黄垚, 刘烨, 王伟. 利妥昔单抗联合环磷酰胺治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的临床观察[J]. 医学综述, 2016, 11(3): 572-574.

[3] 童华波, 庭永君, 王亚, 等. 特发性血小板减少性紫癜血小板参数临床价值探讨[J]. 重庆医学, 2014, 22(32): 4365-4367.

[4] John ML, Hitzler W, Scharrer I. The role of human leukocyte antigens as predisposing and/or protective factors in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Ann Hematol, 2012, 91(4): 507-510.

[5] Bay A, Coskun E, Leblebisatan G, et al. Prevalence and clinical significance of antithyroid antibodies in children with immune thrombocytopenic purpura[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2013, 30(8): 698-704.

[6] Wieland I, Kentouche K, Jentzsch M, et al. Long-term remission of recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after Rituximab in children and young adults [J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(5): 823-829.

[7] 白静, 刘文君. 儿童原发性免疫性血小板减少症血小板参

数及功能变化[J]. 临床儿科杂志, 2015, 11(9): 797-801.

[8] 杨建荣, 王海玲, 高秀丽, 等. 重组血小板生成素与小剂量人血丙种球蛋白治疗特发性小儿血小板减少性紫癜的疗效比较[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 22(18): 101-102.

[9] 林晓骥, 姚荣欣, 朱宝玲, 等. 脾切除治疗特发性血小板减少性紫癜的疗效观察及预后因素分析[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(3): 270-272.

[10] 王缉干, 罗建明. 儿童特发性血小板减少性紫癜急性转慢性危险因素分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 16(2): 49-51.

[11] 王海燕, 王华, 耿少怡. 耿少怡教授治疗小儿免疫性血小板减少性紫癜的临床经验[J]. 中外医疗, 2016, 35(18): 193-195.

[12] 程衍杨, 熊昊, 徐之良. 新诊断儿童免疫性血小板减少症与人细小病毒 B19 感染的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(10): 103-106.

[13] 史利欢, 粟春香, 王国锋. 特发性血小板减少性紫癜实验室特点与临床关系探究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(34): 7103-7106.

[14] 白静, 刘文君. 原发性免疫性血小板减少症血小板参数及功能的改变[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 13(2): 75-78.

[15] 徐楠楠, 宋书凯, 马东方, 等. 特发性血小板减少性紫癜合并急性心肌梗死患者血小板参数变化的临床意义[J]. 川北医学院学报, 2015, 14(2): 147-150.

(收稿日期: 2017-03-07 修回日期: 2017-05-13)

(上接第 2099 页)

[3] 鄢盛恺, Ulf-Hkan S, Rolf L, et al. 美国临床生化科学院检验医学实践指南: 睾丸、前列腺、结直肠、乳腺及卵巢癌肿瘤标志物的应用[J]. 临床检验杂志, 2012, 2(2): 116-160.

[4] Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/mL: Systematic review and meta-analysis[J]. Eur Urol, 2005, 48(3): 386-399.

[5] Catalona WJ, Smith DS, Wolfetr RL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening[J]. JAMA, 2005, 274(15): 1214-1220.

[6] Tanguay S, Begin LR, Elhilali MM, et al. Comparative evaluation of total PSA, free/total PSA, and complexed PSA in prostate cancer detection[J]. Urology, 2002, 59(2): 261-265.

[7] 冯仁丰. 分析灵敏度(检测限)[J]. 上海医学检验杂志, 2001, 17(3): 133-136.

[8] CLSI. Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures[M]. PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.

[9] 方婉仙, 李志雄, 董志宁, 等. 总前列腺特异性抗原定量测

定试剂盒(化学发光免疫分析法)的性能验证[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2015, 5(7): 323-327.

[10] 王新灵, 李忠信, 关学, 等. 基于磁微粒化学发光法的肝纤四项检测限与功能灵敏度研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2015, 39(5): 328-332.

[11] 秦雯, 胡大春, 肖利华. 时间分辨荧光法检测乙型肝炎病毒血清标志物的检出限探讨[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(1): 34-36.

[12] 王雁, 袁伟, 李旻, 等. Access2 免疫化学发光仪检测动物血清心肌钙蛋白 I 的分析性能确证[J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 180-184.

[13] Nair SV, Kim HC, Fortunko JA, et al. Aptima HIV-1 quant Dx-A fully automated assay for both diagnosis and quantification of HIV-1[J]. J Clin Virol, 2016, 77(77): 46-54.

[14] Jeanblanc NM, Hemken PM, Datwyler MJ, et al. Development of a new ARCHITECT automated periostin immunoassay[J]. Clin Chimica Acta, 2017, 464(44): 228-235.

[15] Sokoll LJ, Chan DW, Klee GG, et al. Multi-center analytical performance evaluation of the Access Hybritech (R) p2PSA immunoassay[J]. Clin Chimica Acta, 2012, 413(15/16): 1279-1283.

(收稿日期: 2017-02-11 修回日期: 2017-04-19)