

老年原发性免疫性血小板减少症患者 115 例临床分析

封蔚莹, 罗洪强, 钟永根, 傅雷华, 傅佳萍

绍兴市人民医院血液科, 浙江 绍兴 312000

摘要: **目的** 分析老年原发性免疫性血小板减少症 (ITP) 患者的临床特征、治疗疗效及预后。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月—2017 年 10 月在绍兴市人民医院血液内科住院的 115 例 60 岁以上老年 ITP 病例资料, 记录所有 ITP 患者的临床特点, 包括出血评分、治疗方法、治疗疗效、骨髓象、Th1/Th2 细胞因子表达、继发感染与其他并发症, 以及预后情况。采用 SPSS 17.0 统计软件分析。**结果** 115 例 60 岁以上老年 ITP 患者中, 男性 52 例, 女性 63 例。年龄 60~91 岁, 中位年龄 67 岁。年龄增大, 出血患者的比例增加, 其中中度及严重出血患者比例亦增加。老年 ITP 患者中存在 Th1/Th2 免疫平衡紊乱, IFN- γ 、IL-10 显著降低, 其他指标如 TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-5 显著升高 ($P < 0.05$)。随着年龄增大和病程时间延长, 老年 ITP 患者的治疗有效率降低, 60~69 岁组的治疗有效率最高 (86.9%)。老年 ITP 患者在使用肾上腺糖皮质激素期间易继发感染 (22.1%), 多为肺部真菌感染。115 例老年 ITP 患者, 死亡 6 例, 占 5.2%; 其中 4 例死于肺部感染, 1 例死于颅内出血, 1 例死于心源性猝死。**结论** 老年 ITP 患者随年龄增大及病程延长, 出血风险增加及治疗疗效降低, 存在 Th1/Th2 免疫平衡紊乱; 老年 ITP 的肾上腺糖皮质激素治疗易继发感染及成为致死原因, 临床治疗需权衡利弊。

关键词: 老年; 原发性免疫性血小板减少症

中图分类号: R558.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2019)06-0962-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000836

Retrospective analysis of 115 cases of elderly immune thrombocytopenia

FENG Wei-ying, LUO Hong-qiang, ZHONG Yong-gen, et al.

Department of Hematology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing, Zhejiang 312000, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristics, therapeutic effect and prognosis of primary immune thrombocytopenia (ITP) in the elderly. **Methods** The clinical data of 115 elderly patients with ITP hospitalized in our department of hematology from January 2013 to October 2017 were retrospectively analyzed, who were over 60 years old. The clinical characteristics of all patients with ITP were recorded, including bleeding score, treatment method and treatment effect. Bone marrow image and Th1/Th2 cytokine expression, secondary infection and other complications as well as prognosis. Statistical analysis were conducted by SPSS 17.0. **Results** There were 52 males and 63 females in 115 elderly patients over 60 years with ITP. The median age was 67 years old, ranging from 60 to 91. Of 115 elderly ITP patients, with the increase in age, the higher would be the risk of bleeding, and so did the proportion of severe bleeding patients. In elderly patients with ITP, IFN- γ and IL-10 were significantly decreased, and other indicators such as TNF- α , IL-2, IL-4 and IL-5 were significantly increased ($P < 0.05$). The therapeutic effects were decreased with increased age or delayed course. The treatment effective rate of 60-69 years old group was the highest (86.9%). The elderly ITP patients easily suffered from infections during the use of glucocorticoid (22.1%), and the most common was pulmonary fungus infection. Six patients died (5.2%); four died of pulmonary infection, only one of intracranial hemorrhage. **Conclusion** Elderly ITP patients were more severe. With increasing age and duration of the disease, the patient's treatment efficiency is lower. There is disturbance of immune balance of Th1/Th2 in elderly ITP patients. Patients have a higher incidence of infections and becomes the cause of death during the use of glucocorticoids. The choice of treatment needs to balance advantages and disadvantages.

Key words: Elderly; Immune thrombocytopenia

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种自身免疫性出血性疾病, 临床表现为血小板减少和出血, 除皮肤瘀点瘀斑外, 严重者伴有内脏器官出血。近年随着人口老龄化, 老年 ITP 发病率逐渐增多, 60 岁以上老年人是 ITP 的另一个发病高峰人群^[1-2], 而老年患者多伴有其他慢性病, 导致其治疗具

有特殊性, 且一定程度上影响疗效及预后。老年 ITP 患者多首诊于基层医院全科门诊, 地市级医院血液科诊治结束后部分患者亦回基层全科随访治疗。故笔者总结了本院血液科收治的 115 例老年 ITP 患者的临床特点、诊治及预后, 为基层医院全科提供更多诊治依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2013 年 1 月 1 日—2017 年 10 月 31 日在我院血液内科住院的 115 例老年 ITP 病例

基金项目: 浙江省医坛新秀培养计划项目 (浙卫发 [2015] 70 号); 绍兴市公益性技术应用研究项目 (2014B70064)

通信作者: 封蔚莹, E-mail: zjsxfwy@163.com

2.4 疗效分析

2.4.1 不同年龄组与疗效关系 60~69岁组共61例,70~79岁共42例,80~89岁共10例,≥90岁共2例。60~69岁组的治疗有效率为86.9%,70~79岁组的治疗有效率为73.8%,80~89岁组的治疗有效率为30.0%,≥90岁组的治疗有效率为0.0%,说明随着年龄增长,疗效显著降低,见表3。

表3 不同年龄老年ITP组的疗效情况(例)

年龄(岁)	例数	CR	R	NR	复发	有效率(%)
60~69	61	24	29	6	2	86.9(53/61)
70~79	42	12	19	9	2	73.8(31/42)
80~89	10	1	2	5	2	30.0(3/10)
≥90	2	0	0	1	1	0.0(0/2)

2.4.2 治疗方法与疗效关系 单用肾上腺糖皮质激素治疗组28例,单用丙种球蛋白9例,单用TPO组5例,联合治疗组55例,仅中药或中成药组10例,其余二线药物组共8例,包括艾曲波帕3例,重组人白介素-11针2例,脾切除2例,达那唑1例。在经过不同治疗方法后,联合治疗组的治疗有效率最高,为92.7%,见表4。

表4 老年ITP不同治疗方法组的疗效情况(例)

组别	例数	CR	R	NR	复发	治疗有效率(%)
单用中药、中成药	10	2	3	3	2	50.0(5/10)
单用肾上腺糖皮质激素组	28	4	14	8	2	64.3(18/28)
单用丙种球蛋白	9	2	3	3	1	55.5(5/9)
单用TPO组	5	2	1	1	1	60.0(3/5)
联合治疗组	55	29	22	3	1	92.7(51/55)
其余二线药物治疗	8	0	4	3	1	50.0(4/8)

2.4.3 ITP不同分型与疗效 新诊断ITP组的治疗有效率为86.4%,持续性ITP组的治疗有效率为53.8%,慢性ITP组的治疗有效率为38.1%。说明随着病程越长,治疗效果越差,见表5。

表5 老年ITP不同分型组的治疗疗效情况(例)

组别	例数	CR	R	NR	复发	治疗有效率(%)
新诊断ITP	81	58	12	3	2	86.4(70/81)
持续性ITP	13	2	5	4	2	53.8(7/13)
慢性ITP	21	2	6	3	1	38.1(8/21)

2.5 ITP治疗并发症分析

2.5.1 继发感染 115例患者治疗期间继发感染共15例,感染均发生在使用肾上腺糖皮质激素治疗期间。肾上腺糖皮质激素单药或联合治疗患者共68例,其中15例患者肾上腺糖皮质激素治疗期间继发感染(22.1%),包括肺部感染10例,上呼吸道感染2例,泌尿道感染2例,皮肤带状疱疹感染1例。肺部感染根据影像学结合痰培养和G/GM试验等检查,疑似和确诊真菌感染9例,因肺部感染死亡4例,均为80岁以上患者。

2.5.2 其他并发症 肝功能损害13例,特殊类型糖

尿病10例,低钾血症9例,高血压6例,股骨头坏死2例,精神异常1例。上述并发症均发生在使用肾上腺糖皮质激素治疗期间。

2.6 转归 115例老年ITP,随访期为6个月~4年,其中死亡仅6例(占5.2%),4例(66.7%)死于肺部感染,1例死于颅内出血,1例死于心源性猝死。

3 讨论

ITP为一种常见出血性疾病,临床表现以出血为主,包括皮肤黏膜淤点淤斑、鼻衄及齿龈出血等,严重患者可因颅内出血等危及生命^[5]。且老年患者因为并发症多,疗效差,更易出现出血现象,需要更为个体化的治疗,故近年来在临床上开始引起重视^[6]。而我国目前对老年ITP做深入研究的并不多,故本研究从老年ITP患者的临床特点,治疗和预后等均做了详尽研究,从而为老年ITP患者的临床治疗提供更多依据。

国外研究已发现随着年龄增长,老年ITP的发病率不断升高^[7]。较多临床研究已发现ITP患者的出血症状与患者年龄相关,年龄越大,越容易发生出血^[8]。而本研究在对老年ITP患者做进一步年龄分层后,发现随着老年患者的年龄增大,出血患者的比例增加,且中重度出血患者比例增加,与既往文献报道符合。研究认为ITP是一种自身免疫性疾病,该病的血小板减少与免疫介导的血小板过度破坏以及巨核细胞成熟障碍有关,但引起血小板及巨核细胞异常的具体发病机制至今尚未完全阐明。笔者前期研究已发现ITP患者体内不仅存在B1细胞及NK免疫功能异常^[9-11],且T淋巴细胞也存在多种免疫失衡现象^[4,12]。其中Th1主要产生IL-2、TNF- α ,Th2主要表达IL-4、IL-5、IL-10等,在正常情况下机体内的Th1/Th2保持平衡,该平衡破坏会影响机体的免疫功能,诱发免疫相关疾病。TNF- α 在体内升高是一种保护性反应,TNF- γ 则主要通过促进甲状腺细胞抗原表达增强机体免疫能力。本研究发现老年ITP患者中,IFN- γ 、IL-10显著低于对照组,其他指标如TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-5均显著高于对照组(均 $P < 0.05$),提示老年ITP患者体内T细胞免疫功能受到破坏。

在老年ITP患者的个体化治疗方案选择上,本研究为回顾性分析,各组入组病例数不多,有待开展更多设计科学的前瞻性研究。结果提示联合治疗组的治疗有效率最高(92.7%)。肾上腺糖皮质激素作为ITP的一线治疗药物,在老年ITP患者亦可以作为首选治疗方案,但是该药物具有诱发患者高血压和高血糖等副作用,尤其在老年患者中副作用更明显,且作为免疫抑制剂导致患者免疫功能下降,诱发感染甚至真菌感染的机会增加^[13-14]。本研究发现老年ITP患者中发生感染的均为肾上腺糖皮质激素治疗组,且诱发肺部感染

在总死因分析中占 66.7%,故对于老年患者肾上腺糖皮质激素治疗时需根据患者既往慢性病史及一般情况权衡利弊选择。在 80 岁以上患者,及伴有糖尿病及高血压慢性病史的老年 ITP 患者,以丙种球蛋白、TPO、艾曲波帕等药物安全性及有效性更高。国内也有将中医药用于老年 ITP 的治疗探索^[15-17],但样本数较少,需要更多循证医学证据。

综上所述,本研究对不同年龄组老年 ITP 患者的临床特点、治疗方法和疗效均做了详细分析,发现老年 ITP 患者存在 T 细胞免疫系统紊乱, Th1/Th2 平衡破坏。老年 ITP 患者的年龄和分期均与疗效相关,提示对老年 ITP 患者选择治疗方案时需要个体化,根据病情谨慎选择适合不同老年患者的治疗方案组合。

参考文献

- [1] MAHÉVAS M, MICHEL M, GODEAU B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly[J]. *Br J Haematol*, 2016, 173(6): 844-856.
- [2] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2): 89-93.
- [3] 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(14): 2596-2606.
- [4] 罗洪强, 封蔚莹, 钟永根, 等. CBA 技术检测 ITP 患者 Th1/Th2 细胞因子平衡偏移的临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(6): 1846-1849.
- [5] MELBOUCY-BELKHIR S, KHELLAF M, AUGIER A, et al. Risk factors associated with intracranial hemorrhage in adults with immune thrombocytopenia: a study of 27 cases [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(12): E499-E501.
- [6] 姜飞燕, 杨蕾, 沈云峰. 免疫性血小板减少症老年患者个体化治疗

的研究进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2016, 39(5): 442-447.

- [7] LI S, MOLONY J T, CETIN K, et al. Rate of bleeding-related episodes in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(2): 209-216.
- [8] TSUDA H, TSUJI T, TSUJI M, et al. Life-threatening bleeding episodes in primary immune thrombocytopenia: a single-center retrospective study of 169 inpatients[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(11): 1915-1920.
- [9] LUO H Q, ZHONG Y G, ZHOU G Z, et al. Roles of peripheral B1 cells in the individualized treatment of adult idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 21-28.
- [10] 罗洪强, 钟永根, 周国忠, 等. 外周血 B1 细胞在 ITP 患者个体化治疗中的应用[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(11): 1763-1765.
- [11] 周国忠, 钟永根, 孙荷, 等. 泼尼松对免疫性血小板减少性紫癜患者 T 细胞和 NK 细胞凋亡信号通路的影响[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(2): 273-274, 297.
- [12] 谢东杰, 王爱迪, 刘宝山. CD4⁺T 细胞在原发性免疫性血小板减少症中作用机制的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(9): 1415-1417.
- [13] 金玲娟, 朱倩, 陈海飞, 等. 原发免疫性血小板减少症患者继发感染的相关因素研究[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2017, 40(2): 125-132.
- [14] 岳寒, 卢辉, 刘丽英, 等. 成人原发免疫性血小板减少症患者诊断后 6 个月内感染的临床危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(19): 4401-4403.
- [15] 朱飞跃, 刘芳. 益髓颗粒联合激素治疗老年难治原发性血小板减少性紫癜的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(6): 1429-1431.
- [16] 刘伟, 马西虎, 黄志惠, 等. 结合《血证论》探讨慢性原发免疫性血小板减少症中医治疗[J]. *吉林中医药*, 2018, 38(6): 644-647.
- [17] HE Y Z, LU R F, ZHU C, et al. Qian Five Rhinoceros Gindeng (QFRG) protects against development of immune thrombocytopenia via miR-181a inhibition of TLR-4 expression [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 6986-6993.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2018-09-19

(上接第 961 页)

- [6] LU H, CHEN B, QIN J, et al. Transformation to small-cell lung cancer following treatment with icotinib in a patient with lung adenocarcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5799-5802.
- [7] 彭彦, 王燕, 郝学志, 等. 多项肺系统肿瘤标志物异常在晚期肺腺癌治疗中的作用[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(10): 690-694.
- [8] 金苏, 张杨鹤龄, 郭芳, 等. 改良免疫组织化学广谱细胞角蛋白联合弹力纤维染色法在肺癌胸膜侵犯诊断中的应用[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(5): 340-341.
- [9] WATANABE H, OKADA M, KAJI Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36(13): 2495-2501.
- [10] 吴洋, 谭立明, 陈娟娟, 等. mad2 检测作为小细胞肺癌早期诊断潜在指标的临床研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(2): 67-71.
- [11] 冯阳春, 徐怡, 黄艳春. 聚类和判别分析法在肺癌六种肿瘤标志物诊断中的应用[J]. *肿瘤防治研究*, 2015, 42(3): 266-269.
- [12] 周彩存. 循环肿瘤标志物在肺癌中的应用[J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(12): 770-780.
- [13] 彭彦, 王燕, 李峻岭, 等. 血清 NSE、ProGRP 和 LDH 在小细胞肺癌

诊断治疗中的作用[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(9): 590-594.

- [14] WU X Y, HU Y B, LI H J, et al. Diagnostic and therapeutic value of progastrin-releasing peptide on small-cell lung cancer: A Single-Center Experience in China [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4328-4334.
- [15] 舒娟, 吴振兴, 朱振亮, 等. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(6): 1019-1021.
- [16] CAVALIERI S, MORELLI D, MARTINETTI A, et al. Clinical implications for pro-GRP in small cell lung cancer. A single center experience [J]. *Int J Biol Markers*, 2018, 33(1): 55-61.
- [17] 余卉, 刘少平, 余东阳, 等. 小细胞肺癌患者血清胃泌素释放肽前体和神经元特异性烯醇化酶表达及意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(7): 694-697.
- [18] 李岸凤, 赵咏梅, 刘运秋. NSE 和 ProGRP 表达水平与小细胞肺癌病理分期的相关性研究[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(2): 177-180.
- [19] 李德经, 宁国兰, 柳兆飞, 等. ProGRP 和 NSE 对小细胞肺癌的诊断及疗效评估的价值[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(5): 754-758.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2019-01-03