

〔临床研究〕

儿童原发性免疫性血小板减少症慢性化的危险因素分析

郭海燕, 黄海晴, 时花, 王其芳, 关艳春, 蒋梦影, 桑旭

(蚌埠医科大学第一附属医院儿科, 安徽蚌埠 233000)

〔摘要〕目的 探讨儿童原发性免疫性血小板减少症(ITP)慢性化的危险因素,为儿童慢性ITP(cITP)的早发现及干预提供依据。方法 回顾性分析2019年1月至2022年3月收住于蚌埠医科大学第一附属医院儿科血液肿瘤组确诊并随访12个月以上的214例ITP患儿的临床资料。将患儿按照发病年龄分为 ≤ 10 岁组(188例)与 >10 岁组(26例)。根据ITP患儿是否转化为cITP将其分为非慢性ITP组(181例)与cITP组(33例)。根据患儿年龄将其分为 ≤ 1 岁组(52例)、 $1\sim 3$ 岁组(54例)、 $3\sim 6$ 岁组(63例)、 $6\sim 10$ 岁组(19例)、 >10 岁组(26例)。通过单因素和多因素Logistic回归分析影响ITP患儿慢性化的危险因素。结果 在214例ITP患儿中,cITP为33例(15.42%),非慢性ITP为181例(84.58%)。非慢性ITP组与cITP组患儿年龄、前驱诱因、起病情况的分布比较,差异均有统计学意义(χ^2 值分别为65.704、3.906、116.626, $P<0.05$)。ITP患儿出血症状评分与血小板计数之间呈明显负相关($r=-0.261$, $P=0.001$)。非慢性ITP组与cITP组患儿的绝对淋巴细胞计数(ALC)、血小板计数比较,差异均有统计学意义(Z 值分别为-6.134、-3.220, $P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示:年龄 >10 岁、隐匿起病是患儿发生cITP的危险因素(OR 值分别为6.533、57.978, $P<0.05$),高水平ALC是患儿发生cITP的保护因素($OR=0.406$, $P<0.05$)。结论 年龄 >10 岁、隐匿起病、ALC低均是cITP患儿的危险因素。

〔关键词〕原发性免疫性血小板减少症;慢性化;儿童;出血症状评分;外周血淋巴细胞亚群;体液免疫

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.09.012

〔中图分类号〕R179

〔文献标识码〕A

〔文章编号〕1673-5293(2025)09-0075-10

Analysis of risk factors for chronicity in childhood primary immune thrombocytopenia

GUO Haiyan¹, HUANG Haiqing¹, SHI Hua¹, WANG Qifang¹, GUAN Yanchun¹, JIANG Mengying¹, SANG Xu¹

(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Anhui Bengbu 233000, China)

〔Abstract〕Objective To investigate the risk factors for chronicity in childhood primary immune thrombocytopenia (ITP) and provide a basis for early identification and intervention of chronic ITP (cITP) in children. Methods A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 214 children diagnosed with ITP and followed for more than 12 months, who were admitted to the Pediatric Hematology-Oncology Department of the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2019 to March 2022. Based on age at onset, patients were divided into two groups: ≤ 10 years old (188 cases) and >10 years old (26 cases). According to whether the ITP progressed to chronicity, patients were categorized into a non-chronic ITP group (181 cases) and a chronic ITP (cITP) group (33 cases). Additionally, patients were grouped by age: ≤ 1 year (52 cases), $1\sim 3$ years (54 cases), $3\sim 6$ years (63 cases), $6\sim 10$ years (19 cases), and >10 years (26 cases). Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to identify risk factors for the chronicity of ITP. Results Among the 214 children with ITP, 33 cases (15.42%) developed cITP, while 181 cases (84.58%) remained non-chronic ITP. Significant differences were observed between the non-chronic ITP and cITP groups in terms of age, presence of preceding triggers, and onset pattern ($\chi^2=65.704, 3.906$ and 116.626 , respectively, $P<0.05$). A significant negative correlation was found between bleeding symptom scores and platelet count ($r=-0.261$, $P=0.001$). The absolute lymphocyte count (ALC) and platelet count also differed significantly between the two groups ($Z=-6.134$ and -3.220 , respectively, $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that age >10 years ($OR=6.533$) and insidious onset ($OR=57.978$) were risk factors for developing cITP ($P<0.05$), while high ALC levels were a protective factor ($OR=0.406$, $P<0.05$). Conclusion Age >10 years, insidious onset, and low ALC are all risk factors for the development of chronic ITP in children.〔Key words〕 primary immune thrombocytopenia; chronicity; child; bleeding symptom score; peripheral blood lymphocyte subsets; humoral immunity

〔收稿日期〕2024-04-04

〔基金项目〕蚌埠医学院自然科学重点项目(2021byzd176)

〔作者简介〕郭海燕(1998—),女,住院医师,主要从事儿童血液肿瘤的研究。

〔通讯作者〕时花,主任医师。

儿童原发性免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 亦称为特发性血小板减少性紫癜; 患儿在 2~4 周前有前驱感染病史或疫苗接种史, 临床表现以皮肤黏膜出血为主, 严重者可由内部重要脏器出血, 甚至颅内出血; 少数患儿仅有血小板计数减少, 无任何出血症状, 威胁生命的严重出血较少见^[1]。儿童 ITP 大都在 12 个月以内血小板恢复正常, 但有部分患儿血小板减少持续超过 12 个月就可以诊断为慢性 ITP (chronic immune thrombocytopenia, cITP)^[2]。

有调查显示, cITP 患儿家长常会因为反复血小板减少带来不可预测的出血风险而焦虑^[3]。特别是对于 cITP 的女性患儿, 血小板减少导致的月经过多会严重影响其生活质量^[4]。患儿家长需付出经济和时间成本照顾患儿, 故患有 cITP 也会严重影响其家庭成员的生活质量^[5]。近年来, 国内外专家一直研究 cITP 的影响因素, 希望在早期识别可能转化为 cITP 的患儿, 预测其病程, 以便优化管理、提供给患儿及其家长更好的心理支持。

由于目前国内外对于 ITP 患儿的性别、初诊时血小板计数及初始治疗方案等是否为慢性化危险因素的观点尚未统一, 因此仍需对其进行深入研究。为明确 ITP 患儿的性别、年龄、初诊时血小板计数、季节、前驱诱因、起病情况、初始治疗方案、体液免疫、出血症状评分、外周血淋巴细胞亚群及初诊时绝对淋巴细胞计数 (absolute lymphocyte count, ALC) 等是否为慢性化的危险因素, 并以参考中华人民共和国国家卫生健康委员会颁布的《儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范 (2019 年版)》[以下简称《ITP 诊疗规范 (2019 年版)》]^[1] 中的出血症状评分为创新点, 开展了本研究, 以期阐明 ITP 患儿慢性化的机制提供临床依据, 为 cITP 的防治提供新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究。收集 2019 年 1 月至 2022 年 3 月于蚌埠医科大学第一附属医院儿科住院治疗并随访 12 个月以上的 214 例 ITP 患儿的临床资料。

查阅相关文献^[6-7], 并结合本研究数据情况, 将

患儿按照发病年龄分为: ≤ 10 岁组 (188 例) 与 > 10 岁组 (26 例)。

再根据患儿年龄将其细分为: ≤ 1 岁组 (52 例)、1~ ≤ 3 岁组 (54 例)、3~ ≤ 6 岁组 (63 例)、6~ ≤ 10 岁组 (19 例)、 > 10 岁组 (26 例)。

根据 ITP 患儿是否转化为 cITP 将其分为: 非慢性 ITP 组 181 例 (84.58%) 与 cITP 组 33 例 (15.42%)。非慢性 ITP 组于病程 12 个月内缓解, 并无复发; cITP 组病程持续时间超过 12 个月^[1]。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①符合《ITP 诊疗规范 (2019 年版)》中的诊断标准; ②年龄 < 18 岁; ③临床资料完整; ④至少 2 次血常规检查显示血小板计数减少, 血细胞形态无异常。

排除标准: ①临床资料不完整; ②年龄 ≥ 18 岁; ③继发性血小板减少症, 包括药物所诱导的血小板减少、弥散性血管内凝血、脾功能亢进、系统性红斑狼疮、再生障碍性贫血、白血病、骨髓增生异常综合征、卡梅综合征、先天性血小板减少症、先天性免疫缺陷病等^[1]。

本研究已通过蚌埠医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准 (2023YJS139)。患儿及其监护人均签署知情同意书。

1.3 研究方法

1.3.1 标本的采集

骨髓穿刺: 治疗前予以患儿骨髓穿刺, 穿刺部位为胸骨、髂前上棘、髂后上棘等部位, 并予以骨髓涂片。严格按照步骤完成操作。

静脉采血: 于治疗前抽取静脉血, 用于血常规、免疫球蛋白 + 补体、外周血淋巴细胞亚群等实验室检查。

1.3.2 外周血淋巴细胞亚群的检测

①抽取患儿静脉血 2mL, 置于乙二胺四乙酸二钾 (dipotassium ethylenediaminetetraacetate, EDTA-2K) 抗凝真空管待检。②使用 BD 公司的 FACSCalibur 流式细胞仪及试剂对样本进行检测, 检测内容包括 T 淋巴细胞 ($CD4^+$ 、 $CD3^+$ 、 $CD8^+$)、B 淋巴细胞 ($CD19^+$) 及自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞 ($CD16^+$ 、 $CD56^+$)。严格遵循实验要求完成检测。③分析程序使用 MultiSET, 分析结果为各

项相对计数,结果以百分比(%)表示。

1.3.3 治疗方案

决定患儿治疗方案的不是血小板数目而是出血症状。当血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$,无活动性出血表现时可先观察;当血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 和(或)伴活动性出血表现时,应进行治疗。

一线治疗有以下两种药物:①糖皮质激素(glucocorticoid,GC),如地塞米松 $0.6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连用 4 天;或选择口服泼尼松 $0.6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,疗程根据治疗后血小板数目因人而异,一般为 4~6 周。当血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 时,稳定 1~2 周,激素逐渐减量直至停药,一般疗程为 4~6 周;当血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$ 和(或)危及生命的出血情况,予以大剂量激素[甲泼尼龙 $20\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连用 3 天;和(或)静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIg) $1.0\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连用 2 天]冲击治疗等^[1]。②IVIg,常用剂量为 $400\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连用 3~5d;或 $(0.8 \sim 1.0)\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,用 1 天/连用 2 天。

对于一线药物激素、IVIg 治疗效果欠佳的患儿可以采取二线药物治疗,如重组人血小板生成素、艾曲泊帕、脾切除、环孢素 A 等。具体选择结合《ITP 诊疗规范(2019 年版)》及患儿的临床具体情况。

另外,根据临床经验进行抗感染治疗。

1.3.4 疗效的判定

本研究认为入院前 4 周存在感染史和疫苗接种史的患儿有前驱诱因^[1]。急性起病的患儿是出血情况持续时间不足 2 周,隐匿起病的患儿是确诊 ITP 前出血情况持续超过 2 周^[8]。

依据《ITP 诊疗规范(2019 年版)》定义疗效。

①完全反应(complete response,CR)定义为治疗后血小板计数 $> 100 \times 10^9/L$ 且没有出血;②反应(response,R)定义为治疗后血小板计数 $\geq (30 \sim 100) \times 10^9/L$,至少比基础血小板计数增加 2 倍,且没有出血;③持续反应(durable response,DR)定义为达到完全反应或者反应,并持续 4 周及以上;④无效(no response,NR)定义为治疗后血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$,或者血小板计数增加不到基础值的 2 倍,或者有出血;⑤复发定义为治疗有效后,复查时血小板计数降至 $< 30 \times 10^9/L$,或者不到基础值的 2 倍,或者出现

出血症状。本研究将 CR、R、DR 归为治疗有效,NR 为治疗无效。

1.3.5 出血症状的评分

根据《ITP 诊疗规范(2019 年版)》对出血症状进行评分:有除头面部皮肤瘀点/瘀斑/皮下血肿为 1 分;有头面部皮肤瘀点/瘀斑/皮下血肿,或偶发可自止的鼻衄/牙龈出血/口腔血疱/结膜出血为 2 分;有多发持续不止的鼻衄/牙龈出血/口腔血疱/结膜出血或内脏出血(肺、胃、肠道、泌尿生殖系统)但不伴贫血为 3 分;有鼻衄/牙龈出血/口腔血疱/结膜出血且伴贫血或内脏出血(肺、胃、肠道、泌尿生殖系统)伴贫血为 5 分;有内脏出血(肺、胃、肠道、泌尿生殖系统)且危及生命或中枢神经系统出血为 8 分。另外,当患儿没有任何级别的出血时记为 0 分。出血症状评分是通过分数量化出血程度,分数越高表明出血程度越严重。

1.3.6 收集的资料

患儿的性别、年龄、有无感染、起病方式、出血评分、初始治疗方案、血小板计数、ALC、体液免疫[免疫球蛋白 A(immunoglobulin A,IgA)、免疫球蛋白 M(immunoglobulin M,IgM)、免疫球蛋白 G(immunoglobulin G,IgG)]、补体成分 3(complement 3,C3)、补体成分 4(complement 4,C4)、外周血淋巴细胞亚群及骨髓细胞学指标(本研究选取的为产板型巨核细胞在全部巨核细胞计数的百分比)。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料均为偏态分布,以中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验;计数资料以例数(百分率) $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,多组间比较采用秩和检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ITP 组与 cITP 组患儿一般资料的单因素分析

在 214 例患儿中,141 例(65.89%)患儿于入院前 4 周有感染史,7 例(3.27%)有疫苗接种史。对有感染史的患儿进行病原学筛查显示,其中 72 例

(51.06%)未检出有明确的病原体感染,60例(42.55%)检出有支原体感染、4例(2.84%)检出有副流感病毒感染、3例(2.13%)为支原体混合副流感病毒感染、1例(0.71%)检出有幽门螺旋杆菌感染、1例(0.71%)检出有巨细胞病毒感染。有前驱诱因患儿cITP的发生率为12.16%(18/148),无前驱诱因患儿最后被诊断为cITP的发生率为22.73%(15/66)。有185例(86.45%)患儿存在不同程度的出血症状,最常见的出血事件为皮肤和黏膜出血。有114例(53.27%)患儿为1分;58例(27.10%)患儿为2分,其中头面部瘀点25例(11.68%)、偶有鼻衄33例(15.42%);7例(3.27%)患儿为3分,其中持续鼻出

血不止6例(2.80%)、牙龈反复渗血1例(0.47%);6例(2.80%)为5分,其中5例(2.34%)鼻出血伴有贫血,1例(0.47%)牙龈出血伴有贫血。未见患儿发生内脏出血和危及生命的颅内出血。

非慢性ITP组与cITP组患儿年龄、前驱诱因、起病情况的分布比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);非慢性ITP组与cITP组患儿性别、出血症状评分、治疗方案、就诊季节的分布比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。 ≤ 1 岁组、 $1 \sim \leq 3$ 岁组、 $3 \sim \leq 6$ 岁、 $6 \sim \leq 10$ 岁组、 > 10 岁组ITP患儿的性别分布见图1。

表1 ITP组与cITP组患儿一般资料的单因素分析[n(%)]

Table 1 Univariate analysis of general clinical characteristics between the ITP and cITP groups [n(%)]

指标	总例数(n=214)	非慢性ITP组(n=181)	cITP组(n=33)	χ^2	P
性别				0.113	0.736
男	124(57.94)	104(83.87)	20(16.13)		
女	90(42.06)	77(85.56)	13(14.44)		
年龄(岁)				65.704	< 0.001
≤ 10	188(87.85)	173(92.02)	15(7.98)		
> 10	26(12.15)	8(30.77)	18(69.23)		
前驱诱因				3.906	0.048
有	148(69.16)	130(87.84)	18(12.16)		
无	66(30.84)	51(77.27)	15(22.73)		
出血症状评分				5.380	0.251
0分	29(13.55)	28(96.55)	1(3.45)		
1分	114(53.27)	97(85.09)	17(14.91)		
2分	58(27.10)	46(79.31)	12(20.69)		
3分	7(3.27)	5(71.43)	2(28.57)		
5分	6(2.80)	5(83.33)	1(16.67)		
治疗方案				0.652	0.884
GC	84(39.25)	73(86.90)	11(13.10)		
IVIg	80(37.38)	66(82.50)	14(17.50)		
IVIg+GC	30(14.02)	25(83.33)	5(16.67)		
抗感染	20(9.35)	17(85.00)	3(15.00)		
就诊季节				2.407	0.492
春季	53(24.77)	43(81.13)	10(18.87)		
夏季	57(26.63)	48(84.21)	9(15.79)		
秋季	47(21.96)	43(91.49)	4(8.51)		
冬季	57(26.64)	47(82.46)	10(17.54)		
起病情况				116.626	< 0.001
急性起病	185(86.45)	176(95.14)	9(4.86)		
隐匿起病	29(13.55)	5(17.24)	24(82.76)		

2.2 ITP 患儿出血症状评分与血小板计数的相关性

ITP 患儿出血症状评分与血小板计数之间呈明显负相关($r=-0.261, P=0.001$), 见图 2。

2.3 非慢性 ITP 组与 cITP 组患儿实验室检查指标的单因素分析

在 214 例 ITP 患儿中, 有 65 例(30.4%)行骨髓细胞学检查, 非慢性 ITP 组与 cITP 组产板型巨核细胞百分比比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 有 85 例(39.7%)行免疫球蛋白和补体的检查, 其中非慢性 ITP 组有 70 例(32.7%), cITP 组有 15 例

(7.0%), 非慢性 ITP 组与 cITP 组患儿的 IgG、IgA、IgM、C3、C4 水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 体液免疫方面不是 ITP 患儿慢性化的影响因素; 非慢性 ITP 组与 cITP 组患儿的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD19^+$ 、NK 细胞水平及 $CD3^+/CD4^+CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 外周血淋巴细胞亚群不是 ITP 患儿慢性化的影响因素, 见表 2。

非慢性 ITP 组与 cITP 组患儿的 ALC、血小板计数比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), ALC 和血小板计数为 ITP 患儿慢性化的影响因素, 见表 2。

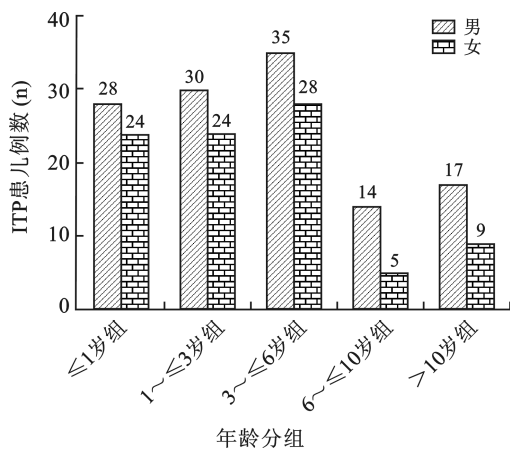


图 1 各年龄区间不同性别患儿人数

Fig.1 Number of male and female patients across different age groups

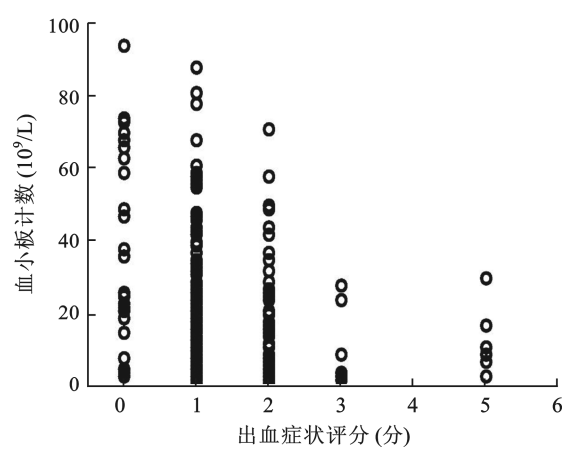


图 2 ITP 患儿血小板计数与出血症状评分的相关性

Fig.2 Correlation between platelet count and bleeding symptom score in children with ITP

表 2 ITP 患者血液免疫相关指标单因素分析 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 2 Univariate analysis of blood immune-related indicators in ITP patients [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	总数	非慢性 ITP 组	cITP 组	Z	P
产板型巨核细胞百分比 (%)	8(5.00,15.00)	8(4.00,13.25)	15(8.00,18.00)	-1.087	0.277
IgG(g/L)	9.53(7.20,13.15)	9.68(7.12,13.03)	9.42(7.23,13.70)	-0.035	0.972
IgA(g/L)	1.08(0.62,1.71)	1.12(0.61,1.73)	1.04(0.75,1.49)	-0.017	0.986
IgM(g/L)	0.99(0.76,1.38)	0.99(0.75,1.43)	0.97(0.85,1.28)	-0.035	0.972
C3(g/L)	0.81(0.71,0.95)	0.81(0.69,0.94)	0.87(0.76,1.02)	-1.735	0.083
C4(g/L)	0.19(0.15,0.23)	0.18(0.15,0.22)	0.21(0.16,0.25)	-1.383	0.167
ALC($\times 10^9/L$)	3.04(1.94,4.56)	2.74(1.71,3.59)	2.34(0.88,2.83)	-6.134	<0.001
血小板计数($\times 10^9/L$)	15.00(5.75,29.00)	8.50(4.00,26.25)	27.00(23.00,35.00)	-3.220	<0.050
CD3 ⁺ (%)	65.70(58.60,71.45)	65.50(58.90,69.50)	68.70(53.13,74.38)	-5.650	0.572
CD4 ⁺ (%)	35.20(26.55,40.90)	35.20(26.20,40.40)	35.80(27.90,42.68)	-0.234	0.815
CD8 ⁺ (%)	23.70(18.25,29.40)	23.70(18.60,29.10)	24.45(15.28,32.40)	-0.146	0.884
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ CD8 ⁺	0.30(0.20,0.60)	0.40(0.30,0.50)	0.30(0.20,0.80)	0.000	1.000
CD19 ⁺ (%)	21.20(14.85,24.20)	21.30(14.90,24.30)	18.45(12.78,23.70)	-0.662	0.508
NK 细胞 (%)	10.60(6.65,16.15)	10.30(6.30,16.30)	11.10(8.05,15.93)	-0.682	0.495
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.42(0.99,2.08)	1.42(0.98,1.83)	1.69(1.05,2.37)	-0.292	0.770

2.4 对 ITP 和 cITP 患儿的治疗情况

对 214 例患者治疗后,有 200 例患儿为 CR 和 R,治疗有效率达 93.46% (200/214),有 14 例 (6.54%) 患儿治疗后为 NR,不同治疗方案有效率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 3。

表 3 ITP 和 cITP 患儿治疗方案及疗效的比较[n(%)]

Table 3 Comparison of treatment regimens and efficacy between ITP and cITP children [n(%)]

治疗方案	例数	有效	无效
IVIg	80	75(93.75)	5(6.25)
GC	84	78(92.86)	6(7.14)
IVIg+GC	30	30(100.0)	0
抗感染	20	17(85.0)	3(15.0)
χ^2		4.501	
P		0.212	

2.5 影响 ITP 患儿发生 cITP 的多因素 Logistic 回归分析

以单因素分析中有统计学意义的因素:年龄、前

驱诱因、起病情况、ALC 及血小板计数为自变量,以是否发生 cITP 为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,变量赋值见表 4,结果显示:年龄 >10 岁、隐匿起病是患儿发生 cITP 的危险因素(OR 值分别为 6.533、57.978, $P<0.05$),高水平 ALC 是患儿发生 cITP 的保护因素($OR=0.406$, $P<0.05$),见表 5。

表 4 ITP 患儿发生 cITP 多因素 Logistic 回归分析变量及赋值

Table 4 Variables and value assignments for multivariate logistic regression analysis of cITP development in ITP children

变量	赋值
年龄 >10 岁	≤ 10 岁=0, >10 岁=1
前驱诱因	数值变量
起病情况	急性起病=0, 隐匿起病=1
ALC	数值变量
血小板计数	数值变量

表 5 ITP 患儿发生 cITP 多因素 Logistic 回归分析结果

Table 5 Results of multivariate logistic regression analysis for risk factors associated with cITP in children with ITP

变量	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
年龄	1.877	0.759	6.120	0.013	6.533(1.477~28.898)
前驱诱因	0.435	0.709	0.376	0.540	1.545(0.385~6.204)
起病情况	4.060	0.799	25.789	<0.001	57.978(12.099~277.841)
ALC	-0.901	0.289	9.728	0.002	0.406(0.230~0.715)
血小板计数	0.022	0.015	2.189	0.139	1.022(0.993~1.052)

3 讨论

ITP 是一种良性自限性疾病,大部分 ITP 患儿在 12 个月内血小板可恢复至正常值,少部分患儿因反复血小板减少至医院就诊。因此,临床上寻求相关指标识别患儿是否转为 cITP,并针对不同特点进行个体化治疗及提出具有针对性的随访建议至关重要。

3.1 影响 ITP 患儿慢性化的因素

3.1.1 感染因素

有研究显示,接种疫苗后会引发 ITP,其机制可能为疫苗中的肽类似于血小板抗体,从而导致体内血小板被破坏^[9]。临床中发现一些 ITP 患儿在单纯进行抗感染治疗后,血小板可恢复到正常值。有人

就巨细胞病毒感染对骨髓造血细胞导致的免疫损伤进行研究发现,巨细胞病毒感染会破坏骨髓造血细胞,从而导致血小板计数下降^[10]。其机制可能为感染诱发了体内的固有免疫,固有免疫中的细胞包括巨噬细胞,激活的巨噬细胞会吞噬血小板,从而导致了 ITP 的发生^[11]。

人类血小板膜糖蛋白 II b/III a 和常见的人类病毒的序列同源性高达 220 个氨基酸,病毒与在 ITP 发生的病原学中起作用,而 cITP 的发生可能是因为病毒潜伏在体内持续刺激所导致^[12]。周帆^[13] 研究认为,支原体感染会引起 ITP 的发生,其机制可能为机体被支原体感染后产生的免疫反应导致血小板被巨噬细胞清除,故炎症反应重会影响治疗效果,甚至 ITP 复发。有人就清除患儿体内病原体的强度与

ITP 复发之间的联系进行研究,结果发现,进行 2~3 个疗程清除支原体的患儿复发或者转化为 cITP 的概率降低^[14]。以上研究均表明清除感染原可对 ITP 患儿的血小板计数产生正向影响。

有研究认为前期感染为 cITP 患儿的独立保护因素^[15-16]。这与本研究不同,其原因可能为:感染与 ITP 的发生有关,病原体清除后,患儿体内的刺激减少,血小板的破坏也减少,患儿不会因持续血小板减少而成为 cITP。但对 ITP 患儿是否慢性化的独立影响因素应进行大样本、多中心的研究。在未来的研究中,可以在 cITP 患儿复发时检测体内有无病原体的活动,进一步行感染与 cITP 关系的研究。

3.1.2 血小板因素

血小板计数的减少为 ITP 疾病的特征性表现。血小板计数可以直接反映患儿体内血小板数量,是对 ITP 患儿随访时方便、准确、廉价的检测指标^[17]。黄育涛等^[18]收集了 123 例 ITP 患儿研究得出,初诊时血小板计数高为 ITP 患儿慢性化的危险因素。国外研究也得出相似结论:初诊血小板计数 $> 20 \times 10^9/L$ 为 ITP 患儿慢性化的独立危险因素^[19-20]。但任颖等^[21]却认为血小板计数与 ITP 患儿慢性化无关,这与本研究结果相同。

Lee 等^[22]研究认为,一些血小板相关参数如平均血小板体积(mean platelet volume,MPV)的增大为 cITP 的危险因素,其原因可能为血小板体积的代偿增大。但本研究在收集数据过程中发现,如果血小板计数过低,血小板相关参数如 MPV、血小板体积分布宽度(platelet distribution width,PDW)数值无法测得,这可能与本院细胞检测仪器阈值有关。因 ITP 病与血小板密切相关,血小板相关参数如 MPV、PDW、大血小板比率(platelet-large cell ratio,P-LCR)、大血小板计数(platelet-large cell count,P-LCC)等是否为患儿发生 cITP 的影响因素可进一步研究。

3.2 影响 ITP 患儿慢性化的危险因素

3.2.1 年龄因素

年龄是 ITP 慢性化的影响因素,但对于患儿年龄的分组却有不同的标准。国外有一项关于 cITP 影响因素的 Meta 分析认为,年龄 > 4 岁是进展为 cITP 的独立危险因素^[19]。Jaime-Pérez 等^[23]认为

年龄 ≥ 6 岁是儿童 cITP 的独立危险因素。还有研究认为年龄超过 10 岁为儿童 cITP 的危险因素^[24]。Güngör 等^[20]研究了 211 名 ITP 患儿,其得出年龄 > 10 岁会增加 ITP 患儿慢性化的概率。虽然年龄分层不同,但其共同点是年龄较大为 ITP 患儿慢性化的危险因素。

本研究根据生理年龄将患儿分为五组,发现 ITP 患儿发病率最高的年龄段为 ≤ 10 岁。通过查阅大量相关权威文献,结合本研究收集的数据情况,把患儿分为 ≤ 10 岁组和 > 10 岁组进行单因素和多因素分析得出,患儿发病的年龄 > 10 岁是 cITP 的危险因素,这与上述研究结果相同。不同年龄儿童的免疫系统和器官发育程度不同,特别是与免疫相关的系统和器官,其可能是影响 ITP 患儿慢性化的原因。因此对初次就诊且年龄 > 10 岁患儿的家长应给予针对性的建议,告知其未来可能出现反复血小板计数减少且有可能进展为 cITP。

3.2.2 出血因素

大部分 ITP 患儿就诊时都会伴有不同程度的出血。但有些 ITP 患儿皮肤黏膜的针尖样出血点不易被发现,还有些被误认为只是过敏,从而未能及时就诊。李蓉蔚等^[25]收集了 301 例 ITP 患儿的临床资料进行分析发现,隐匿起病会增加疾病慢性化的风险,与本研究结果相同。其内在的原理与机制尚需结合基础实验加以明确。

3.2.3 ALC 因素

ALC 水平在一定程度上可以反映儿童疾病的严重程度^[26]。T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞是 ALC 的重要组成部分,在 ITP 发病机制方面起着重要的作用^[27]。Lin 等^[28]的实验发现,成人 ITP 患者存在 T 淋巴细胞免疫功能障碍,T 淋巴细胞在 ITP 的发病机制中起重要作用。狄正霞等^[29]通过对比 ITP 患者与健康者的淋巴细胞亚群得出,ITP 患者的 CD19⁺ 细胞表达增强,临床中 B 淋巴细胞参与了 ITP 的发生、发展,调节性 B 淋巴细胞表达异常与 ITP 的发病有关。王丽媛等^[15]研究发现,初诊时 ALC 数值低更容易发展为 cITP,当 $ALC < 3.80 \times 10^9/L$ 时,其敏感性、特异性均最高。童汝雁等^[30]也对 ALC 进行分析得出,当 $ALC < 3.925 \times 10^9/L$ 时,ITP 患儿更易转化为 cITP。王峰等^[31]也有相同的

结论,其收集了 236 例 ITP 患儿的临床资料,研究显示 ALC 为 $3.850 \times 10^9/L$ 时是预测 ITP 患儿在 12 个月以内不再复发的阈值,其敏感度为 59.1%,特异度为 99.6%。蒋琦等^[32]研究显示,患儿的 ALC 减少是造成 ITP 复发的危险因素。这些研究与本研究结论相同,原因可能为 ALC 反映的是机体免疫功能的水平,其数值的下降代表机体内免疫功能的异常。虽然现在国内外对于 cITP 相关的研究已经上升到了淋巴细胞亚群等一些基础实验,但 ALC 的检测廉价且准确性较高,因此建议对于确诊为 ITP 且伴有 ALC 数值下降的患儿将其作为长期随访指标。

3.3 影响 ITP 患儿慢性化的其他因素分析

在儿童 ITP 慢性化的研究中,性别被认为是一个重点的关注因素。通常自身免疫性疾病的特点是显著的性别二态性,女性对免疫性疾病的易感性较高。其原因可能为雌激素影响了免疫和代谢^[33]。同样,关于 ITP 慢性化的研究多认为女性为危险因素。Rosu 等^[34]进行了为期 10 年的随访研究发现,女性为慢性 ITP 的危险因素;Güngör 等^[20]、Heitink-Pollé 等^[8]的研究也有相同的结论。Huang 等^[35]研究认为达那唑雄激素可减少促性腺激素的释放,对于治疗 ITP 取得了肯定的效果。但国内有研究认为,性别并不是影响 ITP 患儿慢性化的危险因素^[21,30-31],这与本研究结果相同。考虑这种差异除了种族、地理位置不同之外,最根本的是需要多中心、大样本进一步研究验证。

影响 ITP 患儿慢性化的危险因素较多,但治疗方案是临床医生可以控制的因素之一。关于治疗 ITP 患儿的方案及其预后的文献较多,但结论却大相径庭。Heitink-Pollé 等^[8]选取了 1 399 篇文章进行了系统回顾分析,其认为 IVIg 对 ITP 患儿有显著的保护作用,单纯使用 IVIg 的患儿较少成为 cITP。王峰等^[31]也进行了相关研究,发现与初诊时使用 GC 相比,使用 IVIg 的患儿发展为 cITP 的概率更低,初诊时的治疗方式与是否进展为 cITP 存在关联。童汝雁等^[30]认为不同的治疗方案对 ITP 患儿是否转化为 cITP 并无影响,这与本研究相同。

ITP 是一种出血性疾病,患儿就诊时大多原因是由于家长发现其有各种表现的出血症状^[1]。Kalfon 等^[36]回顾性分析了 66 名 ITP 患儿认为,皮

肤出血类型是预测儿童 cITP 的支持因素;其分析了年龄和皮肤出血类型与 cITP 的关系,认为慢性化最重要的风险因素是年龄较大,但发现皮肤出血类型是预测 cITP 过程的一个支持因素;与仅有瘀点相比,联合出现瘀点、瘀斑的 ITP 患儿发展为 cITP 的风险较低。但黄育涛等^[18]研究认为出血症状评分与 ITP 患儿慢性化之间并无显著关系,这与本研究结果相同。本研究显示,出血症状评分与血小板计数之间呈负相关,但出血症状不仅仅取决于患儿血小板的数量,还取决于血小板的功能、血管情况及凝血功能。本研究结果符合 ITP 患儿的出血特征,发生皮肤黏膜出血的患儿较多,而发生严重出血的现象较为罕见。目前,关于出血情况与 ITP 患儿慢性化关系的研究较少,但出血症状是一种易于观察的评价方式,如果可作为辅助评估 ITP 患儿慢性化的一个依据,将会大大降低时间成本、经济成本和医疗资源成本。希望未来有更多的关于该因素的大规模前瞻性研究,以期发现其规律。

3.4 本研究的不足与展望

本资料为单中心、回顾性研究;纳入收治的 cITP 患儿例数较少,可能存在选择偏倚。部分资料为家长叙述所得,可能存在回忆偏倚。未来将收集完整的资料,联合多中心设计完善的前瞻性研究,分析大样本数据,得出适应于全国的 ITP 患儿慢性化的危险因素。

[参考文献]

- [1]国家卫生健康委.儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范(2019 年版)[J].全科医学临床与教育,2019,17(12):1059-1062.
- [2]中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗指南改编工作组,中华医学会儿科学分会血液学组,中华儿科杂志编辑委员会.中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南(2021 版)[J].中华儿科杂志,2021,59(10):810-819.
- [3]Towner S,Berger Z E, Titman P, et al. Fatigue, executive function and psychological effects in children with immune thrombocytopenia: a cross-sectional study[J]. Br J Haematol, 2020, 189(3): 534-542.
- [4]Karlsson T S, Marions L B, Edlund M G. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014, 93(1): 52-57.

- [5]张姮,魏宇婷,方拥军.原发性免疫性血小板减少症儿童生活质量及其影响因素研究进展[J].中国实用儿科杂志,2021,36(2):99-103.
- [6]Cheng C N, Yang Y N, Yeh Y H, et al. Predictors of remission in severe childhood immune thrombocytopenia[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(3):341.
- [7]Pincez T, Fernandes H, Pasquet M, et al. Impact of age at diagnosis, sex, and immunopathological manifestations in 886 patients with pediatric chronic immune thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(6):857-868.
- [8]Heitink-Pollé K M J, Nijsten J, Boonacker C W B, et al. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Blood*, 2014, 124(22):3295-3307.
- [9]Almohammadi A, Lundin M S, Abro C, et al. Epistaxis and gross haematuria with severe thrombocytopenia associated with influenza vaccination[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(5):e229423.
- [10]崔东艳,张杰,张桥,等.巨细胞病毒感染对骨髓造血细胞的免疫损伤作用[J].中华医学杂志,2019,99(22):1727-1730.
- [11]胡金莲,张琳琳,李卓瓦,等.固有免疫细胞对ITP骨髓巨核细胞和血小板的破坏作用[J].免疫学杂志,2022,38(12):1080-1084.
- [12]Boughton B J, Simpson A W, Bolt C, et al. Platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa has sequence homologies with human virus proteins and synthetic viral peptides inhibit anti-GP IIb/IIIa antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura[J]. *Platelets*, 1995, 6(2):75-82.
- [13]周帆.肺炎支原体感染对血小板减少性紫癜患儿治疗效果及预后的影响[J].中国当代医药,2020,27(27):99-101.
- [14]张小雯,周帆,樊小燕.不同疗程肺炎支原体清除治疗对免疫性血小板减少性紫癜患儿的影响[J].中国当代医药,2019,26(25):118-120.
- [15]王丽媛,刘亢亢,储金华,等.儿童免疫性血小板减少症病程慢性化影响因素的研究[J].中国实验血液学杂志,2021,29(3):881-886.
- [16]董静,李四保.儿童特发性血小板减少性紫癜复发的危险因素分析[J].中国临床医生杂志,2020,48(9):1108-1110.
- [17]吴小乐,刘欢乐,郑周,等.血小板参数在鉴别诊断免疫性血小板减少症和再生障碍性贫血中的作用及其对疗效判断的应用[J].中国卫生检验杂志,2020,30(4):469-471,483.
- [18]黄育涛,王鸿武.儿童原发性免疫性血小板减少症预后因素的研究[J].国际医药卫生导报,2023,29(8):1117-1121.
- [19]Fernández-Plaza S, González de Pablo J, Gálvez E, et al. Variables related to chronic immune thrombocytopenia: experience from a single center and comparison to a meta-analysis[J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(7):2075-2081.
- [20]Güngör T, Arman Bilir Ö, Ko an Çulha V, et al. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity[J]. *Pediatr Neonatol*, 2019, 60(4):411-416.
- [21]任颖,谢萍.儿童免疫性血小板减少症临床特征分析[J].中国实验血液学杂志,2023,31(5):1443-1447.
- [22]Lee Y K, Yoon H S, Lee E H, et al. Can we predict the clinical course of immune thrombocytopenia in children by the mean platelet volume? A preliminary study[J]. *Clin Lab*, 2021, 67(3).
- [23]Jaime-Pérez J C, Aguilar-Calderón P, Jiménez-Castillo R A, et al. Treatment outcomes and chronicity predictors for primary immune thrombocytopenia: 10-year data from an academic center[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(11):2513-2520.
- [24]Rodríguez-Vigil Iturrate C, Sanz de Miguel M P, Martínez Faci C, et al. Primary immune thrombocytopenia: experience of a specialised clinic[J]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2020, 93(1):16-23.
- [25]李蓉蔚,付荣凤,陈云飞,等.原发免疫性血小板减少症住院患儿临床分析[J].中国实验血液学杂志,2021,29(2):574-580.
- [26]张丽丽,林慧晶,吴明赴,等.辅助性和调节性T淋巴细胞亚群与过敏性紫癜患儿疾病严重程度的关系[J].中国妇幼健康研究,2023,34(8):47-55.
- [27]魏佩佩,方代华.儿童ITP外周血Th1、Th2、Th17、Treg细胞表达及临床意义[J].临床输血与检验,2020,22(2):168-171.
- [28]Lin X, Xu A, Zhou L, et al. Imbalance of T lymphocyte subsets in adult immune thrombocytopenia[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14:937-947.
- [29]狄正霞,耿岩,孙晓琳,等.免疫性血小板减少症患者CD19⁺B细胞的表达及血清Breg在患者发病中的参与作用[J].中国实验血液学杂志,2019,27(3):911-915.

- [30]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.
- [31]王峰,娜斯曼·尼加提,黎瞳,等.影响儿童原发性免疫性血小板减少症临床预后因素的研究[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2021,26(2):93-97.
- [32]蒋琦,刘文君.淋巴细胞绝对值对儿童原发性免疫性血小板减少症复发的预测价值[J].天津医药,2020,48(11):1087-1091.
- [33]Cunningham M A, Richard M L, Wirth J R, et al. Novel mechanism for estrogen receptor alpha modulation of murine lupus[J]. J Autoimmun, 2019, 97: 59-69.
- [34]Rosu V E, Roşu S T, Ivanov A V, et al. Predictor factors for chronicity in immune thrombocytopenic purpura in children[J]. Children (Basel), 2023, 10(6): 911.
- [35]Huang H E, Lin K M, Lin J C, et al. Danazol in refractory autoimmune hemolytic anemia or immune thrombocytopenia: a case series report and literature review [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(11): 1377.
- [36]Kalfon S, Hamadeh H, Schachter Y, et al. Cutaneous hemorrhage types as supportive factors for predicting chronic immune thrombocytopenia in children [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40(5): 337-340.

[专业责任编辑:吴红艳]

[中文编辑:郭乐倩;英文编辑:杨寅]

加强编辑部诚信建设的要求

为了落实《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》,本刊特提出以下要求:

- 1.《中国妇幼健康研究》编辑部的全体成员应认真学习文件精神,全面落实文件提出的要求;为进一步加强科研诚信建设,营造诚实守信的良好科研环境而努力。
- 2.认真贯彻文件精神,坚持自律与监督并重,认真自查本刊在既往工作中是否存在违背科研诚信要求的行为,立即进行整改工作。
- 3.加强论文的质量把关、审核工作。对抄袭、剽窃他人论文、篡改研究数据、弄虚作假的文章,一经发现,立即撤回,并将情况反馈到作者单位。该作者两年内不得在本刊发表论文。
- 4.要求文章作者在投稿的同时,应对论文的诚信签署“承诺书”,明确承诺文章的真实性和实践性。对待存在有疑问数据的文章,本刊有责任要求作者所在单位附上证明文书。
- 5.《中国妇幼健康研究》对有关涉及伦理方面的文章,必须经该单位“医学伦理委员会”审核通过,并征得患者和家属的知情同意。
- 6.作者投稿需在我刊官网进行在线注册,坚决杜绝从事论文买卖、代写代投以及伪造、虚构数据的中介服务稿件来源。如果发现编辑部有人有此行为,将严肃处理。
- 7.加强编辑部自身建设,进一步完善编辑部审稿程序,扩大专业审稿队伍,切实提高审稿质量,加强对学术论文的审核把关。完善责任追究制度,对编辑部审稿、刊发过程中出现的违背诚信、造成后果的事实,将严格追究当事人员的责任。

《中国妇幼健康研究》编辑部

2025年9月12日