

# 405例儿童原发免疫性血小板减少症的分层治疗

张娜 蒋慧 邵静波 叶启东 李红 李珊珊

**【摘要】** 目的 探讨儿童原发免疫性血小板减少症(ITP)分层治疗的疗效和安全性。方法 2013年1月1日至2014年8月31日期间405例 $\leq 14$ 岁新诊断ITP患者纳入研究。以 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 或活动性出血为标准分为观察组和治疗组。观察组180例,男104例,女76例,中位基线 $PLT 46(20\sim 89) \times 10^9/L$ ,中位随访时间20(12~31)个月;治疗组225例,男131例,女94例,中位基线 $PLT 11(1\sim 19) \times 10^9/L$ ,中位随访时间22(12~32)个月。结果 治疗组患者急性期一线治疗总有效[完全反应(CR)+有效(R)]率为80.44%(181/225);观察组急性期148例(82.22%)符合CR或R标准。治疗组44例患者进入持续期,持续期内总有效率为34.09%(15/44),发病后1年总有效率为87.11%(196/225);观察组32例患者进入持续期,13例(40.63%)符合CR或R标准,发病后1年共161例(89.44%)患者符合CR或R标准。治疗组29例进入慢性期,5例(17.24%)患者获CR或R;观察组19例患者进入慢性期,6例(31.58%)符合CR或R标准。年龄 $\geq 10$ 岁是影响两组患者1年自愈或治疗无效的高危因素。本组患儿均未观察到严重出血、严重不良反应,无死亡病例。结论 以 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 或活动性出血作为儿童ITP分层治疗的指征是安全可行的。

**【关键词】** 血小板减少; 儿童; 分层治疗

**Classification therapy in 405 children with immune thrombocytopenia** Zhang Na, Jiang Hui, Shao Jingbo, Ye Qidong, Li Hong, Li Shanshan. Department of Hematology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200040, China  
Corresponding author: Jiang Hui, Email: jhui0111@126.com

**【Abstract】** **Objective** To explore the efficiency and safety of immune thrombocytopenia (ITP) in children through classification treatment. **Methods** 405 newly diagnosed ITP patients were enrolled in this study from January 1<sup>st</sup> 2013 to August 31<sup>st</sup> 2014. The cases were divided into observation group and therapy group according to the initial platelet count of less than  $20 \times 10^9/L$  or the cases of active bleeding. There were 104 male cases and 76 female cases in observation group with the media platelet count of  $46(20\sim 89) \times 10^9/L$ . They were followed up with a median of 20 months. The therapy group, including 131 males and 94 females with a median platelet count of  $11(1\sim 19) \times 10^9/L$ , were followed up by 22 months. **Results** The total curative rate at acute period was 80.44%(181/225) in therapy group with the first line treatment. In observation group, 148 cases (82.22%) reached complete response (CR) or response (R) criteria. 44 patients came into persistent period with an effective rate of 34.09%(15/44) in therapy group. The overall effectiveness over one year was 87.11%(196/255). In observation group, 32 cases came into persistent period and 13 cases (40.63%) got the CR or R line. After one year of observation, 161 cases (89.44%) reached the CR or R standard. In therapy group, 5 out of 29 patients (17.24%) in chronic period got CR or R. While in observation group, 6 out of 19 cases (31.58%) reached the CR or R standard. The elder children over 10 years had risk factors in response in two groups. There was no severe bleeding or adverse effect or dead cases in this study. **Conclusion** It is reasonable to take platelet count  $< 20 \times 10^9/L$  and (or) active bleeding as the dividing line for classification therapy indications. Nearly half of the cases could avoid over therapy and decreased the risk of drugs side effect to improve life quality.

**【Key words】** Thrombocytopenia; Children; Classification therapy

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.12.011

基金项目:上海市科委重大课题(12400952406);上海市申康医院发展中心适宜技术项目(SHDC12012221)

作者单位:200040 上海市儿童医院,上海交通大学附属儿童医院血液科

通信作者:蒋慧,Email:jhui0111@126.com

原发免疫性血小板减少症(ITP)是儿童最常见的出血性疾病<sup>[1]</sup>,以急性起病、皮肤黏膜出血点和(或)瘀斑为主要表现,其特点是外周血循环中血小板计数低于正常水平伴骨髓巨核细胞发育成熟障碍,发病机制以免疫介导为主<sup>[2]</sup>,部分患儿的疾病过程有自限性。ITP是临床常见的出血性疾病,约占出血性疾病的30%,年发病率为8/10万<sup>[3]</sup>。随着对发病机制了解的深入,近年来ITP的治疗率逐年下降,但并不影响最终有效率<sup>[4-5]</sup>。本研究中,我们根据血小板数量和临床出血表现对405例ITP患儿进行分层治疗,探讨ITP患儿分级管理的可行性。

### 病例和方法

1. 病例:2013年1月1日至2014年8月31日期间上海市儿童医院收治的405例ITP患儿纳入研究。入组标准:①新诊断ITP患儿;②未接受糖皮质激素和(或)静脉丙种球蛋白(IVIg)治疗;③能定期随访并严格执行医嘱。ITP的诊断和分型标准符合文献<sup>[6]</sup>:①新诊断ITP:病程<3个月;②持续性ITP:在治疗的3~12个月内未取得自发缓解或停止治疗后不能维持完全缓解反应;③慢性ITP:病程持续12个月以上。

2. 出血严重程度判定:应用Buchanan出血评分系统<sup>[7]</sup>:①0级:无任何部位的新发出血;②1级(轻微):少量出血点(全身≤100个)和(或)直径≤3 cm瘀斑(全身≤5个),无肌肉出血;③2级(轻度):大量出血点(全身>100个)和(或)直径>3 cm瘀斑(全身>5个),无肌肉出血;④3级(中度):黏膜出血(鼻出血、齿龈出血、口腔血疱、月经增多、消化道出血等),不需立即医疗干预;⑤4级(重度):黏膜或可疑体内出血(颅内、肺、关节、肌肉出血等),需立即医疗干预;⑥5级(危及生命或致死):颅内出血和危及生命的任何部位出血。

3. 治疗方案及分组:PLT<20×10<sup>9</sup>/L或伴有活动性出血者纳入治疗组。①一线治疗:泼尼松(1.5~2.0)mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(最大60 mg/d),分次口服;治疗后PLT≥100×10<sup>9</sup>/L稳定1~2周后缓慢减量至持续正常后停药,总疗程不超过3个月;PLT<10×10<sup>9</sup>/L或伴有严重度出血以及活动性出血者,给予IVIg 400 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×3 d(出血严重者连续应用5 d)。②二线治疗:一线治疗无效病例需对诊断进行评估,根据病情及检查指标选用大剂量地塞米松、利妥昔单抗、血小板生成素、免疫抑制剂、脾切除及中

药等治疗。

PLT≥20×10<sup>9</sup>/L且无活动性出血者纳入观察组。①动态监测血小板计数(每周至少1次),有进行性下降或出血现象加重则退出观察给予药物治疗;②合并或疑诊感染的患者,酌情使用抗感染治疗;③暂缓预防接种。

一般治疗:急性期:有明确细菌感染者予以抗生素治疗;有病毒感染者予以抗病毒治疗;能口服药物者予以小剂量维生素C以改善血管脆性。持续期或慢性期患儿辅以中药。

4. 疗效判定:根据文献<sup>[1,6]</sup>,将疗效分为:①完全反应(CR):PLT≥100×10<sup>9</sup>/L(相隔7 d以上测定2次)同时无出血;②有效(R):PLT≥30×10<sup>9</sup>/L且为治疗前2倍以上(相隔7 d以上测定2次)且无出血;③无效(NR):PLT<30×10<sup>9</sup>/L或为治疗前2倍以下(相隔1 d以上测定2次)或有出血。CR+R统称治疗有效。总有效率为获CR+R例数/总例数。

完全反应后复发:PLT<100×10<sup>9</sup>/L(相隔1 d以上测定2次)和(或)有出血。有效后复发:PLT<30×10<sup>9</sup>/L且为治疗前2倍以下(相隔1 d以上测定2次)或有出血表现。

5. 随访:采用门诊和电话随访,截止日期为2015年8月31日,中位随访时间21.5(12~32)个月。治疗组中位随访时间22(12~32)个月,观察组20(12~31)个月。

6. 统计学处理:应用SPSS 17.0软件进行数据分析。计数资料以百分比表示,两组等级资料比较用Wilcoxon秩和检验,两组资料构成比采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

### 结 果

1. 临床资料:入组ITP患者共405例,男235例,女170例。中位年龄5岁(10 d~14岁),<1岁101例(24.94%),1~6岁195例(48.15%),>6岁109例(26.91%)。PLT<10×10<sup>9</sup>/L者108例(26.67%), (10~<20)×10<sup>9</sup>/L者117例(28.89%), (20~<50)×10<sup>9</sup>/L者77例(19.01%), (50~<100)×10<sup>9</sup>/L者103例(25.43%)。

以活动性出血或PLT<20×10<sup>9</sup>/L作为标准,急性期(起病3个月内)进入治疗组225例,进入观察组180例,两组患者一般资料见表1。治疗组中位基线PLT为11(1~19)×10<sup>9</sup>/L,观察组中位基线PLT为46(20~89)×10<sup>9</sup>/L。治疗组出血部位:皮肤出血点、

瘀斑 225 例(100%),皮肤出血点、瘀斑合并齿龈出血 32 例(14.22%),鼻出血 79 例(35.11%),结膜出血 4 例(1.78%),胃肠道出血 9 例(4.00%),无内脏出血和颅内出血病例。观察组 57 例(31.67%)无出血表现,123 例(68.33%)有出血表现(均为皮肤出血点瘀斑)。诱因方面,治疗组以原因不明多见,观察组以感染多见。

表1 治疗组和观察组的一般资料(例)

指标	治疗组(225例)	观察组(180例)
性别		
男	131	104
女	94	76
年龄		
<10岁	202	161
≥10岁	23	19
基线PLT		
<10×10 <sup>9</sup> /L	108	0
(10~<20)×10 <sup>9</sup> /L	117	0
(20~<50)×10 <sup>9</sup> /L	0	77
(50~<100)×10 <sup>9</sup> /L	0	103
出血程度		
0~1	102	135
2~3	122	45
4~5	1	0
发病诱因		
感染	73	85
预防接种	56	37
原因不明	96	58

注:采用Buchanan出血评分系统评定出血程度

2. 疗效及转归:治疗组患者的急性期一线治疗总有效率为80.44%(181/225),观察组急性期148例(82.22%)符合CR或R标准。治疗组44例患者进入持续期,持续期内总有效率为34.09%(15/44),发病后1年总有效率为87.11%(196/225)。观察组32例患者进入持续期,13例(40.63%)符合CR或R标准,发病后1年共161例(89.44%)患者符合CR或R标准。治疗组29例进入慢性期,5例(17.24%)患者获CR或R,观察组19例患者进入慢性期,6例(31.58%)符合CR或R标准。至随访终点,治疗组总有效率为89.33%(201/225),观察组92.78%(167/180)的患者符合CR或R标准。

3. 治疗组疗效的影响因素分析:治疗组急性期181例CR患儿的血小板计数恢复正常的中位时间为6(3~9)d。其中血小板极重度减少(<10×10<sup>9</sup>/L)

108例(48.00%),重度减少(<20×10<sup>9</sup>/L)117例(52.00%)。无效组(NR)和治疗有效(CR+R)组在性别、基线血小板计数、发病相关因素之间无差异,而≥10岁儿童具有治疗无效的高危因素( $P=0.016$ ) (表2)。

表2 治疗组(225例)发病后1年疗效的影响因素[例(%)]

因素	例数	CR+R	NR	$\chi^2$ 值	P值
年龄				7.025	0.016
<10岁	202	180(89.11)	22(10.89)		
≥10岁	23	16(69.57)	7(30.43)		
性别				0.578	0.447
男	131	116(88.55)	15(11.45)		
女	94	80(85.11)	14(14.89)		
基线PLT				1.504	0.220
<10×10 <sup>9</sup> /L	108	91(84.26)	17(15.74)		
≥10×10 <sup>9</sup> /L	117	105(89.74)	12(10.26)		
发病诱因				2.245	0.326
感染	73	65(89.04)	8(10.96)		
预防接种	56	51(91.07)	5(8.93)		
原因不明	96	80(83.33)	16(16.67)		

注:CR:完全反应;R:有效;NR:无效

4. 观察组影响自愈因素分析:观察组180例患儿中161例(89.44%)在发病后1年疾病状态符合CR或R标准。血小板计数为(50~<100)×10<sup>9</sup>/L的患儿自愈(符合CR或R标准)的可能性更大( $P=0.017$ );≥10岁患儿,自愈的可能性低于<10岁以下( $P=0.034$ ) (表3)。观察组无3级以上出血病例。

表3 观察组(180例)1年自愈的影响因素[例(%)]

因素	例数	符合CR或R	符合NR	$\chi^2$ 值	P值
年龄				5.588	0.034
<10岁	161	147(91.30)	14(8.70)		
≥10岁	19	14(73.68)	5(26.32)		
性别				0.252	0.616
男	104	92(88.46)	12(11.54)		
女	76	69(90.79)	7(9.21)		
基线PLT				5.706	0.017
(20~<50)×10 <sup>9</sup> /L	77	64(83.12)	13(16.88)		
(50~<100)×10 <sup>9</sup> /L	103	97(94.17)	6(5.83)		
发病诱因				4.082	0.130
感染	85	79(92.94)	6(7.06)		
预防接种	37	34(91.89)	3(8.11)		
原因不明	58	48(82.76)	10(17.24)		



5. 安全性分析: 治疗组出现严重出血1例(0.44%), 无需输注血小板的重症病例和出血致死病例, 合并重症感染1例(0.44%), 无感染致死病例, 128例(56.89%)患儿应用IVIg治疗, 30例(13.33%)应用免疫抑制剂治疗, 未发生严重相关不良反应, 随访期内无切脾患者。观察组患者发病时出血程度在0~2级之间, 随访期间无2级以上出血, 无死亡病例。

## 讨 论

国际ITP协作组和国内专家诊疗建议确立了ITP的治疗目标是维持血小板计数在安全范围内(无出血症状), 而不是纠正血小板计数至正常范围。各地区对于ITP治疗标准划分略有不同: 2009年国际血小板减少症协作组<sup>[1]</sup>和2011年美国血液学会循证指南<sup>[2]</sup>中采用 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 的标准, 而西班牙在2012年的指南中采用 $PLT < 20 \times 10^9/L$ <sup>[8]</sup>。中华医学会儿科学分会血液学组于2013年发布的《儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议》中以 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 或有活动性出血作为治疗的依据。初次需要治疗者, 其主要目标是尽快达到安全的血小板水平、尽可能减少治疗药物的不良反应。在本研究中, 我们根据以上指南, 采用 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 或有活动性出血为分层治疗标准, 评估儿童ITP分层治疗的疗效和安全性。

在本研究中, 治疗组以不明原因诱发多见, 感染次之, 观察组以感染多见, 总体上感染和预防接种为主要诱因。治疗组患者血小板计数均在 $20 \times 10^9/L$ 以下, 出血程度以2~3级为主, 重度出血仅占0.44%(1/225), 与文献[9]相符。观察组血小板计数相对较高, 以0~1级轻微出血或无出血为主。提示血小板数量与出血程度有一定相关性<sup>[10-11]</sup>。出血部位以皮肤瘀点瘀斑多见, 其他出血部位按发生率高低依次为鼻出血、牙龈出血、胃肠道出血和结膜出血。

治疗组急性期患者的一线治疗总有效率为80.44%, 观察组急性期82.22%的患儿疾病状态符合符合CR或R标准, 提示疾病有一定的自限性, 对于轻、中度ITP, 并不需要过早使用糖皮质激素。1年总有效率88.15%。病后1年, 观察组89.44%的患者符合CR或R标准, 治疗组总有效率87.11%。治疗组患儿中治疗无效的高危因素是年龄 $\geq 10$ 岁, 与Kubota等<sup>[12]</sup>的研究相符。进入慢性期后, 本组患者仍有22%的患者出现缓解, 与文献[13]报道相符。

综上所述, 本研究结果表明, 以 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 或活动性出血作为ITP的治疗指征是安全可行的, 可使接近半数患儿避免过度治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. *Blood*, 2009, 113 (11):2386-2393.
- [2] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2011, 117(16):4190-4207.
- [3] Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, et al. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(9):848-852.
- [4] Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(6):756-767.
- [5] 陆于兰, 张娜, 邵静波, 等. 儿童急性原发性免疫性血小板减少症的初始治疗指征 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29 (12): 919-922.
- [6] 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. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(5): 382-384.
- [7] Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *J Pediatr*, 2002, 141 (5):683-688.
- [8] Sanz MÁ, Vicente García V, Fernández A, et al. Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia [J]. *Med Clin (Barc)*, 2012, 138 (6):261.e1-261.
- [9] Moulis G, Sailler L, Lapeyre-Mestre M. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review: comment [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13 (8):1521-1522.
- [10] Schultz CL, Mitra N, Schapira MM, et al. Influence of the American Society of Hematology guidelines on the management of newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia [J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(10):e142214.
- [11] Zhou F, Xu Y, Zhang Z, et al. Severe hemorrhage in Chinese children with immune thrombocytopenia [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37(3):e158-161.
- [12] Kubota M, Adachi S, Usami I, et al. Characterization of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Japanese children: a retrospective multi-center study [J]. *Int J Hematol*, 2010, 91(2): 252-257.
- [13] Schifferli A, Kühne T. Chronic immune thrombocytopenia in children: who needs splenectomy? [J]. *Semin Hematol*, 2013, 50 Suppl 1:S58-62.

(收稿日期:2015-05-22)

(本文编辑:徐茂强)