

淋巴细胞绝对值对成人原发性免疫性血小板减少症患者诊断后6个月内合并感染的预测意义

吕明恩 李洋 刘文洁 付荣凤 孙甜甜 吕翠翠 杨仁池

【摘要】 目的 研究成人原发性免疫性血小板减少症(ITP)患者诊断后6个月内感染的发生率、危险因素及预后情况,评估初诊淋巴细胞绝对值(ALC)对感染的预测价值。**方法** 回顾性分析217例初诊成人ITP患者的临床资料,分析6个月内合并感染的危险因素,评估初诊ALC在ITP患者诊断后6个月内合并感染的预测价值以及与预后的相关性。**结果** 217例成人ITP患者诊断后6个月内的感染发生率为13.8%(30/217), ≥ 60 岁患者感染发生率为25.0%(14/56)。多因素分析发现性别、ALC是发生感染的独立危险因素($P < 0.05$, 95% CI 1.150~7.298, OR 2.722; $P < 0.01$, 95% CI 6.802~80.749, OR 23.436)。ALC预测感染的分界值是 $1.225 \times 10^9/L$ (敏感性0.866,特异性0.700)。ALC $\leq 1.225 \times 10^9/L$ 组与ALC $> 1.225 \times 10^9/L$ 组比较,感染发生率较高(45.7%对5.3%, $\chi^2=49.151$, $P < 0.01$),持续缓解率和1年生存率差异无统计学意义(28.0%对26.0%, $\chi^2=0.071$, $P > 0.05$; 98.6%对97.8%, $\chi^2=0.095$, $P > 0.05$)。6个月内发生感染与无感染患者比较,1年生存率较低(93.3%对99.3%, $\chi^2=4.607$, $P < 0.05$),持续缓解率差异无统计学意义(30.0%对27.3%, $\chi^2=0.096$, $P > 0.05$)。**结论** 初诊ALC可以作为ITP患者诊断后6个月内合并感染风险的预测指标。感染是影响ITP患者预后的主要因素。

【关键词】 血小板减少; 淋巴细胞绝对值; 感染

Prediction of infections within 6 months of the initial diagnosis in adults with immune thrombocytopenia by absolute lymphocyte count Lyu Ming'en, Li Yang, Liu Wenjie, Fu Rongfeng, Sun tiantian, Lyu Cuicui, Yang Renchi. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Yang Renchi, Email: rcyang65@163.com

【Abstract】 Objective To explore incidence, risk factors and prognosis of the first 6 months infectious events in adults with newly diagnosed primary immune thrombocytopenia (ITP), and evaluate the value of initial absolute lymphocyte count (ALC) in predicting infection. **Methods** The initial clinical records and infectious events during 6 months of 217 adult with newly diagnosed ITP were retrospectively analyzed. Statistical methods were used to analyze risk factors of the 6 months infections in adults ITP, the prediction of ALC in risk of infection, and the association of ALC and prognosis. **Results** Infection rate of ITP patients accepting therapy within 6 months after the initial diagnosis was 13.8% (30/217), and infection rate of patients ≥ 60 years of age 25% (14/56). Multivariate unconditioned Logistic analysis showed that gender and ALC were independent risk factors for the 6 months infection of ITP patients ($P < 0.05$, 95% CI 1.150~7.298, OR 2.722 and $P < 0.001$, 95% CI 6.802~80.749, OR 23.436). Cutoff value of ALC was $1.225 \times 10^9/L$, sensitivity and specificity of its value were 0.866 and 0.700 respectively. Infection rate of ALC $> 1.225 \times 10^9/L$ in adult ITP was lower than of ALC $\leq 1.225 \times 10^9/L$ (5.3% vs 45.7%, $\chi^2=49.151$, $P < 0.001$). Furthermore, persistent recovery and the 1-year mortality rate after diagnosis had no difference among patients of different ALC (28.0% vs 26.0%, $\chi^2=0.071$, $P > 0.05$, and 98.6% vs 97.8%, $\chi^2=0.095$, $P > 0.05$). There were no significant differences in persistent recovery in patients with and without infection

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.01.008

基金项目:国家自然科学基金(81070397, 81270581);卫生公益性行业科研专项(201202017)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院

通信作者:杨仁池,Email:rcyang65@163.com

(30.0% vs 27.3%, $\chi^2=0.096$, $P>0.05$). The 1-year mortality rate after diagnosis was significantly lower in those patients who developed an infection (93.3% vs 99.3%, $\chi^2=4.607$, $P<0.05$). **Conclusion** Initial ALC was an independent risk factor of 6 months infection in adult ITP. It could be a predictive index of infection within 6 months of the initial diagnosis in ITP patients. Infection as an important factor affected the survival of ITP patients.

【Key words】 Thrombocytopenia; Absolute lymphocyte count; Infection

原发性免疫性血小板减少症(ITP)是一种获得性自身免疫性出血疾病。目前成人ITP主要治疗方法是糖皮质激素等免疫抑制剂,但由此引发的感染是威胁ITP患者生存的重要因素^[1]。研究显示ITP患者合并感染的概率明显高于一般人群,有效地控制感染发生可以改善ITP患者的预后^[1]。外周血淋巴细胞绝对值(ALC)反映机体的免疫状况,ALC与血液系统肿瘤疾病的预后和感染发生相关^[2-3]。本研究以217例成人ITP患者为研究对象,分析成人ITP患者诊断后6个月内感染发生率、危险因素及预后情况,探讨初诊ALC在预测成人ITP患者诊断后6个月内合并感染的临床意义。

病例和方法

1. 病例选择:2007年2月至2013年3月就诊于中国医学科学院血液病医院并持续随访的217例初诊成人ITP患者纳入研究。男71例,女146例,中位年龄51(18~92)岁。诊断与分期符合文献^[4]标准。

2. 资料采集:记录患者初诊时年龄、性别、合并症、PLT、ALC、WBC、出血表现、输血情况、治疗方法和治疗后反应。

3. 治疗方法与疗效判定标准:所有患者初始治疗为泼尼松 $0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (或等效剂量甲泼尼龙),联合治疗或二线治疗包括:①静脉丙种球蛋白(IVIG): $0.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 3~7 d;②重组人血小板生成素: $300\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 7~14 d;③利妥昔单抗:375 mg/m²单次或100 mg每周1次连用4次;④长春地辛:1~3 mg每周1次连用1~4次;⑤达那唑:0.1~0.2 g每日3次。全部217例ITP患者中97例单用糖皮质激素治疗,120例接受联合治疗。参照文献^[4]标准进行疗效判定:①完全反应:治疗后 $\text{PLT}\geq 100\times 10^9/\text{L}$ 、出血症状消失;②有效:治疗后 PLT ($30\sim 100$) $\times 10^9/\text{L}$ 且至少高于基础血小板计数2倍、出血症状消失;③无效:治疗后 $\text{PLT}< 30\times 10^9/\text{L}$ 或低于基础血小板计数2倍,出现出血症状。持续缓解:至随访终点,在未接受任何治疗的情况下,PLT持续 $\geq 100\times 10^9/\text{L}$ 。

4. 感染的诊断:参照文献^[5]对感染进行临床或病原学诊断。诊断并接受治疗6个月内出现全身或局部感染症状的患者,进行痰、血、尿、粪便、脓液等标本病原学检查,并结合CT等影像学检查结果综合判断。

5. 随访:采用电话随访方式。随访截止日期为2014年5月29日。中位随访时间为20(4~82)个月,178例患者随访超过1年,37例患者随访超过6个月。

6. 统计学处理:应用SPSS 21.0软件进行数据分析,计量资料分析采用 t 检验,方差分析、计数资料分析采用卡方检验,多因素分析采用非条件Logistic回归分析,相对危险度以OR值及95%可信区间(CI)表示。采用ROC工作曲线分析ALC的预测价值及最佳分界值设定。ALC与ITP患者感染发生率相关分析、1年生存率均采用Kaplan-Meier生存分析,组间比较采用Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. ITP患者诊断后6个月内合并感染的情况:217例ITP患者中30例(13.8%)在诊断后6个月内发生32例次感染。感染距诊断的中位时间为6.5(1.0~26.1)周。28例患者为单一部位感染,2例患者为2个部位感染。32例次感染中,细菌、真菌、细菌合并真菌、病毒感染分别为26、1、2、3例次。呼吸系统感染18例次(56.3%,其中上呼吸道感染7例次、下呼吸道感染11例次),泌尿系统感染2例次(6.2%),胃肠道感染2例次(6.2%),皮肤/黏膜感染10例次(31.3%,其中带状疱疹1例次、单纯疱疹2例次、肛周脓肿2例次、面部脓疱疹1例次、齿龈脓肿3例次、眼结膜脓肿1例次)。

2. 合并感染与无感染ITP患者的临床特征:全部217例患者中,初始治疗完全反应152例(70.0%),有效58例(26.7%),无效7例(3.2%)。至随访终点,持续缓解60例(27.6%),未缓解153例,死亡4例。56例 ≥ 60 岁患者中,14例(25.0%)发生感

染。8例(3.7%)患者接受脾切除治疗。2例(0.9%)患者在诊断后1年内发生脑出血。单因素分析发现,6个月内合并感染(30例)与无感染(187例)两组患者在年龄、性别、合并慢性阻塞性肺病、联合IVIG治疗及初诊ALC方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$);与感染发生无相关性的因素包括:存在合并症(糖尿病、高血压病、冠心病、脑血管意外、慢性肾病),治疗期间输血情况,出血情况,初诊PLT,初诊WBC及治疗结果($P > 0.05$)(表1)。

表1 诊断后6个月内合并感染与无感染组原发免疫性血小板减少症患者的临床特征

临床指标	感染组 (30例)	无感染组 (187例)	P值
性别[例(%)]			0.030
男	15(50.0)	56(29.9)	
女	15(50.0)	131(70.1)	
年龄[例(%)]			0.005
≥ 60 岁	14(46.7)	42(22.5)	
< 60 岁	16(53.3)	145(77.5)	
合并症[例(%)]			
糖尿病	5(16.7)	13(7.0)	0.083
高血压病	6(20.0)	23(12.3)	0.252
冠心病	2(6.7)	7(3.7)	0.360
慢性阻塞性肺病	3(10.0)	0(0)	0.002
脑血管意外	2(6.7)	5(2.7)	0.250
慢性肾病	2(6.7)	2(1.1)	0.093
输血[例(%)]	4(13.3)	17(9.1)	0.503
出血情况[例(%)]			
皮肤	24(80.0)	164(87.7)	0.252
黏膜	17(56.7)	87(46.5)	0.330
脏器	3(10.0)	27(14.4)	0.775
初诊血常规($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)			
PLT	5.50 \pm 10.29	7.00 \pm 9.48	0.520
WBC	6.16 \pm 2.53	6.26 \pm 1.93	0.198
ALC	1.09 \pm 0.41	1.71 \pm 0.70	< 0.01
联合用药[例(%)]			
静脉丙种球蛋白	17(56.7)	66(35.3)	0.022
利妥昔单抗	1(3.3)	4(2.1)	0.528
达那唑	8(26.7)	48(25.7)	0.957
长春地辛	3(10.0)	5(2.7)	0.083
血小板生成素	2(6.7)	6(3.2)	0.305
疗效[例(%)]			0.115
完全反应	16(53.3)	136(72.7)	
有效	12(40.0)	46(24.6)	
无效	2(6.7)	5(2.7)	

注:ALC:淋巴细胞绝对值

3. ITP患者6个月内合并感染的多因素分析:将差异有统计学意义($P < 0.05$)的临床指标(年龄、性

别、合并慢性阻塞性肺病、IVIG治疗、初诊ALC)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示性别($P < 0.05$, $OR 2.722$, $95\% CI 1.150\sim 7.298$)和初诊ALC($P < 0.01$, $OR 23.436$, $95\% CI 6.802\sim 80.749$)是影响ITP患者6个月内发生感染的独立危险因素。

4. 影响ALC的相关因素分析:初诊ALC与年龄、初诊PLT不相关($r = -0.100$, $P > 0.05$; $r = -0.005$, $P > 0.05$),不同性别患者的初诊ALC差异无统计学意义($t = 1.424$, $P > 0.05$)。

5. ITP患者初诊ALC对诊断后6个月内合并感染的预测价值:初诊ALC预测ITP患者6个月内合并感染的ROC曲线下面积为0.844($P < 0.01$)。初诊ALC $1.225 \times 10^9/L$ 是预测ITP患者6个月内合并感染的分界值,其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、准确度分别为0.866、0.700、0.743、0.839、0.783。初诊ALC $> 1.225 \times 10^9/L$ 的ITP患者6个月内合并感染风险较低。

6. ITP患者初诊ALC与6个月内感染发生率的相关性:初诊ALC $\leq 1.225 \times 10^9/L$ 组感染发生率(45.7%, 21/46)高于ALC $> 1.225 \times 10^9/L$ 组(5.3%, 9/171),差异有统计学意义($\chi^2 = 49.151$, $P < 0.01$)(图1)。初诊ALC $\leq 1.225 \times 10^9/L$ 组出现上呼吸道感染4例次、下呼吸道感染9例次、胃肠道感染2例次、泌尿系感染1例次、皮肤/黏膜感染7例次;初诊ALC $> 1.225 \times 10^9/L$ 组出现上呼吸道感染3例次、下呼吸道感染2例次、泌尿系感染1例次、皮肤/黏膜感染3例次,两组患者感染部位比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.764$, $P > 0.05$)。

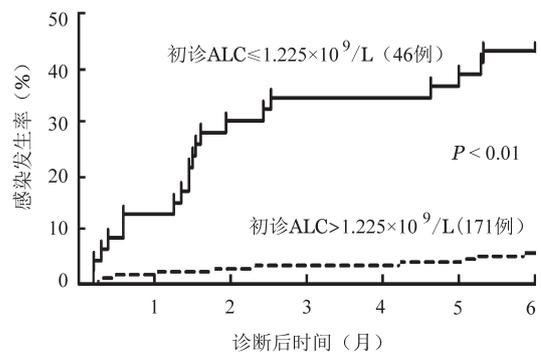


图1 原发免疫性血小板减少症患者初诊淋巴细胞绝对值(ALC)与诊断后6个月内感染发生率的相关性

7. ITP患者初诊ALC与预后的相关性:初诊ALC $> 1.225 \times 10^9/L$ 组与 $\leq 1.225 \times 10^9/L$ 组分别有48例(28.0%)、12例(26.0%)患者获得持续缓解,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.071$, $P > 0.05$)。初诊ALC $>$

1.225×10⁹/L组与≤1.225×10⁹/L组分别有3、1例患者死亡,两组患者1年生存率差异无统计学意义(98.6%对97.8%, $\chi^2=0.095$, $P>0.05$)。

8. ITP患者6个月内合并感染与预后的相关分析:6个月感染组与无感染组ITP患者中分别有9例(30.0%)、51例(27.3%)获持续缓解,差异无统计学意义($\chi^2=0.096$, $P>0.05$)。随访期间有4例患者死亡,2例为6个月内合并肺部感染治愈后在1年内因感染和出血死亡,2例为1年后合并肺部感染死亡。6个月内合并感染组1年生存率低于与无感染组(93.3%对99.3%, $\chi^2=4.607$, $P<0.05$)。11例下呼吸道感染患者中2例死亡,22例其他部位感染患者无死亡,差异有统计学意义($\chi^2=4.532$, $P<0.05$)。

讨 论

ITP是一种常见的自身免疫性疾病,其发病机制主要是由于患者体内产生血小板自身抗体,自身抗体致敏的血小板被单核巨噬细胞系统过度破坏,同时介导血小板破坏的自身抗体或者细胞毒T细胞损伤巨核细胞或抑制巨核细胞释放血小板,造成患者血小板生成不足^[4]。目前ITP的一线治疗为糖皮质激素和IVIG。虽然感染在ITP的发生率并不高,但仍是除出血之外影响ITP患者生存的主要危险因素^[1],同时感染使ITP患者的治疗更为复杂,住院时间增加并影响患者的生活质量。

ALC减少被认为是宿主免疫不全的标志。目前研究表明ALC是非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤等恶性血液疾病的独立预后因素^[6-7]。Huang等^[3]报道ALC是影响弥漫大B细胞淋巴瘤患者利妥昔单抗治疗合并感染的危险因素。淋巴细胞减少易导致机体免疫逃避,促进肿瘤及感染的发生^[7]。

本组217例ITP患者诊断后6个月内感染率为13.8%(30/217),高于Sakamoto等^[8]报道糖皮质激素治疗的ITP患者(7.2%),可能与该研究对于幽门螺杆菌阳性患者常规给予抗幽门螺杆菌治疗有关。年龄≥60岁的患者诊断后6个月内感染发生率为25%(14/30),与Daou等^[9]报道的年龄≥60岁ITP患者糖皮质激素治疗后的感染发生率23.5%相符。单因素分析结果显示,6个月内感染组与无感染组在年龄、性别、初诊ALC、合并慢性阻塞性疾病和联合IVIG治疗方面的差异具有统计学意义。多因素分析结果显示,初诊ALC、性别是影响初诊ITP患者诊断后6个月内合并感染的独立危险因素。

初诊ALC预测ITP患者诊断后6个月内合并感

染的ROC曲线下面积0.844($P<0.01$),说明初诊ALC作为ITP患者感染的预测指标有较好的诊断价值,初诊ALC1.225×10⁹/L是预测ITP患者6个月内感染的分界值(敏感性为0.866,特异性为0.700,阳性预测值0.743,阴性预测值0.839)。Huang等^[3]根据四分法确定初诊ALC预测感染的分界值是1.0×10⁹/L,Watanabe等^[7]通过ROC曲线确定初诊ALC预测弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后的分界值是1.2×10⁹/L,与本研究结果基本一致,说明初诊ALC有助于对肿瘤患者预后及感染进行预测。初诊ALC≤1.225×10⁹/L组和>1.225×10⁹/L组ITP患者感染率差异有统计学意义,由此推测ALC对ITP患者合并感染预测具有重要意义。两组间感染部位差异无统计学意义,提示ALC对感染发生的类型无影响。初诊ALC与ITP患者1年生存率及持续缓解率无显著相关性,说明初诊ALC不影响ITP患者的预后。感染不影响ITP患者持续缓解率,但6个月内感染组与非感染组患者1年预期生存率差异有统计学意义,肺部感染的患者较浅表部位感染的患者预后差,证实了感染是影响ITP预后的重要因素,与Norgaard等^[1]的研究结果一致。

本组成人ITP患者糖皮质激素治疗完全反应率(70.0%)与Hu等^[10]的报道(63.8%)相似,持续缓解率(27.6%)与我们课题组既往报道的成人ITP患者糖皮质激素治疗缓解率(30.3%)^[11]相当。成人ITP患者缓解率明显低于儿童(70%~80%)^[12]。长期接受糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗增加了ITP患者感染风险,影响患者的长期生存。本研究中4例死亡患者均有严重感染病史,3例因感染而死亡。本组ITP患者1年病死率为0.9%,与Sakamoto等^[8]报道的糖皮质激素治疗1年死亡率(1.4%)相当。到随访结束2例(0.9%)患者发生脑出血,与Norgaard等^[1]报道的5年脑出血发生率(1.4%)相当,2例患者随访至今未再发生严重出血。

Norgaard等^[1]研究发现年龄是ITP患者合并感染的独立危险因素,本研究结果中年龄不是独立危险因素。本研究结果和Hu等^[10]研究均发现性别在ITP合并感染组与非感染组间差异有统计学意义,但在该研究中性别不是感染的独立危险因素,可能与研究所选取的人群存在差异有关,还需要扩大样本进一步研究。

本研究结果初步表明,初诊ALC是成人ITP患者诊断后6个月内合并感染的独立危险因素,可以较好地预测ITP患者6个月内发生感染的风险,有

助于临床医师有效地预防和控制感染,进而改善ITP患者的预后。ALC与ITP合并感染的相关机制尚有待进一步深入研究。

参考文献

[1] Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study [J]. Blood, 2011, 117(13): 3514-3520.

[2] Cox MC, Nofroni I, Laverde G, et al. Absolute lymphocyte count is a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Br J Haematol, 2008, 141(2):265-268.

[3] Huang YC, Liu CJ, Liu CY, et al. Low absolute lymphocyte count and addition of rituximab confer high risk for interstitial pneumonia in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Ann Hematol, 2011, 90(10):1145-1151.

[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专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11):975-977.

[5] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5):214-216.

[6] Shin SJ, Roh J, Kim M, et al. Prognostic significance of absolute lymphocyte count/absolute monocyte count ratio at diagnosis in patients with multiple myeloma [J]. Korean J Pathol, 2013, 47(6):526-533.

[7] Watanabe R, Tomita N, Itabashi M, et al. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio as a useful prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. Eur J Haematol, 2014, 92(3):204-210.

[8] Sakamoto K, Nakasone H, Tsurumi S, et al. Prednisone versus high-dose dexamethasone for untreated primary immune thrombocytopenia. A retrospective study of the Japan Hematology & Oncology Clinical Study Group [J]. J Thromb Thrombolysis, 2014, 37(3):279-286.

[9] Daou S, Federici L, Zimmer J, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly patients: a study of 47 cases from a single reference center [J]. Eur J Intern Med, 2008, 19(6):447-451.

[10] Hu MH, Yu YB, Huang YC, et al. Absolute lymphocyte count and risk of short-term infection in patients with immune thrombocytopenia [J]. Ann Hematol, 2014, 93(6):1023-1029.

[11] Li HQ, Zhang L, Zhao H, et al. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult Chinese patients: a retrospective single-centered analysis of 1791 cases [J]. Chin Med J (Engl), 2005, 118(1):34-37.

[12] Glanz J, France E, Xu S, et al. A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children [J]. Pediatrics, 2008, 121(3):506-512.

(收稿日期:2014-06-25)

(本文编辑:徐茂强)

中华医学会血液学分会第九届委员会委员名单

主任委员 黄晓军

前任主任委员 沈志祥

候任主任委员 王建祥

副主任委员 吴德沛 邵宗鸿 胡 豫 马 军

常务委员(按姓氏笔画为序) 于 力 马 军 方美云 王建祥 王健民 任汉云 刘 霆

刘启发 孙自敏 吴德沛 宋永平 张连生 杨林花 沈志祥 邵宗鸿 金 洁

侯 明 胡 豫 赵永强 梁英民 黄晓军

委员兼秘书长 刘开彦

委 员(按姓氏笔画为序) 于 力 马 军 方美云 牛 挺 王 欣 王 椿 王 琳

王季石 王建祥 王健民 王景文 付 蓉 冯建明 白 海 白晓川 任汉云

江 明 刘 林 刘 霆 刘开彦 刘启发 刘卓刚 孙自敏 孙爱宁 吴广胜

吴德沛 宋永平 张 梅 张 曦 张广森 张连生 李 娟 李 艳 李 薇

李军民 李建勇 李晓林 杨林花 沈志祥 肖 扬 肖志坚 邱录贵 邵宗鸿

陈 虎 陈国安 周 晋 周郁鸿 周剑峰 周道斌 金 洁 罗建民 侯 明

侯 健 胡 豫 胡灯明 胡建达 赵永强 赵维荏 徐开林 梁英民 黄 河

黄 跃 黄晓军 韩艳秋 赖永榕