

原发性免疫性血小板减少症患者血栓发生情况及相关危险因素分析

黄月婷 刘晓帆 陈云飞 付荣凤 刘葳 薛峰 张磊 杨仁池

【摘要】 目的 探讨原发性免疫性血小板减少症(ITP)患者血栓发生情况及相关危险因素。方法 对2005年12月至2017年12月在中国医学科学院血液病医院血栓止血中心住院治疗的3 225例ITP患者进行回顾性分析。结果 共46例患者(1.43%)发生血栓事件,中位发病年龄为54(26~83)岁,成人患者中>40岁人群血栓发生率明显高于40岁以下人群[3.37%(40/1 187)对0.58%(6/1 030), $P=0.000$]。男、女性患者血栓发生率差异无统计学意义[1.53%(20/1309)对1.36%(26/1 916), $P=0.187$]。动脉血栓的发生率高于静脉血栓[1.12%(36/3 225)对0.22%(7/3 225), $P=0.000$]。82.61%(38/46例)患者发生血栓时 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 。吸烟、高血压病、糖尿病及脾切除是ITP患者发生血栓的危险因素(P 值分别为0.232、0.531);糖皮质激素、TPO治疗患者治疗在有无血栓事件的两组间比较差异无统计学意义(P 值分别为0.064、0.075、0.531)。结论 对于中国人群,ITP疾病本身可能也是一种可伴发血栓的免疫性疾病,即使血小板水平低下仍可发生血栓事件;且具有明显的年龄分布特点;吸烟史、高血压病、糖尿病史及脾切除是发生血栓的危险因素。

【关键词】 血小板减少症; 血栓; 治疗

The incidence and risk factors for thrombosis in primary immune thrombocytopenia Huang Yueting, Liu Xiaofan, Chen Yunfei, Fu Rongfeng, Liu Wei, Xue Feng, Zhang Lei, Yang Renchi. Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Yang Renchi, Email: rcyang65@163.com

【Abstract】 Objective To probe the incidence and risk factors for thrombosis in Chinese immune thrombocytopenia through a retrospective analysis of the inpatients referred to the Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC. **Methods** A retrospective survey of 3 225 patients with ITP from October 2005 to December 2017 was performed, the clinical data of the patients with thrombosis were collected to analyze the causes, diagnosis, treatment and prognosis. **Results** A total of 46 patients experienced a thrombotic event with a prevalence of 1.43%(46/3 225 cases) with the median age of thrombosis as 54 years (26–83) years, the prevalence of thrombosis was 3.37% (40/1 187 cases) in >40 years old, which was significantly higher than 0.58% (6/1 030 cases) in those under 40 years old, in adults ($P=0.00$). There were 20 males and 26 females, there was no statistical difference in the incidence of thrombosis between males and females [1.53% (20/1 309) vs 1.36% (26/1 916), $P=0.187$]; The prevalence of arterial thrombosis was 1.12% (36/3 225) higher than venous thrombosis [0.22% (7/3 225), $P=0.00$] when 82.61%(38/46 cases) of patients with $PLT < 100 \times 10^9/L$. Post-splenectomy are risk factors for thrombosis in ITP patients, P values was 0.022, There was no statistical difference in the presence or absence of thrombotic events whether received glucocorticoid or TPO/TPO- Ra treatment, the P values were 0.075 and 0.531, respectively. **Conclusions** In Chinese population, ITP disease maybe with a higher risk of thrombosis, there was no positive correlation between thrombosis and platelet level; and had obvious age distribution characteristics. The history of tobacco, hypertension, diabetes and post-splenectomy are risk factors for thrombosis in ITP patients.

【Key words】 Primary immune thrombocytopenia; Thrombosis; Therapy

原发免疫性血小板减少症(ITP)是最常见的获得性出血性疾病,但国外有研究报道ITP患者的血栓事件发生率高于正常人群,Rodeghiero等^[1]总结文献报道动脉血栓发生率约1.14%~4.1%、静脉血栓约0.41%~2.9%。中国ITP人群的血栓发生情况及相关危险因素与外国研究报道是否一致?目前国内相关研究甚少,本研究通过回顾性整理46例ITP伴血栓发生患者的临床资料,初步分析中国ITP患者血栓的发生情况及相关的危险因素。

病例与方法

1. 病例:本研究对2005年10月至2017年12月中国医学科学院血液病医院血栓止血中心住院的ITP患者进行回顾性分析,参考《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)》^[2]进行诊断,将诊断ITP同时或之后发生血栓事件的患者作为研究对象。

2. 研究方法:回顾性分析ITP并发血栓患者的相关临床资料,了解患者一般情况,包括年龄、性别、基础疾病(高血压、糖尿病、血栓病史)、个人史(吸烟、饮酒);分析患者ITP治疗情况,血栓发生的情况(血栓发生与ITP诊断的时间、发生血栓时血小板水平、临床症状/体征、血栓部位、影像诊断等),以及出现血栓后的实验室检查、血栓的处理、疾病转归。

3. 统计学处理:采用SPSS 21.0软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;组间比较采用卡方检验或精确概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:共收集3 225例患者,男性1 309例,女性1 916例,中位年龄30岁(4月龄~94岁);

儿童患者(< 18 岁)1 008例均无血栓事件发生;成人患者(≥ 18 岁)2 217例,共46例发生血栓事件(1.43%,46/3 225),血栓发生的中位年龄54(26~83)岁;分别男性20例、女性26例,男女患者血栓发生率分别为1.53%(20/1 309)、1.36%(26/1 916);血栓发生于ITP诊断后的中位时间为21(0~720)个月;2例患者既往有血栓病史;28例合并有出血症状。男女患者一般情况比较结果见表1。

2. 临床资料:结果见表2,46例发生血栓事件的均为成人ITP患者,其中新诊断ITP 18例(39.13%)、持续性ITP 5例(10.87%)、慢性ITP 23例(50%);有7例患者血栓与血小板减少同时发生。全部患者发生血栓时的中位血小板计数为33(2~500) $\times 10^9/L$,血栓发生与血小板分布情况见表3。血栓发生部位:脑梗死32例,下肢静脉血栓5例,急性心肌梗死、肠系膜栓塞、脾动脉血栓各1例,脑梗死伴下肢静脉血栓1例,脑梗死合并急性心肌梗死2例,下肢动静脉血栓1例,下肢静脉血栓合并肺栓塞1例,下肢静脉血栓合并肠系膜、门静脉血栓1例。总计动脉血栓36例、静脉血栓7例、动静脉血栓3例,发生率分别为1.12%(36/3 225)、0.22%(7/3 225)、0.09%(3/3 225);动脉血栓的发生率高于静脉血栓($\chi^2 = 19.689, P = 0.000$)。

3. 实验室检测:狼疮抗凝物(LA)结果提示及比值 ≥ 1.5 判断为LA阳性,39例患者检测LA,其中6例阳性(13.04%,男性3例,女性3例)。14例患者进行蛋白C/S检测,其中1例蛋白C活性减低($< 70%$)、3例蛋白S活性减低($< 70%$,男性2例,女性1例);10例患者进行FVIII活性检测,其中3例高于正常(男性2例,女性1例)。

4. 治疗与预后:所有患者参考ITP治疗共识^[2]进行处理,成人ITP患者接受脾切除术/脾栓塞术、糖皮质激素、TPO/TPO受体激动剂的治疗情况见表2。

表1 原发免疫性血小板减少症男女患者血栓发生的一般情况比较

指标	男性(20例)	女性(26例)	统计量	P 值
血栓发生率	1.53%(20/1 309)	1.36%(26/1 916)	1.085	0.187
中位年龄(岁)	56(26~83)	51.5(27~83)	1.465	0.150
动脉血栓(例)	16	20	0.063	0.547
静脉血栓(例)	3	4	0.001	0.650
动静脉血栓(例)	1	2		
吸烟史(例)	11	1	15.34	0.00
饮酒史(例)	5	0	7.293	0.01
基础疾病(例)	1	1		
合并症(高血压病、糖尿病、冠心病)(例)	11	1	15.34	0.00
合并出血症状(例)	14	14	1.238	0.21

表2 成人ITP患者有无血栓事件的一般资料及治疗情况的比较

指标	非血栓组(2 171例)	血栓组(46例)	χ^2 值	P值
性别[例(男/女)]	782/1 389	20/26	1.085	0.187
吸烟史[例(%)]	222(10.23)	12(26.09)	12.00	0.002
血栓病史[例(%)]	24(1.11)	2(4.34)	4.09	0.1
高血压病史[例(%)]	223(10.27)	19(41.3)	44.61	0.000
糖尿病史[例(%)]	90(4.15)	8(17.39)	18.70	0.001
年龄[例(%)]			21.087	0.000
≤40岁	1 024(47.17)	6(13.04)		
>40岁	1 147(52.83)	40(86.96)		
治疗史[例(%)]				
脾切除或脾栓塞	167(7.70)	8(17.39)	3.527	0.022
糖皮质激素	1 924(88.62)	37(80.43)	2.957	0.075
TPO及其受体激动剂	510(23.49)	11(23.91)	0.004	0.531

表3 不同血小板计数水平ITP患者血栓事件发生情况

血小板计数($\times 10^9/L$)	血栓事件[例(%)]
≤20	14(30.43)
21~30	7(15.22)
31~50	11(23.91)
51~99	6(13.04)
100~300	5(10.87)
≥300	3(5.52)

46例血栓患者中25例(54.35%)发生血栓时未进行ITP相关治疗;32.61%(15/46例)患者激素治疗中,仅3例激素治疗持续时间>1个月。

脑梗死患者中13例未进行药物治疗,21例患者通过改善脑循环、营养神经治疗改善症状;其他部位血栓患者中8例进行抗凝治疗、4例进行取栓及置入滤器治疗。所有患者经治疗后均有好转,18例伴随后遗症存在,所有血栓患者无血栓相关死亡事件发生。

讨 论

既往人们对于ITP的关注主要在于血小板减少相关出血事件;近几年随着TPO受体激动剂的临床应用,对药物的安全性及不良反应的临床观察中发现ITP患者也有血栓事件的发生。因此,关于ITP患者发生血栓事件是由于疾病本身特质或ITP相关治疗所致均引起临床关注,国外研究者通过比较ITP及非ITP患者动静脉血栓的发生情况,结果发现ITP疾病本身血栓的发生率高于正常人群,且动脉血栓的发生率高于静脉血栓^[3-6]。另有文献报道认为患者的年龄及个体因素(高血压、糖尿病、吸烟

史、血栓史等)以及接受切脾治疗可能是ITP患者发生血栓的危险因素^[1]。因血栓性疾病发病率在不同人群、种族存在差异,目前尚无中国ITP人群血栓事件相关研究报道,本单位收治的为全国各地ITP患者,故本研究通过回顾性分析2005年至2017年住院的3 225例ITP患者了解血栓的发生情况及分析相关危险因素。

本研究中儿童患者1 008例,均无血栓事件发生,推测可能由于儿童生理性的低凝状态,故血栓发生率较成人低,有文献报道儿童静脉血栓发生率仅为0.07/10 000~0.14/10 000^[7]。全部患者中共46例(1.43%)发生血栓事件,均为成人患者,男女血栓发生率分别为1.53%、1.36%,差异无统计学意义($P=0.187$);动脉血栓发生率(1.12%)高于静脉血栓发生率(0.22%),差异存在统计学意义($P<0.05$)。36例动脉血栓事件中34例(94.4%)为缺血性脑卒中,因此我们参考中国人群缺血性脑卒中的发病率240.58(178.54~310.63)/100 000^[8]进行比较,发现本研究ITP人群中动脉血栓发生率(1.12%)高于普通人群;静脉血栓发生率(0.22%)也高于正常人群(0.1%)^[9-10]。上述结果显示中国ITP人群也有较高血栓发生率;动脉血栓发生率高于静脉血栓,与国外报道^[4]相一致。

国外多数文献报道的研究人群为持续或慢性ITP患者。本研究通过对患者的病程进行分析,发现不同的ITP病程均可发生血栓事件,其中7例患者血栓事件与ITP几乎同时发生。Ruggeri等^[11]认为ITP疾病本身并不具备血栓发生高危因素,主要是跟患者的年龄及是否切脾治疗相关;而本研究中82.61%(38/46)患者发生血栓事件时 $PLT<100\times 10^9/L$,

其中45.65%(21/46例)患者的 $PLT \leq 30 \times 10^9/L$,大部分患者发生血栓时伴有血小板低下相关出血表现,同时54.35%(25/46例)患者发生血栓时未进行ITP相关治疗,这些结果均提示ITP本身可能也是一种存在自发血栓风险的免疫性疾病。

本研究将血栓相关危险因素进行分析,首先年龄因素,发现 >40 岁的患者血栓发生率3.37%(40/1187)明显高于40岁以下人群0.58%(6/1030), $P=0.000$;51~60岁患者为发病高峰45.65%(21/46)。其次对基础疾病、吸烟饮酒史等进行分析,结果发现吸烟、高血压病及糖尿病是ITP患者发生血栓的危险因素(P 值分别为0.002、0.000、0.001);而既往是否有血栓病史在本研究中可能因病例数少,差异无统计意义。同时我们根据性别将患者分为两组进行比较,结果显示两组患者的血栓发生率和患病年龄差异无统计学意义;而烟/酒史及基础疾病史在男性患者明显高于女性,差异存在统计学意义,这提示女性患者可能存在其他方面的血栓危险因素。治疗相关危险因素方面,有文献报道接受糖皮质激素治疗是血栓发生的独立危险因素^[11-15];近年来随着TPO受体激动剂的应用,有研究报道它导致患者血栓发生率高于对照组^[16-18]。本研究46例血栓患者中8例接受脾切除术和脾栓塞术、37例使用过糖皮质激素治疗、11例接受TPO及其受体激动剂治疗,通过ITP相关治疗分组比较,结果显示是否脾切除是血栓事件发生的危险因素($P=0.022$),其他两个因素对血栓事件无影响($P=0.075$, $P=0.531$)。

本研究46例血栓患者中有6例(18.52%)伴LA阳性;14例进行了蛋白C/S检测,结果发现有1例合并蛋白C活性减低、3例蛋白S活性减低;有文献报道LA/抗心磷脂抗体阳性影响ITP血栓的发生^[19]。上述实验室检查结果及文献报道均提示我们在诊断ITP的同时仍需注意排除是否合并其他易栓性疾病。

血栓相关治疗上,全部发生血栓的患者的治疗均根据患者发生血栓性质、部位、严重程度及血小板水平等综合因素进行相应临床治疗及观察,无血栓相关死亡事件,39.13%(18/46)患者出院时遗留轻微后遗症。

综上,对于中国人群,ITP疾病本身可能也是一种可伴发血栓的免疫性疾病,即使血小板水平低下;且具有明显的年龄分布特点;吸烟史、高血压病、糖尿病史及脾切除是ITP患者发生血栓的危险因素。这类患者治疗上需兼顾出血及血栓两方面,

必要时进行积极抗凝、溶栓治疗,甚至外科干预治疗。需同时对合并血栓的患者进行易栓症的检查。本研究的不足在于仅以我院收治的ITP患者进行分析,同时未从ITP及非ITP人群的多方面临床特征进行对照研究,从而验证中国ITP患者血栓真实发生情况及分析相关高危因素、易栓遗传因素等。

参考文献

- [1] Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(1):39-45. DOI: 10.1002/ajh.24234.
- [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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.001.
- [3] Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database[J]. *Haematologica*, 2010, 95(7):1167-1175. DOI: 10.3324/haematol.2009.018390.
- [4] Enger C, Bennett D, Forssen U, et al. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia [J]. *Int J Hematol*, 2010, 92(2):289-295. DOI: 10.1007/s12185-010-0636-3.
- [5] Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study [J]. *Br J Haematol*, 2011, 152(3):360-362. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08418.x.
- [6] Nørgaard M, Severinsen MT, Lund Maegbaek M, et al. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(1):109-111. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09231.x.
- [7] Parasuraman S, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in children [J]. *Circulation*, 2006, 113(2):e12-16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583773.
- [8] Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010); GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet Glob Health*, 2013, 1(5): e259-281. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5.
- [9] 唐亮, 胡豫. 中国血栓性疾病的研究与诊治现状[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(10): 729-732. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2016.10.001.
- [10] Yang Y, Liang L, Zhai Z, et al. Pulmonary embolism incidence and fatality trends in chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):

- e26861. DOI: 10.1371/journal.pone.0026861.
- [11] Ruggeri M, Tosi A, Palandri F, et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(8):1266-1273. DOI: 10.1111/jth.12636.
- [12] Nørgaard M, Cetin K, Maegbaek ML, et al. Risk of arterial thrombotic and venous thromboembolic events in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Scandinavian population-based cohort study[J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(4):639-642. DOI: 10.1111/bjh.13787.
- [13] Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, et al. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies[J]. *Am J Hematol*, 2004, 76(3):205-213. DOI: 10.1002/ajh.20104.
- [14] McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure[J]. *Blood*, 2004, 104(4):956-960. DOI: 10.1182/blood-2003-11-3908.
- [15] Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years [J]. *Haematologica*, 2013, 98(6):875-880. DOI: 10.3324/haematol.2012.075648.
- [16] Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials[J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91(5):423-436. DOI: 10.1111/ejh.12181.
- [17] Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(3):411-423. DOI: 10.1111/bjh.12260.
- [18] Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study [J]. *Blood*, 2013, 121(3):537-545. DOI: 10.1182/blood-2012-04-425512.
- [19] Moulis G, Audemard-Verger A, Arnaud L, et al. Risk of thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies: a systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(3):203-209. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.11.001.

(收稿日期:2018-05-21)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名人的体征、疾病、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部