

论著 · 临床研究

ANA 及 ANAs 表达对原发免疫性血小板减少症患者临床疗效及预后的影响^{*}

秦 伟¹, 左立辉¹, 韩红满¹, 王 威², 李四强^{1△}

(1. 中国人民解放军第二五二中心医院肿瘤血液科, 河北保定 071000;
2. 保定市第一中心医院检验科, 河北保定 071000)

摘要:目的 探讨抗核抗体(ANA)及抗核抗体谱(ANAs)自身抗体表达对新诊断原发免疫性血小板减少症(ITP)患者临床疗效及预后的影响。方法 回顾性分析 2010 年 1 月至 2015 年 5 月符合初治 ITP 条件的 116 例患者,均经 ANA 及 ANAs 筛查,根据自身抗体表达分组,阴性为对照组,阳性为试验组,对两组患者的临床治疗效果作对比分析,并且分析患者 3 年的死亡及疾病转归情况。结果 试验组和对照组总有效率分别为 80.0%和 85.2%,差异无统计学意义($P>0.05$);两组复发率分别为 27.2%和 13.5%,差异无统计学意义($P>0.05$);两组单药有效率分别为 72.7%和 73.1%,差异无统计学意义($P>0.05$);两组联合用药有效率分别为 26.9%和 27.2%,差异无统计学意义($P>0.05$);试验组病死率及疾病转化率分别为 14.5%及 34.5%,均高于对照组 1.6%及 0,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 ANA 及 ANAs 表达对 ITP 患者的近期临床疗效无明显影响,但是对 ITP 患者的长期预后有一定的不良影响。

关键词:抗核抗体; 抗核抗体谱; 原发免疫性血小板减少症; 疗效; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.20.011 **中图法分类号:**R558.2

文章编号:1673-4130(2019)20-2479-04 **文献标识码:**A

Effects of ANA and ANAs expression on the clinical effect and prognosis of patients with primary immune thrombocytopenia^{*}

QIN Wei¹, ZUO Lihui¹, HAN Hongman¹, Wang Wei², LI Siqiang^{1△}

(1. Department of Oncology and Hematology, the 252nd Central Hospital of People's Liberation Army, Baoding, Hebei 071000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Center Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 071000)

Abstract:Objective To investigate the effects of the expression of anti-nuclear antibody (ANA) and anti-nuclear antibody spectrum (ANAs) autoantibody on the clinical efficacy and prognosis of patients with newly diagnosed primary immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** A retrospective analysis was made on 116 patients who met the ITP criteria from January 2010 to May 2015. All patients were screened by ANA and ANAs. They were grouped according to the expression of autoantibodies. Negative patients were the control group and positive patients were the experimental group. **Results** The total effective rates of the experimental group and the control group were 80.0% and 85.2%, respectively, with no significant difference ($P>0.05$); the recurrence rates of the two groups were 27.2% and 13.5%, respectively ($P>0.05$); the single drug effective rates of the two groups were 72.7% and 73.1%, respectively ($P>0.05$); The mortality and disease transformation rates of the experimental group were 14.5% and 34.5% respectively, which were higher than those of the control group (1.6% and 0) ($P<0.01$). **Conclusion** The expression of ANA and ANAs has no significant effect on the short-term clinical efficacy of ITP patients, but the expression of these autoantibodies has some adverse effects on the long-term prognosis of ITP patients.

Key words:antinuclear antibody; anti-nuclear antibody spectrum; primary immune thrombocytopenia curative; effect; prognosis

原发免疫性血小板减少症(ITP)是一种获得性自身免疫性出血性疾病^[1],目前发病机制尚不明确,多

^{*} 基金项目:2017 年河北省保定市科学技术研究与发展指导计划项目(17ZF203)。

作者简介:秦伟,男,主治医师,主要从事血液方面的研究。△ 通信作者, E-mail: lisiqiang@sohu.com。

本文引用格式:秦伟,左立辉,韩红满,等. ANA 及 ANAs 表达对原发免疫性血小板减少症患者临床疗效及预后的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(20): 2479-2481.

数认为与自身免疫失耐受^[2]导致自身抗体产生和(或)细胞毒性 T 细胞对血小板的溶解作用导致血小板破坏增多有关,而免疫介导的巨核细胞成熟障碍和凋亡则是导致血小板生成减少的重要原因^[3-4]。患者常伴有某些自身抗体的表达,根据抗体表达种类、临床相关症状等临床资料,如果能诊断某种免疫性疾病者,可诊断为继发性血小板减少,如不足以诊断自身免疫性疾病,仍诊断原发免疫性血小板减少症。那么,对于该类单纯 ANA 及 ANAs 表达的 ITP,是不是仍按照 ITP 治疗。目前对于该类 ITP 患者的治疗探讨较少,本文旨在探讨其治疗,优化治疗方案,提高临床疗效及改善预后。由于糖皮质激素是治疗 ITP 患者基本药物,因此本研究重点观察 ANA 及 ANAs 对该类药物治疗 ITP 患者近期疗效及预后的改善。

1 资料与方法

1.1 一般资料 该研究收集以血小板减少为异常的 245 例住院患者的临床资料,按照纳入及排除批准,共纳入符合要求的患者 116 例,所有患者均筛查 ANA 及 ANAs,根据抗体阳性情况分组,ANA 及 ANAs 均阴性为对照组,ANA 与(或)ANAs 阳性为试验组,其中对照组 61 例,男 30 例,女 31 例,年龄 1~76 岁,中位年龄 42.0 岁;试验组 55 例,男 19 例,女 36 例,年龄 3~79 岁,中位年龄 44.6 岁。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)2010 年 1 月至 2015 年 5 月解放军二五二医院肿瘤血液科以血小板减少为异常的患者;(2)符合新诊断原发免疫性血小板减少症诊断标准^[1]。排除标准:(1)因自身免疫性疾病、甲状腺疾病、淋巴系统增殖性疾病、骨髓增生异常(再生障碍性贫血和骨髓增生异常综合征)、恶性血液病、慢性肝病所致脾功能亢进、常见变异性免疫缺陷病(CVID)及感染等基础疾病所致的继发性血小板减少症;(2)血小板消耗性减少;(3)药物诱导的血小板减少;(4)同种免疫性血小板减少;(5)妊娠血小板减少;(6)假性血小板减少以及先天性血小板减少。

1.3 治疗方法 两组患者均用泼尼松 1.0~1.5 mg/kg/d 口服,或等剂量地塞米松静脉输注治疗,观察治疗 2 周,输注机采血小板支持治疗,如果达到完全缓解或部分缓解,药物剂量均减半,逐渐递减,维持治疗 3~6 月;对于激素治疗半月无效患者剂量减半,同时联合达那唑、环孢素、长春新碱、丙种球蛋白治疗(至少联合其中之一),观察治疗 4~6 周,根据患者血小板数目及不良反应,调整激素剂量。

1.4 疗效标准 参照成人免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 版)疗效标准^[1]:(1)完全反应(CR):治疗后 PLT>100×10⁹/L 且没有出血;(2)有效(R):治疗后 PLT>30×10⁹/L 并且至少比基础血小板计数增加 2 倍且没有出血;(3)无效(NR):治疗后 PLT<30×10⁹/L 或者血小板计数增加不到基础值的 2 倍或者有出血;(4)复发:治疗有效后,血

小板计数降至 30×10⁹/L 以下或者不到基础值的 2 倍或者出现出血症状。在定义 CR 或 R 时,应至少检测 2 次血小板计数,其间至少间隔 7 d。定义复发时至少检测 2 次,其间至少间隔 1 d。总有效率为 CR 率及 R 率之和。

1.5 随访情况 从患者治疗时间开始算起,监测病情变化,随访观察 3 年,对于生存时间小于 3 年患者随访时间至死亡时间,最迟随访时间截止到 2018 年 5 月,观察患者的复发率及疾病转化率,其中对于多次复发患者只计初次复发。

1.6 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件分析,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效及复发率对比 两组 CR、R、NR、总有效率(CR+R)及复发率见表 1。

表 1 试验组及对照组血小板减少患者临床疗效及复发率对比[n(%)]						
组别	n	CR	R	NR	CR+R	复发率
对照组	61	47(77.0)	55(8.2)	9(14.8)	52(85.2)	7(13.5)
试验组	55	29(52.7)	15(27.3)	111(20.0)	44(80.0)	12(27.2)
χ^2					0.558	2.864
P					0.455	0.091

2.2 临床治疗有效患者用药情况对比 两组单纯激素治疗、多药联合治疗的总有效率见表 2。

表 2 临床治疗有效患者用药情况对比[n(%)]			
组别	n	CR+R(单药)	CR+R(联合)
对照组	52	38(73.1)	14(26.9)
试验组	44	32(72.7)	12(27.2)
χ^2			0.001
P			0.969

2.3 两组患者随访结果 对照组 61 例患者死亡 1 例,占 1.6%(1/61),试验组死亡 8 例,占 14.5%(8/55),对照组明显低于试验组,差异有统计学意义($P<0.01$);试验组进展为自身免疫性疾病 19 例,占 34.5%(19/55),对照组无 1 例进展为其他疾病,二者对比差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 3。

表 3 随访 3 年两组患者死亡及疾病转归对比[n(%)]			
组别	n	死亡	疾病转化
对照组	61	1(1.6)	0(0.0)
试验组	55	8(14.5)	19(34.5)
χ^2		6.732	25.20
P		0.009	0.000

3 讨论

ITP 是一种排除性诊断^[1],正确诊断对于指导治疗非常重要,尤其要除外自身免疫性疾病继发血小板减少,如系统性红斑狼疮等,因此,自身抗体 ANA 及

ANAs 筛查非常重要。ITP 患者可伴有 ANA 及 AN-As 表达,阳性率报道不一^[5-8],ANA 的阳性率范围为 28%~69%,ANAs 阳性率范围为 12%~24%,本研究中 ANA 及 ANAs 阳性率为 47.1%(55/116),与文献报道一致。在 ITP 患者中虽然也有抗体表达,但是还不够诊断某种自身免疫性疾病。ITP 发病机制与自身免疫状态密切相关^[2],自身免疫性疾病继发的血小板减少也与免疫有关。那么,对于伴 ANA 及 AN-As 表达的 ITP 患者治疗方案是按照 ITP 治疗标准选择,还是按照自身免疫性疾病治疗方案选择,目前没有标准指南,预后如何,相关系统研究较少,因此,探讨该类血小板减少患者的治疗及其预后有着非常重要的临床意义。

自身抗体 ANA 及 ANAs 对 ITP 的疗效与预后的影响文献报道不一,孙志强等^[9]报告 ANA 表达患者 ITP 达到 CR 率 61.5%,ANA 阴性 CR 率 50.7%,前者高于后者,但差异无统计学意义,这种差异不能除外多种药物联合治疗的影响,张勇等^[10]研究认为 ANA 表达与 ITP 的疗效无关,潘倩颖等^[11]研究却认为 ANA 阳性患者糖皮质激素治疗近期疗效优于 ANA 阴性组。本组研究结果提示试验组单纯激素治疗的完全反应率低于对照组,有效率高于对照组,总有效率低于对照组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示 ANA 及 ANAs 不影响糖皮质激素治疗 ITP 的疗效。张雅西等^[6]认为 ITP 患者 ANA 阳性可能是自身免疫反应的一种标志,或者可能是 ITP 患者的自身抗体,对疗效与预后无明显影响。本组又对两组患者复发率统计,结果提示试验组复发率与对照组差异无统计学意义,提示 ANA 表达不影响复发率,陈珂等^[12]报道老年 ITP 患者中 ANA 阳性组与阴性组治疗有效率与复发率均无统计学意义($P > 0.05$)。黄莉等^[13]则认为 ANA 阳性是初诊 ITP 患者 1 月内复发的危险因素。

伴有自身抗体 ANA 及 ANAs 表达 ITP 是否与阴性的患者预后相同,本研究也进行了初步研究。随访观察 3 年患者病死率及疾病转归,结果发现对照组病死率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),考虑与试验组较多病例转化为自身免疫性疾病有关,可能因为部分自身免疫性疾病以血小板减少为首发症状^[14],ITP 可能是 SLE 的一种早期表现,或者是 SLE 的非活动形式,有研究提示 2% 的 ITP 患者最终将进展演变为 SLE^[15],对于抗体表达的 ITP 患者,是严格按照系统性红斑狼疮或干燥综合征等诊断标准筛查,以减少自身免疫性疾病的误诊或漏诊,还是仅仅筛查抗体,动态观察,目前尚无统一标准试验组病死率增高与反复不同剂量糖皮质激素及免疫抑制剂的使用增加了感染风险有关^[16],间接反映了抗体阳性 ITP 患者临床疗效差。对于抗体表达 ITP 患者最终是否均会转为某种自身免疫性疾病,目前也有

不少报道,张勇等^[10]与潘倩颖等^[11]的报道结果分别是 15.9% 及 4.7%,本组研究试验组 19 例最后转为自身免疫性疾病,其转化率为 34.5%,段泽晔等^[17]报道 158 例 ANA 阳性的 ITP 患者,其中 17 例转为系统性红斑狼疮,转化率为 31.2%,与本研究接近。因此,研究认为抗体阳性的 ITP 患者糖皮质激素治疗远期疗效差,不能有效阻止 ITP 向 SLE 等自身免疫性疾病的转化,因子,ANA 及 ANAs 表达可能是 ITP 患者的不良预后因素之一,当然也有由于随访时间的限制,随着时间的推移是否会有更多的 ITP 患者转为自身免疫性疾病,或自身抗体转阴,需要进一步深入研究。

4 结 论

对于 ANA 及 ANAs 表达及不表达 ITP 患者,其近期疗效差异无统计学意义($P > 0.05$),但是,自身抗体表达对长期预后存在不良影响。因此,对于 ANA 及 ANAs 阳性的 ITP 患者治疗方案的选择仍需要临床进一步优化,便于进一步提高疗效,改善预后。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发性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.
- [2] 翟菊萍,何杨,杨炳华. 免疫耐受在 ITP 自身抗体产生机制中的研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2016,36(10):790-794.
- [3] Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Detection of circulating B cells producing anti-GPIIb autoantibodies in patients with immunethrombocytopenia[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86943-86950.
- [4] 冀学斌,侯明. 诱导原发性免疫性血小板减少症 T 细胞免疫耐受的新途径[J]. 中华血液学杂志,2014,35(9):862-865.
- [5] 李佩芳,庞文正. 132 例免疫性血小板减少症患者自身抗体检测回顾性分析[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(20):3050-3051.
- [6] 张雅西,覃永亮,骆慧莎,等. 特发性血小板减少性紫癜与抗核抗体和抗心磷脂抗体的关系探讨[J]. 血栓与止血,2014,20(5):232-234.
- [7] 张琨,张钊冠,单红丽,等. 146 例 ITP 患者抗核抗体检测回顾性分析[J]. 中国实验诊断学,2012,16(11):2130-2132.
- [8] 徐全民,逢清华,张岚. 原发性免疫性血小板减少症患者抗可提取性核抗原抗体分析[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(18):2270-2271.
- [9] 孙志强,王然,郑方,等. 原发性免疫性血小板减少症 129 例临床分析[J]. 重庆医学,2015,44(3):385-387.
- [10] 张勇,陈文明,周合冰. 193 例成人免疫性血小板减少症临床分析[J]. 首都医科大学学报,2014,35(5):560-565.
- [11] 潘倩颖,周振海,庄兰,等. 免疫性血小板减少症患者血清 ANA、BAFF 异常及临床意义的研究[J]. 中国免疫学杂志,2012,28(8):741-744.

度与分类精度的 4 个模型,通过对 4 个模型逐一分析,最终选择分类准确度最高的 CHAID 模型。该模型结果首先对维生素 D 分成 3 层分别为 $<7.2 \text{ ng/mL}$, $>7.2 \text{ ng/mL}$ 且 $\leq 19.0 \text{ ng/mL}$, $>19.0 \text{ ng/mL}$;第一部分确定 100.000% 阳性患者,中间部分在结合是否绝经可以将阴性排除概率由 51.667% 增至 76.000%,阳性确诊率由 48.333% 增至 65.714%,第三部分结合 CEA 阈值为 2.480 U/mL ,阴性排除概率由 80.556% 增至 87.879%,阳性确诊率由 19.444% 增至 100.000%。经过 ROC 曲线分析,决策树模型在辅助诊断乳腺癌方面性能优异,灵敏度与多指标串联方法相当,但特异度、阳性预测值、阴性预测值及 AUC 均较多指标串联法有明显提升,在辅助临床医生诊断乳腺癌方面作用更大。综上所述,乳腺癌患者维生素 D 水平低于健康人群,同时结合患者是否绝经,CEA、CA125 水平进行建模分析,最终明显提高检测指标对乳腺癌的预测准确性、可靠性及一致性,在乳腺癌患者诊断与治疗中,提供有效实验室依据。

本研究不足之处,采集数据有限只进行了部分检验指标和患者基本情况建立辅助诊断模型,在小范围内进行了模型效能验证,因此所建立的预测模型有待进一步纳入更多指标和更大数据量进行完善。

4 结 论

通过乳腺癌患者和体检健康人群的肿瘤标志物水平、维生素 D 水平和患者绝经情况建立决策树数据模型;利用所建立模型对其他患者相关指标进行分析一定程度上可预测是否罹患乳腺癌以及预测准确性。

参考文献

[1] 易琳,刘兴明,林丁,等.血清 CA153、CA125、CEA 联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J].重庆医科大学学报,2012,37(9):802-805.
[2] 陈万青,郑荣寿.中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J].中国肿瘤临床,2015,42(13):668-674.
[3] 郑莹,吴春晓,张敏璐.乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J].中国癌症杂志,2013,23(8):561-569.

(上接第 2481 页)

[12] 陈巧,王梅芳,程芳芳,等.老年原发免疫性血小板减少症患者临床特征及预后分析[J].首都医科大学学报,2018,39(2):277-281.
[13] 黄莉,姚红霞.糖皮质激素治疗初诊免疫性血小板减少症的疗效观察及预后影响因素分析[J].广西医学,2016,38(11):1578-1584.
[14] 保红云,王丽,荣冬靖,等.以血小板减少为首发症状的结缔组织病 36 例分析[J].中国医学创新,2011,8(12):140-141.
[15] 邓家栋.临床血液学[M].上海:上海科学技术出版社,

[4] OEFFINGER KC,ELIZABETH TH,FONTHAM,et al. Breast cancer screening for women at average risk 2015 guideline update from the American cancer society[J]. JAMA,2015,314(15):1599-1614.
[5] SIU AL; U. S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for Breast Cancer: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement[J]. Ann Intern Med,2016,1164(4):279-296.
[6] 卞静,赵华硕,徐岳,等.基于决策树模型的女性乳腺癌危险因素调查[J].中国妇幼保健,2015,30(8):1244-1246.
[7] 张志勇,陈从华,明炜.检测患者外周血清 CEA,CA15-3 水平在乳腺癌手术前后的价值研究[J].河北医药,2017,39(6):857-864.
[8] 罗丹,迟曰梅,王新超.CA153,CA125,CEA 联合检测在乳腺癌诊断中的临床意义[J].中国医学创新,2018,15(6):134-137.
[9] 张晓洁,张美娟,张立涛,等.CEA、CA153、CYFRA21-1、CRP 联合检测在乳腺癌辅助诊断中的临床价值探讨[J].国际检验医学杂志,2017,38(23):3352-3354.
[10] CEDOLINI C, BERTOZZI S, LONDERO A P, et al. Type of breast cancer diagnosis, screening, and survival [J]. Clin Breast Cancer, 2014, 14(4): 235-240.
[11] 刘珍,胡科.血清 CEA 和 CA15-3 水平对乳腺癌化疗疗效及预后评估的价值分析[J].国际检验医学杂志,2017,38(18):2537-2539.
[12] 钟琼.血清 CA15-3、CA125、CEA 和 PRL 检测对乳腺癌术后治疗的指导意义[J].赣南医学院学报,2015,35(6):913-917.
[13] LIBSON S, LIPPMAN M. A review of clinical aspects of breast cancer[J]. Int Rev Psychiatry, 2014, 26(1): 4-15.
[14] HU K, CALLEN DF, LI J, et al. Circulating vitamin D and overall survival in breast cancer patients: a dose-response meta-analysis of cohort studies[J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(2): 217-225.
[15] 武四美,文兆明,俞根.血清中维生素 D,血钙的水平与乳腺癌的关系研究[J].江西医药,2017,52(4):323-325.

(收稿日期:2019-03-16 修回日期:2019-05-28)

1985.
[16] LERTCHASITAPORN K, KASITANON N, WANG- KAEW S, et al. An evaluation of the association of leukopenia and severe infection in patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Rheumatol, 2013, 19(3): 115-120.
[17] 段晓晖,马宏杰.抗核抗体阳性免疫性血小板减少性紫癜临床观察[J].临床医药文献杂志,2017,4(18):3398.

(收稿日期:2019-03-06 修回日期:2019-05-18)