

儿童原发性免疫性血小板减少症凝血功能分析

尹萌萌 刘爱国 张 艾 王雅琴 胡 群

摘 要 **目的** 研究原发性免疫性血小板减少症儿童(primary immune thrombocytopenia, ITP)凝血功能改变及临床意义。**方法** 检测 558 例 ITP 患儿血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)等凝血功能变化,并结合出血症状分析其临床意义。**结果** 本组 ITP 儿童中,无出血 81 例,出血 477 例,其中轻度出血 283 例,中度出血 178 例,重度出血 16 例;PLT 数不同的患儿出血症状不同($P=0.000$);不同 APTT、PT 的患儿出血症状比较,差异无统计学意义;部分患儿的 AT-Ⅲ、FVⅢ及 FIX 活性结果异常;不同 FIB 浓度的患儿出血症状不同,ROC 曲线分析中,FIB 对患儿出血具有诊断价值,最佳临界值为 2.7g/L ;Logistic 回归分析中,患儿出血症状与性别($OR=0.93$, $95\% CI:0.81\sim1.06$)及年龄($OR=0.83$, $95\% CI:0.34\sim2.03$)无关,与 PLT($OR=0.32$, $95\% CI:0.19\sim0.55$)及 FIB($OR=0.08$, $95\% CI:0.024\sim0.280$)有关。**结论** ITP 儿童出血症状与 PLT 数有关,与 APTT 及 PT 无关;部分 ITP 儿童凝血功能异常,建议 ITP 患儿诊断时常规筛查凝血功能;FIB 浓度与 ITP 儿童出血症状有关,通过输注 FIB 可能缓解 ITP 患儿出血。

关键词 原发性免疫性血小板减少症 儿童 血小板 凝血功能 出血症状

中图分类号 R72 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.05.025

Analysis of Coagulation Function in Children with Primary Immune Thrombocytopenia. Yin Mengmeng, Liu Aiguo, Zhang Ai, et al. Department of Pediatric Hematology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei 430030, China

Abstract **Objective** To study the changes and clinical significance of coagulation function in children with primary immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** The platelet (PLT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB) and so on were detected in 558 children with ITP. The clinical significance was analyzed according to the bleeding situation of children. **Results** There were 81 cases without bleeding and 477 cases with bleeding, including 283 cases with mild bleeding symptoms, 178 cases with moderate bleeding and 16 cases with severe bleeding. The bleeding symptoms were different in children with different PLT ($P=0.000$). The bleeding symptoms were not different in children with different APTT and PT. The results of AT-Ⅲ, FVⅢ and FIX activity were abnormal in some children. The bleeding symptoms of children with different FIB concentrations were different. In ROC curve analysis, FIB had diagnostic value for children with bleeding. The optimal critical value was 2.7g/L . In Logistic regression analysis, symptoms of bleeding in ITP children was irrelevant to gender ($OR=0.93$, $95\% CI:0.81\sim1.06$) and age ($OR=0.83$, $95\% CI:0.34\sim2.03$), but it was relevant to PLT ($OR=0.32$, $95\% CI:0.19\sim0.55$) and FIB ($OR=0.08$), $95\% CI:0.024\sim0.280$). **Conclusion** The bleeding symptoms in ITP children were associated with PLT count, not with APTT and PT. Some ITP children with abnormal coagulation function, it is recommended to routinely screen coagulation function of ITP children. The concentration of FIB is associated with bleeding symptoms in ITP children, and it is possible to relieve ITP emergency bleeding by infusion fibrinogen.

Key words Primary immune thrombocytopenia; Children; Platelet; Coagulation function; Bleeding symptoms

儿童原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种以血小板计数减少($PLT<100\times10^9/L$)和出血风险增加为特征的自身免疫性疾病,儿童中发生率约为(4~5)/10 万,常见于接种疫苗或感染后数天或数周内起病^[1]。ITP

儿童出血症状通常表现为皮肤和(或)黏膜区域出血,严重者可危及生命,如胃肠道或颅内出血。 $PLT>50\times10^9/L$ 的 ITP 患儿自发性出血罕见,而 $PLT<20\times10^9/L$ 的患儿常伴随明显的出血症状,若有活动性出血,需积极治疗^[2]。以往文献报道,ITP 患儿的凝血功能正常,但在临床中发现,部分 PLT 极低的患儿可出现大量皮肤淤斑、黏膜淤血等异常凝血表现,同时 ITP 患儿的出血严重程度并不完全与 PLT 减少呈正相关,这表明 ITP 患儿体内可能存在某些凝

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院 儿童血液科

通讯作者:胡群,教授,主任医师,电子信箱:qunhu2013@163.com

血功能改变,与 PLT 共同影响出血过程。本研究收集笔者医院诊断的 558 例 ITP 患儿初诊时血小板计数及凝血功能检测结果,研究其凝血功能变化,并结合患儿出血情况分析其临床意义。

资料与方法

1. 研究对象:2015 年 6 月~2018 年 6 月笔者科室诊断的 558 例 ITP 患儿,其中男性 329 例,女性 229 例,男女性别比例为 1.44:1,患儿年龄 1 个月~14 岁 3 月,中位年龄为 3 岁 5 个月。收集 558 例 ITP 患儿初诊时血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)活性、第Ⅷ因子活性(FⅧ:C)及第Ⅸ因子活性(FⅨ:C)检测结果,并记录患儿临床出血症状。

2. 研究方法:本组 ITP 患儿 PLT、PT、APTT、FIB 等结果均来自于笔者医院检验科。正常参考值:PT:12~14.5s,APTT:34~47s,FIB:1.8~4g/L,AT-Ⅲ活性:80~120%,FⅧ:C:77~135%,FⅨ:C:76~134%。APTT 延长超过 10s 以上或缩短为异常。PT 延长超过 3s 以上或缩短为异常。原发性免疫性血小板减少症(ITP)诊断标准^[3]:①至少两次血常规中 PLT<100×10⁹/L,其余血细胞无异常;②出现皮肤淤点淤斑和(或)黏膜脏器等出血;③脾无肿大;④须排除其他继发性血小板减少症,如再生障碍性贫血、白血病、遗传性血小板减少症等。出血症状分组^[4]:①轻度症状:皮肤出现淤点和(或)淤斑,无黏膜出血;②中度症状:出现黏膜出血(如鼻出血,牙龈、口腔黏膜出血,月经过多,胃肠道出血和尿道出血),无需医疗干预;③重度症状:黏膜严重出血(需立即医疗干预如输血)、颅内出血等其他致命出血类型。

3. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析,计数资料用百分比表示,计量资料若符合正态分布,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组内比较选择 *t* 检验。若为非正态分布,则用中位数(四分位数间距)[M(Q1,Q3)]表示,组内比较选择 Mann-Whitney *U* 检验。多因素 Logistic 回归及 ROC 分析因素相关性,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患儿出血情况:本组 ITP 患儿中,无出血 81 例(14.5%),出血 477 例(85.5%),其中轻度出血 283 例(50.7%),中度 178 例(31.9%),重度 16 例(2.9%)。

2. 患儿血小板:本组 ITP 患儿初诊时 PLT 范围为(0~67)×10⁹/L,出血患儿的 PLT 为[14(7,26)]×

10⁹/L,低于无出血患儿[43(27,64)]×10⁹/L(*P*=0.000),其中重度出血患儿 PLT 为[1(1,3)]×10⁹/L,明显低于轻度患儿的[16(9,30)]×10⁹/L 和中度患儿的[12(7,20)]×10⁹/L(*P*=0.000),同时中度出血患儿 PLT 也低于轻度组(*P*=0.001)。

3. 凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)活性:本组患儿中,PT 异常 16 例,其中 3 例升高,13 例降低;APTT 异常 82 例,其中 3 例升高,79 例降低;AT-Ⅲ活性异常 121 例,其中 99 例升高,22 例降低,AT-Ⅲ活性降低的患儿无 PT 或 APTT 异常,但 99 例 AT-Ⅲ活性升高的患儿中有 75 例合并 PT 和(或)APTT 降低。根据 PT、APTT 将本组患儿分为 3 组:①PT 和(或)APTT 降低:84 例;②PT、APTT 正常:468 例;③PT 和(或)APTT 升高:6 例,比较不同凝血功能患儿的出血症状(表 1、2),发现患儿凝血功能与出血无相关性(*P*=0.559,*P*=0.147)。

表 1 ITP 患儿出血情况(*n*)

组别	PT 和(或) APTT 降低	PT、APTT 正常	PT 和(或) APTT 升高
无出血	9	71	1
出血	75	397	5

表 2 不同凝血功能 ITP 患儿出血症状(*n*)

出血症状	PT 和(或) APTT 降低	PT、APTT 正常	PT 和(或) APTT 升高
轻度	45	233	5
中度	25	153	0
重度	5	11	0

4. 第Ⅷ因子活性(FⅧ:C)及第Ⅸ因子活性(FⅨ:C):本组中重度出血患儿 16 例,检测其 FⅧ:C 及 FⅨ:C,结果显示,7 例患儿 FⅧ:C 升高,5 例患儿 FⅨ:C 升高,其余患儿结果均正常。

5. 纤维蛋白原(FIB):出血患儿 FIB 为 2.64(2.26,3.12)g/L,低于无出血患儿的 2.98(2.35,3.21)g/L(*P*=0.008),重度出血患儿 FIB 为 2.67(2.37,3.21)g/L,与轻度患儿的 2.75(2.34,3.27)g/L 和中度患儿的 2.56(2.19,2.9)g/L 比较,差异均无统计学意义(*P*均>0.05),但中度出血患儿 FIB 低于轻度组(*P*=0.001,图 1)。本组患儿中,FIB 浓度异常 59 例,其中 34 例升高,25 例降低。比较不同 FIB 浓度患儿出血症状,发现患儿出血症状程度与 FIB 浓度有关(*P*=0.000,表 3)。收集本组出血症状与 PLT

降低程度不符的 ITP 患儿资料,如 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 的患儿中,无出血患儿的 FIB 浓度 $3.3 \pm 0.7 g/L$ 高于出血患儿 $2.95 \pm 0.74 g/L$ ($P = 0.016$)。而 $PLT > 50 \times 10^9/L$ 的患儿中,无出血患儿的 FIB 浓度 $2.63 (2.38, 3.01) g/L$ 与出血患儿的浓度 $2.56 (2.22, 2.97) g/L$ 比较,差异无统计学意义 ($P = 0.054$)。用 ROC 曲线分析方法探索 ITP 患儿出血的 FIB 临界水平,ROC 曲线面积为 $0.62 (95\% CI: 0.55 \sim 0.68)$, $P = 0.048$,说明 FIB 对患儿出血具有诊断意义,FIB 的最佳临界值为 $2.7 g/L$ (图 2)。

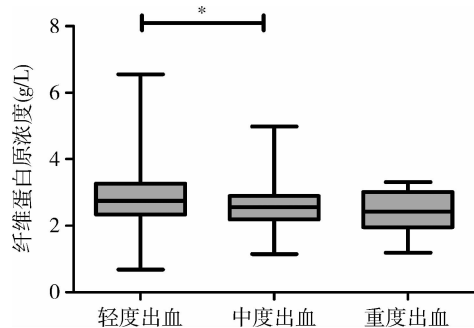


图 1 不同出血症状 ITP 患儿 FIB 浓度

* $P < 0.05$

表 3 不同 FIB 浓度 ITP 患儿出血症状 (n)

出血症状	FIB 浓度降低	FIB 浓度正常	FIB 浓度升高
轻度	9	258	20
中度	7	162	5
重度	6	10	0

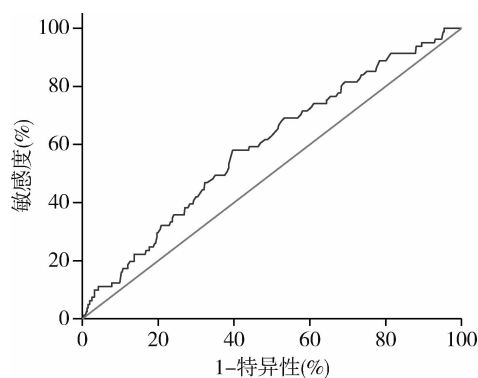


图 2 ITP 患儿 FIB 浓度 ROC 曲线

6. Logistic 回归分析:将患儿性别、年龄、PLT 及 FIB 代入 ITP 儿童出血多因素 Logistic 回归模型中,性别 ($OR = 0.93, 95\% CI: 0.81 \sim 1.06, P = 0.26$)、年龄 ($OR = 0.83, 95\% CI: 0.34 \sim 2.03, P = 0.68$)、PLT ($OR = 0.32, 95\% CI: 0.19 \sim 0.55, P = 0.000$) 及 FIB ($OR = 0.08, 95\% CI: 0.024 \sim 0.28, P = 0.000$), PLT 及 FIB 与

患儿出血相关,而患儿性别及年龄是无关因素。

讨 论

从理论上讲 ITP 患儿的临床出血程度与血小板数呈负相关,即 PLT 越少,出血程度越严重,但在临床中,ITP 患儿的出血情况存在较大的个体差异,出血症状不一定与 PLT 水平平行。有文献指出,PLT 降低可导致 ITP 患儿机体凝血功能障碍而引起出血,但 PLT 的大幅度降低也会刺激凝血功能代偿性改善患儿的出血情况^[5]。

本研究中不同出血症状患儿的 PLT,发现出血患儿的 PLT 低于无出血患儿 ($P = 0.000$),其中重度出血患儿的 PLT 明显低于轻度及中度患儿 ($P = 0.000$),而中度患儿 PLT 也低于轻度组 ($P = 0.001$)。但在对本组患儿的观察中,也发现部分患儿的出血程度并不完全与 PLT 减少程度呈正相关,如 $PLT > 50 \times 10^9/L$ 的患儿可发生明显的出血,但 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 的患儿却无出血。

本组患儿的凝血功能结果中,PT 异常 16 例,APTT 异常 82 例。6 例 PT 和(或)APTT 升高的患儿中,无出血 1 例,轻度出血 5 例,此类患儿可能是由于机体消耗较多凝血因子止血而导致 PT、APTT 暂时性升高。84 例 PT 和(或)APTT 降低的患儿中,出血 75 例,患儿明显的出血导致体内凝血因子活性增强,使机体处于相对促凝状态,PT、APTT 暂时性降低。此类凝血功能异常的患儿在临床中不需干预,PLT 升高后可自行恢复正常^[3]。但当患儿重度出血时,输注血小板的同时需立即纠正凝血功能,并跟踪观察凝血指标变化调整治疗^[6]。比较不同凝血功能中 ITP 患儿的出血情况,发现各组患儿之间比较,差异无统计学意义 ($P = 0.559, P = 0.147$)。

AT-Ⅲ是体内一种具有独立抗炎特性的强效抗凝物质,反映机体抗凝系统的功能,其活性升高可见于急性出血期,降低见于各种原因所造成的血液凝固性增高^[7]。本组患儿中,AT-Ⅲ活性异常 121 例,22 例患儿 AT-Ⅲ活性降低,未伴有其他凝血指标异常,99 例活性升高的患儿中 75 例伴有 PT 和(或)APTT 降低,表明患儿当时处于急性出血期。

16 例重度出血症状的患儿中,7 例患儿 FⅧ:C 升高,5 例 FIX:C 升高,其余患儿结果均正常。文献中报道,PLT 大幅度降低的患儿 FⅧ:C 及 FIX:C 升高可能是由于 PLT 聚集性及黏附性的降低,刺激血管内皮细胞释放组织因子及 vWF 因子,促进 FⅧ及 FIX 活性及防止其在血浆中被降解,使机体处于相对促

凝状态^[8]。

纤维蛋白原(FIB)也称凝血因子 I,是凝血系统中的“中心蛋白质”之一,除了直接参与机体凝血过程,还通过与 PLT 上 GP II b/III a 受体(每个血小板 4 万~5 万个)结合,在 PLT 活化和聚集中发挥重要作用^[9]。在 PLT 减少的情况下,维持 FIB 的浓度至关重要。当机体 PLT 和凝血酶生成减少时,止血凝块强度随纤维蛋白原浓度的增加呈线性增加。因此 FIB 在凝血过程中可对 PLT 起到代偿作用,严重出血的患者可通过增加纤维蛋白原浓度起到明显的止血辅助作用^[10]。

本组患儿中 FIB 浓度异常者 59 例,其中 34 例升高,25 例降低。比较不同出血症状患儿的 FIB 浓度,发现出血患儿 FIB 低于无出血组($P=0.008$),中度出血患儿低于轻度出血组($P=0.001$)。这种现象可能是由于患儿在紧急出血时,机体为止血消耗 FIB,同时 FIB 减少导致 PLT 活化聚集过程受阻,加重患儿出血情况。同时比较不同 FIB 浓度患儿出血情况,发现 FIB 浓度升高组中,轻度出血患儿较多。PLT $<20 \times 10^9/L$ 的 ITP 患儿出血风险较大,分析本组内 PLT $<20 \times 10^9/L$ 的患儿出血症状及 FIB 浓度,发现无出血患儿的 FIB 浓度高于出血患儿($P=0.016$)。

使用 ROC 曲线分析方法,发现 FIB 对 ITP 患儿是否出血具有较低的诊断意义($S_{ROC}=0.62$),FIB 的最佳临界值为 2.7g/L,需要进一步增加样本量证明其诊断意义及止血最佳 FIB 水平。多因素 Logistic 回归分析也得出 PLT 及 FIB 可作为相关保护因素。

关于 FIB 代偿性止血功能,在实验和临床观察中均有证据支持,如在产科患者中,妊娠期 FIB 浓度每增加 50%~250%,可代偿 PLT 下降 10%~20%,可预防分娩期间失血^[11,12]。对创伤后严重出血的患者,早期接受 FIB 输注可明显提高生存率^[13]。血栓弹力图结果也表明在 PLT 严重减少情况下,凝血酶激活的 PLT 可通过 GP II b/III a 受体与大量 FIB 结合,导致凝块强度增加^[10]。

综上所述,ITP 患儿的出血情况与 PLT 及 FIB 相关,而且部分患儿会出现凝血功能异常,建议在临床工作中对 ITP 患儿常规筛查凝血功能,若出现重度出血,需立即纠正。FIB 在凝血代偿性止血中

具有重要作用,可通过临床研究早日用于 ITP 患儿临床治疗中,避免血小板多次输注及减少紧急出血风险。

参考文献

- 1 方拥军,黄婕. 儿童原发性免疫性血小板减少症的发病机制[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(15): 1121-1124
- 2 Friedman JN, Beck CE. Diagnosis and management of typical, newly diagnosed primary immune thrombocytopenia (ITP) of childhood [J]. Paediatr Child Health, 2019, 24(1): 54-55
- 3 Provan D, Arnold DM, Bussell JB, *et al.* Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2019, 3(22): 3780-3817
- 4 Rodriguez - Vigil IC, Sanz DMM, Martinez FC, *et al.* Primary immune thrombocytopenia: experience of a specialised clinic [J]. An Pediatr: Barc, 2020, 93(1): 16-23
- 5 肖燕杰,刘述川,张莹. 免疫性血小板减少症患者凝血代偿机制的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2019, 1: 36-40
- 6 Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, *et al.* Emerging concepts in immune thrombocytopenia[J]. Front Immunol, 2018, 9: 880
- 7 Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, *et al.* Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with Meta - analysis and trial sequential analysis[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(4): 505-520
- 8 Hartholt RB, van Velzen AS, Peyron I, *et al.* To serve and protect: the modulatory role of von willebrand factor on factor VIII immunogenicity [J]. Blood Rev, 2017, 31(5): 339-347
- 9 陈桂珍,何彦林. 人纤维蛋白原的研究进展[J]. 甘肃医药, 2017, 36(9): 721-725
- 10 Larsen OH, Stentoft J, Radia D, *et al.* Combination of recombinant factor VIIa and fibrinogen corrects clot formation in primary immune thrombocytopenia at very low platelet counts [J]. Br J Haematol, 2013, 160(2): 228-236
- 11 Grottko O, Mallaiah S, Karkouti K, *et al.* Fibrinogen Supplementation and its indications[J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46(1): 38-49
- 12 Ducloy - Bouthors AS, Mignon A, Huissoud C, *et al.* Fibrinogen concentrate as a treatment for postpartum haemorrhage - induced coagulopathy: a study protocol for a randomised multicentre controlled trial. The fibrinogen in haemorrhage of DELivery (FIDEL) trial[J]. Anaesth Crit Care Pain Med, 2016, 35(4): 293-298
- 13 Itagaki Y, Hayakawa M, Maekawa K, *et al.* Early administration of fibrinogen concentrate is associated with improved survival among severe trauma patients: a single - centre propensity score - matched analysis [J]. World J Emerg Surg, 2020, 15: 7

(收稿日期: 2020-12-07)

(修回日期: 2020-12-10)