

以血小板减少为首发症状的结缔组织病与免疫性血小板减少性紫癜的鉴别诊断

曹林娟 陈沙娜 乌兰图雅 王玉红 白领柱 童格乐格 旭日

作者单位: 010000 呼和浩特市, 内蒙古国际蒙医医院血液科

通讯作者: 旭日, E-mail: xuri03260326@126.com

【摘要】 **目的** 通过对以血小板(platelet, PLT)减少为首发症状的结缔组织病(connective tissue disease, CTD)和免疫性血小板减少性紫癜(immune thrombocytopenic purpura, ITP)的实验室相关检测指标及治疗疗效的分析研究,寻求其鉴别诊断方法。**方法** 收集我院 2014 年 3 月-2015 年 6 月住院的 18 例以 PLT 减少为首发症状的 CTD 患者为 CTD 组和 22 例 ITP 患者为 ITP 组,对所有患者的实验室检测指标及临床治疗效果进行分析。**结果** CTD 组的血红蛋白、C3、C4 显著低于 ITP 组,而 PLT、血沉和 IgG 均显著高于 ITP 组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。CTD 组患者临床治疗的总有效率较高,为 94.4%,其中单纯采用激素治疗及联合免疫抑制剂治疗的有效率(66.7%, 16.7%)均高于 ITP 组患者(50.0%, 13.6%),而采用丙种球蛋白/重组人血小板生成素治疗的有效率(11.1%)低于 ITP 组患者(18.2%)。**结论** 以 PLT 减少为首发症状的 CTD 发病人群以中青年女性居多,ITP 的发病人群年龄跨度较大。但这两种疾病的临床表现相似,故应结合实验室相关检测指标进行鉴别。对于临床表现不典型的 CTD 合并 PLT 减少患者,还需动态监测其自身抗体谱以进一步确诊,且确诊后建议及时应用激素联合免疫抑制剂治疗。

【关键词】 结缔组织病;血小板;免疫性血小板减少性紫癜;C3;C4;IgG;血红蛋白;血沉;激素;免疫抑制剂

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.01.012

The differential diagnosis of connective tissue disease with thrombocytopenia and immune thrombocytopenic purpura

CAO Lin-juan, CHEN Sha-na, WU Lan-tu-ya, et al. Department of Hematology, International Mongolian Medicine Hospital of Inner Mongolia, Hohhot 010000, China

【Abstract】 **Objective** To analyse the related laboratory indexes and clinical therapeutic effect of connective tissue disease (CTD) with thrombocytopenia and immune thrombocytopenic purpura (ITP). And to investigate the differential diagnosis of these two diseases. **Methods** 18 cases CTD with thrombocytopenia patients (CTD group) and 22 cases ITP patients (ITP group) were collected in our hospital from March 2014 to June 2015. The laboratory detection and clinical therapeutic effect of all patients were analyzed. **Results** The levels of hemoglobin, C3, C4 in CTD group were lower than that of ITP group, but the platelet, erythrocyte sedimentation rate and IgG were higher than that of ITP group, and the differences all had statistical significance (P all <0.05). The total effective rate of 18 cases CTD patients was higher (94.4%). The effective rates of treated by hormone only and combined with immunosuppressive agents in CTD patients (66.7%, 16.7%) were higher than that of ITP patients (50.0%, 13.6%), but the effective rate of treated by gamma globulin/recombinant human thrombopoietin(11.1%) was lower than that of ITP patients (18.2%). **Conclusion** The incidence of crowd of CTD with thrombocytopenia is young and middle-aged female, and ITP has large age span. These two diseases have similar clinical feature. It should combined with laboratory index to differentiating. For clinical manifestation is not typical of CTD with thrombocytopenia patients, which should dynamic monitoring autoantibodies to confirmed diagnosis, and treated by hormone combined with immunosuppressive agents in time.

【Key words】 Connective tissue disease; Platelet; Immune thrombocytopenic purpura; C3; C4; IgG; Hemoglobin; Erythrocyte sedimentation rate; Hormone; Immunosuppressive agents

结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是一种主要侵犯全身结缔组织和血管的自身免疫性疾病

病,可累及全身各个系统。不少 CTD 起病隐匿,无明显原发病的表现,而是以严重的血小板(platelet, PLT)减少、出血为首要表现,易误诊为免疫性血小板减少性紫癜(immune thrombocytopenic purpura, ITP)。虽然 CTD 继发 PLT 减少与 ITP 的治疗方法均首选激素,但其治疗效果却存在差异。因此,以 PLT 减少为首发症状的 CTD 与 ITP 的鉴别诊断对临床治疗和预后评估均非常重要。本研究通过对以 PLT 减少为首发症状的 CTD 与 ITP 患者的实验室检测指标及临床治疗效果的分析,探讨对这两种疾病的鉴别诊断方法。本文选取在我院就诊的 CTD 继发 PLT 减少与 ITP 患者共 40 例进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2014 年 3 月-2015 年 6 月因 PLT 减少在我院住院的患者共 40 例,其中以 PLT 减少为首发症状的 CTD 患者 18 例(CTD 组),ITP 患者 22 例(ITP 组)。CTD 组患者均为女性,年龄 16-65 岁,中位年龄 34 岁,病程 10 d-9 年。其中干燥综合征(sicca syndrome, SS)患者 6 例,系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者 5 例,抗磷脂抗体综合征(anti-phospholipid syndrome, APS)患者 1 例,混合性结缔组织病(mixed connective tissue disease, MCTD)患者 1 例,未分化结缔组织病(undifferentiated connective tissue disease, UCTD)患者 5 例。ITP 组患者中,男 7 例,女 15 例,年龄 5-76 岁,中位年龄 37 岁,病程 2 d-11 年。

1.2 方法

1.2.1 病例纳入及排除标准

1.2.1.1 纳入标准 CTD 组 SS、SLE、APS、MCTD 患者的诊断符合 2003 年中华风湿病学分会制定的诊断标准^[1-4]。UCTD 患者的诊断参考文献^[5]。ITP 组患者诊断符合相关诊断标准^[6]。

1.2.1.2 排除标准 合并其他重要脏器疾病者,如高血压、糖尿病、病毒性肝炎等;孕产妇;不配合治疗或无法随访者。

1.2.2 治疗 两组患者起始均予激素治疗(按强的松 1 mg/kg 计算),PLT 升至正常后根据情况逐渐减量,通常为每周减总量的 10%。激素治疗 2 w 时判定疗效,有效者继续激素治疗,无效者据 PLT 水平加用其他药物治疗:①PLT 水平仍低于 $20 \times 10^9/L$ 者加用丙种球蛋白 0.4 g/kg,治疗 3 d;②激素及丙种球蛋白治疗均无效者加用重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)15 000 U,

治疗 7-14 d;③经上述治疗有效但病情容易反复者加用达那唑治疗;④上述治疗效果均差者采用二线治疗方法:联合免疫抑制剂如羟氯喹、环孢素、长春新碱等。

1.2.3 疗效判断标准^[6] 治疗后 $PLT > 100 \times 10^9/L$,无出血症状为完全反应。治疗后 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 、至少比基础 PLT 增加 2 倍、无出血症状为有效。治疗后 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 、PLT 增加不到基础值的 2 倍或有出血症状为无效。在定义完全反应或有效时,应至少检测 2 次,期间至少间隔 7 d。

1.2.4 仪器与试剂 白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)和 PLT 检测采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产的 Mindray BC6800 全自动血细胞分析仪及其配套试剂;血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)采用常规 ESR 管(魏氏法)检测;C3、C4、免疫球蛋白(immune globulin, Ig)A、IgG 和 IgM 检测采用贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司生产的 IMMAGE 800 特定蛋白分析系统及其配套试剂。

1.2.5 标本采集 所有患者均于清晨空腹采集肘静脉血 6 ml,分别置于含 EDTA-K₂ 抗凝剂、含枸橼酸钠抗凝剂和含惰性分离胶促凝剂的真空采血管中。其中含 EDTA-K₂ 和含枸橼酸钠抗凝剂的血液标本分别直接进行血常规和 ESR 检测;含惰性分离胶促凝剂的血液标本以离心半径 13.2 cm,3000 r/min 离心 5 min,分离血清用于检测 C3、C4、IgA、IgG 和 IgM。所有患者均抽取骨髓标本,患者采取侧卧位,用骨髓针在髂结节处抽取骨髓标本进行骨髓涂片。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示且经方差齐性检验均为正态分布,组间比较采用独立样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验室相关指标的检测分析 两组患者骨髓涂片检查均显示骨髓增生活跃,巨核细胞产板不良,PLT 少。CTD 组患者的 PLT、ESR、IgG 和 IgA 均高于 ITP 组患者,除 IgA 外,其余各项指标经比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),而 CTD 组患者的 WBC、Hb、C3、C4 和 IgM 均低于 ITP 组患者,除 WBC 和 IgM 外,其余各项指标经比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 临床治疗效果分析 CTD 组患者激素治疗 2 w 后完全反应 4 例,有效 8 例,有效率 66.7%;激素治疗无效患者中 2 例用丙种球蛋白治疗有效,其他 4

表1 两组患者实验室检查相关指标结果比较($\bar{x}\pm s$)

指标	CTD组 (n=18)	ITP组 (n=22)	t值	P值
WBC($\times 10^9/L$)	5.47 \pm 3.84	7.25 \pm 2.72	3.284	0.074
Hb(g/L)	94.45 \pm 27.69	127.57 \pm 21.81	4.021	0.001
PLT($\times 10^9/L$)	26.63 \pm 21.42	13.48 \pm 8.46	5.236	0.024
ESR(mm/h)	42.76 \pm 20.48	15.72 \pm 10.27	10.000	0.000
C3(g/L)	0.67 \pm 0.36	0.93 \pm 0.48	4.867	0.002
C4(g/L)	0.16 \pm 0.04	0.37 \pm 0.13	5.215	0.001
IgG(g/L)	18.64 \pm 9.67	14.47 \pm 7.07	4.532	0.013
IgA(g/L)	2.55 \pm 0.68	2.12 \pm 0.73	0.058	0.976
IgM(g/L)	1.29 \pm 0.67	1.47 \pm 0.54	0.064	0.828

例患者采用激素联合免疫抑制剂羟氯喹、环孢素、长春新碱等治疗,有效3例,无效1例。CTD组患者治疗总有效率为94.4%。ITP组患者激素治疗2w后完全反应7例,有效4例,有效率50.0%;无效患者中6例用丙种球蛋白/rhTPO治疗,完全反应3例,有效1例,无效2例;以上治疗均无效的患者共7例,加用达那唑或长春新碱等药物治疗,其中3例有效。ITP组患者治疗总有效率为81.8%。其余4例患者经上述药物治疗均无效,可能发展为难治性ITP(因该4例患者均未行脾切除术,转行中药或蒙药等治疗,故尚不能确诊为难治性ITP),见表2。

表2 两组患者临床治疗效果比较[n(%)]

组别	例数	激素	丙种球蛋白 /rhTPO	二线治疗	总有效率
CTD组	18	12(66.7)	2(11.1)	3(16.7)	17(94.4)
ITP组	22	11(50.0)	4(18.2)	3(13.6)	18(81.8)

3 讨论

CTD是侵犯全身结缔组织和血管的自身免疫性疾病,易出现多系统受累,其中血液系统受累较常见,一般为血液系统一系或多系轻度降低,其中5%~10%的患者出现重度PLT减少^[7]。CTD引起PLT减少的原因可能与抗心磷脂抗体、PLT相关抗体、巨核细胞分化异常、病毒感染、血小板生成素水平等因素有关。主要原因是T淋巴细胞功能障碍、B淋巴细胞功能增强、机体免疫功能紊乱,从而产生各种自身抗体所致^[8]。通常采用激素联合一种或多种免疫抑制剂治疗。

ITP是以出血及外周血PLT减少,骨髓巨核细胞数正常或增多,并伴有成熟障碍为主要表现的常

见出血性疾病。引起PLT减少的原因为体液和细胞免疫介导的PLT过度破坏以及巨核细胞数量和质量异常导致PLT生成不足。因此,阻止PLT过度破坏和促PLT生成是ITP现代治疗不可或缺的重要方面^[6]。西医治疗首选激素,激素无效者可考虑用丙种球蛋白、免疫抑制剂、rhTPO等,上述治疗手段无效的病例可采用脾切除治疗。

CTD并发PLT减少以SLE、SS、MCTD为主^[9]。特别是约有3%~16%的SLE患者,在确诊前的数月至数年,个别甚至是数十年的时间之前一直表现为ITP,此后逐渐进展,最终出现符合SLE分类标准的典型表现^[10]。以PLT减少为首发症状的CTD患者,部分病例PLT可重度减少,临床出血症状与ITP无异,且骨髓涂片也多表现为巨核细胞增多或正常,极易误诊为ITP。本文对18例以PLT减少为首发症状的CTD患者和22例ITP患者的相关研究结果显示,以PLT减少为首发症状的CTD患者多数为中青年女性,而ITP的患者年龄分布跨度较大,从幼儿到老年均可发病。这与文献^[11]报道基本一致。与22例ITP患者比较,18例以PLT减少为首发症状的CTD患者的Hb、C3、C4均显著降低,而ESR显著增快,IgG也显著升高(P 均 < 0.05)。姚冬云等^[12]研究表明以PLT减少为首表现的SLE患者的C3较ITP患者有明显降低($P < 0.01$),与本文研究结果一致。因此ITP患者若有ESR增快、C3、C4降低及IgG增高,应高度怀疑是否合并CTD,需完善自身抗体谱进一步确诊。但若病程初期缺乏CTD的典型表现,无其他系统损害的证据,仅表现为自身抗体阳性,早期诊断较困难,需考虑是否有UCTD的可能,且需长期动态监测自身抗体谱。Mosca等^[13]总结约30%的UCTD患者演变为CTD。随着病程的进展,相关症状出现,自身抗体谱逐渐出现特征性抗体异常,诊断逐渐明确。本文研究中,部分CTD患者(12/18,66.7%)就诊时有相关症状,如口腔溃疡、皮疹、关节痛、口眼干燥等症状,结合其自身抗体谱可诊断为SLE、SS等。但另一部分患者(6/18,33.3%)却无相关症状,仅表现为自身抗体谱异常,这给诊断带来困难,长期随访发现其中多数患者具有UCTD的特征。这部分患者对激素治疗有效,但多数不能达到完全显效,尤其长期随访后发现激素维持治疗过程中PLT再次逐渐降低,故应该及时加用免疫抑制剂治疗。

虽然CTD及ITP的治疗均首选糖皮质激素,但从本文研究可以看出,以PLT为首发症状的CTD患者采用单纯激素治疗的有效率为66.7%,说明单纯

激素治疗对该病的效果欠佳,建议早期联合羟氯喹、来氟米特、环孢素等免疫抑制剂治疗。本文研究中,以 PLT 减少为首发症状的 CTD 患者采用激素、丙种球蛋白/rhTPO 和免疫抑制剂联合治疗的总有效率为 94.4%,高于文献^[14]报道的甲强龙与环磷酰胺和长春新碱联合用药治疗 SS 的 80% 的有效率。说明对于以 PLT 减少为首发症状的 CTD 患者,采用多种方法联合治疗可提高治疗总有效率。本文研究中,22 例 ITP 患者采用激素治疗的有效率为 50.0%,激素无效者建议首先加用丙种球蛋白、rhTPO、达那唑等治疗,且有效率(18.2%)高于以 PLT 减少为首发症状的 CTD 患者(11.1%),但免疫抑制剂治疗效果欠佳,有效率为 13.6%,低于以 PLT 减少为首发症状的 CTD 患者。本文研究结果显示,以 PLT 减少为首发症状的 CTD 患者治疗总有效率(94.4%)高于 ITP 患者(81.8%),但因本文纳入研究的例数较少,因此对于以 PLT 减少为首发症状的 CTD 患者采用激素、丙种球蛋白、rhTPO 和免疫抑制剂联合治疗的效果是否优于 ITP 患者,尚需增加样本量进一步研究。

综上所述,对于 PLT 减少的患者,应通过实验室相关检查确定疾病类型,注意鉴别以 PLT 减少为首发症状的 CTD 和 ITP,对于临床表现不典型的 CTD,应动态监测自身抗体谱以进一步确诊,并进行相应治疗。

4 参考文献

- 1 中华医学会风湿病学分会.干燥综合征诊治指南(草案).中华风湿病学杂志,2003,7:446-448.
- 2 中华医学会风湿病学分会.系统性红斑狼疮诊治指南(草案).中华风湿病学杂志,2003,7:508-513.
- 3 中华医学会风湿病学分会.原发性抗磷脂综合征诊治指南(草案).中华风湿病学杂志,2003,7:574-576.

- 4 中华医学会风湿病学分会.混合性结缔组织病诊治指南(草案).中华风湿病学杂志,2004,8:374-377.
- 5 Mosca M, Tani C, Vagnani S, et al. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. J Autoimmun, 2014, 48-49:50-52.
- 6 中华医学会血液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(2012年版).中华血液学杂志,2012,33:975-977.
- 7 Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. Arthritis Rheum, 1990, 33:37-48.
- 8 陈明玉, 赵佳, 周再高, 等.系统性红斑狼疮并发血小板减少的研究进展.实用预防医学,2006,13:1672-1674.
- 9 Schattner A, Friedman J, Klepfish A, et al. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjogren's syndrome. QJM, 2000, 93: 825-829.
- 10 Miescher PA, Tucci A, Beris P, et al. Autoimmune hemolytic anemia and/or thrombocytopenia associated with lupus parameters. Semin Hematol, 1992, 29:13-17.
- 11 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.中国医学创新,2011,8:140-141.
- 12 姚冬云, 宋庆林, 李文永, 等.以 AITP 为首表现的系统性红斑狼疮 33 例分析.中国误诊学杂志,2004,4:1114-1115.
- 13 Mosca M, Tani C, Talarico R, et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases. Autoimmun Rev, 2011, 10: 256-258.
- 14 Tamai Y, Takami H, Akagi T, et al. Combination chemotherapy in a patient with severe multiple systemic autoimmune disease. Clin Lab Haematol, 1998, 20: 315-316.

(收稿日期:2016-02-19)

(本文编辑:李霖)

(上接第 59 页)

- 7 Bramswig J, Schellong G, Voss W. Concordant leukemia in identical twins (author's transl). Klin Padiatr, 1979, 191:140-144.
- 8 王业生, 李晨阳, 刘文刚, 等.母女共患急性白血病 2 例并文献复习.医学研究杂志,2009,38:107-108.
- 9 Heenen M, Simonart T. Apoptosis in psoriatic epidermis. J Cutan Pathol, 2008, 35:346.
- 10 镜滢, 张伟华, 王德炳, 等.银屑病与白血病的关系-附 33 例报告.

北京医科大学学报, 1999, 31: 83-85.

- 11 Nielsen J, Zachariae H. Chromosome aberrations in severe psoriasis. Acta Derm Venereol(Stockh), 1973, 53: 1922-1924.
- 12 徐卫, 李建勇, 吴雨洁, 等.母女同患慢性淋巴细胞白血病及其家系调查.中华血液学杂志,2007,28:768-769.
- 13 陈雪, 张阳, 王芳, 等.疱疹病毒相关淋巴瘤患者家族性噬血细胞综合征基因突变研究.白血病-淋巴瘤, 2015, 24: 91-95.

(收稿日期:2015-08-01)

(本文编辑:陈淑莲)