

分类号: R725
学号: 20222114039

密级: 公开
单位代码: 10759

石河子大学

硕士学位论文



P-糖蛋白及 T 淋巴细胞亚群等在儿童 ITP 的表达及与临床疗效的关系

学位申请人	张碧涵
指导教师	宁建英
申请学位类别	专业硕士
专业名称	儿科学
研究领域	儿童血液系统
所在学院	医学院

中国·新疆·石河子

2025 年 5 月

分类号: R725
学号: 20222114039

密级: 公开
单位代码: 10759

石河子大学

硕士学位论文

P-糖蛋白及 T 淋巴细胞亚群等在儿童 ITP 的表达及与临床疗效的关系

学位申请人	张碧涵
指导教师	宁建英
申请学位类别	专业硕士
专业名称	儿科学
研究领域	儿童血液系统
所在学院	医学院

中国·新疆·石河子

2025 年 5 月

**Expression of P-glycoprotein and T lymphocyte subsets in pediatric
ITP and correlation with therapeutic outcomes**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Clinical Medicine

By

Zhang Bi-han

(Pediatrics)


Dissertation Supervisor: Ning Jian-ying

May, 2025

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明


本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名： 


时间： 2025 年 5 月 22 日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名： 

时间： 2025 年 5 月 22 日

导师签名： 

时间： 2025 年 5 月 22 日

摘要

目的：分析儿童原发性免疫性血小板减少症(Primary immune thrombocytopenia, ITP)的临床特点，探讨血清 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、T 淋巴细胞亚群、血小板相关参数、免疫球蛋白、补体和自身免疫抗体等在 ITP 的表达水平及与临床疗效的相关性。

方法：选取 2022 年 6 月至 2024 年 6 月在石河子大学第一附属医院儿科确诊的 ITP 患儿 120 例作为试验组，纳入同期健康体检的 40 名儿童为对照组，采集临床资料。根据 ITP 一线药物治疗方案及治疗效果不同，将试验组分为糖皮质激素(Glucocorticosteroid, GC)治疗组（GC 有效组、GC 无效组）及免疫球蛋白(Intravenous immune globulin, IVIG)治疗组（IVIG 有效组、IVIG 无效组），比较各组内基本信息、临床表现及 P-gp、T 淋巴细胞亚群、血小板相关参数、免疫球蛋白、补体等实验室检查数据。采用 SPSS 27.0 统计学软件，基于假设检验（检验水准 $\alpha=0.05$ ）对试验数据进行显著性分析。

结果：①ITP 组 $CD4^+/CD8^+$ 比值、血小板计数(Platelet count, PLT)、血小板压积(Plateletcrit, PCT)、淋巴细胞计数(Lymphocyte count, LYMPH)及血小板与淋巴细胞比值(Platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)低于健康对照组， $CD8^+$ T 淋巴细胞百分比、血小板平均体积(Mean platelet volume, MPV)、血小板分布宽度(Platelet volume distribution width, PDW)、抗 SS-A/Ro60kD 及抗 Ro/SS-A(52)高于健康对照组（ $P<0.05$ ）。②ITP 组血清 P-gp 与 $CD8^+$ T 淋巴细胞百分比呈正相关，与 $CD4^+/CD8^+$ 比值呈负相关（ $P<0.05$ ）。③GC 有效组血清 P-gp、 $CD8^+$ T 淋巴细胞百分比及 PLR 低于无效组（ $P<0.05$ ）； $CD4^+/CD8^+$ 比值、补体 C3 及 LYMPH 高于无效组（ $P<0.05$ ）。④Logistic 回归分析显示，血清 P-gp 及 PLR 升高、 $CD4^+/CD8^+$ 比值及补体 C3 降低是 ITP 患儿 GC 治疗无效的独立危险因素（ $P<0.05$ ）；绘制 ROC 曲线：血清 P-gp、 $CD4^+/CD8^+$ 比值、PLR 及补体 C3 水平预测 ITP 患儿 GC 治疗无效的截断值依次为 2.87ng/ml、1.02、12.85%和 0.84g/l，曲线下面积依次为 0.756、0.765、0.802 和 0.769，灵敏度依次为 91.7%、53.8%、91.7%和 59.6%，特异度依次为 55.8%、91.7%、55.8%和 83.3%，95%CI 依次为 0.631~0.882、0.633~0.897、0.674~0.931 和 0.628~0.910。⑤IVIG 有效组血清 IgG 及 PLR 水平低于无效组（ $P<0.05$ ）；血清 IgM 及 LYMPH 水平高于无效组（ $P<0.05$ ）。⑥Logistic 回归分析显示，PLR 和 IgG 升高是 ITP 患儿 IVIG 治疗无效的独立危险因素（ $P<0.05$ ）；绘制 ROC 曲线：PLR 和 IgG 水平预测 ITP 患儿 IVIG 治疗无效的截断值分别为 9.05%和 15.00g/l，曲线下面积分别为 0.812 和 0.748，灵敏度分别为 71.4%和 85.7%，特异度分别为 87.8%和 61.2%，95%CI 分别为 0.638~0.986 和 0.580~0.915。⑦GC 治疗组与 IVIG 治疗组治疗有效率分别为 81.2%及 87.5%，两组间疗效差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

结论：①ITP 患儿与健康儿童的血小板相关参数、T 淋巴细胞亚群及自身免疫抗体表达存在差

异；②ITP 患儿血清 P-gp 表达水平与 CD8⁺T 淋巴细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺比值存在统计学关联；③GC 治疗组 P-gp、CD8⁺T 淋巴细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺比值、LYMPH、PLR 及补体 C3 在不同疗效组间表达水平不同；血清 P-gp 及 PLR 高表达、CD4⁺/CD8⁺比值及补体 C3 水平低表达是 GC 治疗无效的独立危险因素；④IVIG 治疗组 IgG、IgM、LYMPH、PLR 在不同疗效组间表达水平不同；血清 IgG 和 PLR 高表达是 IVIG 治疗无效的独立危险因素。

关键词：儿童 ITP；一线治疗；P-糖蛋白；T 淋巴细胞亚群；疗效

Abstract

Object: To analyze the clinical characteristics of children with primary immune thrombocytopenia (ITP) and investigate the expression levels of serum P-glycoprotein (P-gp), T lymphocyte subsets, platelet parameters, immunoglobulins, complement, and autoimmune antibodies in ITP, as well as their correlation with clinical efficacy.

Methods: This study enrolled 120 pediatric patients diagnosed with ITP at the Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Shihezi University between June 2022 and June 2024 as the case cohort, with concurrent recruitment of 40 matched healthy controls from routine physical examinations during the same observation period. Comprehensive clinical data were collected through standardized case report forms. According to the differences in first-line drug treatment regimens and therapeutic effects, the experimental group was subdivided into the glucocorticosteroid (GC) therapy group (GC effective subgroup and GC ineffective subgroup) and the intravenous immune globulin (IVIG) therapy group (IVIG effective subgroup and IVIG ineffective subgroup). Comparisons were conducted across subgroups regarding baseline information, clinical manifestations, and laboratory parameters including P-gp, T lymphocyte subsets, platelet-related indices, immunoglobulins, and complement levels. Statistical analysis was performed using SPSS version 27.0. With a predefined significance level of $\alpha = 0.05$.

Results: ① The ITP group showed lower levels of CD4⁺/CD8⁺ ratio, PLT, PCT, LYMPH, PLR, anti-SSA/Ro60kD, and anti-Ro/SSA (52kD) antibodies than the healthy control group, while demonstrating higher CD8⁺ T lymphocyte percentage, MPV, and PDW ($P < 0.05$). ② Serum P-gp levels in ITP patients positively correlated with CD8⁺ T lymphocyte percentage and negatively correlated with CD4⁺/CD8⁺ ratio ($P < 0.05$). ③ In GC therapy subgroups, the effective subgroup exhibited lower level of serum P-gp, CD8⁺ T lymphocyte percentage, and PLR compared to the ineffective subgroup ($P < 0.05$), while showing higher CD4⁺/CD8⁺ ratio, complement C3, and LYMPH levels ($P < 0.05$). ④ Logistic regression analysis identified elevated serum P-gp and PLR, along with decreased CD4⁺/CD8⁺ ratio and complement C3 levels, as independent risk factors for GC treatment inefficacy in pediatric ITP ($P < 0.05$). ROC analysis established cutoff values of 2.87 ng/mL for P-gp, 1.02 for CD4⁺/CD8⁺ ratio, 12.85% for PLR, and 0.84 g/L for C3 in predicting GC non-responsiveness, with AUCs of 0.756 (95% CI: 0.631-0.882), 0.765 (0.633-0.897), 0.802 (0.674-0.931), and 0.769 (0.628-0.910), respectively. Corresponding sensitivities were 91.7%, 53.8%, 91.7%, and 59.6%, with specificities of 55.8%, 91.7%, 55.8%, and 83.3%. ⑤ The IVIG effective subgroup displayed lower serum IgG and PLR levels but higher IgM and LYMPH levels than the ineffective

subgroup ($P < 0.05$). ⑥ Logistic regression revealed elevated PLR and IgG levels as independent risk factors for IVIG treatment failure ($P < 0.05$). ROC curves determined cutoff values of 9.05% for PLR and 15.00g/L for IgG, yielding AUCs of 0.812 (95% CI: 0.638-0.986) and 0.748 (0.580-0.915) with sensitivities of 71.4%/85.7% and specificities of 87.8%/61.2%, respectively. ⑦ The therapeutic response rates were 81.2% in the GC treatment group and 87.5% in the IVIG treatment group, with no significant difference in efficacy between the two groups.

Conclusions: ① Pediatric ITP patients demonstrated differential expression patterns of platelet-related indices, T lymphocyte subsets and autoimmune antibody compared to healthy controls. ② Serum P-gp expression levels in ITP children showed statistically significant correlations with $CD8^+$ T lymphocyte percentage and $CD4^+/CD8^+$ ratio. ③ Within the GC therapy subgroups, P-gp expression, $CD8^+$ T lymphocyte percentage, $CD4^+/CD8^+$ ratio, LYMPH, PLR, and complement C3 levels exhibited significant inter-subgroup variations. Elevated serum P-gp and PLR levels, combined with reduced $CD4^+/CD8^+$ ratio and complement C3 levels, were confirmed as independent risk factors for GC treatment inefficacy. ④ In the IVIG therapy subgroups, differential expression levels of IgG, IgM, LYMPH, and PLR were observed between different efficacy groups. Elevated serum IgG and PLR levels served as independent risk factors for IVIG treatment failure.

Key words: Primary immune thrombocytopenia in children; First-line Therapy; P-glycoprotein; T Lymphocyte Subpopulations; Therapeutic Efficacy

目录

摘要.....	I
Abstract.....	III
中英文缩略词对照表.....	VII
中英文缩略词对照表（续表）.....	VIII
第 1 章 绪论.....	1
第 2 章 资料与方法.....	4
2.1 研究对象.....	4
2.1.1 研究对象的选择.....	4
2.1.2 纳入标准.....	4
2.1.3 排除标准.....	4
2.1.4 治疗方案.....	4
2.1.5 疗效及分组.....	5
2.2 研究方法.....	5
2.2.1 临床资料.....	5
2.2.2 检测方法.....	6
2.3 统计学分析.....	6
第 3 章 结果.....	7
3.1 ITP 组及与健康对照组的临床资料及比较.....	7
3.1.1 ITP 组临床资料的描述.....	7
3.1.2 ITP 组与健康对照组实验室检查的比较.....	8
3.1.3 ITP 组血清 P-糖蛋白与各项指标的相关性分析.....	10
3.2 GC 治疗组临床资料及比较.....	12
3.2.1 基本信息的比较.....	12
3.2.2 临床表现的比较.....	12
3.2.3 实验室指标的比较.....	13
3.2.4 Logistic 逻辑回归分析.....	15
3.2.5 ROC 曲线分析.....	15
3.3 IVIG 治疗组临床资料及比较.....	16
3.3.1 基本信息的比较.....	16

3.3.2 临床表现的比较	17
3.3.3 实验室指标的比较	18
3.3.4 Logistic 逻辑回归分析	20
3.3.5 ROC 曲线分析	20
3.4 不同一线治疗方案临床疗效比较	21
第 4 章 讨论	22
4.1 ITP 组与健康对照组	22
4.2 GC 治疗组	25
4.3 IVIG 治疗组	27
4.4 不同一线治疗临床疗效分析	28
4.5 总结	28
4.6 不足与展望	28
第 5 章 结论	29
第 6 章 综述 儿童原发性免疫性血小板减少症的诊治进展	30
6.1 流行病学	30
6.2 病因与发病机制	30
6.2.1 B 淋巴细胞及体液免疫	30
6.2.2 T 淋巴细胞及细胞免疫	31
6.2.3 巨噬细胞	32
6.3 临床表现	32
6.4 诊断标准	32
6.5 治疗	33
6.5.1 一线治疗	33
6.5.2 二线治疗	33
6.5.3 其他	34
6.6 总结	34
参考文献	36
致谢	43
作者简介	44
石河子大学硕士研究生学位论文导师评阅表	45

中英文缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文译名
ITP	Primary immune thrombocytopenia	原发性免疫性血小板减少症
PLT	Platelet count	血小板计数
GC	Glucocorticosteroid	糖皮质激素
IVIG	Intravenous immune globulin	静脉注射免疫球蛋白
MPV	Mean platelet volume	平均血小板体积
PDW	Platelet distribution width	血小板分布宽度
PCT	Plateletcrit	血小板压积
PLR	Platelet-to-lymphocyte ratio	血小板与淋巴细胞比值
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
RA	Rheumatoid Arthritis	类风湿性关节炎
SLE	Systemic lupus erythematosus	系统性红斑狼疮
LYMPH	Lymphocyte count	淋巴细胞计数
TSH	Thyroid stimulating hormone	促甲状腺激素
FT ₃	Free triiodothyronine	游离三碘甲腺原氨酸
FT ₄	Free thyroxine	游离甲状腺素
TPOAb	Anti-thyroid peroxidase antibody	抗甲状腺过氧化物酶抗体
TGAb	Anti-thyroglobulin antibodies	抗甲状腺球蛋白抗体

中英文缩略词对照表（续表）

英文缩写	英文全称	中文译名
TRAb	Thyrotropin receptor antibody	促甲状腺激素受体抗体
PTA	Prothrombin time activity	凝血酶原活动度
PT	Prothrombin time	凝血酶原时间
APTT	Activated partial thromboplastin time	活化部分凝血酶原时间
TT	Thrombin time	凝血酶时间
BAFF	B cell activating factor belonging to the TNF family	B 细胞激活因子
CTL	Cytotoxic T lymphocytes	细胞毒性 T 细胞
Bregs	Regulatory B cells	调节性 B 细胞
Th	Helper T cells	辅助性 T 细胞
Tregs	Regulatory T cells	调节性 T 细胞
rhTPO	Recombinant human thrombopoietin	重组人血小板生成素
TPO-RA	thrombopoietin receptor agonist	血小板生成素受体激动剂
RTX	Rituximab	利妥昔单抗

第 1 章 绪论

儿童原发性免疫性血小板减少症(Primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种常见的自身免疫性出血性疾病。我国儿童 ITP 年发病率约 (1.6~5.3) /10 万人, 较成人患者更高, 慢性 ITP 的发病率约 (0.8~1.25) /10 万人^[1, 2]。流行病学资料表明, 美国 ITP 的总体发病率为 3.9/10 万人, 其中女性发病率 (4.4/10 万人) 高于男性 (3.4/10 万人), 慢性 ITP 的患病率约为 (9.5~11.2) /10 万人^[3]。

儿童 ITP 临床表现多样, 典型症状为自发性皮肤和 (或) 黏膜出血, 临床表现及严重程度与血小板数量存在一定关联。儿童 ITP 病程多自限, 约 80% 的病例在初次诊断后 12 个月内血小板数量可恢复正常。尽管多数患儿对一线治疗反应良好, 但仍有约 5%~10% 的患儿对一线治疗反应不佳, 或于治疗后复发, 进展为慢性或难治性 ITP, 导致生活质量下降, 具体原因尚未完全阐明^[1, 2]。

儿童 ITP 的一线治疗药物为糖皮质激素(Glucocorticosteroid, GC)及静脉注射免疫球蛋白(Intravenous immune globulin, IVIG), 二线治疗包括促血小板生成类药物、利妥昔单抗、免疫抑制剂、脾切除等。IVIG 可短时间内提升血小板数量, 临床上对就诊时已存在严重出血或血小板计数较低且存在出血风险的患儿采用 IVIG 治疗, 可达到快速升高血小板、止血或预防出血的目的, 但 IVIG 价格昂贵且存在传播输血相关疾病的风险。对于无需紧急处理的活动性出血的患儿, 可在完善骨髓穿刺检查后选择 GC 进行治疗。口服激素治疗起效慢, 并且高血糖、向心性肥胖、骨质疏松等副作用不容忽视。慢性、难治性 ITP 患儿常常面临一线药物治疗反应低下的困境, 部分患儿反复给予一线药物治疗或延长疗程血小板仍难以维持, 最终进展为慢性或难治性病程。预测 ITP 一线药物治疗反应性对调整临床决策及判断预后至关重要。

目前已开展多项针对评估 ITP 疗效标志物的研究, 如巨核细胞分类及数量、血清铁蛋白水平、IGFBP2 和 BCL2 水平等, 但上述新型生物标志物的预测效应尚未得到证实^[4-6]。鉴于目前尚无确切指标能够准确预测 ITP 一线药物的治疗反应性, 临床上通常综合多方面因素, 如年龄、病因、病程、免疫状态及实验室指标等, 对治疗效果进行初步评估和预测。

血小板对血管完整性和参与止血至关重要, 传统观点认为血小板数量减少是出现自发性出血的首要原因^[3]。然而, 诊疗过程中发现, 部分患儿出血症状的严重程度与血小板数量下降幅度不完全相符, 因此, 对病情严重程度的评估不能局限于血小板计数, 还应强调对血小板功能进行个体化监测。血小板计数(Platelet count, PLT)、血小板平均

体积(Mean platelet volume, MPV)、血小板分布宽度(Platelet volume distribution width, PDW)、血小板压积(Plateletcrit, PCT)等血小板参数是反映巨核细胞生成效率、血小板活化及功能状态、循环寿命等的重要评估指标, 不仅与疾病的进展有关, 还有助于疗效评估^[7]。此外, 淋巴细胞是参与机体炎症及免疫反应的主要细胞, 近年来研究证实: 血小板与淋巴细胞比值(Platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)可作为感染、肿瘤及自身免疫性疾病评估疗效及预后的指标^[8, 9]。本研究检测并分析血小板参数与一线药物治疗效果的相关性并判断预后。

ITP 病因复杂, 多种因素共同参与 ITP 的发生发展, 以往多将 ITP 发病归因于 B 淋巴细胞产生抗 GP II b/IIIa 或抗 GP I b/IX 等自身反应性抗体引起巨核细胞成熟障碍和血小板生成减少。近年来研究表明, T 淋巴细胞介导的细胞免疫异常在 ITP 的发生发展中起重要作用, 尤其是慢性、难治性 ITP, 认为 T 淋巴细胞各亚群数量、比例的失调和细胞因子的紊乱是病程呈现慢性化或进展为难治性的重要原因^[10, 11]。

T 淋巴细胞亚群作为不均一的细胞群体, 是构成人体正常免疫应答的重要基础。生理状态下, T 淋巴细胞及分泌的细胞因子数量和功能处于相对稳定状态, 协同维持细胞免疫稳定^[12]。CD4⁺T 细胞(辅助/诱导 T 细胞)具有免疫调节及抑制功能, 辅助自身抗体及细胞因子的产生及分泌、抑制自身反应性 T/B 细胞活化、调节及维持机体免疫耐受。CD4⁺T 细胞比例降低易引起自身免疫性疾病。CD8⁺T 细胞(抑制/杀伤 T 细胞)则主要通过穿孔素/颗粒酶途径及死亡受体途径, 引发自体血小板溶解、脱乙酰化和血小板清除, 抑制巨核细胞凋亡, 致使 ITP 发生^[13]。探究 T 淋巴细胞亚群的比例及功能变化对了解 ITP 患儿细胞免疫应答具有重要意义。

P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是一种由人类多药耐药基因 1 编码的跨膜转运蛋白, 广泛表达于淋巴细胞及多种组织器官, 其过表达已被证实与白血病、类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)等多种疾病的治疗抵抗密切相关^[14, 15]。P-gp 可将细胞内内源性或外源性的废物、毒物和药物主动转运至细胞外, 阻碍机体重要组织吸收有害物质, 减少药物聚集, 降低药物浓度并减弱治疗效果, 推测 P-gp 这种作用是导致治疗失败的原因之一^[16]。此前的研究大多集中于对比 ITP 患者与健康人群或不同严重程度 ITP 患者之间 P-gp 的表达差异, 而较少关注 P-gp 水平与不同疗效之间的关系^[17]。本研究通过分析一线药物不同疗效组间 P-gp 表达水平, 探索 P-gp 与药物治疗反应性之间的关系, 期望为儿童 ITP 临床疗效及转归提供早期预测的参考依据。

P-gp 在 T 淋巴细胞的表达与多种疾病发生耐药相关, 不同淋巴细胞表面 P-gp 表达水平可能存在差异, 结果尚无统一定论^[18]。Tsujimura 等人发现激素抵抗的 SLE 患者, 其 CD69⁺CD4⁺细胞上 P-gp 表达水平高于激素敏感者; 而 Liu 等人则认为 P-gp 功能过表

达主要表现在 CD8⁺T 淋巴细胞中，并通过多种途径参与血小板破坏^[19, 20]。本研究检测血清 P-gp 与 T 淋巴细胞亚群中 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞表达水平和 CD4⁺/CD8⁺比值，分析其与一线治疗临床疗效及远期预后之间的相关性，为合理制定治疗策略提供参考依据。

免疫球蛋白由 B 淋巴细胞产生，生物学效应多样，其水平反映人体体液免疫功能。黄宝山等人研究提出 ITP 患者血清中血小板相关免疫球蛋白水平异常升高，IgG 水平与缓解时间及预后有关^[21, 22]。宋军等人研究则显示血清免疫球蛋白水平降低者的自身免疫性疾病发病率超过 20%，在初诊 ITP 患者中，低水平 IgM 和高水平 IgA 的患者出现治疗耐药的可能性更高^[23]。本研究旨在探讨免疫球蛋白与儿童 ITP 一线药物疗效之间的相关性。

补体系统具有裂解细胞、参与免疫调节和炎症反应等多种生物效应，在自身免疫性疾病中发挥重要作用，其中补体 C3 和补体 C4 在血清中的含量高于其他补体分子。在 ITP 患者中，补体通过调理巨噬细胞的吞噬作用、激活经典补体途径、介导形成膜攻击复合物等方式参与血小板破坏。研究认为血清补体水平与 ITP 严重程度相关，C3 水平降低可能提示预后不良^[24]。Cheloff 等人则认为补体 C4 水平较 C3 水平更能反映 ITP 的严重程度^[25]。血清免疫球蛋白及补体的水平对判断 ITP 预后具有一定的价值。

本文通过总结 ITP 的临床特点，探讨 P-糖蛋白、T 淋巴细胞亚群、血小板相关参数及免疫球蛋白、补体等与一线药物治疗反应性的相关性，期望为预测疗效及判断预后提供临床评估指标，优化治疗方案的选择。

第2章 资料与方法

2.1 研究对象

2.1.1 研究对象的选择

本研究纳入 2022 年 6 月至 2024 年 6 月石河子大学第一附属医院儿科收治的确诊 ITP 患儿 120 例为研究对象，选择同期健康体检儿童 40 名作为对照组。本研究遵循临床研究的伦理学相关要求及规定，机构伦理审查委员会审核批准（伦理学审批号：KJ2023-424-02），所有参与者法定监护人均签署知情同意书。

2.1.2 纳入标准

年龄 0~18 岁且符合诊疗指南标准^[1]：

- ① 2 次及以上血常规检测血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ ，外周血涂片镜检血细胞未见明显形态学异常；
- ② 脾脏一般不增大；
- ③ 骨髓细胞学检测提示巨核细胞增多或正常伴成熟障碍。

2.1.3 排除标准

符合以下任意一种者：

- ① 其它继发性血小板减少症；
- ② 使用可能影响血小板计数的药物者；
- ③ 研究期间出现严重感染，或合并其他自身免疫病、恶性肿瘤者。
- ④ 拒绝参与或中途退出试验者。

2.1.4 治疗方案

一线药物治疗：糖皮质激素，丙种球蛋白。

入院时血小板计数在 $(10 \sim 50) \times 10^9/L$ 、无需紧急处理的活动性出血、有出血风险且家长有用药需求者，完善骨髓穿刺检查后，经与家长充分沟通同意使用 GC 治疗，治

疗方案：每日口服泼尼松片：1~2mg/kg，最大剂量每日 60mg，使用 7~14 天病情稳定后酌减直至停药，总疗程<6 周。

入院时存在活动性出血或有出血风险且血小板计数小于 $20 \times 10^9/L$ ，或暂时无法完善骨髓穿刺检查者，使用 IVIG 治疗，治疗方案：静脉给予免疫球蛋白 0.8~1g/(kg·d)，疗程 1~2 天。

2.1.5 疗效及分组

依据诊疗指南，一线治疗无效定义为：应用一线治疗药物后早期（1 周）和初始（1 个月）评估不能达到治疗反应且不能维持治疗反应（6 个月）者；或需长期使用糖皮质激素维持反应者（治疗后无出血，血小板计数 $\geq(30\sim 100) \times 10^9/L$ 且较基础值增加两倍或以上）^[1]。根据治疗方案及疗效差异，将试验组分为 GC 治疗组（GC 有效组、GC 无效组）及 IVIG 治疗组（IVIG 有效组、IVIG 无效组）。

2.2 研究方法

2.2.1 临床资料

收集患儿病历信息及相关资料：

- (1) 基本信息：姓名、性别、年龄、民族、家族史；
- (2) 临床表现：就诊时出血表现、是否存在近期感染史、有无肝、脾、淋巴结肿大；
- (3) 实验室检查：①P-糖蛋白；②T 淋巴细胞亚群：CD4⁺T 淋巴细胞百分比、CD8⁺T 淋巴细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺比值；③血小板相关参数：PLT、MPV、PCT、PDW、淋巴细胞计数(Lymphocyte count, LYMPH)、PLR；④免疫球蛋白：IgG、IgA、IgM；⑤补体：补体 C3、补体 C4；⑥自身免疫抗体：抗 SS-A/Ro60kD、抗 Ro/SS-A(52)、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体等；⑦甲状腺功能：促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(Free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(Free thyroxine, FT₄)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(Anti-thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(Anti-thyroglobulin antibodies, TGAb)及促甲状腺激素受体抗体(Thyrotropin receptor antibody, TRAb)；⑧凝血功能：凝血酶原活动度(Prothrombin time activity, PTA)、凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(Thrombin time, TT)。

2.2.2 检测方法

本研究受试者均于入院当日治疗前采血检测。抽取静脉血 1ml 以 EDTA-K2 真空采血管抗凝后，使用希森美康全自动血液分析仪（Sysmex XN-9000）检测血常规。抽取静脉血 3ml 以分离胶真空采血管促凝后离心提取血清，使用上海科艾博生物技术有限的人 P-糖蛋白酶联免疫分析(ELISA)试剂盒（货号：CB10191-Hu）检测 P-糖蛋白。抽取静脉血 2ml 以分离胶真空采血管促凝后离心提取血清，使用流式细胞仪及相应配套试剂分别检测 T 淋巴细胞亚群、自身免疫抗体、甲状腺功能、凝血功能、免疫球蛋白及补体。

2.3 统计学分析

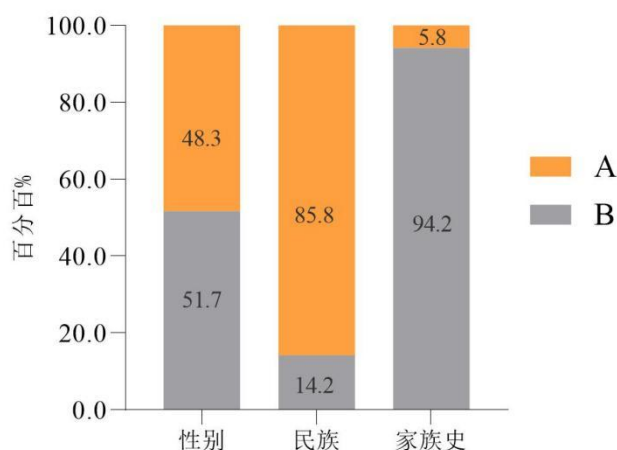
使用 SPSS 27.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数(n)和百分比(%)表示，组间比较使用卡方检验或 Fisher 确切概率法。正态分布计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间差异比较运用独立样本 t 检验；非正态分布的数据以中位数（四分位数间距）即 M(P25,P75)，组间比较运用非参数检验。使用 Spearman 相关法进行相关性分析。使用二元 Logistic 回归分析危险因素，使用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)计算最佳诊断临界值及曲线下面积(Area under curve, AUC)。认为 P<0.05 为差异有统计学意义。

第3章 结果

3.1 ITP 组及与健康对照组的临床资料及比较

3.1.1 ITP 组临床资料的描述

120 例 ITP 患儿中，男性 58 例（48.3%），女性 62 例（51.7%）；年龄分布于 0.70 岁~14.75 岁之间，中位年龄为 4.50 岁；汉族 103 例（85.8%），少数民族 17 例（14.2%）；7 例（5.8%）有相关家族病史，113 例（94.2%）无相关家族病史。见图 3-1。



注：A代表分别满足以下条件——①男性；②汉族；③有相关家族病史。
B代表分别满足以下条件——①女性；②少数民族；③无相关家族病史。

图 3-1 ITP 组基本信息

Figure 3-1 Basic Information of the ITP group

120 例 ITP 患儿中，92 例（81.6%）初次就诊时存在出血表现，以皮肤黏膜出血与鼻出血为主，其中以单纯皮肤黏膜出血最常见，共 46 例（38.3%），单纯鼻出血者 10 例（8.3%），同时出现皮肤黏膜及鼻出血者 36 例（30.0%），28 例（23.4%）无出血；87 例（72.5%）近期存在感染史，33 例（27.5%）近期无感染史；7 例（5.8%）有肝肿大，113 例（94.2%）无肝肿大；14 例（11.7%）有脾肿大，106 例（88.3%）无脾肿大；24 例（20.0%）有淋巴结肿大，96 例（80.0%）无淋巴结肿大。见图 3-2。

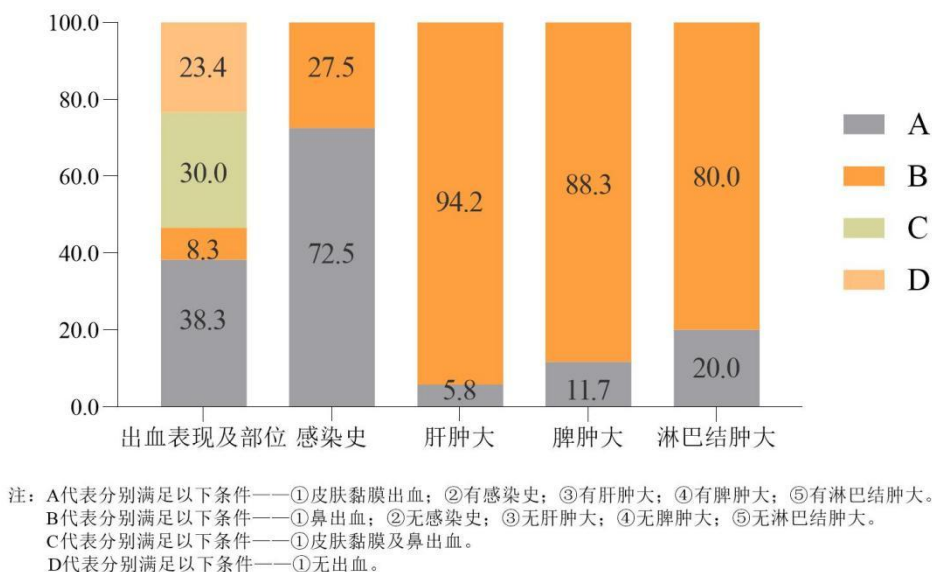


图 3-2 ITP 组临床表现

Figure 3-2 Clinical manifestations of the ITP group

3.1.2 ITP 组与健康对照组实验室检查的比较

ITP 组 CD4⁺/CD8⁺比值、PLT、PCT、LYMPH 及 PLR (PLT/LYMPH) 低于健康对照组, CD8⁺T 淋巴细胞百分比、MPV、PDW、抗 SS-A/Ro60kD 及抗 Ro/SS-A(52)高于健康对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05)。组间性别、年龄、P-gp、CD4⁺T 淋巴细胞百分比、免疫球蛋白、补体、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体、甲状腺功能及凝血功能无差异 (P>0.05)。见表 3-1。

表 3-1 ITP 组与健康对照组实验室检查的比较

Table 3-1 Comparison of laboratory tests between the ITP group and the healthy control group

项目	ITP 组 (n=120)	健康对照组 (n=40)	$\chi^2/t/Z$	P
性别 [n(%)]				
男	58 (48.3%)	20 (50.0)	0.033	0.855
女	62 (51.7%)	20 (50.0)		
年龄 (岁)	4.50 (2.19, 7.58)	3.63 (2.21, 7.21)	-0.769	0.442
P-gp (ng/ml)	2.86 (2.17, 3.36)	2.76 (2.23, 3.55)	-0.654	0.513
T 淋巴细胞亚群				
CD4 ⁺ T (%)	32.81±5.81	34.74±5.00	-1.873	0.063
CD8 ⁺ T (%)	32.03 (29.01, 36.65)	30.88 (26.86, 33.32)	-2.203	0.028

表 3-1 ITP 组与健康对照组实验室检查的比较 (续表 1)

Table 3-1 Comparison of laboratory tests between the ITP group and the healthy control group (Continued

Part 1)

项目	ITP 组 (n=120)	健康对照组 (n=40)	$\chi^2/t/Z$	P	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.02 (0.88, 1.15)	1.12 (0.93, 1.38)	-2.698	0.007	
血小板相关参数					
PLT ($\times 10^9/L$)	20.50 (9.00, 28.75)	331.50 (248.75, 403.00)	-9.459	<0.001	
MPV (fl)	10.25 (9.40, 12.00)	9.35 (8.93, 10.08)	-3.199	0.001	
PCT (%)	0.021 (0.009, 0.031)	0.310 (0.257, 0.370)	-9.459	<0.001	
PDW (%)	15.90 (15.20, 16.50)	10.25 (8.98, 13.40)	-7.412	<0.001	
LYMPH ($\times 10^9/L$)	2.08 (1.61, 2.55)	2.75 (2.23, 3.38)	-4.268	<0.001	
PLR (%)	9.90 (4.55, 14.73)	126.85 (95.75, 144.60)	-9.458	<0.001	
免疫球蛋白 (g/L)					
IgG	13.05 (8.41, 19.14)	13.00 (8.54, 19.93)	-0.296	0.767	
IgA	1.08 (0.75, 1.79)	1.06 (0.76, 1.90)	-0.032	0.975	
IgM	0.98 (0.75, 1.57)	1.13 (0.76, 1.73)	-1.286	0.198	
补体 (g/L)					
补体 C3	0.88 (0.74, 1.05)	0.91 (0.60, 1.04)	-0.749	0.454	
补体 C4	0.18 (0.16, 0.22)	0.19 (0.17, 0.21)	-0.847	0.397	
自身免疫抗体 [n(%)]					
抗 SS-A/Ro60kD	阳性	48 (40.0)	2 (5.0)	17.105	<0.001
	阴性	72 (60.0)	38 (95.0)		
抗 Ro/SS-A(52)	阳性	39 (32.5)	2 (5.0)	11.904	<0.001
	阴性	81 (67.5)	38 (95.0)		
抗核小体抗体	阳性	7 (5.8)	0 (0.0)	-	0.194 [△]
	阴性	113 (94.2)	40 (100.0)		
抗组蛋白抗体	阳性	7 (5.8)	0 (0.0)	-	0.194 [△]
	阴性	113 (94.2)	40 (100.0)		
甲状腺功能					
TSH (mIU/L)	2.41 (1.44, 2.92)	2.77 (1.73, 3.06)	-1.440	0.150	
FT ₃ (pmol/L)	5.31 (4.50, 6.26)	5.76 (4.71, 7.50)	-1.828	0.068	
FT ₄ (pmol/L)	18.75 (16.70, 20.61)	17.74 (15.58, 19.76)	-1.905	0.057	

注：“△”表示 Fisher 精确检验。

表 3-1 ITP 组与健康对照组实验室检查的比较 (续表 2)

Table 3-1 Comparison of laboratory tests between the ITP group and the healthy control group (Continued Part 2)

项目		ITP 组 (n=120)	健康对照组 (n=40)	$\chi^2/t/Z$	P
TPOAb [n(%)]	阳性	8 (6.7)	0 (0.0)	-	0.202 [△]
	阴性	112 (93.3)	40 (100.0)		
TGAbs [n(%)]	阳性	4 (3.3)	0 (0.0)	-	0.573 [△]
	阴性	116 (96.7)	40 (100.0)		
TRAb [n(%)]	阳性	3 (2.5)	0 (0.0)	-	0.574 [△]
	阴性	117 (97.5)	40 (100.0)		
凝血功能					
PTA (%)		89.76±17.60	86.80±14.73	0.960	0.339
PT (s)		11.91±0.81	12.08±0.82	-1.170	0.244
APTT (s)		26.81±3.94	27.46±4.25	-0.890	0.375
TT (s)		16.60±1.81	16.59±1.86	0.058	0.954

注：“△”表示 Fisher 精确检验。

3.1.3 ITP 组血清 P-糖蛋白与各项指标的相关性分析

血清 P-gp 水平与 CD8⁺T 淋巴细胞百分比呈正相关 ($r=0.439$, $P<0.001$), 与 CD4⁺/CD8⁺ 比值呈负相关 ($r=-0.428$, $P<0.001$)。与性别、年龄、CD4⁺T 淋巴细胞百分比、血小板相关参数、免疫球蛋白、补体、自身免疫抗体、甲状腺功能及凝血功能无相关性 ($P>0.05$)。见表 3-2、图 3-3、图 3-4。

表 3-2 ITP 组血清 P-gp 与各项指标的相关性分析

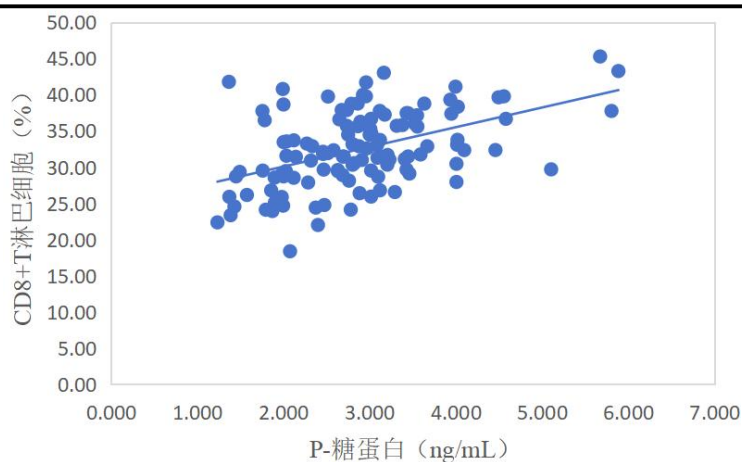
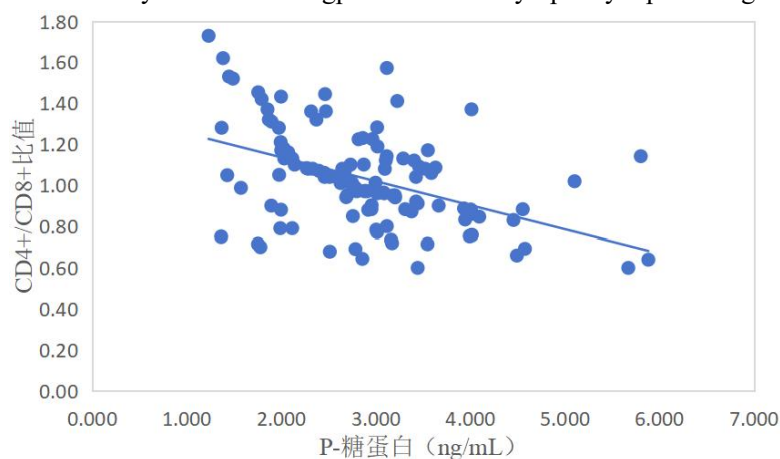
Table 3-2 Correlation analysis of serum P-gp with various indicators in the ITP group

项目	r	P	项目	r	P
性别	0.091	0.322	PCT (%)	0.049	0.594
年龄 (岁)	-0.091	0.325	PDW (%)	0.027	0.772
CD4 ⁺ T (%)	-0.154	0.094	LYMPH ($\times 10^9/L$)	-0.102	0.270
CD8 ⁺ T (%)	0.439	<0.001	PLR	0.127	0.167
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.428	<0.001	IgG (g/L)	-0.062	0.503
PLT ($\times 10^9/L$)	0.039	0.670	IgA (g/L)	-0.083	0.370
MPV (fl)	-0.030	0.747	IgM (g/L)	0.044	0.631

表 3-2 ITP 组血清 P-gp 与各项指标的相关性分析 (续表)

Table 3-2 Correlation analysis of serum P-gp with various indicators in the ITP group (Continued)

项目	r	P	项目	r	P
补体 C3 (g/L)	0.004	0.963	FT ₄ (pmol/L)	-0.132	0.152
补体 C4 (g/L)	-0.033	0.718	TPOAb	-0.138	0.133
抗 SS-A/Ro60kD	0.056	0.543	TGAb	-0.102	0.268
抗 Ro/SS-A(52)	-0.162	0.077	TRAb	0.069	0.452
抗核小体抗体	0.086	0.352	PTA (%)	0.079	0.391
抗组蛋白抗体	-0.100	0.277	PT (s)	-0.012	0.900
TSH (mIU/L)	0.046	0.619	APTT (s)	0.026	0.775
FT ₃ (pmol/L)	0.002	0.982	TT (s)	0.112	0.224

图 3-3 ITP 组血清 P-gp 与 CD8⁺T 淋巴细胞百分比的相关性分析Figure 3-3 Correlation analysis of serum P-gp with CD8⁺ T lymphocyte percentage in the ITP group图 3-4 ITP 组血清 P-gp 与 CD4⁺/CD8⁺比值的相关性分析Figure 3-4 Correlation analysis of serum P-gp with CD4⁺/CD8⁺ ratio in the ITP group

3.2 GC 治疗组临床资料及比较

3.2.1 基本信息的比较

GC 治疗组患儿共 64 例，其中 GC 有效组 52 例，GC 无效组 12 例。组间性别、年龄及家族史无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 3-3。

表 3-3 GC 治疗组基本信息比较

Table 3-3 Comparison of basic information in the GC therapy group

项目	GC 有效组 (n=52)	GC 无效组 (n=12)	χ^2/Z	P
性别 [n(%)]				
男	29 (55.8)	5 (41.7)	0.779	0.378
女	23(44.2)	7 (58.3)		
年龄 (岁)	4.21 (2.10, 7.46)	5.38 (3.46, 8.57)	-1.032	0.302
家族史 [n(%)]				
有	3 (5.8)	2 (16.7)	-	0.233 [△]
无	49 (94.2)	10 (83.3)		

注：“△”表示 Fisher 精确检验。

3.2.2 临床表现的比较

GC 有效组与 GC 无效组之间，出血表现、感染表现、肝肿大、脾肿大及淋巴结肿大差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3-4。

表 3-4 GC 治疗组临床表现比较 [n(%)]

Table 3-4 Comparison of clinical manifestations in the GC therapy group [n(%)]

项目	GC 有效组 (n=52)	GC 无效组 (n=12)	χ^2	P
出血表现				
皮肤黏膜及鼻出血	21 (40.4)	3 (25.0)	-	0.534 [△]
仅皮肤黏膜出血	19 (36.6)	4 (33.3)		
仅鼻出血	6 (11.5)	2 (16.7)		
无	6 (11.5)	3 (25.0)		

注：“△”表示 Fisher 精确检验。

表 3-4 GC 治疗组临床表现比较 [n(%)] (续表)

Table 3-4 Comparison of clinical manifestations in the GC therapy group [n(%)](Continued)

项目	GC 有效组 (n=52)	GC 无效组 (n=12)	χ^2	P
感染表现				
有	38 (73.1)	7 (58.3)	-	0.318 [△]
无	14 (26.9)	5 (41.7)		
肝肿大				
有	2 (3.8)	1 (8.3)	-	0.470 [△]
无	50 (96.2)	11 (91.7)		
脾肿大				
有	5 (9.6)	4 (33.3)	-	0.055 [△]
无	47 (90.4)	8 (66.7)		
淋巴结肿大				
有	9 (17.3)	3 (25.0)	-	0.682 [△]
无	43 (82.7)	9 (75.0)		

注：“[△]”表示 Fisher 精确检验。

3.2.3 实验室指标的比较

①GC 有效组血清 P-gp、CD8⁺T 淋巴细胞百分比及 PLR 低于无效组 (P<0.05)；
②GC 有效组 CD4⁺/CD8⁺比值、补体 C3 及 LYMPH 水平高于无效组 (P<0.05)；③组间 CD4⁺T 淋巴细胞百分比、PLT、MPV、PCT、PDW、免疫球蛋白、补体 C4、自身免疫抗体、甲状腺功能及凝血功能无统计学差异 (P>0.05)。见表 3-5。

表 3-5 GC 治疗组实验室检查比较

Table 3-5 Comparison of laboratory tests in the GC therapy group

项目	GC 有效组 (n=52)	GC 无效组 (n=12)	t/Z/ χ^2	P
P-gp (ng/ml)	2.80 (2.17, 3.12)	3.24 (3.00, 3.88)	-2.752	0.006
T 淋巴细胞亚群				
CD4 ⁺ T (%)	33.44 (26.99, 40.24)	31.10 (27.01, 34.07)	-1.273	0.203
CD8 ⁺ T (%)	33.32 (29.55, 37.85)	36.24 (34.69, 40.15)	-1.995	0.046
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.02±0.22	0.82±0.15	2.882	0.005

表 3-5 GC 治疗组实验室检查比较 (续表 1)

Table 3-5 Comparison of laboratory tests in the GC therapy group (Continued Part 1)

项目		GC 有效组 (n=52)	GC 无效组 (n=12)	t/Z/ χ^2	P
血小板相关参数					
PLT ($\times 10^9/L$)		29.02 \pm 7.87	30.25 \pm 8.59	-0.480	0.633
MPV (fl)		10.05 (9.33, 11.75)	10.70 (9.73, 12.10)	-0.895	0.371
PCT (%)		0.030 \pm 0.010	0.032 \pm 0.007	0.559	0.578
PDW (%)		15.90 (15.50, 16.30)	16.35 (14.83, 17.53)	-0.922	0.356
LYMPH ($\times 10^9/L$)		2.25 \pm 0.67	1.46 \pm 0.54	3.839	<0.001
PLR (%)		12.65 (10.05, 16.88)	21.15 (14.30, 29.63)	-3.243	0.001
免疫球蛋白 (g/L)					
IgG		11.75 (7.97, 20.40)	14.29 (9.69, 17.95)	-0.413	0.679
IgA		1.11 (0.75, 1.87)	1.06 (0.76, 1.47)	-0.534	0.594
IgM		0.91 (0.71, 1.24)	1.13 (0.77, 1.70)	-1.318	0.188
补体 (g/L)					
补体 C3		0.92 \pm 0.29	0.66 \pm 0.22	2.963	0.004
补体 C4		0.18 (0.16, 0.22)	0.18 (0.16, 0.19)	-0.803	0.422
自身免疫抗体 [n(%)]					
抗 SS-A/Ro60kD	阳性	15 (28.8)	7 (58.3)	-	0.089 Δ
	阴性	37 (71.2)	5 (41.7)		
抗 Ro/SS-A(52)	阳性	14 (26.9)	6 (50.0)	-	0.168 Δ
	阴性	38 (73.1)	6 (50.0)		
抗核小体抗体	阳性	3 (5.8)	1 (8.3)	-	0.574 Δ
	阴性	49 (94.2)	11 (91.7)		
抗组蛋白抗体	阳性	3 (5.8)	2 (16.7)	-	0.233 Δ
	阴性	49 (94.2)	10 (83.3)		
甲状腺功能					
TSH (mIU/L)		2.25 (1.24, 2.84)	2.70 (1.47, 3.11)	-0.672	0.502
FT ₃ (pmol/L)		5.67 \pm 1.23	5.31 \pm 1.36	0.891	0.376
FT ₄ (pmol/L)		19.07 \pm 2.36	18.35 \pm 2.19	0.975	0.333
TPOAb [n(%)]	阳性	3 (5.8)	1 (8.3)	-	0.574 Δ
	阴性	49 (94.2)	11 (91.7)		

注：“ Δ ”表示 Fisher 精确检验。

表 3-5 GC 治疗组实验室检查比较 (续表 2)

Table 3-5 Comparison of laboratory tests in the GC therapy group (Continued Part 2)

项目		GC 有效组 (n=52)	GC 无效组 (n=12)	t/Z/ χ^2	P
TGAbs [n(%)]	阳性	2 (3.8)	1 (8.3)	-	0.470 [△]
	阴性	50 (96.2)	11 (91.7)		
TRAbs [n(%)]	阳性	1 (1.9)	1 (8.3)	-	0.342 [△]
	阴性	51 (98.1)	11 (91.7)		
凝血功能					
PTA (%)		90.43 ± 19.00	92.43 ± 17.21	-0.334	0.740
PT (s)		11.82 ± 0.84	11.93 ± 0.82	-0.439	0.662
APTT (s)		26.77 ± 4.13	26.35 ± 4.69	0.312	0.756
TT (s)		16.30 ± 1.64	17.38 ± 2.01	-1.960	0.055

注：“△”表示 Fisher 精确检验。

3.2.4 Logistic 逻辑回归分析

Logistic 回归分析结果显示, 血清 P-gp 及 PLR 升高、CD4⁺/CD8⁺比值及补体 C3 水平降低是 ITP 患儿 GC 治疗无效的独立危险因素 (P<0.05)。见表 3-6。

表 3-6 影响 GC 治疗组疗效的 Logistic 回归分析

Table 3-6 Logistic regression analysis of factors influencing the efficacy of GC in the GC therapy group

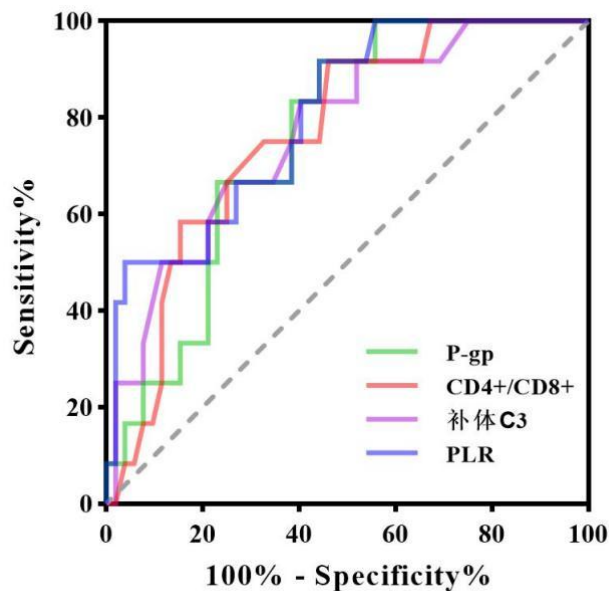
因素	B	S.E.	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
P-gp	1.385	0.705	3.861	0.049	3.994	1.004	15.892
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-5.227	2.710	3.720	0.048	0.005	0.000	0.401
PLR	0.135	0.058	5.430	0.020	1.145	1.022	1.283
补体 C3	-5.560	2.442	5.182	0.023	0.004	0.000	0.462
常量	0.968	3.349	0.084	0.772	2.633	-	-

3.2.5 ROC 曲线分析

绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 P-gp、CD4⁺/CD8⁺比值、PLR 及补体 C3 水平预测儿童 ITP 患者 GC 治疗无效的截断值分别为 2.87ng/ml、1.02、12.85%和 0.84g/l, 曲线下面积分别为 0.756、0.765、0.802 和 0.769。见表 3-7、图 3-5。

表 3-7 P-gp、CD4⁺/CD8⁺比值、PLR 及补体 C3 水平对 ITP 患者 GC 治疗无效的预测价值Table 3-7 Predictive value of P-gp, CD4⁺/CD8⁺ ratio, PLR, and complement C3 levels for inefficacy of GC therapy in pediatric ITP patients

指标	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	截断值	95%CI	
						下限	上限
P-gp	0.756	91.7	55.8	0.475	2.87 (ng/ml)	0.631	0.882
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.765	53.8	91.7	0.455	1.02	0.633	0.897
PLR	0.802	91.7	55.8	0.475	12.85 (%)	0.674	0.931
补体 C3	0.769	59.6	83.3	0.340	0.84 (g/l)	0.628	0.910

图 3-5 P-gp、CD4⁺/CD8⁺比值、PLR 及补体 C3 水平对 ITP 患儿 GC 治疗无效的预测价值Figure 3-5 Predictive value of P-gp, CD4⁺/CD8⁺ ratio, PLR, and complement C3 levels for inefficacy of GC therapy in pediatric ITP patients

3.3 IVIG 治疗组临床资料及比较

3.3.1 基本信息的比较

IVIG 治疗组患儿共 56 例，其中 IVIG 有效组 49 例，IVIG 无效组 7 例。两组之间性别、年龄及家族史差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3-8。

表 3-8 IVIG 治疗组基本信息比较

Table 3-8 Comparison of basic information in the IVIG therapy group

项目	IVIG 有效组 (n=49)	IVIG 无效组 (n=7)	χ^2/Z	P
性别 [n(%)]				
男	22 (44.9)	2 (28.6)	-	0.686 [△]
女	27 (55.1)	5 (71.4)		
年龄 (岁)	4.75 (2.21, 7.67)	5.50 (2.75, 7.92)	0.434	0.665
家族史 [n(%)]				
有	2 (4.1)	0 (0.0)	-	1.000 [△]
无	47 (95.9)	7 (100.0)		

注：“△”表示 Fisher 精确检验。

3.3.2 临床表现的比较

IVIG 有效组与 IVIG 无效组之间，出血表现、感染表现、肝肿大、脾肿大及淋巴结肿大差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3-9。

表 3-9 IVIG 治疗组临床表现比较 [n(%)]

Table 3-9 Comparison of clinical manifestations in the IVIG therapy group [n(%)]

项目	IVIG 有效组 (n=49)	IVIG 无效组 (n=7)	χ^2	P
出血表现				
皮肤黏膜及鼻出血	12 (24.5)	0 (0.0)		
仅皮肤黏膜出血	18 (36.7)	5 (71.4)	-	0.324 [△]
仅鼻出血	2 (4.1)	0 (0.0)		
无	17 (34.7)	2 (28.6)		
感染表现				
有	36 (73.5)	6 (85.7)	-	0.666 [△]
无	13 (26.5)	1 (14.3)		
肝肿大				
有	3 (6.1)	1 (14.3)	-	0.423 [△]
无	46 (93.9)	6 (85.7)		

注：“△”表示 Fisher 精确检验。

表 3-9 IVIG 治疗组临床表现比较 [n(%)] (续表)

Table 3-9 Comparison of clinical manifestations in the IVIG therapy group [n(%)] (Continued)

项目	IVIG 有效组 (n=49)	IVIG 无效组 (n=7)	χ^2	P
脾肿大				
有	4 (8.2)	1 (14.3)	-	0.501 [△]
无	45 (91.8)	6 (85.7)		
淋巴结肿大				
有	10 (20.4)	2 (28.6)	-	0.635 [△]
无	39 (79.6)	5 (71.4)		

注：“△”表示 Fisher 精确检验。

3.3.3 实验室指标的比较

①IVIG 有效组血清 IgG 及 PLR 水平低于无效组 ($P<0.05$)；血清 IgM 及 LYMPH 水平高于无效组 ($P<0.05$)；②组间血清 P-gp、T 淋巴细胞亚群、PLT、MPV、PCT、PDW、IgA、补体 C4、自身免疫抗体、甲状腺功能及凝血功能无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 3-10。

表 3-10 IVIG 治疗组实验室检查比较

Table 3-10 Comparison of laboratory tests in the IVIG therapy group

项目	IVIG 有效组 (n=49)	IVIG 无效组 (n=7)	t/Z/ χ^2	P
P-gp (ng/ml)	2.75±0.93	3.07±0.69	-0.886	0.379
T 淋巴细胞亚群				
CD4 ⁺ T (%)	32.49±5.04	33.66±5.47	-0.570	0.571
CD8 ⁺ T (%)	30.83±4.99	29.47±3.31	0.698	0.488
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.04 (0.95, 1.18)	1.13 (1.09, 1.32)	-1.401	0.161
血小板相关参数				
PLT ($\times 10^9/L$)	8.00 (4.50, 14.00)	11.00 (6.00, 17.00)	-0.782	0.434
MPV (fl)	10.76±1.69	9.90±1.53	1.274	0.208
PCT (%)	0.008 (0.005, 0.018)	0.050 (0.005, 0.017)	-0.472	0.637
PDW (%)	15.90 (15.20, 16.30)	16.10 (13.90, 17.10)	-0.521	0.602
LYMPH ($\times 10^9/L$)	2.30 (1.80, 2.76)	1.14 (1.01, 1.30)	-4.213	<0.001
PLR (%)	4.10 (1.85, 6.60)	9.80 (4.40, 13.80)	-2.651	0.008

表 3-10 IVIG 治疗组实验室检查比较 (续表 1)

Table 3-10 Comparison of laboratory tests in the IVIG therapy group (Continued Part 1)

项目		IVIG 有效组 (n=49)	IVIG 无效组 (n=7)	t/Z/ χ^2	P
免疫球蛋白 (g/L)					
IgG		13.00 (8.87, 17.90)	17.90 (15.20, 23.50)	-2.107	0.035
IgA		1.13 (0.75, 1.90)	0.98 (0.54, 1.37)	-1.017	0.309
IgM		1.03 (0.79, 1.73)	0.79 (0.57, 1.06)	-2.268	0.023
补体 (g/L)					
补体 C3		0.93±0.23	0.78±0.25	1.579	0.120
补体 C4		0.19±0.08	0.14±0.05	1.520	0.134
自身免疫抗体 [n(%)]					
抗 SS-A/Ro60kD	阳性	8 (16.3)	2 (28.6)	-	0.596 [△]
	阴性	41 (83.7)	5 (71.4)		
抗 Ro/SS-A(52)	阳性	16 (32.7)	3 (42.9)	-	0.679 [△]
	阴性	33 (67.3)	4 (57.1)		
抗核小体抗体	阳性	2 (4.1)	1 (14.3)	-	0.335 [△]
	阴性	47 (95.9)	6 (85.7)		
抗组蛋白抗体	阳性	1 (2.0)	1 (14.3)	-	0.236 [△]
	阴性	48 (98.0)	6 (85.7)		
甲状腺功能					
TSH (mIU/L)		2.57 (1.44, 3.13)	2.41 (1.24, 2.82)	-0.781	0.435
FT ₃ (pmol/L)		5.51±1.37	5.21±0.53	0.560	0.577
FT ₄ (pmol/L)		18.46±2.36	16.96±1.68	1.622	0.111
TPOAb [n(%)]	阳性	3 (6.1)	1 (14.3)	-	0.432 [△]
	阴性	46 (93.9)	6 (85.7)		
TGAAb [n(%)]	阳性	1 (2.0)	0 (0.0)	-	1.000 [△]
	阴性	48 (98.0)	7 (100.0)		
TRAb [n(%)]	阳性	2 (4.1)	0 (0.0)	-	1.000 [△]
	阴性	47 (95.9)	7 (100.0)		
凝血功能					
PTA (%)		87.63±15.88	95.16±20.59	-1.130	0.263
PT (s)		12.01±0.73	11.79±1.19	0.707	0.483

注：“△”表示 Fisher 精确检验。

表 3-10 IVIG 治疗组实验室检查比较 (续表 2)

Table 3-10 Comparison of laboratory tests in the IVIG therapy group (Continued Part 2)

项目	IVIG 有效组 (n=49)	IVIG 无效组 (n=7)	t/Z/ χ^2	P
APTT (s)	26.89±3.77	27.23±2.92	-0.225	0.823
TT (s)	16.83±1.87	15.94±2.01	1.164	0.250

3.3.4 Logistic 逻辑回归分析

Logistic 回归分析结果显示, PLR 和 IgG 水平升高是 ITP 患儿 IVIG 治疗无效的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 3-11。

表 3-11 影响 IVIG 治疗组疗效的 Logistic 回归分析

Table 3-11 Predictive value of PLR and IgG levels for inefficacy of IVIG therapy in ITP patients

因素	B	S.E.	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
PLR	0.277	0.137	4.091	0.043	1.319	1.009	1.724
IgG	0.209	0.102	4.184	0.041	1.233	1.009	1.507
IgM	-2.819	1.761	2.561	0.109	0.060	0.002	1.884
常量	-4.725	2.935	2.591	0.107	0.009	-	-

3.3.5 ROC 曲线分析

绘制 ROC 曲线结果显示, PLR 和 IgG 水平预测儿童 ITP 患者 IVIG 治疗无效的截断值分别为 9.05% 和 15.00g/l, 曲线下面积分别为 0.812 和 0.748。见表 3-12、图 3-6。

表 3-12 PLR 及 IgG 水平对 ITP 患者 IVIG 治疗无效的预测价值

Table 3-12 Predictive value of PLR and IgG levels for inefficacy of IVIG therapy in pediatric ITP patients

指标	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	截断值	95%CI	
						下限	上限
PLR	0.812	71.4	87.8	0.592	9.05 (%)	0.638	0.986
IgG	0.748	85.7	61.2	0.469	15.00 (g/l)	0.580	0.915

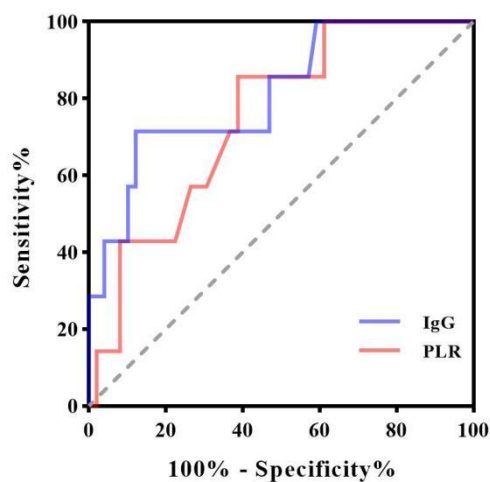


图 3-6 PLR 及 IgG 水平对 ITP 患儿 IVIG 治疗无效的预测价值

Figure 3-6 Predictive value of PLR and IgG levels for inefficacy of IVIG therapy in pediatric ITP patients

3.4 不同一线治疗方案临床疗效比较

GC 治疗组与 IVIG 治疗组有效率分别为 81.2%和 87.5%，两种方案疗效无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 3-13。

表 3-13 不同一线治疗方案临床疗效比较 [n(%)]

Table 3-13 Comparison of clinical efficacy among different first-line treatment regimens [n(%)]

治疗方式	疗效		χ^2	P
	有效	无效		
GC	52 (81.2)	12 (18.8)	0.875	0.349
IVIG	49 (87.5)	7 (12.5)		

第4章 讨论

ITP 是小儿时期常见的血液系统疾病，多呈急性、自限性病程，但临床上仍有部分患儿因一线药物治疗无效进展为慢性或难治性结局。因缺乏评估疗效及预后的有效手段，患者往往长期反复用药，不仅延长了治疗周期，还增加了药物相关不良反应的发生，最终仍需转向二线或其他治疗方案。尽管目前尚无关于预测 ITP 一线药物疗效确切指标的相关报道，但现有文献证实，在部分肿瘤及自身免疫性疾病患者中，P-gp、T 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白等与疾病疗效及预后相关。

本课题前瞻性分析 120 例 ITP 患儿及 40 例健康儿童的临床资料，涵盖人口学特征、临床表现以及实验室辅助检查，对不同一线治疗方案及不同疗效患儿进行资料对比及数据分析，旨在分析儿童 ITP 的临床特点，探讨血清 P-gp、T 淋巴细胞亚群、血小板相关参数、免疫球蛋白、补体和自身免疫抗体等在 ITP 中的表达水平及与临床疗效的相关性，为评估预后及优化治疗方案提供依据。

4.1 ITP 组与健康对照组

流行病学调查资料显示，儿童 ITP 的发病年龄多集中于 1 至 10 岁。不同国家儿童 ITP 的好发年龄段存在差异，欧美国家高发人群为 1~5 岁学龄前期儿童。亚洲人群 ITP 发病率与欧美国家相似，日本年发病率约 4.2/10 万人，韩国约为 4.7/10 万儿童，与我国儿童发病率接近^[1]。国内 ITP 多见于 0~3 岁的婴幼儿^[26]。本研究发病年龄集中于 2.19 岁至 7.58 岁之间，中位年龄 4.5 岁，此年龄段儿童免疫系统仍处于发育阶段尚不成熟，较婴儿和学龄期儿童更易出现免疫紊乱。

成年 ITP 患者中育龄期女性发病率高于同期男性。原因为雌激素具有增加炎症介质释放，产生抗血小板自身抗体，促进单核-巨噬细胞吞噬、攻击血小板，抑制骨髓巨核细胞产生血小板等作用。本研究男性患儿 58 例，女性患儿 62 例，男女比例约为 1:1.06，没有明显性别差异。考虑患儿发病年龄集中于幼儿阶段及学龄前期，大多尚未进入性发育时期，即使性激素影响发病率，对于此年龄段儿童的干预作用也较小，所以儿童期 ITP 发病率男女性别无差异。

本研究中 85.8% 的患儿为汉族，考虑与兵团地区人口特征为非少数民族聚集地有关。目前暂无明确数据证实不同民族与 ITP 发病率或药物反应性之间的关联，有待进一步研究。本研究仅观察到 5.8% 的患儿存在阳性家族病史，以散发为主，较少出现家族聚集，遗传易感性并非主要致病机制。

多数患儿于起病前 1~3 周存在急性感染病史，是 ITP 发病的主要诱因之一，本研究超过 2/3 的患儿在发病前伴有发热、咳嗽等表现，其中以病毒感染最多见。病原菌通过分子模拟或引起免疫系统过度激活等刺激人体异常免疫反应，诱导 ITP 的发生。

ITP 患儿临床表现存在个体差异。自发性出血类型以皮肤黏膜出血占比最高，表现为皮肤黏膜瘀点、瘀斑及紫癜，也可累及口腔、鼻腔等部位，表现为鼻出血或牙龈出血，泌尿道、胃肠道、颅内等部位的出血少见，深部脏器或颅内出血难以及时发现，出血严重时可合并贫血，出现头晕、乏力等症状，部分患儿因干预不及时导致死亡，病死率约 0.5~1%^[27]。本研究 ITP 组患儿初诊时以皮肤黏膜出血与鼻出血为主，其中以单纯皮肤黏膜出血最常见，与皮肤毛细血管丰富、易受机械损伤破裂、血小板减少后止血功能不佳有关，本地气候干燥、过敏性鼻炎高发，鼻出血比例较高^[28]。相当一部分患儿初诊时缺乏典型出血体征，仅表现为血常规检查 PLT 减低。多数患儿不伴肝、脾、淋巴结肿大，少数出现轻度肝、脾肿大。本研究约 20% 的患儿伴有淋巴结肿大，不排除为前驱感染导致淋巴结反应性增生，并非疾病本身的原因。

ITP 患儿外周血细胞分析主要表现为单一的血小板计数减少，对其他两系影响较小。血小板参数是评估外周血血小板数量及功能的重要指标。PLT 可直接评估血小板数量变化，MPV 一定程度上体现血小板成熟度，PCT 是 PLT 与 MPV 的乘积，随前两者变化而变化，PDW 反映血小板体积的差异程度，评估血小板均一性。ITP 患儿因免疫失衡导致成熟血小板大量破坏，巨核细胞分化和成熟障碍，骨髓代偿造血，体积较大的新生血小板释放入血，当骨髓生成血小板的速度不足以代偿血小板破坏程度，引起外周血小板参数出现异常表现^[29]。本研究显示：ITP 患儿 PLT 中位数为 $20.50 \times 10^9/L$ ，较健康儿童 $331.50 \times 10^9/L$ 显著降低；新生血小板成熟度低，体积偏大，大小分布不均，MPV 及 PDW 较健康对照组升高；MPV 增大，但 PLT 降低幅度更明显，PCT 较健康对照组降低。

PTA、PT、APTT、TT 等凝血指标在两组间无统计学差异，说明儿童 ITP 的出血症状主要与血小板大量破坏导致血小板血栓不能有效形成及促凝血因子活化受阻有关，而非凝血系统本身异常所致。

LYMPH、PLR 可反映自身免疫性疾病的炎症水平和疾病活动程度^[30]。本研究 ITP 组 LYMPH 及 PLR 低于健康对照组。ITP 患儿细胞免疫及体液免疫均发生紊乱。T 淋巴细胞亚群中 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞及辅助性 T 细胞/调节性 T 细胞比例失衡，免疫系统对自身抗原的耐受性降低，无法有效抑制自身免疫反应，导致淋巴细胞耗竭。体液免疫产生的抗血小板抗体通过对淋巴细胞表面分子损伤加速淋巴细胞凋亡使 LYMPH 减少。PLR 为 PLT 与 LYMPH 的比值，患儿 PLT 破坏减少的幅度大于 LYMPH 下降的幅度，表现为 ITP 组较正常对照组 PLR 降低。

T淋巴细胞参与多种免疫性疾病的发生发展。在1型糖尿病患者中, CD8⁺T淋巴细胞的细胞毒性作用与胰腺β细胞的破坏密切相关^[31]。SLE患者CD4⁺T淋巴细胞数量异常减少、调节性T细胞功能异常、杀伤性T细胞缺陷等细胞免疫平衡偏移在SLE的病理生理进程中起重要作用^[32]。细胞免疫功能参与ITP发病。目前对于细胞免疫紊乱具体倾向以CD4⁺T还是CD8⁺T淋巴细胞为主导仍存在争议^[33]。本研究ITP组患儿与健康对照组CD4⁺T淋巴细胞百分比无统计学差异, CD8⁺T淋巴细胞百分比ITP组高于健康对照组, CD4⁺/CD8⁺比值低于健康对照组, 差异有统计学意义($P>0.05$), 推测ITP患儿细胞免疫异常以CD8⁺T介导的细胞杀伤作用为主导。

本研究部分ITP患儿出现抗SS-A/Ro60kD、抗Ro/SS-A(52)、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体阳性表达, 其中抗SS-A/Ro60kD和抗Ro/SS-A(52)抗体表达水平更高, 健康儿童极少出现上述抗体阳性表达。目前抗SSA抗体在自身免疫性疾病中的具体作用机制尚未明确, 推测抗SSA抗体通过与抗原结合形成免疫复合物, 激活Fc受体和Toll样受体, 诱导树突状细胞(Dendritic Cells, DC)等固有免疫细胞释放I型干扰素, 并刺激B细胞激活因子的自分泌和旁分泌, 进而刺激B淋巴细胞活化和自身抗体生成, 参与免疫反应^[34, 35]。抗SSA抗体(即抗Ro抗体)最早发现于干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)和SLE患者, 在RA、ITP等多种自身免疫性疾病中也可高表达^[36, 37]。ITP患儿自身免疫抗体阳性者需警惕合并其他免疫性疾病可能。

甲状腺作为人体重要的内分泌器官, 其功能亢进或减退与ITP存在关联, 部分ITP患儿合并甲状腺疾病。甲状腺功能异常通过免疫激活或增强代谢活动等加剧血小板的破坏, 使治疗反应延迟或无效。机体免疫功能遭到破坏时甲状腺自身抗体TPOAb、TGAb及TRAb的合成和释放增加, 自身免疫交叉反应导致抗体对甲状腺和血小板进行攻击^[39, 40], 甲状腺抗体阳性时血小板存活率降低, 甲状腺功能正常后血小板随之恢复^[38]。本研究ITP组与健康对照组间TSH、T3、T4、TPOAb、TGAb及TRAb水平无统计学差异, 可能与样本量较少有关, 有待进一步研究证实。

ITP患儿血清P-gp表达水平与性别、年龄、血小板相关参数、免疫球蛋白、补体、自身免疫抗体、甲状腺功能、凝血功能等无相关性($P>0.05$), P-gp水平不受上述因素影响。Lludo等人发现使用免疫抑制剂治疗后P-gp活性和T淋巴细胞功能降低, 这种表现在CD8⁺T淋巴细胞中更加突出, 推测CD8⁺T淋巴细胞上含有P-gp抑制剂的主要作用靶点^[41]。本研究ITP患儿血清P-gp水平与CD8⁺T淋巴细胞百分比呈正相关($r=0.439$, $P<0.001$), 与CD4⁺/CD8⁺比值呈负相关($r=-0.428$, $P<0.001$)。P-gp在CD8⁺T淋巴细胞膜上高表达。当ITP呈现以CD8⁺T淋巴细胞为主导的细胞免疫失衡时, P-gp通过拮抗自身反应性淋巴细胞的凋亡及促进颗粒酶B和穿孔素的分泌等方式与淋巴细胞协同参与ITP的发病, 其表达上调还增强药物的主动外排功能及细胞保护效应,

削弱药物治疗效果导致耐药的发生^[20]。

4.2 GC 治疗组

研究认为血小板相关参数与 ITP 的进展和转归有关，可作为评估病情及预后的指标^[42]。Chen 等人报道，MPV 增加可预测 ITP 复发^[43]。本研究 GC 有效组与无效组间 PLT、MPV、PCT、PDW 等指标差异无统计学意义，考虑血小板参数无法对激素疗效进行预测，需探索新的生物标志物。本研究 GC 有效组 LYMPH 高于无效组，PLR 低于无效组，Logistic 回归分析显示，PLR 升高是 ITP 患儿 GC 治疗无效的独立危险因素，PLR 每升高 1 个单位，GC 治疗无效率为有效组的 1.145 倍。根据 ROC 曲线分析，PLR 预测 GC 治疗无效的临界值为 12.85%，AUC 值为 0.802。说明 LYMPH、PLR 对预测 GC 治疗无效具有临床意义。

P-gp 作为一种转运蛋白，广泛分布于脑、胎盘、肝脏、肾脏和胃肠道、T/B 淋巴细胞等组织器官，生理功能是介导多种外源物质及代谢产物的细胞外排，阻止有害物质被机体重要组织吸收，具有广谱的药物转运功能^[44, 45]。P-gp 识别和转运多种化学性质和结构功能不同的药物分子至细胞膜外，避免药物在目标细胞内过度堆积，削弱治疗效果，是引起多药耐药现象发生的原因之一，其活性与基因多态性有关，不同个体之间存在差异^[46, 47]。某些免疫性疾病中，GC 治疗无效或耐药者血清 P-gp 含量及活性高于疗效良好者，P-gp 表达水平与糖皮质激素疗效存在相关性，可作为预后评估指标^[48, 49]。P-gp 的常见底物包括糖皮质激素、长春新碱、紫杉醇、柔红霉素等化疗药物。本研究 GC 有效组血清 P-gp 表达水平低于无效组。与 Guo 等人研究结果“P-gp 表达水平可影响糖皮质激素治疗效果”一致^[50]。Logistic 回归分析表明，血清 P-gp 水平升高是 GC 治疗无效的独立危险因素。血清 P-gp 每升高 1 个单位，GC 治疗无效率为有效组的 3.994 倍。ROC 曲线分析 P-gp 预测 GC 治疗无效的临界值为 2.87ng/ml，对应的 AUC 值为 0.756。GC 作为治疗 ITP 的一线用药，可加速巨核细胞成熟和血小板生成与释放、降低毛细血管通透性、抑制自身抗体产生和吞噬，减少血小板的破坏^[51, 52]。GC 进入细胞内与受体结合发挥生物学作用，无效组 P-gp 的高水平表达加速了 GC 外排，阻止激素在胞内聚积并阻碍结合过程，降低激素的药理作用，表现为 GC 不敏感或耐药，影响疗效及预后。

急性髓系白血病患者 T 淋巴细胞亚群变化可反映疗效及复发危险度^[53, 54]。在肿瘤性及免疫性疾病中，T 淋巴细胞亚群随疾病的活动及恢复出现相应变化^[55]。本研究结果显示，GC 无效组的 CD8⁺T 淋巴细胞百分比比较 GC 有效组升高，CD4⁺/CD8⁺比值降低（ $P < 0.05$ ），GC 无效组患儿表现出更严重的细胞免疫紊乱。Logistic 回归分析表明，

血清 CD4⁺/CD8⁺ 比值降低是 GC 治疗无效的独立危险因素。ROC 曲线显示：CD4⁺/CD8⁺ 比值预测 GC 治疗无效的截断值为 1.02，曲线下面积为 0.765。

CD8⁺T 淋巴细胞通过多种途径促进 ITP 的发生并影响糖皮质激素的治疗效果。本研究 GC 无效组患儿 CD8⁺T 细胞百分比升高，抑制/杀伤性 T 细胞数量增多，直接诱导血小板凋亡和破坏，而辅助/诱导性 T 细胞的作用相对减弱，加重细胞免疫紊乱^[56, 57]。糖皮质激素可抑制 B 淋巴细胞活化增殖、减少抗血小板抗体产生、阻断抗原-抗体复合物形成及延缓单核-巨噬细胞的吞噬作用，对以体液免疫紊乱占主导的儿童 ITP 治疗效果良好，而对以 CD8⁺T 淋巴细胞高表达为主的细胞免疫介导的患儿疗效不佳，分析原因考虑为 GC 对 CD8⁺T 淋巴细胞的细胞毒性功能抑制能力有限^[51]。CD4⁺T 淋巴细胞兼具免疫调节功能，负向调控免疫应答、维持机体自身耐受和抑制过度免疫反应，比例降低易引起自身免疫性疾病的发生^[58]。本研究 GC 有效组 CD4⁺T 淋巴细胞百分比略高于无效组，但差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。可能因为 GC 无效组细胞免疫紊乱以 CD8⁺T 淋巴细胞占主导地位，导致 CD4⁺T 淋巴细胞百分比相对减少。

本研究 GC 治疗有效组补体 C3 水平高于无效组，补体 C4 水平无统计学差异，这与 Shindo 等人研究结果一致^[24]。GC 通过多种途径阻止补体对血小板的杀伤作用，如抑制肝脏补体合成、增加补体调节蛋白的表达、抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6 等促炎细胞因子的产生，减弱补体介导的细胞毒性作用。Logistic 回归分析显示，补体 C3 降低是 ITP 患儿 GC 治疗无效的独立危险因素。ROC 曲线表明，补体 C3 预测 GC 无效的截断值为 0.84g/l，曲线下面积为 0.769。

自身免疫抗体可协助 SLE、多肌炎/皮肌炎、SS 等免疫性疾病的诊断及鉴别诊断^[59]。自身免疫抗体阳性表达的 ITP 患儿存在更广泛的免疫紊乱，如抗 dsDNA 抗体和抗核抗体直接攻击细胞、抗组蛋白抗体与抗原结合形成循环免疫复合物放大炎症反应等，更容易合并其他免疫性疾病^[60]。研究表明自身免疫抗体阳性表达的 ITP 患者对 GC 的敏感性差，具体关联机制未完全阐明^[61]。本研究 GC 有效组与无效组之间抗 SS-A/Ro60kD、抗 Ro/SS-A(52)、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体等阳性表达率无统计学差异，无法验证上述自身免疫抗体与 GC 治疗疗效之间的关联。

甲状腺激素与糖皮质激素存在相互影响。GC 通过负反馈调节机制抑制下丘脑-垂体-甲状腺轴活性，导致甲状腺激素合成水平降低。研究认为甲亢患者的高代谢状态会加速代谢，影响疗效。另外，甲状腺自身抗体的异常表达会导致 ITP 慢性化的风险增加^[62, 63]。根据甲状腺功能变化可对糖皮质激素的剂量和疗程进行个体化调整^[64]。本研究 GC 有效与无效组间 TSH、FT3、FT4、TPOAb、TGAAb 及 TRAb 水平无统计学差异，分析原因可能为：本课题纳入的研究对象均在初始治疗前行甲状腺功能检测，ITP 免疫紊乱与甲状腺功能改变存在时间差异；另一潜在原因是样本量较小。未来有必要进行

更大规模的研究以明确甲状腺激素及抗体与 ITP 发生发展及预后的关系。

4.3 IVIG 治疗组

Michael 等人认为 LYMPH 降低提示 CD4⁺调节性 T 细胞缺陷^[65]。本研究 IVIG 无效组 LYMPH 低于有效组，PLR 高于有效组，无效组的免疫异常更突出。Logistic 回归分析显示，PLR 升高是 ITP 患儿 IVIG 治疗无效的独立危险因素。PLR 每升高 1 个单位，IVIG 治疗无效率为有效组的 1.319 倍。ROC 曲线表明，PLR 预测 IVIG 治疗无效的临界值为 9.05%，曲线下面积为 0.812。

本研究血清 P-gp 表达水平在 IVIG 有效组与无效组之间无统计学差异。丙种球蛋白作为一种具有抗体活性的免疫球蛋白，不通过 P-gp 进行转运，P-gp 表达水平不会影响 IVIG 作用部位的药物浓度。IVIG 主要作用于胞膜及胞外空间，通过与抗血小板抗体结合减少外周循环中致病性抗体水平，结合并封闭巨噬细胞 Fc 受体，阻止巨噬细胞吞噬血小板。即使 P-gp 对 IVIG 进行转运，也不会影响治疗效果。

本研究 IVIG 有效组与无效组间 CD4⁺T 淋巴细胞百分比、CD8⁺T 淋巴细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺比值无统计学差异，细胞免疫紊乱表现不显著。IVIG 通过多种作用途径治疗 ITP。首先，IVIG 竞争性抑制脾脏网状内皮系统的 Fc 受体介导抗体结合、下调 B 淋巴细胞生成自身抗体、加速循环内的抗体清除等，对体液免疫反应发挥干预作用^[66]。其次，IVIG 可通过增加 CD4⁺T 淋巴细胞的数量及功能、抑制 Th1/Th2 细胞失衡、减少细胞因子生成等方式参与细胞免疫^[66]。此外，IVIG 还通过抑制 DC 细胞的抗原提呈能力、抑制补体激活等多种机制参与 ITP 免疫调节过程。对于存在多种免疫紊乱共同作用导致 ITP 的患儿，IVIG 仍可发挥良好的治疗效果。

ITP 的发生与体液免疫相关，IgG 高表达时患儿体液免疫紊乱更明显。IgM 降低与补体激活有关，研究发现 IgA 升高、IgM 降低与难治性 ITP 相关^[22]。本研究不同疗效 IVIG 治疗组内 IgA 水平无统计学差异，有效组血清 IgG 水平低于无效组，血清 IgM 水平高于无效组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。Logistic 回归分析显示，血清 IgG 水平升高是 ITP 患儿 IVIG 治疗无效的独立危险因素。血清 IgG 水平每升高 1 个单位，IVIG 治疗无效率为有效组的 1.233 倍。ROC 曲线显示，血清 IgG 预测 IVIG 治疗无效的截断值为 15.00g/l，曲线下面积为 0.748。

研究认为，B 淋巴细胞免疫介导的抗血小板抗体类型不同，IVIG 治疗反应性不同。Webster 和 Peng 等人研究显示 GP II b/IIIa 特异性自身抗体阳性的 ITP 患者 IVIG 疗效更好，而反应不佳者多以 GP I b/IX 特异性自身抗体为主^[67, 68]。本研究未进行 GP I b/IX 及 GP II b/IIIa 抗体水平检测，故未能对这一假设进行验证。

4.4 不同一线治疗临床疗效分析

本研究 GC 治疗组有效率为 81.2%，IVIG 治疗组有效率为 87.5%，两种方案绝对差异为 6.3%，但差异无统计学意义，纳入研究的 ITP 患儿对 GC 与 IVIG 两种一线治疗均反应良好。尽管如此，仍有约 10~20% 的患儿因治疗无效更换治疗方案。本研究中 12 例 GC 无效组患儿更换 IVIG 治疗后早期反应良好，但在丙种球蛋白半衰期前后血小板计数再次下降，无法维持治疗反应。7 例 IVIG 无效组患儿更换糖皮质激素治疗后表现为激素依赖或无应答，考虑与两种治疗方案的作用机制存在部分交叉有关，应用一线药物治疗无效者除细胞免疫、体液免疫发生紊乱外，还涉及血小板破坏的其他途径，本研究病例数量相对不足，尚需进一步研究证实。

4.5 总结

综上所述，ITP 患儿血清 P-gp 与 T 淋巴细胞亚群表达水平存在相关性；血清 P-gp、T 淋巴细胞亚群、血小板相关参数、免疫球蛋白及补体在不同疗效组间存在差异；检测上述指标可以预测 ITP 患儿一线药物治疗反应性并判断预后。

4.6 不足与展望

本研究为单中心小样本研究，其结论存在一定局限性。首先，受限于单一医疗中心的数据来源，研究人群特征受地域诊疗规范及人口遗传背景影响；其次，纳入样本规模（n=120）尚不足以充分捕捉疾病异质性，部分亚组分析时因样本分散而统计效能不足；此外，虽观察到部分变量与疗效存在关联，但受限于样本量，未能达到预设统计学显著性阈值。未来需通过多中心、大样本研究进一步验证，为早期评估 ITP 患儿一线药物治疗的预后转归提供证据支持。

第 5 章 结论

①ITP 患儿与健康儿童的血小板相关参数、T 淋巴细胞亚群及自身免疫抗体表达存在差异；

②ITP 患儿血清 P-gp 表达水平与 CD8⁺T 淋巴细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺比值存在统计学关联；

③GC 治疗组患儿 P-gp、CD8⁺T 淋巴细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺比值、LYMPH、PLR 及补体 C3 在不同疗效组间表达水平不同；血清 P-gp 及 PLR 高表达、CD4⁺/CD8⁺比值及补体 C3 低表达是 GC 治疗无效的独立危险因素；

④IVIG 治疗组患儿 IgG、IgM、LYMPH、PLR 在不同疗效组间表达水平不同；血清 IgG 和 PLR 高表达是 IVIG 治疗无效的独立危险因素。

第6章 综述 儿童原发性免疫性血小板减少症的诊治进展

摘要：儿童原发性免疫性血小板减少症以出血为主要表现，是儿童中较为常见的自身免疫性疾病。目前，其发病机制尚未完全阐明。在临床治疗中，药物治疗是主要手段。本文旨在对ITP的发病机制及治疗进展进行简要综述。

关键词：ITP；免疫失衡；细胞免疫；体液免疫；治疗

6.1 流行病学

儿童原发性免疫性血小板减少症(Primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种儿童常见的以皮肤、黏膜出血为主要临床表现的自身免疫性疾病。流行病学数据显示，欧美国家儿童ITP年发病率为(1.1~5.8)/10万，高于成人患者的(1.6~3.9)/10万；中国地区儿童ITP年发病率为(1.6~5.3)/10万，与欧美国家人群流行病学特征高度吻合^[2,3]。英国的一项研究表明，成年女性患者年发病率约为4.4/10万人，高于男性患者(年发病率约3.4/10万人)^[69]。国内研究显示，1岁以下的儿童ITP以男性为主，随着年龄增长，女性患者的占比逐渐增加，育龄期女性发病率达到男性患者的2倍。

6.2 病因与发病机制

ITP发病具有多诱因性，可见于感染(例如人类免疫缺陷病毒、幽门螺旋杆菌)、恶性肿瘤(例如腺癌和淋巴瘤)以及常见的自身免疫性疾病(例如系统性红斑狼疮、自身免疫性肝炎和甲状腺疾病)，也可在疫苗接种后出现，具体病因尚未完全明确^[70]。目前认为ITP的发病机制与体液免疫、细胞免疫等紊乱存在密切联系^[57,71]。

6.2.1 B淋巴细胞及体液免疫

B淋巴细胞主要通过产生抗血小板自身抗体及分泌B细胞激活因子(B cell activating factor belonging to the TNF family, BAFF)等方式参与ITP发病。

检测结果显示ITP患者的抗血小板抗体血清学检出率为50%~70%，这些抗体的产生是血小板被破坏的原因之一。B细胞缺乏对血小板自身抗原的免疫耐受性，被激活

并分化产生浆细胞,合成 GP II b/IIIa、GP I b/IX/V 等抗血小板膜糖蛋白抗体^[72, 73]。这些抗体与血小板表面结合并标记血小板,导致单核-巨噬细胞系统对这些“外来物质”进行识别破坏。另外,这些抗体阻碍骨髓中的巨核细胞成熟,抑制血小板的生成。抗血小板抗体多为 IgG 类,通过与巨噬细胞表面的 Fc γ 受体结合,介导血小板的吞噬破坏,这些抗体还能借助补体系统溶解血小板,使其从血液循环中清除^[73]。

BAFF 作为 B 细胞活化与稳态维持的核心调控因子,在生发中心反应维持、抗体类型转换以及 T 淋巴细胞活化等过程中发挥关键的调控作用^[74]。相关研究指出,ITP 患儿 BAFF 及其受体 BAFF-R 的表达水平高于健康儿童^[75, 76]。BAFF 可促进自身反应性淋巴细胞增殖活化,使自身抗体分泌增加,增强细胞毒性 T 细胞(Cytotoxic T lymphocytes, CTL)对血小板的破坏与凋亡,增加炎症因子分泌,促使血小板进一步减少,从而在 ITP 发挥致病作用^[77, 78]。此外,血清中 BAFF 水平与患者体内抗血小板抗体的多少以及血小板计数的高低存在关联,间接反映这些指标水平与预后存在密切联系^[79, 80]。

此外,ITP 患者调节性 B 细胞(Regulatory B cells, Bregs)分泌 IL-10 等抗炎细胞因子的功能受损,导致无法对过度的免疫反应进行有效抑制,加剧自身抗体的产生和血小板的破坏。

6.2.2 T 淋巴细胞及细胞免疫

根据发挥的作用不同,T 淋巴细胞亚群分为辅助性 T 细胞(Helper T cells, Th)、调节性 T 细胞(Regulatory T cells, Tregs)、CTL 等。Th1/Th2 细胞失衡及 Th17/Tregs 细胞失衡对免疫环境稳态的破坏作用不可忽视,Th 细胞通过分泌特异性细胞因子谱参与炎症介导的细胞反应,促进巨噬细胞增殖活化并激活细胞毒性反应,同时也促进 B 淋巴细胞产生抗体^[81, 82]。

研究表明,ITP 患者 Th1/Th2 细胞比例失调并伴随细胞因子分泌异常,这种变化干扰了免疫应答的正常平衡。目前对于 ITP 患者外周血 Th1 /Th2 平衡偏移的方向尚未完全达成共识,但多数研究支持 ITP 患者以 Th1 细胞比例升高为主,Th2 细胞比例相对降低^[81, 83]。Th1 细胞通过释放细胞因子,激活单核/巨噬细胞和淋巴细胞,增强自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK)的活性,诱导 CTL 增殖分化以强化细胞免疫,在正向调节 Th1 细胞增殖的同时抑制 Th2 细胞生长^[84]。Th2 细胞释放 IL-4、IL-10 等因子,一方面直接调控 B 细胞活化、增殖与分化,增强体液免疫功能,另一方面,它还具有抑制 Th1 细胞增殖的作用^[85]。

ITP 患者 Th17 细胞的比例较健康人群升高,Th17 细胞通过分泌 IL-21 刺激 CTL 和 NK 细胞增殖分化并发挥效应,增强自身免疫反应^[86]。专职抑制细胞 Tregs 的比例与疾

病严重程度存在一定的关联，正常生理调节下，Tregs 直接作用于靶细胞或通过释放抑制性细胞因子，促进 CTL 及 NK 细胞的凋亡，维持免疫平衡^[86]。ITP 患者中 Tregs 细胞的比例降低，上述抑制作用被削弱。

ITP 患者血清 CD8⁺T 淋巴细胞水平升高，CTL 作为其主要组成部分，通过多种机制参与血小板破坏过程：①穿孔素/颗粒酶途径及死亡受体途径直接介导自体血小板溶解；②抑制巨核细胞成熟；③加速血小板在肝脏脱乙酰化和清除^[10]。协同参与 ITP 的发生。CTL 还可诱导血小板表面糖蛋白脱唾液酸化，暴露血小板表面的 β 半乳糖，进而被肝内巨噬细胞及肝细胞表面的去唾液酸糖蛋白受体特异性识别，最终介导血小板被肝脏清除^[87]。

6.2.3 巨噬细胞

在 ITP 患者中，巨噬细胞通过 Fc γ 受体和补体受体，隔离并吞噬被自身抗体包被的血小板，这一免疫反应过程会导致血小板数量降低。巨噬细胞还作为抗原递呈细胞，促使 B 细胞产生相应抗体。此外，巨噬细胞还可通过活化炎症小体及补体途径等机制，共同导致血小板过度破坏和免疫失调。

6.3 临床表现

ITP 的主要临床表现为出血，其症状轻重在一定程度上与血小板数量存在相关性。儿童 ITP 往往以发现皮肤紫癜或鼻出血作为就诊的首要表现，青春期女性患儿可表现为月经量增多，部分严重患儿可表现为难以停止的活动性出血，严重者可致贫血。其他系统如泌尿、消化等系统的出血较少见，尽管颅内出血罕见，但一旦发生则预示本病临床预后不良，病死率约 0.5~1%。部分患儿可仅表现为血小板计数减少而无出血表现^[28]。部分以感染为诱因的患儿可合并有发热、咳嗽、流涕等症状。一般不伴有肝脾及淋巴结肿大。

6.4 诊断标准

根据 2021 年发布的《中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南》，诊断标准主要依据血常规、外周血涂片及骨髓穿刺术进行确诊，同时需除外药物或其他疾病引起的继发性血小板减少，即可明确诊断^[1]。

6.5 治疗

儿童 ITP 是自限性疾病，临床上约 80% 病例在确诊后 12 个月内血小板计数可恢复正常，仅有少数患者迁延为慢性或难治性 ITP。临床医师根据就诊时患儿是否存在活动性出血或可能存在的出血风险及初始血小板计数，为不同患儿选择不同方案进行个体化治疗，目标在最小化治疗副作用的前提下，将血小板计数提升至安全范围，从而降低出血事件的发生风险。

ITP 治疗的核心在于通过多种策略对个体血小板计数进行调控，确保其维持在安全阈值以上，最大限度地降低出血风险，改善患儿的生活质量。对于无出血症状且血小板计数相对稳定 ($\geq 20 \times 10^9/L$) 的患者，观察随访是一种安全有效的管理方式，可暂不予药物治疗，避免外伤磕碰、停用可能影响血小板计数的药物、动态监测血小板数目变化。对于已存在活动性出血、血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 或出血风险评估较高者，建议使用药物干预。

6.5.1 一线治疗

糖皮质激素(Glucocorticosteroid, GC)及静脉注射免疫球蛋白(Intravenous immune globulin, IVIG)是目前儿童 ITP 的首选治疗方案。糖皮质激素是 ITP 治疗的经典药物，治疗反应率高，通过抑制自身抗体的生成、阻止 Fc γ 受体介导的血小板结合、促进血小板再生、改善血管内皮稳定性等方式发挥作用。GC 的治疗疗程长，约 6~8 周，在治疗过程中，需密切监测血压、血糖水平，采取预防感染和骨质疏松的措施，并做好胃黏膜保护。IVIG 多用于尚未完善骨髓穿刺术或需快速提升血小板计数的患儿及部分激素治疗无效者。IVIG 可中和自身抗体、促进血小板生成、抑制免疫细胞过度活化，调节免疫系统，具有快速起效的特点，半衰期约 3~4 周，部分患者于半衰期前后出现复发。IVIG 作为一种血液制品，存在传播相应疾病的风险。多数患儿对上述药物反应性良好，少数疗效不佳者可进一步选择二线治疗方案。

6.5.2 二线治疗

6.5.2.1 促血小板生成类药物

重组人血小板生成素(Recombinant human thrombopoietin, rhTPO)与血小板生成素受体激动剂(Thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)是当前二线治疗的主要用药，两者均可与巨核细胞表面的 TPO 受体结合，调节巨核细胞增殖分化，增加血小板生成^[88]。

促血小板生成类药物已被证明可有效治疗慢性、难治性 ITP，具有积极的长期结果，具有可接受的安全性^[89, 90]。多项研究证实 TPO-RA 可改善患儿血小板数量和生活质量，表现出持久的血小板反应^[91, 92]。TPO-RA 还能降低出血率和出血风险，减少用量后再增加用量并不会对治疗效果造成影响，早期应用可避免长时间反复使用激素类药物^[93, 94]。促血小板生成类药物通常在治疗 1~2 周内见效，有效率超 60%，然而停药后效果通常难以长期维持，所以需要依据患者的个体情况来制定合适的维持治疗方案。上述药品价格昂贵，目前缺少大规模的临床试验证据，故其应用还有待更多的试验和探索。

6.5.2.2 利妥昔单抗

利妥昔单抗(Rituximab, RTX)通过特异性结合 B 细胞表面的 CD20 分子，诱导自身反应性 B 淋巴细胞耗竭，阻断其向浆细胞分化，从而抑制并减少自身抗体的产生，RTX 还可增强 Tregs 活性，维持 T 淋巴细胞亚群平衡^[95]。RTX 不良反应较少，但价格相对更高、起效更慢，中位起效时间约为 5.5 周，故部分患者在起效前需联合使用其他起效快的药物。

6.5.2.3 脾切除术

脾切除作为一种手术治疗 ITP 的方式，为药物治疗效果不佳的慢性、难治性 ITP 患者提供了维持中长期缓解的良好机会，具有可接受的风险/获益比^[96]。但脾切除作为一种有创操作，存在潜在的长期并发症，具有一定的局限性，要求患儿病程需达到 1 年以上，血小板计数持续 $<50 \times 10^9/L$ ，有较严重出血症状，儿童脾切除手术建议在 5 岁以后进行。

6.5.3 其他

ITP 的二线治疗药物还包括硫唑嘌呤、地西他滨、环孢素、吗替麦考酚酯等，这部分药物的存在为慢性、难治性患者提供了更多的选择，但目前缺乏足够的循证医学证据，疗效和安全性有待证实。

6.6 总结

ITP 是儿童中较常见的血液系统疾病，目前认为是多种免疫机制共同作用导致血小板破坏增加和生成减少，但具体发病机制尚未完全阐明。多数患儿对一线治疗表现出良好的反应，但仍有少数患儿因治疗无效进展为慢性或难治性 ITP。随着对 ITP 发病机

制了解的深入和新药不断涌现，儿童 ITP 治疗选择更加丰富，有助于改善临床治疗效果。

参考文献

- [1]中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗指南改编工作组, 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南(2021版) [J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(10): 810-819.
- [2]国家卫生健康委. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范(2019年版) [J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(12): 1059-1062.
- [3]KOHLI R, CHATURVEDI S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia [J]. *Hamostaseologie*, 2019, 39(3): 238-249.
- [4]CILESIZ K, KOCAK U, KAYA Z, et al. The role of eosinophil counts and megakaryocyte nuclei for distinction of acute and chronic immune thrombocytopenic purpura [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2025, 36(1): 1-7.
- [5]YU J, XU Z, ZHUO Y, et al. Development and validation of a nomogram for steroid-resistance prediction in immune thrombocytopenia patients [J]. *Hematology*, 2021, 26(1): 956-963.
- [6]BAKR S, DASH H E, YOUSSEF A A A, et al. Differential Expression of BCL2 and IGFBP2 in Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura Clinical Subtypes: Implications for Predicting Disease Progression and Apoptotic Regulation [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2025, 72(4): e31586.
- [7]王偲, 景春梅, 刘茜. 未成熟血小板分数在鉴别儿童血小板减少性疾病中的应用 [J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(10): 1621-1624+1628.
- [8]徐新新, 周青柳, 林德其, 等. 新生儿肺炎 PCT、PLR、NLR 水平及其对病情程度和预后的预测价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(24): 3803-3807.
- [9]冯珊, 张素珍. 治疗前 NLR、PLR 对于胃肠胰神经内分泌肿瘤预后价值的 Meta 分析 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26(S1): 99-103+108.
- [10]LI Q, MARCOUX G, HU Y, et al. Autoimmune effector mechanisms associated with a defective immunosuppressive axis in immune thrombocytopenia (ITP) [J]. *Autoimmun Rev*, 2024, 23(12): 103677.
- [11]ŽIBŘIDOVÁ K, SOUČEK O, KRČMOVÁ L K, et al. Lymphocyte subpopulations: a potential predictor of a response in patients with immune thrombocytopenia [J]. *Hematology*, 2024, 29(1): 2304486.
- [12]ZHANG G C, WU Y J, LIU F Q, et al. β 2-adrenergic receptor agonist corrects immune thrombocytopenia by reestablishing the homeostasis of T cell differentiation [J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(7): 1920-1933.
- [13]江南静, 雷勛明, 庞英, 等. T 淋巴细胞联合血浆细胞因子诊断儿童 ITP 的研究 [J]. *重庆医学*, 2022, 51(3): 398-401+408.

- [14]BELTRÁN-RAMÍREZ A, MUÑOZ-VALLE J F, GAMEZ-NAVA J I, et al. Steroid Resistance Associated with High MIF and P-gp Serum Levels in SLE Patients [J]. *Molecules*, 2022, 27(19):6741.
- [15]AMMAR M, LOUATI N, FRIKHA I, et al. Overexpression of P-glycoprotein and resistance to Imatinib in chronic myeloid leukemia patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(9): e23374.
- [16]杨晓波, 刘克辛. P-糖蛋白分子结构及转运机制 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(1): 1-4.
- [17]蒋亘乔, 魏昱, 曹晶晶, 等. 免疫性血小板减少症的激素耐药与 P-糖蛋白表达和功能活性的相关性 [J]. *内科理论与实践*, 2020, 15(5): 341-346.
- [18]穆艳飞, 王彩虹, 罗静, 等. 系统性红斑狼疮患者 P-糖蛋白与淋巴细胞亚群的相关性研究 [J]. *中国药物与临床*, 2014, (5): 572-575.
- [19]TSUJIMURA S, SAITO K, NAKAYAMADA S, et al. Relevance of multidrug resistance 1 and P-glycoprotein to drug resistance in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Histol Histopathol*, 2007, 22(4): 465-468.
- [20]LIU W, LI H, ZHANG D, et al. Effects of the multidrug resistance-1 gene on drug resistance in primary immune thrombocytopenia [J]. *Autoimmunity*, 2016, 49(7): 486-495.
- [21]黄宝山, 徐佳丽, 姜帅, 等. ITP 患儿免疫球蛋白、淋巴细胞亚群及 Th17/Treg 的表达分析 [J]. *重庆医学*, 2022, 51(17): 2961-2965.
- [22]梁亚丽, 严媚, 宁建英, 等. 160 例儿童免疫性血小板减少症预后影响因素的分析 [J]. *新疆医学*, 2024, 54(06): 660-664.
- [23]宋军, 陈运芬, 郭鹏翔, 等. 血清免疫球蛋白水平与成人 ITP 患者疗效的相关性研究 [J]. *重庆医学*, 2013, (31): 3771-3772+3775.
- [24]SHINDO R, ABE R, OKU K, et al. Involvement of the complement system in immune thrombocytopenia: review of the literature [J]. *Immunol Med*, 2023, 46(4): 182-190.
- [25]CHELOFF A Z, KUTER D J, AL-SAMKARI H. Serum complement levels in immune thrombocytopenia: Characterization and relation to clinical features [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2020, 4(5): 807-812.
- [26]徐丽琴, 徐宝华, 汤璘珊. 儿童免疫性血小板减少症的临床特征分析 [J]. *吉林医学*, 2023, 44(8): 2208-2210.
- [27]SANDAL R, MISHRA K, JANDIAL A, et al. Update on diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(5): 553-568.
- [28]曹晴晴, 袁玉芳, 田兆方, 等. 儿童原发免疫性血小板减少症慢性化危险因素分析 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2023, 43(11): 1557-1561+1573.

- [29]PETITO E, GRESELE P. Immune attack on megakaryocytes in immune thrombocytopenia [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2024, 8(1): 102345.
- [30]何睿妍, 张宁. 系统免疫炎症指数对类风湿关节炎疾病活动度的评估价值 [J]. *医学研究生学报*, 2023, 36(1): 32-35.
- [31]GEARTY S V, DÜNDAR F, ZUMBO P, et al. An autoimmune stem-like CD8 T cell population drives type 1 diabetes [J]. *Nature*, 2022, 602(7895): 156-161.
- [32]YUAN S, ZENG Y, LI J, et al. Phenotypical changes and clinical significance of CD4(+)/CD8(+) T cells in SLE [J]. *Lupus Sci Med*, 2022, 9(1):e000660.
- [33]LI W P, BAI Z R, TIAN Y Q, et al. [Analysis of Frequencies and Subsets of Peripheral Helper T Cells in Patients with Immune Thrombocytopenia] [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2024, 32(5): 1518-1523.
- [34]TENGNÉR P, HALSE A K, HAGA H J, et al. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(12): 2238-2248.
- [35]侯佳奇, 薛鸾. 原发性干燥综合征发病机制概述 [J]. *现代免疫学*, 2019, 39(1): 58-63.
- [36]MAZEDA C, OLIVEIRA N, ABREU C, et al. Anti-SSA Ro52 and anti-Ro60 autoantibodies: association with clinical phenotypes [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2024, 42(7): 1474-1479.
- [37]KAMOUNAH S, WEI F, PARK J K, et al. Seronegative patients with primary Sjögren's syndrome and non-pSS sicca test positive for anti-SSA/Ro52 and -Ro60 in saliva [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(5): 167168.
- [38]CAO Y T, ZHANG K Y, SUN J, et al. Platelet abnormalities in autoimmune thyroid diseases: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1089469.
- [39]WANG X M, NURIDDIN H, LIU Y, et al. [Expression of thyroglobulin antibody and thyroid peroxidase antibody in children with immune thrombocytopenia] [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2022, 24(6): 687-692.
- [40]高长俊, 张晴, 韩静. 免疫性血小板减少症患者 T 淋巴细胞亚群、甲状腺自身抗体、微小 RNA-106b-5p 和微小 RNA-181a-5p 表达水平检测及临床意义 [J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(6): 741-744+749.
- [41]LLAUDÓ I, CASSIS L, TORRAS J, et al. Impact of small molecules immunosuppressants on P-glycoprotein activity and T-cell function [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2012, 15(3): 407-419.
- [42]AKKUŞ E, FIDAN Ç, DEMIRCI G, et al. Mean platelet volume and response to the first line therapy in newly diagnosed adult immune thrombocytopenia patients: a retrospective study [J]. *Turk J Med Sci*, 2020, 50(4): 798-803.
- [43]CHEN C, SONG J, WANG Q, et al. Mean platelet volume at baseline and immune

- thrombocytopenia relapse in Chinese newly-diagnosed patients: a retrospective cohort study [J]. *Hematology*, 2018, 23(9): 646-652.
- [44] CHAI A B, CALLAGHAN R, GELISSEN I C. Regulation of P-Glycoprotein in the Brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23):14667.
- [45] PILOTTO HEMING C, MURIITHI W, WANJIKU MACHARIA L, et al. P-glycoprotein and cancer: what do we currently know? [J]. *Heliyon*, 2022, 8(10): e11171.
- [46] ELMELIEGY M, VOURVAHIS M, GUO C, et al. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug-Drug Interaction Studies [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(6): 699-714.
- [47] KARTHIKA C, SURESHKUMAR R, ZEHRABI M, et al. Multidrug Resistance of Cancer Cells and the Vital Role of P-Glycoprotein [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(6):897.
- [48] 王佳, 毛妮, 谢希, 等. 多药耐药基因-1 高表达可加剧类风湿关节炎患者对氨甲蝶呤的耐药 [J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(5): 595-600.
- [49] PEREZ-GUERRERO E E, GAMEZ-NAVA J I, MUÑOZ-VALLE J F, et al. Serum levels of P-glycoprotein and persistence of disease activity despite treatment in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Exp Med*, 2018, 18(1): 109-117.
- [50] GUO Y, ASHRAFIZADEH M, TAMB UWALA M M, et al. P-glycoprotein (P-gp)-driven cancer drug resistance: biological profile, non-coding RNAs, drugs and nanomodulators [J]. *Drug Discov Today*, 2024, 29(11): 104161.
- [51] 刘红, 于亮, 王春玲, 等. 糖皮质激素在慢性免疫性血小板减少症治疗中作用机制及耐药性机制的研究进展 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2016, 39(2): 180-184.
- [52] PAN H M, WEN R T, YANG Z G. [Advances in the Treatment of Glucocorticoid Resistance and Relapsed Immune Thrombocytopenia --Review] [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2023, 31(2): 616-620.
- [53] 牛静静, 薛燕, 杨洁. 外周血 T 淋巴细胞亚群的表达变化与急性髓系白血病患者复发风险的关系 [J]. *黑龙江医学*, 2023, 47(18): 2192-2195.
- [54] MAZZIOTTA F, BIAVATI L, RIMANDO J, et al. CD8+ T-cell differentiation and dysfunction inform treatment response in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2024, 144(11): 1168-1182.
- [55] 李明伟, 刘玉, 岳迎宾, 等. 淋巴细胞及其亚群、NK 细胞与儿童原发性免疫性血小板减少症复发的相关性研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(16): 3054-3057+3015.
- [56] MALIK A, SAYED A A, HAN P, et al. The role of CD8+ T-cell clones in immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2023, 141(20): 2417-2429.
- [57] VRBENSKY J R, NAZY I, CLARE R, et al. T cell-mediated autoimmunity in immune thrombocytopenia [J]. *Eur J Haematol*, 2022, 108(1): 18-27.

- [58]ELSAYH K I, SAAD K, OSMAN N S, et al. Regulatory T-lymphocyte subsets in children with chronic immune thrombocytopenia after high-dose of dexamethasone [J]. *Pediatr Res*, 2022, 92(5): 1432-1436.
- [59]徐龙伟, 曹峰, 张耀东, 等. 免疫性血小板减少症 299 例自身抗体表达及预后影响因素分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2024, 42(4): 318-322.
- [60]KAMIOKA P E, LIPHAUS B L, BEATRICE J M, et al. Latent and Overt Polyautoimmunity in Children and Adolescents With Immune Thrombocytopenia [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 42(7): e606-e609.
- [61]ABBASI S Y, MILHEM M, ZARU L. A positive antinuclear antibody test predicts for a poor response to initial steroid therapy in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Ann Hematol*, 2008, 87(6): 459-462.
- [62]尚恒, 马金刚, 魏红丽, 等. 辅助性 T 淋巴细胞 17/调节性 T 淋巴细胞在 Graves 病合并甲状腺过氧化物酶抗体阳性患者中的机制研究 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(4): 276-279.
- [63]GIORDANO P, DELVECCHIO M, LASSANDRO G, et al. Can Anti-Thyroid Antibodies Influence the Outcome of Primary Chronic Immune Thrombocytopenia in Children? [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20(3): 351-355.
- [64]AGGARWAL M, MAHAPATRA M, SETH T, et al. Thyroid Dysfunction in Patients With Immune Thrombocytopenia: Prevalence and its Impact On Outcome [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2022, 38(1): 173-177.
- [65]DEEL M D, KONG M, CROSS K P, et al. Absolute lymphocyte counts as prognostic indicators for immune thrombocytopenia outcomes in children [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(12): 1967-1974.
- [66]IMBACH P, LAZARUS A H, KÜHNE T. Intravenous immunoglobulins induce potentially synergistic immunomodulations in autoimmune disorders [J]. *Vox Sang*, 2010, 98(3 Pt 2): 385-394.
- [67]PENG J, MA S H, LIU J, et al. Association of autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G therapy in immune thrombocytopenia: a multicenter cohort study [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(4): 497-504.
- [68]WEBSTER M L, SAYEH E, CROW M, et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIb/IIIa versus GPIIb/IIIa antibodies [J]. *Blood*, 2006, 108(3): 943-946.
- [69]HAMZAH R, YUSOF N, TUMIAN N R, et al. Clinical Epidemiology, Treatment Outcome and Mortality Rate of Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia in Adult Multicentre Study in Malaysia [J]. *J Blood Med*, 2022, 13: 337-349.
- [70]GOSAVI S, KRISHNAN G, KUMAR V, et al. Helicobacter pylori-Associated Immune Thrombocytopenia: Diagnostic and Therapeutic Approach [J]. *Ann Afr Med*,

2024, 23(3): 248-254.

[71]AUDIA S, MAHÉVAS M, NIVET M, et al. Immune Thrombocytopenia: Recent Advances in Pathogenesis and Treatments [J]. *Hemasphere*, 2021, 5(6): e574.

[72]PSAILA B, BUSSEL J B. Immune thrombocytopenic purpura [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2007, 21(4): 743-759+vii.

[73]MCMILLAN R. Antiplatelet antibodies in chronic immune thrombocytopenia and their role in platelet destruction and defective platelet production [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2009, 23(6): 1163-1175.

[74]冯志惠, 谢东梅, 周泽平. B 细胞激活因子/增殖诱导配体在免疫性血小板减少症中的研究进展 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2024, 47(4): 351-357.

[75]MIN Y N, WANG C Y, LI X X, et al. Participation of B-cell-activating factor receptors in the pathogenesis of immune thrombocytopenia [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(3): 559-571.

[76]NILFOROUSHZADEH M A, HEIDARI N, HEIDARI A, et al. The role of BAFF and BAFF-R inhibitors in the treatment of immune thrombocytopenia; a focused review [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111827.

[77]李巍, 马西虎, 刘晓, 等. BAFF 调节免疫性血小板减少症模型小鼠的 Th17/Treg 平衡的研究 [J]. *河北医学*, 2024, 30(8): 1267-1272.

[78]KHALIFA K A E, EL-HAWY M A, ABO ZEID H M, et al. Expression of B-cell activating factor in pediatric patients with immune thrombocytopenia: a single institutional series and review of literature [J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2023, 44(1): 41-55.

[79]尹凤雷, 尹娟, 赵芳, 等. 外周血 CD40、CD40L 表达及血清 BAFF 水平对 ITP 患者疗效的预测价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(4): 525-528.

[80]KAMHIEH-MILZ J, GHOSOUN N, STERZER V, et al. Effect of glucocorticoid treatment on BAFF and APRIL expression in patients with immune thrombocytopenia (ITP) [J]. *Clin Immunol*, 2018, 188: 74-80.

[81]LI Q, LIU Y, WANG X, et al. Regulation of Th1/Th2 and Th17/Treg by pDC/mDC imbalance in primary immune thrombocytopenia [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(15): 1688-1697.

[82]GU H, CHEN Z, SHI X, et al. Increased proportion of Th17/Treg cells at the new diagnosed stage of chronic immune thrombocytopenia in pediatrics: the pilot study from a multi-center [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(11): 3411-3417.

[83]孙妍, 王明镜, 曹新甜, 等. 原发性免疫性血小板减少症患者外周血 microRNAs 的表达及与 Th1/Th2 失衡的关系 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(5): 1570-1576.

[84]LIN X, XU A, ZHOU L, et al. Imbalance of T Lymphocyte Subsets in Adult Immune Thrombocytopenia [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 937-947.

- [85]徐小凡, 李一鸣, 徐小虎, 等. 免疫调节机制在免疫性血小板减少症中的研究进展 [J]. 检验医学与临床, 2024, 21(9): 1332-1335+1340.
- [86]ZHANG R, ZHAO Y, CHEN X, et al. Low-dose IL-2 therapy in autoimmune diseases: An update review [J]. *Int Rev Immunol*, 2024, 43(3): 113-137.
- [87]LIU X G, HOU Y, HOU M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 4.
- [88]GHANIMA W, COOPER N, RODEGHIRO F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later [J]. *Haematologica*, 2019, 104(6): 1112-1123.
- [89]VIANELLI N, AUTERI G, BUCCISANO F, et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(5): 963-978.
- [90]FAN J, CHEN J, GAO L, et al. Real-world experience of thrombopoietin receptor agonists in pediatric immune thrombocytopenia: a report from a Chinese tertiary children's hospital [J]. *Transl Pediatr*, 2024, 13(6): 889-896.
- [91]DONG X F, LI Y L, LI N B, et al. [Efficacy and safety of eltrombopag in the treatment of primary immune thrombocytopenia: real-world data from a single medical center] [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2024, 45(3): 271-276.
- [92]AL-SAMKARI H, GRACE R F, KUTER D J. The role of romiplostim for pediatric patients with immune thrombocytopenia [J]. *Ther Adv Hematol*, 2020, 11: 2040620720912992.
- [93]GRUHN B, EHRNSPERGER A, WILLY C, et al. Successful Use of Eltrombopag in a Young Child With Chronic Immune Thrombocytopenia [J]. *Cureus*, 2021, 13(1): e12723.
- [94]郑湧智, 李健, 胡建达. 艾曲波帕治疗儿童慢性免疫性血小板减少症 3 例并文献复习 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2020, 25(3): 167-171.
- [95]张司琪, 丰江舟, 邢明泉, 等. 艾曲波帕与利妥昔单抗二线治疗成人原发性免疫性血小板减少症的疗效研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(15): 1606-1610.
- [96]MISHRA K, KUMAR S, SANDAL R, et al. Safety and efficacy of splenectomy in immune thrombocytopenia [J]. *Am J Blood Res*, 2021, 11(4): 361-372.

致谢

时光荏苒，回首三载，恍若塞外长风掠过绿洲，倏然而逝。石河子大学的四季更迭，始于金秋胡杨璀璨，终于盛夏雪峰辉映。求学之路上曾经的迷茫与笃定、困顿与豁然，此刻皆化作心头的万千感怀。在此，谨以寸笺聊表谢忱。

饮水思源，学成念师。感恩恩师宁建英老师以春风化雨之姿润泽我学术征途。三载寒暑，您以渊博的学识为舟，引领我横渡儿科医学的浩瀚海洋；以严谨治学为尺，规范我从选题设计到论文定稿的每一个细节。得遇良师如您，实属此生之幸。

感恩儿科教研室全体师长。临床轮转时倾囊相授的诊疗经验，病例讨论中鞭辟入里的思维点拨，技能考核时手把手的操作指导，让我在理论与实践的交织中逐渐褪去青涩。您们以仁心仁术铸就的医学灯塔，始终照亮着我身为儿科医师的职业航向。


同窗之谊，莹莹如月。感谢同窗三载相携，共筑求学路上的温暖驿站。你们在数据迷雾中递来的统计锦囊，论文截稿前细致的格式校对，让这段征程始终浸润着扶持的温度。愿此间凝结的默契与善意，化作他日江湖重逢时最清冽的泉响。

此去经年，此间获得的学识、情谊与成长，必将如天山融雪滋养荒漠般，持续润泽我的医学人生。前路漫漫，惟愿不负所学，不负所期。

作者简介

张碧涵，女，生于 1998 年 4 月，籍贯新疆库尔勒市。2021 年 6 月毕业于南昌大学临床医学专业，获医学学士学位。2022 年 9 月在石河子大学医学院攻读儿科学硕士学位，并于石河子大学医学院第一附属医院进行住院医师规范化培训。

石河子大学硕士研究生学位论文导师评阅表

研究生姓名	张碧涵	学制	三年制
专业	儿科学	研究方向	儿童血液系统
学术评语: <p>该生的硕士学位论文围绕儿童 ITP 的临床特征与预后因素展开研究，选题紧密结合学科前沿与临床实践需求，具有明确的科学意义和应用价值。儿童 ITP 的发病机制复杂、预后差异显著，而国内针对多中心临床数据的系统性研究仍显不足。该论文通过回顾性分析，探讨了不同治疗方案及预后影响因素，为临床诊疗策略的优化提供了重要参考。</p> <p>论文结构合理，逻辑清晰，数据翔实，图表规范，结论可靠。写作中文献综述全面，能够准确评述国内外研究进展，讨论部分结合临床实际深入剖析了本研究的局限性，并提出了通过多中心、大样本研究进一步验证，为早期评估 ITP 患儿一线药物治疗的预后转归提供证据支持的研究方向。答辩过程中，该生能够准确回答专家提问，体现出扎实的专业理论基础和独立科研能力。</p> <p>该生在攻读硕士期间表现出优秀的科研素养与学习能力，工作态度严谨，团队协作意识突出，具备独立开展临床科研工作的潜力。论文已达到儿科学硕士学位论文要求，论文审查已通过。</p>			
指导教师签字： 			
2025 年 5 月 22 日			