

探究妊娠合并血小板减少患者产后血小板恢复的影响因素

李金玉, 崔中光*

青岛大学附属医院血液科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年2月11日; 录用日期: 2022年3月4日; 发布日期: 2022年3月15日

摘要

目的: 分析不同病因妊娠合并血小板减少(PT)患者的一般临床资料, 探究影响产后血小板恢复的因素。方法: 回顾性分析146例PT患者的基本临床资料, 根据产后血小板的恢复情况分组, 比较其临床特征及淋巴细胞(L)的差异性, 绘制受试者工作特征曲线, 探讨L对产后血小板恢复的预测价值, 分析影响产后血小板恢复的相关危险因素。结果: 146例观察组中妊娠性血小板减少(GT) 90例(61.64%), 先兆子痫(PEC) 11例(7.53%), CTD组13例(8.90%), ITP组16例(10.96%), 其他组16例(10.96%)。随访统计产后6~8周的血常规, 淋巴细胞的ROC曲线下面积为0.716 (95% CI 0.614~0.818), L的截断值为 $1.8 \times 10^9/L$ 。以 $1.8 \times 10^9/L$ 为界, 分为高淋巴细胞组及低淋巴细胞组, 比较其临床特征, 均无差异($P > 0.05$)。对影响产后血小板恢复的临床特征进行单因素分析, $L < 1.8 \times 10^9/L$ 、产后出血($\geq 500\text{ ml}$)、不同病因均可影响血小板的正常恢复($P < 0.05$); 对上述四种情况进行多因素Logistic回归分析发现, ITP、 $L < 1.8 \times 10^9/L$ 、产后出血($\geq 500\text{ ml}$)是影响产后血小板恢复的独立危险因素($P < 0.05$)。结论: ITP、较低的淋巴细胞计数、出血量 $\geq 500\text{ ml}$ 预示产后血小板恢复不良。

关键词

妊娠合并血小板减少, 淋巴细胞, 血小板, 预后

To Explore the Influencing Factors of Platelet Recovery after Parturition in Pregnant Patients with Thrombocytopenia

Jinyu Li, Zhongguang Cui*

Department of Hematology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者 Email: cuizhguang@163.com

Abstract

Objective: To analyze the general clinical data of patients with thrombocytopenia in pregnancy (PT) with different etiologies, and to explore the factors that affect the recovery of platelets after delivery. **Methods:** The basic clinical data of 146 patients with PT were retrospectively analyzed. Grouped according to the recovery of postpartum platelets, compared their clinical factors and the differences of lymphocytes (L), drawn receiver operating characteristic curve, explored the influence of L on the prognosis of postpartum platelets, and analyzed related risk factors affecting postpartum platelet recovery. **Results:** In the 146 observation group, 90 cases of gestational thrombocytopenia (GT) (61.64%), 11 cases (7.53%) of preeclampsia (PEC), 13 cases (8.90%) in the CTD group, 16 cases (10.96%) in the ITP group, 16 cases (10.96%) in other groups. Follow-up and statistics of routine blood test for 6 to 8 weeks after delivery, the area under the ROC curve of L was 0.716 (95% CI 0.614 to 0.818), and the cutoff value of L was $1.8 \times 10^9/L$. Taking $1.8 \times 10^9/L$ as the boundary, they were divided into high lymphocyte group and low lymphocyte group, and compared their clinical characteristics, there was no difference ($P > 0.05$). Univariate analysis showed that the clinical features of postpartum platelet recovery were influenced by $L < 1.8 \times 10^9/L$, postpartum hemorrhage (≥ 500 ml) and different causes ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that ITP, $L < 1.8 \times 10^9/L$ and postpartum hemorrhage (≥ 500 ml) were independent risk factors affecting the recovery of postpartum platelets ($P < 0.05$). **Conclusion:** ITP, low lymphocyte count, bleeding ≥ 500 ml, and cesarean section indicate unfavorable prognosis of platelet after delivery.

Keywords

Thrombocytopenia in Pregnancy, Lymphocytes, Platelets, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

血小板减少症在妊娠期妇女的发生率为 7%~10%，病因多样，包括妊娠性血小板减少(gestational thrombocytopenia, GT)、先兆子痫(preeclampsia, PEC)、结缔组织病(connective tissue disease, CTD)导致相关性血小板减少、溶血、肝酶升高和血小板减少综合征(HELLP)、免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)、Evans 综合征、2B 型血管性血友病(VWD)、血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)、双胎妊娠、血液系统恶性疾病等[1] [2] [3]。出血是血小板减少的主要风险[4]，产后定期复查血常规对于确保血小板处于安全范围至关重要，寻找影响产后血小板恢复的危险因素并进行干预并可为再次妊娠做好准备。本文回顾性分析 2019 年 9 月~2020 年 8 月我院收治的 PT 患者的临床资料及实验室检查结果，探讨产后血小板恢复的影响因素。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

回顾性收集自 2019 年 9 月至 2020 年 8 月于青岛大学附属医院住院治疗的血小板减少孕妇共 146 例。参考《内科学》及《妇产科学》诊断标准，根据病因将 146 例妊娠合并血小板减少患者分为 5 组：妊娠

性血小板减少为排除性诊断[5], 依据妊娠前无血小板减少病史, 多于孕中晚期出现, PLT 一般不少于 $75 \times 10^9/L$; PEC 组; ITP 组; CTD 组; 其他组, 包括: AA、MDS 等血液系统恶性疾病。纳入标准: 妊娠期两次及以上血小板计数小于 $100 \times 10^9/L$ 。排除标准: 假性血小板减少; 严重感染导致的小血小板减少。

2.2. 方法

收集患者的一般资料, 包括: 年龄、孕周、生产方式、产次、出血量。采用门诊、住院病历查阅方式进行随访, 收集产后 6~8 周的血常规, 失访 42 人, 分析淋巴细胞与血小板之间的关系。

2.3. 统计学处理

使用 SPSS 23.0 进行分析, 对于计量资料, 符合正态分布的以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用单因素方差分析对组间差异进行比较; 不符合正态分布的则以 M (P25, P75) 表示, 多组间差异比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料采用 χ^2 或 Fisher 精确检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估淋巴细胞计数(L)对产后血小板恢复情况的诊断价值, 并寻找 L 的最佳截断值, 将 L 转变为分类变量, 采用 χ^2 检验进行单因素分析。根据产后血小板恢复情况分组, 对单因素分析差异有统计学意义的指标进行多因素二元 Logistic 回归分析。应用 GraphPad Prism8.0 绘制 ROC 曲线及森林图。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般情况

146 例妊娠合并血小板减少患者包括 GT 90 例(61.64%), PEC 组 11 例(7.53%), CTD 组 13 例(8.90%), ITP 组 16 例(10.96%), 其他组 16 例(10.96%)。初产妇 73 例, 经产妇 73 例, 年龄 22~42 岁, 平均年龄 (31.25 ± 4.13) 岁, 分娩孕周 10.3~41.9 周, 平均分娩孕周 (37.7 ± 4.53) 周。

3.2. 观察指标

随访产妇产后 6~8 周的血常规, GT 随访 50 例, PEC 组 11 例, CTD 组 13 例, ITP 组 15 例, 其他组 15 例。血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 有 41 例(39.4%), $< 100 \times 10^9/L$ 有 63 例(60.6%)。中位淋巴细胞计数(L)为 $1.53 \times 10^9/L$ ($1.18 \times 10^9/L \sim 2.10 \times 10^9/L$), 根据血小板计数是否大于 $\geq 100 \times 10^9/L$ 绘制淋巴细胞(L)的 ROC 曲线, L 的截断值为 $1.8 \times 10^9/L$, 曲线下面积为 0.7158 (95% CI 0.614~0.818), 见图 1; $L < 1.80 \times 10^9/L$ 65 例, $L \geq 1.80 \times 10^9/L$ 39 例。

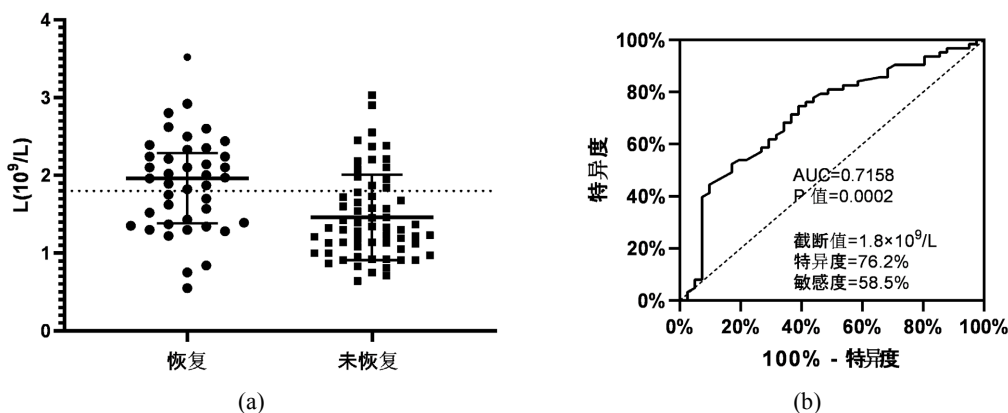


Figure 1. ROC curve of lymphocyte in predicting postpartum platelet recovery

图 1. 淋巴细胞预测产后血小板恢复情况的 ROC 曲线

3.3. 淋巴细胞(L)及临床特征对产后血小板恢复情况的影响

以 $1.8 \times 10^9/L$ 为界, 将病例分为高 L 组与低 L 组, 比较各组高龄产妇构成比、是否产后出血、病因、孕周、免疫抑制剂、生产方式、产次的差异性, 结果均无差异($P > 0.05$), 见表 1。对影响血小板恢复的临床特征进行单因素分析, $L < 1.8 \times 10^9/L$ 影响血小板的正常恢复($P = 0.000$); 此外, 产后出血及剖宫产均影响血小板的恢复($P < 0.05$); 同 CTD 组及 ITP 组比较, GT 组血小板恢复率高($P < 0.05$)。是否高龄、孕周、免疫调节剂的使用及产次均对血小板的恢复无影响($P > 0.05$), 见表 2。

采用多因素二元 Logistic 回归分析发现, ITP、 $L < 1.8 \times 10^9/L$ 、产后出血为产后血小板未恢复正常的独立危险因素, 具体为: ① ITP 产后血小板未恢复的风险是非 ITP 的 13.449 倍; ② $L < 1.8 \times 10^9/L$ 血小板未恢复的风险是 $L \geq 1.8 \times 10^9/L$ 组的 5.024 倍; ③ 产后出血的产妇血小板未恢复的风险是非产后出血的 2.940 倍, 见图 2。

Table 1. Comparison of clinical characteristics between high lymphocyte group and low lymphocyte group
表 1. 高淋巴细胞组与低淋巴细胞组临床特征比较

项目	$L < 1.8 \times 10^9$ (n = 65)	$L \geq 1.8 \times 10^9$ (n = 39)	χ^2	P
高龄产妇(≥ 35 岁)			0.450	0.502
否	52	29		
是	13	10		
产后出血(≥ 500 ml)			1.486	0.223
否	32	24		
是	33	15		
病因			6.429	0.168
GT	30	20		
PEC	6	5		
CTD	12	1		
ITP	8	7		
其它	9	6		
孕周			5.185	0.074
≤ 34 w	4	7		
< 37 w	10	2		
≥ 37 w	51	30		
免疫抑制剂使用			-	0.086
否	56	38		
是	9	0		
生产方式			0.770	0.380
经阴分娩	18	14		
剖宫产	47	25		
产次			2.010	0.156
初产	29	23		
经产	36	16		

Table 2. Effects of different clinical features on postpartum platelet recovery**表 2.** 不同临床特征对产后血小板恢复的影响

项目	未恢复(63)	恢复(41)	合计	χ^2	P
高龄产妇(≥ 35 岁)				0.266	0.606
否	48 (59.3)	33 (40.7)	82		
是	15 (65.2)	8 (34.8)	24		
产后出血(≥ 500 ml)				10.170	0.001
否	26 (46.4)	30 (53.6)	56		
是	37 (77.1)	11 (22.9)	48		
病因				17.942	0.001
GT	24 (48.0) _a	26 (52.0) _a	50		
PEC	5 (45.5) _a	6 (54.5) _a	11		
CTD	12 (92.3) _a	1 (7.7) _b	13		
ITP	14 (93.3) _a	1 (6.7) _b	15		
其它	8 (53.3) _a	7 (46.7) _a	15		
孕周				2.604	0.278
≤ 34 w	9 (81.8)	2 (18.2)	11		
< 37 w	8 (66.7)	4 (33.3)	12		
≥ 37 w	46 (56.8)	35 (43.2)	81		
淋巴细胞				12.780	0.000
$< 1.8 \times 10^9$	48 (73.8)	17 (26.2)	65		
$\geq 1.8 \times 10^9$	15 (38.5)	24 (61.5)	39		
免疫抑制剂使用				-	0.084
否	54 (57.4)	40 (42.6)	94		
是	9 (90.0)	1 (10.0)	10		
生产方式				7.705	0.006
经阴分娩	13 (40.6)	19 (59.4)	32		
剖宫产	50 (69.4)	22 (30.6)	72		
产次				1.973	0.160
初产	28 (53.8)	24 (46.2)	52		
经产	35 (67.3)	17 (32.7)	52		

注: _a: 构成比无差异; _b: 构成比差异显著($P < 0.05$)。

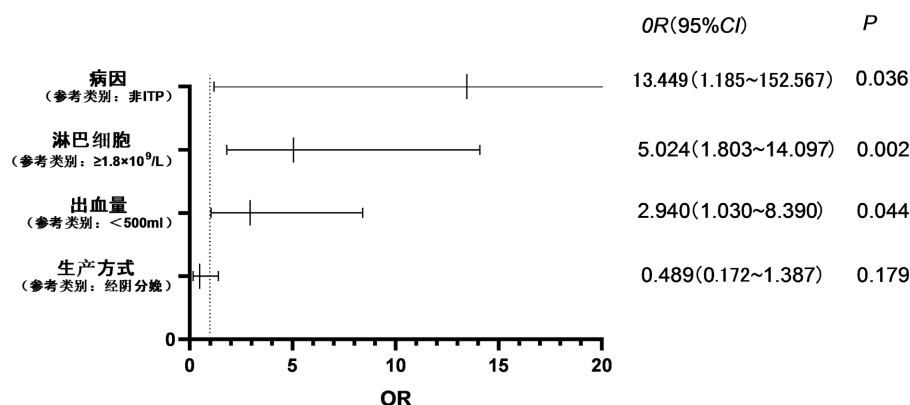


Figure 2. Logistic analysis of multiple factors affecting postpartum platelet recovery

图 2. 影响产后血小板恢复的多因素 Logistic 分析

4. 讨论

妊娠合并血小板减少症,我国的参考标准为 $<100 \times 10^9/L$ [6],是妊娠期的常见疾病,发生率为 5%~10% [3],其病因多样,本研究中妊娠相关血小板减少(GT) 90 例(61.64%),先兆子痫(PEC) 11 例(7.53%),CTD 组 13 例(8.90%),ITP 组 16 例(10.96%),其他组 16 例(10.96%)。在分娩前,除针对原发病的治疗,为保证血小板处于安全水平,血小板的输注、糖皮质激素、丙种球蛋白为通用手段[7]。血小板减少会导致原发性止血缺陷,表现为鼻出血、牙龈出血及孕产妇特有的产后出血。产后出血可诱发出血性休克、感染等并发症,是孕产妇死亡的首要原因[8]。因此,医生需要在分娩前进行风险分层,以评估和准备血制品。国外一项大型回顾性队列研究[9]将 5209 例轻度妊娠期血小板减少症与 34,677 例血小板计数正常的孕妇进行对比,结果显示血小板减少的孕妇具有更高的产后出血率(17.6% VS 14%, $P < 0.001$)。一项纳入了 54,597 名妇女的前瞻性多中心研究显示 11.7%的血小板减少症妇女有出血的临床证据,8.3%的妇女有出血的实验室证据:两者均高于无血小板减少症的妇女[10]。因此,产后早期血小板的恢复有利于减轻产后出血。

妊娠性血小板减少(GT)的发病机制不明,可能包括血液稀释、亚临床凝血功能异常的代偿状态、内皮细胞损伤及免疫性破坏[11],尚不清楚 GT 是否为变异型的免疫介导的血小板破坏,有著作提出 GT 与 ITP 是同一疾病谱的两种极端表现。炎性反应已经被证实与分娩的启动和发展有关,作为成功的同种半抗原免疫,妊娠期血小板的减少可能与免疫平衡和耐受异常相关,淋巴细胞在免疫监测中必不可少,较低的淋巴细胞计数提示多种疾病的不良预后[12] [13] [14]。CD4+ CD25+调节性 T 细胞减少可致免疫抑制功能减弱,对效应 T 细胞的免疫抑制不足参与妊娠期血小板减少的发生[12],本研究中收集产后 6~8 周的血常规发现:淋巴细胞可用来预测产后血小板的恢复情况,ROC 曲线下面积 0.7158, $P = 0.0002$,敏感度 76.2%,特异度 58.5%,提示产后低淋巴细胞计数预示血小板的恢复欠佳。以 $1.8 \times 10^9/L$ 为界,不同淋巴细胞组之间的病因构成比无差异($P = 0.168$),表明在随访过程中,淋巴细胞可联合血小板水平共同评估疾病的转归。

GT 组产后血小板恢复率高,提示诊断明确的 GT 患者需定期随访复查,而非积极实施干预措施,与既往研究[3]显示 GT 为妊娠期良性疾病相一致。随着多胎政策的开放,对于现在或曾经发生过血小板减少的妊娠妇女,既担忧产后血小板的恢复情况,又要为再次妊娠做好生理及心理准备。本研究结果显示:不同的年龄、孕周、是否使用免疫调节剂及产次,其产后血小板的恢复率无差异($P > 0.05$)。相关研究显示,产后 12 周血小板自然恢复正常支持 GT 的诊断,但其复发率达 50% [1] [2] [15]。本研究中初产妇与

经产妇产后血小板恢复率无差异(46.2% VS.32.7%, $P = 0.160$), 因此, 既往有 PT 病史的妇女再次妊娠不影响其产后血小板的恢复。以 35 岁为分界, 高龄组血小板恢复率未见降低, 妊娠年龄不会干扰血小板恢复。分娩孕周以 34 周、37 周为分界, 三组间产后血小板恢复情况无差异, 表明胎儿过期产及早产不影响血小板恢复。单因素分析发现 $L < 1.8 \times 10^9/L$ 、出血量 $\geq 500\text{ ml}$ 、ITP 组及剖宫产均可影响血小板的恢复($P < 0.05$), 多因素 Logistic 回归分析发现, ITP 组、 $L < 1.8 \times 10^9/L$ 、出血量 $\geq 500\text{ ml}$ 是产后血小板未恢复正常水平的独立危险因素。分娩方式并非影响血小板的恢复的独立因素, 这是因为产前较低的血小板更倾向于剖宫产以减少分娩并发症。低淋巴细胞提示预后不良, 考虑免疫耐受失衡, 效应 T 细胞活化, 血小板破坏增加。ITP 组产后血小板恢复不理想, 这是因为 ITP 为一种独立的疾病, 妊娠结束后免疫活跃状态并不利于疾病的发展。较大的出血量的孕妇产后血小板恢复欠佳, 可能与出血过程中血小板的大量消耗及骨髓在短期内代偿不足有关。

本研究为单中心回顾性研究, 可能出现信息偏倚。随访时间较短, 未能对患者长期随访, 样本量少, 有待大样本的长期随访行进一步探索。

参考文献

- [1] Sugihara, S., Satoh, K., Urabe, S., *et al.* (2019) Thrombocytopenia in Pregnancy: A Single-Center Retrospective Analysis of 91 Cases. *The Japanese Journal of Clinical Hematology*, **60**, 1525-1531.
- [2] Allyson, M., *et al.* (2020) Thrombocytopenia in Pregnancy: Diagnosis and Approach to Management. *Blood Reviews*, **40**, Article ID: 100638. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100638>
- [3] Fogerty, A.E. and Dzik, W. (2021) Gestational Thrombocytopenia: A Case-Control Study of over 3500 Pregnancies. *British Journal of Haematology*, **2**, 433-438. <https://doi.org/10.1111/bjh.17611>
- [4] Heenan, J.M. (2021) Management of Refractory Immune Thrombocytopenia in Pregnancy. *BMJ Case Reports CP*, **14**, e244656. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244656>
- [5] American College of Obstetricians and Gynecologists (2016) Practice Bulletin No. 166: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, **128**, e43-e53. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001641>
- [6] 周莲, 张雪芹. 妊娠合并血小板减少的病因分析及对分娩方式和母婴结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(3): 499-502.
- [7] Ruzsala, M., Poniedziałek-Czajkowska, E., Mierzynski, R., *et al.* (2021) Thrombocytopenia in Pregnant Women. *Ginekologia Polska*, **92**, 587-590. <https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0147>
- [8] 刘兴会. 产后出血预防与处理指南(2014) [J]. 中华医学信息导报, 2014, 29(20): 18.
- [9] Rottenstreich, M., Rotem, R., Glick, I., *et al.* (2021) Mild Gestational Thrombocytopenia in Primiparous Women, Does It Affect Risk of Early Postpartum Hemorrhage? A Retrospective Cohort Study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **9**, 1-8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1977793>
- [10] Carlson, L.M., Dotters-Katz, S.K., Smid, M.C., *et al.* (2017) How Low Is Too Low? Postpartum Hemorrhage Risk among Women with Thrombocytopenia. *American Journal of Perinatology*, **34**, 1135-1141. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604194>
- [11] Zhang, X., Zhao, Y., Li, X., *et al.* (2016) Thrombopoietin: A Potential Diagnostic Indicator of Immune Thrombocytopenia in Pregnancy. *Oncotarget*, **7**, 7489. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7106>
- [12] 陈哲, 梁梅英, 张超, 等. CD4+ CD25+调节性 T 细胞与树突状细胞在妊娠期血小板减少发病机制中的作用[J]. 中国妇产科临床杂志, 2015, 16(3): 205-208.
- [13] Oka, S., Ono, K. and Nohgawa, M. (2021) The Association of Lymphocyte Phenotypes and Outcomes after Discontinuing Eltrombopag in Immune Thrombocytopenia. *International Journal of Clinical Practice*, **75**, e14057. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14057>
- [14] Huang, J.J., Jiang, W.Q., Lin, T.Y., *et al.* (2011) Absolute Lymphocyte Count Is a Novel Prognostic Indicator in Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. *Annals of Oncology*, **22**, 149-155. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq314>
- [15] Rottenstreich, A., Rottenstreich, M., Israeli, N., *et al.* (2019) Clinical Characteristics, Neonatal Risk and Recurrence Rate of Gestational Thrombocytopenia with Platelet Count $< 100 \times 10^9/L$. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **220**, S537. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.844>