

基于骨髓淋巴细胞比例构建预测免疫性血小板减少症预后的Nomogram模型

蔡云峰

[摘要] **目的** 探讨骨髓淋巴细胞比例对免疫性血小板减少症(ITP)预后的影响,并构建影响ITP预后的Nomogram模型。**方法** 选取2018年1月至2023年1月收治于浙江省医疗健康集团衢州医院的200例ITP患者作为研究对象,根据预后情况分为观察组(预后差)和对照组(预后好)。记录两组患者的基线资料,分析影响预后的危险因素,并据此建立Nomogram模型;采用校准曲线以及内部数据验证模型临床效能。**结果** 与对照组比较,观察组抗核抗体阳性者、年龄较大、出血评分 >2 分者较多,病程较长,血小板计数(PLT)较高,骨髓淋巴细胞比例较低,差异均有统计学意义($\chi^2=77.74$, t 分别=5.49、40.69、2.44、3.69、-6.48, P 均 <0.05);年龄、病程、PLT、骨髓淋巴细胞比例的AUC分别为0.73、0.59、0.64、0.71;年龄(>39 岁)、抗核抗体(阳性)、病程(>25 个月)、PLT($>29.04 \times 10^9/L$)、出血评分(>2 分)、骨髓淋巴细胞比例($\leq 17.50\%$)是影响ITP患者预后的危险因素(OR 分别=1.98、2.11、1.69、1.77、1.89、2.38, P 均 <0.05);内部验证结果显示, Nomogram模型预测ITP患者预后的风险C-index为0.74(95%CI 0.65~0.83); Nomogram模型的风险阈值 >0.12 , Nomogram模型提供临床净收益。**结论** 骨髓淋巴细胞比例可以预测ITP患者预后,年龄(>39 岁)、抗核抗体(阳性)、病程(>25 个月)、PLT($>29.04 \times 10^9/L$)、出血评分(>2 分)、骨髓淋巴细胞比例($\leq 17.5\%$)是影响ITP患者预后的危险因素,且基于变量构建的Nomogram模型对ITP患者预后有良好的预测。

[关键词] 骨髓淋巴细胞比例; 免疫性血小板减少症; 预后; Nomogram模型

Construction of a Nomogram model to predict prognosis of immune thrombocytopenia based on bone marrow lymphocyte ratio CAI Yunfeng. Department of Hematopathology, Zhejiang Medical Health Group Quzhou Hospital (Zhejiang Quhua Hospital), Quzhou 324000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of bone marrow lymphocyte ratio on the prognosis of immune thrombocytopenia (ITP), and to construct a Nomogram model affecting the prognosis of ITP. **Methods** Two hundred ITP patients admitted to Quzhou Hospital of Zhejiang Medical and Healthcare Group from January 2018 to January 2023 were selected as the study subjects, and the baseline data of the patients were recorded to analyze the risk factors affecting the prognosis, and the Nomogram model was established accordingly. Calibration curves and internal data were used to validate the model's clinical efficacy. **Results** Compared with the control group, the observation group had a higher percentage of positive antinuclear antibodies, older age, and bleeding score >2 , longer disease duration, higher PLT, and lower bone marrow lymphocyte proportion ($\chi^2=77.74$, $t=5.49, 40.69, 2.44, 3.69, -6.48$, $P<0.05$). The AUCs of age, disease duration, PLT, and bone marrow lymphocyte proportion were 0.73, 0.59, 0.64, and 0.71. The age (>39 years), antinuclear antibodies (positive), disease duration (>25 months), PLT ($>29.04 \times 10^9/L$), hemorrhage score (>2), and bone marrow lymphocyte proportion ($\leq 17.50\%$) were risk factors affecting ITP patients' prognosis ($OR=1.98, 2.11, 1.69, 1.77, 1.89, 2.38$, $P<0.05$). Internal validation showed that the Nomogram model predicted patients' prognosis with a risk C-index of 0.74 (95% CI 0.65-0.83). The risk threshold for the Nomogram model was >0.12 , and the Nomogram model provided a net clinical benefit. **Conclusion** The bone marrow lymphocyte ratio predicted patient prognosis, and age (>39 years), antinuclear antibody (positive), disease duration (>25 months), PLT ($>29.04 \times 10^9/L$), bleeding score (>2 points), and bone marrow lymphocyte ratio ($\leq 17.5\%$) were risk fac-

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.011.005

作者单位: 324000 浙江衢州, 浙江省医疗健康集团衢州医院(浙江衢化医院)血液内科

tors affecting patient prognosis, and the Nomogram model constructed based on the variables had a better prediction of patient prognosis.

[Key words] bone marrow lymphocyte ratio; immune thrombocytopenia; prognosis; nomogram model

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)临床表现以外周血中血小板减少,皮肤黏膜或内脏出血为主,其发病率占出血性疾病的30%左右^[1,2]。ITP患者的机体免疫功能降低,可推动疾病的发展,并影响预后^[3]。目前,临床常见治疗手段治疗效果均较差,患者极易出现复发^[4,5]。有研究认为,淋巴细胞功能紊乱是导致ITP慢性转归的重要机制,但并未有研究明确指出骨髓涂片中淋巴细胞指标与ITP有相关性^[6]。除此之外,Nomogram模型能够通过整合不同预后相关变量,生成临床事件的单个数值概率,可协助临床决策以推动个性化医疗^[7]。本次研究旨在基于骨髓淋巴细胞比例构建预测ITP患者预后的Nomogram模型,以期提高临床治愈率,并改善预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2023年1月收治于浙江省医疗健康集团衢州医院的200例ITP患者作为研究对象。纳入标准包括:①符合ITP的诊断标准^[8];②符合至少两次以上化验血小板计数(blood platelet, PLT)减少($PLT < 100 \times 10^9/L$);③血细胞形态正常;④脾脏大小正常;⑤患者及家属知情同意,并签署知情同意书。排除标准:①出现合并感染;②有心脑血管疾病史;③有免疫缺陷;④贫血;⑤有先天性易栓症家族史。本次研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法 患者给予泼尼松治疗,开始剂量 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,顿服,病情严重者静脉给予等效剂量的地塞米松、甲泼尼龙等对症治疗,PLT恢复正常水平后改为同等剂量的泼尼松,1周后复查PLT,若水平正常,则在激素起始剂量基础上减量1/3,维持2~3周,之后在现剂量基础上减量1/4并维持2~3周,之后减量1/5维持2~3周,然后再减量1/6维持2~3周,最后每3~4周减量1/8至停药,激素治疗约6个月。所有患者均经门诊复诊随访,每周随访1~2次,随访半年。

1.3 预后评估 治愈:PLT $> 100 \times 10^9/L$,维持3个月以上;显效:PLT升高至 $50 \times 10^9/L$,或在原水平基础上上升 $30 \times 10^9/L$,基本无出血症状,维持2个月以

上;好转:PLT升高,出血症状改善,持续2周以上;无效:PLT以及出血症状无改善,甚至恶化。本次研究将治愈、显效和好转患者设为预后较好,纳入对照组;将无效患者设为预后差,纳入观察组,记录两组患者的基线资料,分析影响预后的危险因素,并据此建立Nomogram模型;采用校准曲线以及内部数据验证模型临床效能。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件对实验数据进行处理和统计分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验;采用Medcal软件进行ROC分析获取最佳截断值;采用logistic回归模型模型分析影响患者预后的因素。采用R软件进行Nomogram模型构建、内部验证。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 200例ITP患者中预后较好有118例,纳入对照组;预后差有82例,纳入观察组。观察组和对照组临床资料比较见表1。

表1 两组临床资料比较

项目	观察组($n=82$)	对照组($n=118$)
年龄/岁	38.76 \pm 5.21	34.62 \pm 5.27
性别/例(%)		
男	42(51.22)	61(51.69)
女	40(48.78)	57(48.31)
高血压/例(%)		
是	29(35.37)	42(35.59)
否	53(64.63)	76(64.41)
糖尿病/例(%)		
是	21(25.61)	26(22.03)
否	61(74.39)	92(77.97)
感染/例(%)		
是	54(65.85)	74(62.71)
否	28(34.15)	44(37.29)
抗核抗体/例(%)		
阳性	70(85.37)	26(22.03)
阴性	12(14.63)	92(77.97)

续表 表1 两组临床资料比较

项目	观察组(n=82)	对照组(n=118)
血小板相关抗体/例(%)		
阳性	43(52.44)	61(51.69)
阴性	39(47.56)	57(48.31)
出血评分/例(%)		
>2分	66(80.49)	41(34.75)
≤2分	16(19.51)	77(65.25)
病程/月	28.45±4.29	26.89±4.55
PLT/×10 ⁹ /L	31.85±6.22	28.49±6.41
白细胞计数/×10 ⁹ /L	9.72±2.71	10.04±3.92
巨核细胞数/个	39.88±6.89	40.64±7.00
骨髓淋巴细胞比例/%	15.32±3.64	19.04±4.22

表2 影响ITP患者预后的相关变量ROC曲线分析结果

变量	AUC	最佳截断值	Youden指数	S.E	95%CI	P	灵敏度/%	特异度/%
年龄	0.73	39岁	0.37	0.03	0.66~0.80	<0.05	51.22	85.59
病程	0.59	25个月	0.14	0.04	0.50~0.66	<0.05	74.39	39.83
PLT	0.64	29.04×10 ⁹ /L	0.21	0.04	0.56~0.72	<0.05	65.85	55.08
骨髓淋巴细胞比例	0.71	17.50%	0.44	0.03	0.68~0.81	<0.05	75.61	68.64

2.3 影响ITP患者预后的危险因素 logistic 回归分析见表3

表3 影响ITP患者预后的危险因素 logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.69	0.26	6.89	<0.05	1.98	1.25~2.54
抗核抗体	0.75	0.24	9.55	<0.05	2.11	1.98~2.32
病程	0.53	0.21	6.43	<0.05	1.69	1.28~2.05
PLT	0.57	0.21	7.10	<0.05	1.77	1.58~1.93
出血评分	0.64	0.21	9.69	<0.05	1.89	1.57~2.06
骨髓淋巴 细胞比例	0.87	0.26	11.29	<0.05	2.38	1.91~2.74

由表3可见,年龄(>39岁)、抗核抗体(阳性)、病程(>25个月)、PLT(>29.00×10⁹/L)、出血评分(>2分)、骨髓淋巴细胞比例(≤17.50%)是影响ITP患者预后的危险因素(OR分别=1.98、2.11、1.69、1.77、1.89、2.38,P均<0.05)。

2.4 构建预测ITP患者预后的Nomogram模型 将年龄、抗核抗体、病程、PLT、出血评分、骨髓淋巴细胞比例为构建Nomogram模型的预测因子,见图1。

2.5 Nomogram模型的校正曲线见图2

由图2可见,Nomogram模型预测患者预后的风险C-index为0.74(95%CI 0.65~0.83),观测值与预测值之间保持较好一致性。

由表1可见,与对照组比较,观察组抗核抗体阳性率更高、年龄更大、出血评分>2分者较多,病程较长,PLT较高,骨髓淋巴细胞比例较低($\chi^2=77.74$, t 分别=5.49、40.69、2.44、3.69、-6.48, P 均<0.05)。两组性别、高血压、糖尿病、感染、血小板相关抗体、白细胞计数、巨核细胞数的比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.04、-0.69、-0.76, χ^2 分别=0.01、0.34、0.21、0.01, P 均>0.05)。

2.2 影响ITP患者预后的相关变量ROC曲线分析见表2和封二图1

由表2和封二图1可见,年龄、病程、PLT、骨髓淋巴细胞比例的AUC分别为0.73、0.59、0.64、0.71,最佳截断值为39岁、25个月、29.04×10⁹/L、17.50%。

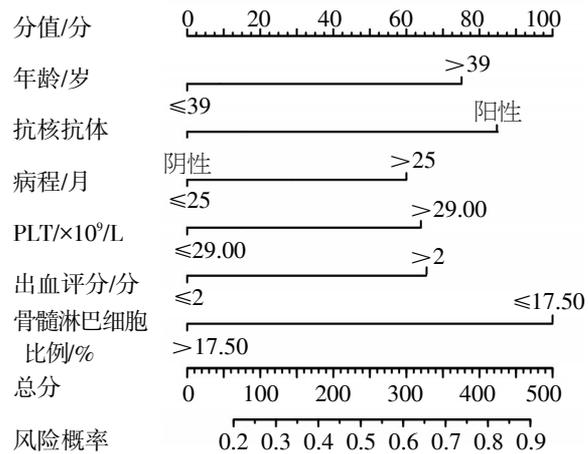


图1 预测ITP患者预后的Nomogram模型

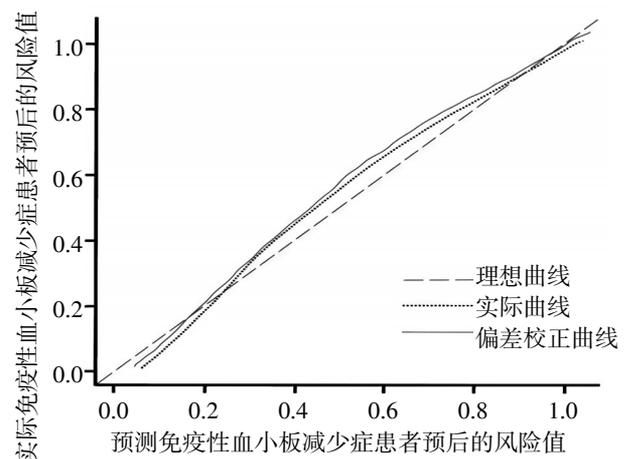


图2 Nomogram模型校准曲线

2.6 Nomogram模型决策曲线分析见封二图2

由封二图2可见, Nomogram模型的风险阈值 >0.12 , Nomogram模型提供的临床净收益均高于年龄、病程、PLT、出血评分、骨髓淋巴细胞比例、抗核抗体。

3 讨论

ITP是一种由于机体免疫系统功能紊乱引起的罕见性疾病,是以自身抗体介导的血小板破坏增加为主要特点,而临床上以皮肤黏膜出血为主要表现^[9,10]。该病患者具有出血高的风险,会严重影响患者的生活质量,且长期用药治疗会使机体产生一定的耐药性,导致疾病迁延且难以治愈^[11]。研究调查显示,ITP的发病率随着年龄的升高有增高的趋势^[12,13],尤其是老年患者,严重者甚至可发生内脏出血、颅内出血,且随着人口老龄化和预期寿命的延长,老年ITP的治疗将更加棘手。因此,尽早判断可能影响疾病预后的因素,对提升治愈率,改善患者生存质量十分重要^[14]。此外, Nomogram模型常作为临床工具用于肿瘤的生存预测,截至目前还没有针对ITP患者预后构建过Nomogram模型。因此,本次研究以骨髓淋巴细胞比例的角度分析其对预后的影响,并建立一个可以预测ITP患者预后的模型。

本次研究结果显示,与对照组相比,观察组年龄较大、抗核抗体阳性者、出血评分 >2 分者较多,病程较长,PLT较高,骨髓淋巴细胞比例较低,提示以上指标可能与ITP有一定的相关性。有研究也发现PLT参数与ITP的严重程度具有相关性^[15],认为血液中抗PLT自身抗体和PLT膜糖蛋白结合,破坏PLT并导致其水平下降是ITP患者的发病原因,因此在患者诊疗的过程中需要密切关注PLT参数变化。

本次研究logistic回归分析结果显示,年龄 $(>39$ 岁)、抗核抗体(阳性)、病程 $(>25$ 个月)、PLT $(>29.04 \times 10^9/L)$ 、出血评分 $(>2$ 分)、骨髓淋巴细胞比例 $(\leq 17.50\%)$ 是影响ITP患者预后的危险因素。近年来越来越多的人认识到ITP与其他自身免疫性疾病,尤其是红斑狼疮之间有着一定的联系,所以认为自身抗体的产生可能就是由于机体出现了疾病^[16]。抗核抗体检测被认为是自身免疫性疾病的最佳实验室筛查。临床还发现ITP患者出血评分低的患者预后较好,及时对ITP患者进行出血评分评估,对预后较好^[17]。与本次研究具有一定一致性。在ITP患者长期的疾病发展中,不仅会使免疫系统出现异常,PLT也会加重损伤,因此对新发IPT患者尽

早干预,避免其发展为进展性疾病,有极其重要的作用^[18,19]。本次研究创新性地提出骨髓淋巴细胞比例在ITP患者预后中的应用价值,为此进一步构建了预测模型,内部验证结果显示, Nomogram模型预测ITP患者预后的风险C-index为0.74(95%CI 0.65~0.83)。观测值与预测值之间保持较好一致性, Nomogram模型的风险阈值 >0.12 , Nomogram模型提供临床净收益;此外, Nomogram模型临床净收益均高于年龄、抗核抗体、病程、PLT、出血评分、骨髓淋巴细胞比例。这说明构建的模型具有较好的预测价值。临床中骨髓细胞学在ITP的鉴别诊断中有一定作用,本次研究也拓展了其在ITP中的应用价值。但骨髓中相关免疫标志物的研究可能还需进一步分析,揭示淋巴细胞比例变化的深层意义,有利于疾病预后标记;且本次研究纳入的样本均来自医院病例可能存在一定地域局限性,因而该Nomogram预测模型推广可能还需要进一步验证。

综上所述,骨髓淋巴细胞比例可以预测ITP患者预后,年龄 $(>39$ 岁)、抗核抗体(阳性)、病程 $(>25$ 个月)、PLT $(>29.04 \times 10^9/L)$ 、出血评分 $(>2$ 分)、骨髓淋巴细胞比例 $(\leq 17.5\%)$ 是影响ITP患者预后的危险因素,且基于变量构建的Nomogram模型对ITP患者预后有良好的预测。

参考文献

- 1 白浩成,冯静,袁忠涛,等.小剂量利妥昔单抗联合艾曲波帕治疗激素耐药性ITP的临床疗效[J].西部医学,2020,32(1):121-124.
- 2 陈琦,王梅芳,程芳芳,等.老年原发免疫性血小板减少症患者临床特征及预后分析[J].首都医科大学学报,2018,39(2):277-281.
- 3 王孟林,王巍.老年原发免疫性血小板减少症患者的治疗现状[J].临床血液学杂志,2018,31(3):398-401.
- 4 陈瑛,陈海娟,王萍.间断式大剂量地塞米松冲击治疗原发免疫性血小板减少症的疗效观察[J].标记免疫分析与临床,2017,24(7):792-795.
- 5 刘婧依,陈赵玲,刘歧焕.小剂量利妥昔单抗对难治性免疫性血小板减少症患者凝血功能及预后的影响[J].血栓与止血学,2017,23(1):10-12.
- 6 付盼,叶启东.儿童慢性难治性免疫性血小板减少症发病机制研究进展[J].中国实用儿科杂志,2017,32(5):389-392.
- 7 You X, Gu B, Chen T, et al. Development of long-term cardiovascular disease risk prediction model for hemodialysis patients with end-stage renal disease based on

- nomogram[J].Ann Palliat Med,2021,10(3):3142-3153.
- 8 中华医学会血液学分会止血与血栓学组.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2020年版)[J].中华血液学杂志,2020,41(8):617-623.
 - 9 Audia S, Mahevas, Samson M, et al.Pathogenesis of immune thrombocytopenia[J].Autoimmun Rev, 2017, 16(6): 620-632.
 - 10 Bakchoul T, Sachs UJ. Platelet destruction in immune thrombocytopenia: Understanding the mechanisms[J].Hemostaseologie, 2016, 36(3): 187-194.
 - 11 Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia[J]. N Engl J Med, 2019, 381(10): 945-955.
 - 12 岳小利,任宗明,李莉,等.血小板抗体和 T 细胞亚群检测在诊断原发免疫性血小板减少症中的意义[J].国际检验医学杂志,2019,40(6):687-689.
 - 13 孙艳花,冉学红,高梅,等.低剂量地西他滨治疗成人难治复发原发免疫性血小板减少症的临床研究[J].临床血液学杂志,2020,33(11):759-761.
 - 14 鲍计章,周永明,赵心华,等.生血灵系列制剂联合西药治疗激素抵抗型原发免疫性血小板减少症 30 例临床观察[J].中医杂志,2017,58(6):502-505.
 - 15 吴映.在原发免疫性血小板减少症 PD-1/PD-L1 对 CD⁴T 细胞亚群的影响研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2019.
 - 16 吕明恩,李洋,吕翠翠,等.原发免疫性血小板减少症患者出血风险与血小板活化的相关性分析[J].中华血液学杂志,2017,38(1):33-38.
 - 17 韦金华.影响免疫性血小板减少症预后的相关因素研究现状[J].右江医学,2021,49(10):775-778.
 - 18 Lee E, Kim M, Jeon K, et al.Mean platelet volume, platelet distribution width, and platelet count, in connection with immune thrombocytopenic purpura and essential thrombocytopenia[J].Lab Med, 2019, 50(3): 279-285.
 - 19 赵艳秋,郭芳,程莹.影响成人原发免疫性血小板减少症患者预后的多因素 logsitic 研究[J].黑龙江医学,2020,44(6):786-788.

(收稿日期 2023-07-23)

(本文编辑 高金莲)

(上接第974页)

- 2 Chu W, Tsuei YC, Liao PH, et al.Decompressed percutaneous vertebroplasty: A secured bone cement delivery procedure for vertebral augmentation in osteoporotic compression fractures[J].Injury, 2013, 44(6): 813-818.
- 3 张大鹏,毛克亚,强晓军,等.椎体增强术后骨水泥分布形态分型及其临床意义[J].中华创伤杂志,2018,34(2): 130-137.
- 4 Zhu Y, Cheng J, Yin J, et al.Therapeutic effect of kyphoplasty and balloon vertebroplasty on osteoporotic vertebral compression fracture: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J].Medicine, 2019, 98(45): e17810.
- 5 FUSCO A. Benefits and harms of percutaneous vertebroplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: A cochrane review summary with commentary[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2019, 98(12): 1151-1152.
- 6 Benneker LM, Heini PF, Suhm N, et al.The effect of pulsed jet lavage in vertebroplasty on injection forces of polymethylmethacrylate bone cement, material distribution, and potential fat embolism: A cadaver study[J].Spine (Phila Pa 1976), 2008, 33(23): E906-E910.
- 7 Boger A, Benneker LM, Krebs J, et al.The effect of pulsed jet lavage in vertebroplasty on injection forces of PMMA bone cement: An animal study[J].Eur Spine J, 2009, 18(12): 1957-1962.
- 8 康乐,齐向北,黄晨,等.防腐标本椎体成形术中0.9%氯化钠注射液灌洗对骨水泥注射压力、分布、外渗的影响[J].中华实验外科杂志,2014,31(1): 124-126.
- 9 李自强,杜科伟,杜夏铭,等.椎体成形术与椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折发生骨水泥渗漏的相关临床评价[J].解放军医药志,2016,28(5): 54-58.
- 10 Wang H, Sribastav SS, Ye F, et al.Comparison of percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty for the treatment of single level vertebral compression fractures: A meta-analysis of the literature[J].Pain Physician, 2015, 18(3): 209-222.
- 11 谢辉,陈浩鹏,王本杰,等.骨水泥弥散分布类型对不同部位骨质疏松性椎体压缩骨折治疗效果的影响[J].中国组织工程研究,2020,24(28): 4505-4510.
- 12 王松,曹家俊,魏学忠,等.骨水泥弥散类型与PVP镇痛效果及术后延迟性椎体高度丢失的相关性分析[J].颈腰痛杂志,2020,41(3): 305-309.

(收稿日期 2023-08-22)

(本文编辑 高金莲)