

糖皮质激素治疗 HIV 相关免疫性血小板减少症患者疗效的影响因素*

何伶俐, 门娅玲, 赵春蓉, 王嘉川[△]

(成都医学院第二附属医院核工业四一六医院感染科 610000)

[摘要] **目的** 分析影响糖皮质激素治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)相关免疫性血小板减少症(ITP)患者疗效的可能因素。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2020 年 12 月该院收治的 40 例经糖皮质激素治疗有效的 HIV 相关 ITP 患者的临床资料(有效组,依据相关标准评估为完全反应、有效患者)和 40 例经糖皮质激素治疗无效的 HIV 相关 ITP 患者的临床资料(无效组,依据相关标准评估为无效患者),收集并记录两组患者性别、年龄等一般资料,分析 HIV 相关 ITP 患者应用糖皮质激素疗效的影响因素。**结果** 无效组患者治疗前血清 P-糖蛋白(PGP)、白细胞介素-17(IL-17)、HIV-RNA 水平均明显高于有效组,且血清血小板(PLT)、外周血 CD4⁺T 淋巴细胞水平均明显低于有效组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者其他临床指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗前 PGP、IL-17 过表达、HIV-RNA 高水平是 HIV 相关 ITP 患者糖皮质激素治疗无效的影响因素(优势比 >1 , $P < 0.05$);治疗前 PLT、CD4⁺T 淋巴细胞低水平是 HIV 相关 ITP 患者糖皮质激素治疗无效的影响因素(优势比 <1 , $P < 0.05$)。**结论** 治疗前血清 PGP、IL-17 过表达、HIV-RNA 高水平,以及 PLT、CD4⁺T 淋巴细胞低水平均可能是 HIV 相关 ITP 患者糖皮质激素治疗无效的影响因素。

[关键词] 人类免疫缺陷病毒;免疫性血小板减少症;糖皮质激素;治疗效果;影响因素

[中图法分类号] R512.91

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)01-0060-05

Influencing factors of glucocorticoids therapeutic effect in patients with HIV related immune thrombocytopenia*

HE Lingli, MEN Yaling, ZHAO Chunrong, WANG Jiachuan[△]

(Department of Infection, 416 Hospital of Nuclear Industry, Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the possible influencing factors of the glucocorticoids therapeutic effect in the patients with human immunodeficiency virus (HIV) related immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** The clinical data in 40 patients with HIV related ITP effectively treated by glucocorticoids (effective group, which was evaluated as the patients with complete response and effect according to the related standard and 40 patients with HIV related ITP ineffectively treated by glucocorticoids (ineffective group, which was evaluated as the ineffective patients according to the related standard) in this hospital from January 2018 to December 2020 were retrospectively analyzed. The general data such as sex and age were collected and recorded in the two groups. Then the influencing factors of glucocorticoids therapeutic effect in the patients with HIV related ITP were analyzed. **Results** The levels of serum P-glycoprotein (PGP), interleukin-17 (IL-17) and HIV-RNA before treatment in the ineffective group were significantly higher than those in the effective group, moreover the levels of serum platelet count (PLT) and peripheral blood CD4⁺T lymphocytes were significantly lower than those in the effective group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in other clinical indicators between the two groups ($P > 0.05$); the overexpression of PGP and IL-17 and high level of HIV-RNA before treatment were the influencing factor of the ineffective glucocorticoid treatment in the patients with HIV related ITP ($OR > 1$, $P < 0.05$); the low levels of PLT and CD4⁺T lymphocytes before treatment were the influencing factor of the ineffective treatment

* 基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题(17PJ026)。 作者简介:何伶俐(1984—),主治医师,硕士,主要从事艾滋病临床诊疗研究。

[△] 通信作者, E-mail: Wjc416@126.com。

of glucocorticoid in the patients with HIV related ITP ($OR < 1, P < 0.05$). **Conclusion** The overexpression of serum PGP, IL-17, high level of HIV-RNA and low levels of PLT and $CD4^+$ T lymphocytes before treatment may be the influencing factor of the ineffective treatment of glucocorticoid in the patients with HIV related ITP.

[Key words] human immunodeficiency virus; immune thrombocytopenia; glucocorticoid; therapeutic effect; influencing factors

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)主要破坏人体免疫系统,直接侵犯 $CD4^+$ T 淋巴细胞,致使患者发生各种机会性感染。部分患者可表现为血小板(PLT)、白细胞减少,贫血等多重血液学异常,较为常见,其中 6.7% 的血液学异常表现为单纯 PLT 减少^[1]。原因包括机会性感染、肿瘤、HIV 相关免疫性 PLT 减少症(immunologic thrombocytopenic purpura, ITP)、乙型肝炎病毒/丙型肝炎病毒感染、药物相关骨髓抑制及血液系统原发疾病等。而 PLT 减少与 HIV 感染者生存状况具有一定联系^[2]。因此,对 HIV 相关 ITP 患者采取积极、有效的治疗措施至关重要。目前,对 HIV 相关 ITP 的治疗多参照 ITP 治疗标准,即采用常规剂量糖皮质激素,逐渐减量,目的在于提高患者 PLT 至安全水平,降低病死率^[3]。但仍有部分 HIV 相关 ITP 患者经糖皮质激素治疗后 PLT 未复常,疗效不佳,不利于改善预后^[4]。因此,寻求 HIV 相关 ITP 患者应用糖皮质激素治疗无效的可能影响因素十分必要。目前,关于 HIV 相关 ITP 患者应用糖皮质激素疗效的影响因素的研究较少见,相关因素尚有待于证实,故本研究分析了 HIV 相关 ITP 患者应用糖皮质激素疗效的影响因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 12 月本院收治的 40 例经糖皮质激素治疗有效的 HIV 相关 ITP 患者的临床资料(有效组)和 40 例经糖皮质激素治疗无效的 HIV 相关 ITP 患者的临床资料(无效组)。纳入标准:(1)经酶联免疫吸附试验方法初筛 HIV-1 抗体阳性,并经蛋白质印迹法确认阳性而确诊为 HIV 感染者,均行抗 HIV 治疗且方案相同,ITP 参考《成人原发免疫性 PLT 减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)》^[5]中诊断标准,连续 2 次(间隔至少 7 d)检测 $PLT < 30 \times 10^9/L$,伴或不伴出血症状;(2)初次诊断为 HIV 感染者,且接受糖皮质激素治疗;(3)年龄大于或等于 18 岁;(4)临床资料完整,本研究所需实验室指标、基线资料等信息均完整。排除标准:(1)既往接受过抗病毒治疗者;(2)孕妇或哺乳期女性;(3)合并肝癌、胃癌等恶性肿瘤;(4)入组 3 个月内接受激素或免疫抑制剂治疗者;(5)合并高血压、糖尿

病、心血管系统疾病、甲状腺疾病等;(6)合并其他血液系统疾病,如溶血性贫血;(7)合并其他自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮;(8)乙型肝炎病毒/丙型肝炎病毒共感染;(9)肝、肾功能衰竭;(10)存在活动性感染。

1.2 方法

1.2.1 糖皮质激素治疗及疗效评估

1.2.1.1 糖皮质激素治疗

给予泼尼松(重庆华森制药股份有限公司,国药准字 H50021265,规格:每片 5 mg)顿服, $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,治疗 4 周,4 周时如完全反应可快速减量,减量时间需维持 4~6 周;4 周时如无效应迅速减量至停药。

1.2.1.2 疗效评估

参照文献[5]标准评估疗效:(1)完全反应,治疗后 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$,且未出血;(2)有效,治疗后 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$,且至少比基础 PLT 增加 2 倍,没有出血;(3)无效,治疗后 $PLT < 30 \times 10^9/L$,或增加不到基础值 2 倍或有出血。有效组为完全反应、有效患者;无效组为无效患者。

1.2.2 临床资料收集及分析

设计基线资料填写表,仔细查阅患者相关资料并记录所需基线资料情况,主要内容:(1)患者一般资料,主要包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、HIV 传播途径(同性传播/异性传播/静脉药瘾或其他)、ITP 病程等;(2)实验室相关指标,常规检查项目包括血常规、肝肾功能、甲状腺功能、乙型肝炎标志物/乙型肝炎抗体/梅毒抗体等;观察项目包括 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数、HIV-RNA 定量、抗核抗体[阴性/阳性(经间接免疫荧光法检测抗核抗体为阳性)]、血清 P-糖蛋白(P-glycoprotein, PGP)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)水平等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计数资料采用例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;满足正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不满足正态分布计量资料采用中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验等;采用 logistics 回归模型分析相关影响因素,计算优势比(odds ratio, OR)及 95% 可信区间(95% confi-

dence interval, 95%CI)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料、主要实验室指标检测结果比较

无效组患者治疗前血清 PGP、IL-17、HIV-RNA

水平明显高于有效组,且 PLT、外周血 CD4⁺T 淋巴细胞水平明显低于有效组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);两组患者性别、年龄、BMI、ITP 病程、抗核抗体、HIV 传播途径比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料、主要实验室指标检测结果比较

项目	无效组($n=40$)	有效组($n=40$)	$\chi^2/t/U$	P
性别[$n(\%)$]			0.05	0.823
男	21(52.50)	22(55.00)		
女	19(47.50)	18(45.00)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	40.01 \pm 3.42	39.87 \pm 3.45	0.182	0.856
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.44 \pm 1.51	22.54 \pm 1.57	0.29	0.772
抗核抗体[$n(\%)$]			0.287	0.592
阳性	10(25.00)	8(20.00)		
阴性	30(75.00)	32(80.00)		
ITP 病程($\bar{x}\pm s$,月)	2.57 \pm 0.54	2.70 \pm 0.45	1.17	0.246
HIV 传播途径[$n(\%)$]			0.322	0.851
同性传播	28(70.00)	26(65.00)		
异性传播	10(25.00)	11(27.50)		
静脉药瘾或其他	2(5.00)	3(7.50)		
治疗前				
PGP[$M(P_{25},P_{75})$,ng/L]	1.81(1.60,2.09)	0.99(0.82,1.19)	5.995	0.001
IL-17[$M(P_{25},P_{75})$,pg/mL]	27.76(26.35,30.42)	23.57(21.72,25.72)	5.918	0.001
PLT [$M(P_{25},P_{75})$, $\times 10^9/L$]	20.87(19.06,22.42)	24.93(23.03,26.54)	6.322	0.001
CD4 ⁺ T 淋巴细胞[$M(P_{25},P_{75})$,个/mL]	200.31(158.31,244.60)	328.83(281.61,400.61)	6.524	0.001
HIV-RNA[$M(P_{25},P_{75})$,copy/mL]	485 87.92(245 81.76,82 010.54)	4 986.33(2 542.33,7 630.99)	6.322	0.001

2.2 相关影响因素分析

2.2.1 单项回归分析

将表 1 中差异有统计学意义的变量作为自变量,将糖皮质激素疗效作为因变量(1=无效、0=有效),单项回归结果显示,治疗前 PGP、IL-17 过表达,HIV-RNA 高水平可能是 HIV 相关 ITP 患者糖皮质激素治疗无效的影响因素 ($OR>1, P<0.05$);治疗前 PLT、CD4⁺T 淋巴细胞低水平可能是 HIV 相关 ITP

患者糖皮质激素治疗无效的影响因素 ($OR<1, P<0.05$),见表 2。

2.2.2 多元回归分析

治疗前 PGP、IL-17 过表达、HIV-RNA 高水平是 HIV 相关 ITP 患者糖皮质激素治疗无效的影响因素 ($OR>1, P<0.05$);治疗前 PLT、CD4⁺T 淋巴细胞低水平是 HIV 相关 ITP 患者糖皮质激素治疗无效的影响因素 ($OR<1, P<0.05$),见表 3。

表 2 单项回归分析

变量	偏回归系数	标准误	χ^2	P	OR	95%CI
治疗前 PGP	4.559	0.932	23.904	0.001	95.486	15.354~593.814
治疗前 IL-17	0.680	0.151	20.326	0.001	1.973	1.468~2.651
治疗前 PLT	-0.966	0.226	18.251	0.001	0.380	0.244~0.593
治疗前 CD4 ⁺ T 淋巴细胞	-0.038	0.009	17.386	0.001	0.963	0.946~0.980
治疗前 HIV-RNA	0.002	0.001	9.594	0.002	1.000	0.987~1.053

表 3 多元回归模型分析结果

变量	偏回归系数	标准误	χ^2	P	OR	95%CI
性别	-0.333	0.548	0.369	0.544	0.717	0.245~2.098
年龄	0.009	0.117	0.006	0.938	1.009	0.802~1.270
BMI	-0.028	0.260	0.011	0.915	0.973	0.584~1.619
抗核抗体	0.332	0.591	0.316	0.574	1.394	0.438~4.436
ITP 病程	-0.123	0.203	0.013	0.859	0.879	0.502~1.735
HIV 传播途径	0.446	0.696	0.410	0.522	1.562	0.399~6.113
治疗前 PGP	5.376	1.537	12.230	0.001	216.122	10.623~4 396.966
治疗前 IL-17	0.775	0.236	10.752	0.001	2.170	1.366~3.447
治疗前 PLT	-0.845	0.282	8.983	0.003	0.429	0.247~0.746
治疗前 CD4 ⁺ T 淋巴细胞	-0.030	0.011	7.717	0.005	0.970	0.950~0.991
治疗前 HIV-RNA	0.000	0.000	4.771	0.029	1.001	1.000~1.021
常量	-27.148	7.316	13.772	0.001		

3 讨论

目前,5.00%~15.00%的获得性免疫缺陷综合征患者以 PLT 减少作为首发临床表现,主要表现为不伴其他血液学异常的单纯 PLT 减少。PLT 减少程度较其他因素引起的 PLT 减少更为严重,可出现在 HIV 感染早期,有学者称之为 HIV 相关 ITP。HIV 相关性免疫介导的 PLT 破坏是最常见原因,尽管抗病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)被认为是最关键和最根本的疗法^[6-7]。但 ART 后 PLT 回升缓慢,而有些情况需立即提升 PLT 至安全水平、降低病死率^[8]。

对 HIV 相关 ITP 患者的治疗,目前国内外多参照 ITP 治疗标准采用常规剂量糖皮质激素,使用逐渐减量的方法,有效率为 80.00%,但仍有部分患者存在无效和复发的的问题^[8-9]。本研究回顾性分析了既往完成治疗的 HIV 相关 ITP 患者的临床资料,旨在探究 HIV 相关 ITP 患者经糖皮质激素治疗无效的影响因素,结果显示,治疗前血清 PGP、IL-17 过表达、HIV-RNA 高水平,PLT、CD4⁺T 淋巴细胞低水平是 HIV 相关 ITP 患者糖皮质激素治疗无效的影响因素,现将其可能的原因分析如下。

PGP 是广泛表达于各种组织的一种糖蛋白,具有保护细胞免受外来有害分子入侵的作用,其水平与疾病耐药、复发及预后等存在一定联系^[10]。PGP 在控制药物吸收及排泄等过程中具有重要作用,其过表达或功能亢进可水解腺苷三磷酸,在一定程度上增加激素药物的排出,最终产生耐药,进而导致激素治疗无效^[11]。有研究表明,PGP 不仅参与了糖皮质激素外流,还可通过影响颗粒霉 B 及穿孔素分泌,维持自身反应性淋巴细胞的存货,增强 PLT 破坏,导致 ITP 患者激素治疗失败^[12]。对此,建议临床医生早期监测 HIV 相关 ITP 患者血清 PGP 水平,可能对预测糖皮

质激素疗效具有一定意义,一旦发现异常可同时给予 PGP 抑制剂治疗,以提高疗效。

IL-17 是同型二聚体结构,与受体结合激活后诱导趋化因子及促炎性细胞因子释放,募集炎症细胞,引起组织破坏及细胞浸润^[13-14]。有研究发现,IL-17 在 ITP 患者中表达显著升高,且与 PLT 呈负相关,经糖皮质激素治疗后 IL-17 可下降^[15]。IL-17、IL-6 等炎性细胞因子过表达可抑制糖皮质激素受体 α 表达或促进糖皮质激素受体 β 表达,导致二者比例失衡,使得患者产生激素耐药,影响疗效,增加治疗失败风险^[16]。对此,建议临床医生早期检测 HIV 相关 ITP 患者血清 IL-17 水平,以预测疗效。

HIV-RNA 主要反映体内病毒复制数量,病毒载量水平是评估 HIV 感染程度的重要指标。HIV 感染患者 PLT 的减少多为免疫性损伤,与病毒糖蛋白 120 和 PLT 膜糖蛋白交叉反应有关,免疫复合物形成诱导肝脾等单核巨噬系统增生,增加对 PLT 的破坏^[17]。因此,HIV-RNA 水平越高,可能预示 PLT 破坏越严重。

CD4⁺T 淋巴细胞作为 HIV 攻击的主要靶细胞,其水平是判断 HIV 感染程度的重要指标^[18]。HIV 感染时可直接侵犯 CD4⁺T 淋巴细胞,导致其水平下降,增加发生 ITP 的风险^[19]。CD4⁺T 淋巴细胞水平越低,机体内 B 淋巴细胞增殖越多,产生大量 PLT 抗体,导致 PLT 数量下降明显,给糖皮质激素治疗增加了难度,可能影响疗效^[20]。因此,可通过 HIV-RNA 载量水平及 CD4⁺T 淋巴细胞计数初步预测疗效。

综上所述,HIV 相关 ITP 患者糖皮质激素治疗无效可能与血清 PGP、IL-17 过表达、HIV-RNA 高水平及 PLT、CD4⁺T 淋巴细胞低水平等因素有关,可通过上述指标初步预测疗效,针对上述因素制订相应干预措施,如实施 PGP 抑制剂、尽快启动 ART 等方案,

可能对预测及提高疗效具有一定意义。

参考文献

- [1] 张新华,宋森花,谢红,等.以血小板减少为首发症状的 HIV 感染及艾滋病 9 例报告[J].华南国防医学杂志,2020,34(4):235-238.
- [2] DODA A, NEGI G, GAUR D S, et al. Human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome: A survey on the knowledge, attitude, and practice among medical professionals at a tertiary health-care institution in Uttarakhand, India [J]. *Asian J Transfus Sci*, 2018, 12(1):21-26.
- [3] 赵鹏.升血小板胶囊治疗人类免疫缺陷病毒感染合并重度血小板减少的效果及安全性观察[J].中国医药,2017,12(1):102-105.
- [4] GILL H, WONG R S M, KWONG Y L. From chronic immune thrombocytopenia to severe aplastic anemia: recent insights into the evolution of eltrombopag [J]. *Ther Adv Hematol*, 2017, 8(5):159-174.
- [5] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组.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(2016 年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(2):89-93.
- [6] NEUNERT C, LIM W, CROWTHER M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2011, 117(16):4190-207.
- [7] ABOULAFIA D M, BUNDOW D, WAIDE S, et al. Initial observations on the efficacy of highly active antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated autoimmune thrombocytopenia [J]. *Am J Med Sci*, 2000, 320(2):117-123.
- [8] 王珍燕,沈银忠,张仁芳,等.110 例人类免疫缺陷病毒感染及获得性免疫缺陷综合征患者合并血小板减少症临床分析[J].内科理论与实践,2013,8(2):106-110.
- [9] AMBLER K L, VICKARS L M, LEGER C S, et al. Clinical features, treatment, and outcome of HIV-associated immune thrombocytopenia in the HAART era [J]. *Adv Hematol*, 2012, 28(54):910-954.
- [10] SAABY L, BRODIN B. A Critical view on in vitro analysis of P-glycoprotein (P-gp) transport kinetics [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(9):2257-2264.
- [11] XU W, MENG K, TU Y, et al. Tetrandrine potentiates the glucocorticoid pharmacodynamics via inhibiting P-glycoprotein and mitogen-activated protein kinase in mitogen-activated human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 15(11):102-108.
- [12] 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):67-72.
- [13] OKAMOTO N, HOMMA M, KAWAGUCHI Y, et al. Increased expression of interleukin-17 is associated with macrophages in chronic immune thrombocytopenia [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(5):2419-2429.
- [14] TOLBA F M, DIAB S M, ABDELRAHMAN A M N, et al. Assessment of IL-17F rs763780 gene polymorphism in immune thrombocytopenia [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2019, 75(1):20-25.
- [15] 周正菊,张友山,梁彩霞,等.ITP 患者外周血 Th9、Th17 和 Treg 细胞水平及 IL-9、IL-17 和 TGF- β 表达在 ITP 发病中的作用[J].中国实验血液学杂志,2019,27(1):180-184.
- [16] 朱卫健,王玫玫,孙小纯,等.免疫性血小板减少症患者外周血 miR-326 与 IL-17 的表达及其临床价值[J].血栓与止血学,2019,25(6):903-905.
- [17] 戴国瑞,种雪静,肖江,等.HIV/AIDS 合并血小板减少患者 HAART 后血小板复常的特征及影响因素分析[J].传染病信息,2017,30(1):29-33.
- [18] ORLOVA-FINK N, CHOWDHURY F Z, XI-AOMING S, et al. Preferential susceptibility of Th9 and Th2 CD4⁺ T cells to X4-tropic HIV-1 infection [J]. *AIDS*, 2017, 31(16):2211-2215.
- [19] 吴晓勇,陈广雷,王云龙,等.T 细胞与免疫性血小板减少症发病机制的相关性研究进展[J].山东医药,2017,57(4):101-104.
- [20] 赵一霖,蒋悦,凌虹,等.HIV 感染者免疫重建不良发生的机制与相关性因素[J].国际免疫学杂志,2020,43(6):603-609.