

# 原发性免疫性血小板减少症中医证型的骨髓细胞学特征\*

王永<sup>1</sup>, 杜青容<sup>1</sup>, 杨茜<sup>1</sup>, 吴娟丽<sup>1</sup>, 李艳艳<sup>1</sup>, 白玉盛<sup>2\*\*</sup>

(1. 新疆医科大学中医学院 乌鲁木齐 830000;  
2. 新疆医科大学附属中医医院 乌鲁木齐 830000)

**摘要:**目的:分析原发性免疫性血小板减少症中医证型的骨髓细胞学特征。方法:收集111例ITP患者,中医辨证分为:瘀血内阻证、血热妄行证、气不摄血证及阴虚内热证4个证组,统计各证组患者骨髓中原始巨核细胞、幼稚巨核细胞、颗粒型巨核细胞、产板型巨核细胞、裸核型巨核细胞及成熟淋巴细胞的数据,分析不同证型患者巨核细胞和成熟淋巴细胞的特征。结果:经单因素方差分析,不同证型间颗粒巨核细胞(X1)、产板巨核细胞(X2)、裸核巨核细胞(X3)、成熟淋巴细胞(X4)差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。进入多因素Logistic回归分析。得出回归方程为:  $\text{Logit}(P) = -13.002 + 0.097X1 + 0.407X2 + 0.147X3 + 0.137X4$ 。进一步经SLD两两组间比较分析,产板型巨核细胞在瘀血内阻与气不摄血、血热妄行组与瘀血内阻、血热妄行与气不摄血、血热妄行与阴虚内热差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。裸核型巨核细胞在血热妄行组与瘀血内阻、血热妄行与气不摄血、血热妄行与阴虚内热的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。成熟淋巴细胞在瘀血内阻与阴虚内热、血热妄行与瘀血内阻的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:骨髓中颗粒巨核细胞、产板巨核细胞、裸核巨核细胞可作为ITP临床辨证分型的客观化依据。ITP患者治疗过程中应重视“化瘀生新”理论的应用。

**关键词:**ITP 巨核细胞 成熟淋巴细胞 中医证型

doi:10.11842/wst.2018.01.007 中图分类号:R33 文献标识码:A

原发性免疫性血小板减少症(Primary Immune Thrombocytopenia, ITP)是以免疫介导为基础,导致血小板过多破坏为特征,较为常见的出血性疾病之一<sup>[1]</sup>。临床表现以皮肤、黏膜出血,严重者可伴有内脏及脑部出血;成人年发病率为(5-10)/10万,约为出血性疾病的30%<sup>[1]</sup>。目前ITP发病机制多从淋巴细胞免疫功能紊乱、巨核细胞成熟障碍及血小板过度破坏等方面研究<sup>[2]</sup>。其中张春梅等人<sup>[4]</sup>采用流式免疫分型研究发现,骨髓中淋巴细胞CD80<sup>+</sup>、CD86<sup>+</sup>在发病机制中有着重要的作用。临床辨证论治中发现,骨髓中巨核细胞和成

熟淋巴细胞与不同证型ITP患者间有着一定的特征,而具体不明晰。ITP可归属于中医学“血证”“紫斑”等范畴<sup>[3]</sup>。因此,我们分析了原发性免疫性血小板减少症中医证型的骨髓细胞学特征,为中医药对ITP诊疗性研究奠定了基础,现报如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

收集2014年3月—2017年8月新疆医科大学第四附属医院血液科住院ITP患者111例。女70例,男41例。年龄7-85岁,中位年龄56岁。

收稿日期:2017-12-23

修回日期:2018-01-20

\* 国家自然科学基金委员会地区科学基金项目(81560727):维汉民族ITP同病异证CD4+CD25+FoxP3+和Th17表达与IL-6、TGF-β调节机制研究,负责人:白玉盛。

\*\* 通讯作者:白玉盛,教授,博士生导师,主任医师,研究方向:中西医结合血液病。

## 1.2 诊断标准

西医诊断按照《成人原发免疫性血小板减少症诊断中国专家共识(2016年版)》<sup>[5]</sup>。①全血细胞分析检查示血小板计数减少大于2次以上,形态正常。②脾脏一般没有增大。③骨髓学检查示巨核细胞计数增多或正常、伴有巨核细胞成熟障碍。④排除继发性原因。

中医辨证按照《中医内科常见病诊疗指南西医疾病部分》<sup>[6]</sup>。证型判定依据:主症具备3个以上;或主症2个+次症大于1个以上;或主症1个+次症大于3个以上。①气不摄血:主症:肌肤斑色淡红,神疲乏力,气短;次症:病程持续较长,反复发作,面色苍白或者萎黄,头晕,食少,便溏。②瘀血内阻:主症:肌肤斑色紫黑,面色晦暗或唇指青紫,脉象涩;次症:心悸失眠,胸或腰腹部位固定疼痛,舌质紫暗或有紫斑,脉象涩。③血热妄行:主症:肌肤斑色鲜红或紫暗,或发黑,发热,烦渴;次症:发病较急骤,溺赤大便干结,或关节、腰、腹部疼痛,舌质红苔黄,脉象滑数或者弦。④阴虚内热:主症:肌肤斑色鲜红或者紫暗,五心烦热,口干,潮热盗汗;次症:起病较缓慢,反复发作,头晕目眩,大便干结,舌质红欠津,少苔或者无苔,脉象细数。

## 1.3 纳入标准

严格依据ITP西医及中医诊断标准进行筛选病例。

## 1.4 排除标准

来诊时发生感染者如呼吸系统、外伤感染、泌尿系统等。可疑或合并内脏和脑部出血者。严重语言沟通障碍者。

## 2 方法

### 2.1 临床资料收集

基本资料:姓名、性别等。外周血血小板计数:严格按照血球自动分析仪流程操作。骨髓细胞学资料:由专业技师进行细胞分类、计数。中医四诊信息资料和辨证分型至少有1名副主任医师参与确定。

### 2.2 统计方法

采用SPSS17.0统计软件分析。ITP不同证型作为因变量。自变量为骨髓中巨核细胞和成熟淋巴细胞。先对各自变量进行单因素分析,筛选出差异有统计学意义( $P < 0.05$ )的自变量,然后进行多因素 Logistic 回归分析。计量资料,通过正态、方差齐性检验若服从正态分布且方差齐性检验,以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,多组间比较选用单因素方差分析,选用LSD分析。计数资料:以频数描述,采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ ,表示差异有统计学意义。

表1 不同证型ITP患者基线资料—单因素分析

不同证型	例数	性别/N		年龄/岁( $\bar{x} \pm s$ )
		男	女	
瘀血内阻	15	5	10	58.60±12.281
血热妄行	20	14	7	44.43±15.911
气不摄血	48	34	13	43.72±20.256
阴虚内热	28	17	11	44.54±20.426

表2 不同证型ITP患者外周血血小板计数—单因素分析( $\times 10^9/L$ 、( $\bar{x} \pm s$ ))

不同证型	病例数/N	血小板计数( $\times 10^9/L$ )
瘀血内阻	15	19.73±15.397
血热妄行	20	29.90±18.141
气不摄血	48	35.00±21.454*
阴虚内热	28	41.93±26.820**

注:与气不摄血证型比较,\* $P < 0.05$ ;与瘀血内阻证型比较,\*\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

## 3 结果

### 3.1 111例不同证型ITP患者分布

气不摄血48例,占43.2%,阴虚内热28例,占25.2%,血热妄行20例,占18.0%,瘀血内阻15例,占13.5%。

### 3.2 不同证型ITP患者基线资料比较

如表1示,分别经 $\chi^2$ 检验、方差分析,四证组间性别和年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。提示,患者的性别、年龄因素不影响本病的辩证分型。

### 3.3 不同证型ITP患者外周血血小板计数—单因素分析

表2示,经单因素方差分析,四证组间血小板计数差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。进一步经LSD两两组间比较分析,气不摄血与瘀血内阻证间血小板计数差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。阴虚内热与瘀血内阻证间血小板计数差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。提示,血小板计数在瘀血内阻证中分布低于气不摄血和阴虚内热证组。

### 3.4 不同证型ITP患者骨髓相关细胞学—单因素分析

表3示,经单因素方差分析,四证组间颗粒型巨核细胞、产板型巨核细胞、裸核型巨核细胞、成熟淋巴细胞差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示,巨核细胞可能影响本病的辩证分型。进一步经LSD两两组间比较分析,颗粒型巨核细胞在血热妄行与瘀血内阻、血热妄行与气不摄血的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。产板型巨核细胞在瘀血内阻与气不摄血、血热妄行与瘀血内、血热妄行与气不摄血、血热妄行与阴虚内热的差异

表3 不同证型ITP患者骨髓相关细胞学—单因素分析(%, ( $\bar{x} \pm s$ ))

不同证型	N/例	原始/幼稚	颗粒型	产板型	裸核型	成熟
		巨核细胞	巨核细胞	巨核细胞	巨核细胞	淋巴细胞
瘀血内阻	15	4.03±4.654	68.20±15.00	4.47±2.973 <sup>▲</sup>	3.27±4.131	11.20±4.212 <sup>*</sup>
血热妄行	20	2.52±2.787	85.57±14.17 <sup>***</sup>	8.71±2.935 <sup>***△△</sup>	15.38±15.477 <sup>***△</sup>	16.00±7.085 <sup>*</sup>
气不摄血	48	6.42±11.275	76.55±15.91	6.38±3.530	8.43±11.125	12.94±5.114
阴虚内热	28	8.36±17.512	77.14±13.97	5.71±3.017	6.86±14.393	15.50±7.942

注:与瘀血内阻证型比较,\* $P < 0.05$ 、\*\* $P < 0.05$ ;与气不摄血证型比较,\* $P < 0.05$ 、\*\* $P < 0.01$ ;与阴虚内热证型比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 、<sup>△△</sup> $P < 0.01$ ;与气不摄血证型比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$ 、<sup>▲▲</sup> $P < 0.01$ ;与阴虚内热证型比较,\* $P < 0.05$ 、\*\* $P < 0.01$ 。

表4 不同证型ITP患者骨髓相关细胞学---  
多因素 Logistic 回归分析

自变量	$\beta$	OR	95% CI	P
	(回归系数)	(优势比)	(95%可信区间)	(显著性)
颗粒巨核细胞(X1)	0.097	1.102	1.039-1.170	0.001
产板巨核细胞(X2)	0.407	1.503	1.156-1.952	0.002
裸核巨核细胞(X3)	0.147	1.158	1.018-1.318	0.026
成熟淋巴细胞(X4)	0.137	1.147	0.989-1.330	0.069

均有统计学意义( $P < 0.01$ )。裸核型巨核细胞在血热妄行与瘀血内阻、血热妄行与气不摄血、血热妄行与阴虚内热的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。成熟淋巴细胞在瘀血内阻与阴虚内热、血热妄行与瘀血内阻的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示,产板型巨核细胞、裸核型巨核细胞在瘀血内阻证中分布均低于气不摄血和阴虚内热证组。

### 3.5 不同证型ITP患者骨髓相关细胞学—多因素 Logistic 回归分析

骨髓中巨核细胞和成熟淋巴细胞作为自变量,经单因素分析筛选出差异有统计学意义( $P < 0.05$ )的自变量(颗粒巨核细胞(X1)、产板巨核细胞(X2)、裸核巨核细胞(X3)、成熟淋巴细胞(X4)),以不同证型为因变量,以瘀血内阻为参考类别,进入多因素 Logistic 回归分析。得出回归方程为:  $\text{Logit}(P) = -13.002 + 0.097X1 + 0.407X2 + 0.147X3 + 0.137X4$ 。对方程进行似然比检验,  $\chi^2 = 45.600, P = 0.000$ ,提示 Logistic 回归方程有统计学意义。表4示:自变量 X1、X2、X3 的 P 值均小于 0.05。回归系数均为正值,优势比 OR 值均大于 1, P 值均小于 0.05。说明其取值越大,对不同证型判定影响越大。其中产板巨核细胞的  $\beta$  及 OR 值较大,表明其对证型判断影响较大,其次为裸核巨核细胞、颗粒巨核细胞。X4 的 P 值大于 0.05。表明 X4 不影响证型判定。

## 4 讨论

本研究发现骨髓中产板型巨核细胞、裸核型巨核

细胞在各证组间两两比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。产板型巨核细胞在不同证型中的分布所占百分比为:瘀血内阻证 4.47%、阴虚内热证 5.71%、气不摄血证 6.38%、血热妄行证 8.71%。裸核型巨核细胞在不同证型中的分布所占百分比为:瘀血内阻证 3.27%、阴虚内热证 6.86%、气不摄血证 8.43%、血热妄行证 15.38%。其排列次序与辛随成等人研究结果相似<sup>[7]</sup>。多因素 Logistic 回归分析提示产板型巨核细胞、裸核型巨核细胞、颗粒型巨核细胞影响 ITP 不同证型判定。同时单因素 SLD 比较分析,提示血小板计数在气不摄血证与瘀血内阻证、阴虚内热证与瘀血内阻证的差异有统计学意义( $P < 0.01$ );血小板计数在瘀血内阻证中分布低于气不摄血和阴虚内热证组。表明瘀血内阻证中产板型巨核细胞、裸核型巨核细胞及血小板计数的数量均低于气不摄血和阴虚内热证组。其与中医理论“化瘀生新”有共同之处“瘀血”。在理论上,唐容川在《血证论》中已阐述了“化瘀生新”重要性:“旧血不去,则新血断然不生”。“经遂之中,既有瘀血踞住,则新血不能安行无恙,故以祛瘀为治血要法”。“凡失血者,不去瘀而求补血,何异治疮者不化腐,而求生肌哉”。“见血休止,首当祛瘀”。在跟白玉盛导师临床实践中,观察到“化瘀生新”理论贯穿本病诊疗全程。据病证的不同阶段,病情的轻重缓急,以调整化瘀药物的味数、剂量,取得较好的临床疗效。提示“化瘀生新”理论在 ITP 治疗过程中的重要性。多因素 Logistic 回归分析提示骨髓中巨核细胞影响 ITP 辨证分型。表明在瘀血内阻证中,“瘀血”本质是否与巨核细胞成熟障碍有关?“化瘀生新”理论本质是否与巨核细胞成熟障碍而不利于巨核细胞正常增殖、分化及释放血小板有关? 中医药调节“瘀血”状态是否能改变巨核细胞的成熟障碍? 是否能提升血小板的数量? 还有待进一步研究。

另外,本研究发现骨髓中成熟淋巴细胞在瘀血内阻与阴虚内热、血热妄行与瘀血内阻的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。淋巴细胞是免疫功能紊乱过程中

较为重要的免疫细胞群体,主要包括具有免疫活性的B淋巴细胞、T淋巴细胞、NK(自然杀伤细胞)及其亚群如CD3、CD4、CD8、辅助性T细胞、调节性T细胞、细胞毒性T细胞等<sup>[8][9]</sup>。B淋巴细胞主要与体液免疫有关,可产生抗血小板自身抗体,以增加血小板的过度破坏,或抑制巨核细胞正常增殖、分化,以减少血小板的生成<sup>[10]</sup>。T淋巴细胞主要与细胞免疫有关,在抗原激活状态下,直接破坏靶细胞,或分泌不同功能的细胞因子调节B、T、NK淋巴细胞及其亚群的数量、功能<sup>[9]</sup>。NK细胞是机体固有免疫的重要执行者。单因素分析提示骨髓中成熟淋巴细胞在肝肾阴虚证型和血热妄行证型的差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。而多因素 Logistic 回归分析提示,其 $P$ 值0.069,较接近检验水准 $\alpha=0.05$ 。若增加样本量, $P$ 值是否会小于检验水准。为研究成熟淋巴细胞是否可作为ITP患者阴虚内热、血热妄行辩证

分型的客观化依据,提供了思路。血热妄行和阴虚内热证在病机上均属火热熏灼迫血妄行,即为“火盛”,其有虚实之别。中医“火盛”病机本质是否与成熟淋巴细胞参与本病的体液免疫、细胞免疫功能紊乱有关?“火盛”病机本质是否与成熟淋巴细胞及其产生的血小板自身抗体、细胞因子对血小板的过度免疫破坏,或对巨核细胞成熟障碍有关?中医药调节“火盛”状态是否能改变成熟淋巴细胞参与的免疫功能紊乱状态?是否能改变巨核细胞成熟障碍?是否能减少血小板的过度免疫破坏?还不明晰。

总之,通过不同证型ITP患者骨髓细胞学特征的研究发现,在ITP患者治疗过程中应重视“化瘀生新”理论的应用。骨髓中巨核细胞可作为ITP辩证分型的客观化依据。为中医药对ITP辩证论治的进一步研究奠定了基础。

## 参考文献

- 1 陆再英,钟南山.内科学(7版).北京:人民卫生出版社,2011:648-649.
- 2 Provan D S, Newland A C. International consensus report on investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 2010, 115(2): 168-186.
- 3 汪四海,韩宁林,曹承楼,等.中药治疗特发性血小板减少性紫癜的机制研究进展.安徽中医药大学学报,2013,32(6):94-96.
- 4 张春梅,滕清良,孙兆刚,等.ITP患者骨髓淋巴细胞共刺激分子表达及相关研究.中国现代医学杂志,2014,24(22):35-37.
- 5 中华医学会血液分会血栓与止血学组.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗的中国专家共识(2016年版).中华血液学杂志,2016,37(2):89-93.
- 6 中华中医药学会.中医内科学常见病诊疗指南西医疾病部分(1版).北京:中国中医药出版社,2008:7.
- 7 辛随成,蒋海平,王乙忠.原发性血小板减少性紫癜中医证型与骨髓巨核细胞数量及DNA值的关系.中医杂志,1995,36(2):101-102.
- 8 朱大年,王庭魁.生理学(8版).北京:人民卫生出版社,2013:57-67.
- 9 杨敏,刘文君.免疫性血小板减少症发病机制研究最新进展.中国实验血液学杂志,2016,24(3):958-962.
- 10 Stasi R. Immune Thrombocytopenia: Pathophysiologic and Clinical Update. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38(5): 454-462.

## Study on Bone Marrow Cytological Characteristics of TCM Syndromes of Primary Immune Thrombocytopenia

Wang Yong<sup>1</sup>, Du Qingrong<sup>1</sup>, Yang Qian<sup>1</sup>, Wu Juanli<sup>1</sup>, Li Yanyan<sup>1</sup>, Baiyu Sheng<sup>2</sup>

(1. Urumqi College of traditional Chinese medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China;

2. Affiliated Hospital of Chinese medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi Urumqi 830000, China)

**Abstract:** Objective: To analysis the Bone marrow cytological characteristics of TCM syndromes of primary immune thrombocytopenia (ITP). Methods: collected 111 cases of patients with ITP syndromes: blood stasis syndrome, hemopyretic bleeding syndrome, syndrome of Qi failing to control blood and Yin deficiency syndrome. And the statistics of the syndrome group in the bone marrow of patients with Primordial megakaryocyte, Promegakaryocyte, granular megakaryocyte thromocytogenic megakaryocyte, naked megakaryocyte, and mature lymphocyte of data, analysis of the characteristics of patients with different syndromes

of megakaryocytes and mature lymphocytes. Results: The bone marrow of patients with different syndromes of ITP cytology first by single factor analysis. Granular megakaryocytes (X1), thromocytogenic megakaryocyte (X2), naked megakaryocyte (X3), Mature lymphocytes (X4) were statistically significant ( $P < 0.05$ ), entered multivariate Logistic. the regression equatio was:  $\text{Logit}(P) = -13.002 + 0.097X1 + 0.407X2 + 0.147X3 + 0.137X4$ . regression analysis. further analyzed by a multi - pairwise comparison, Thromocytogenic megakaryocyte in blood stasis group distribution group and gas failing to control blood group, emopyretic bleeding group and blood stasis group distribution, hemopyretic bleeding group and gas failing to control blood group, hemopyretic bleeding group and Yin deficiency group distribution, the differences were statistically significant ( $P < 0.01$ ). Naked megakaryocyte in hemopyretic bleeding group and blood stasis group, hemopyretic bleeding group and gas failing to control blood group, hemopyretic bleeding group and Yin deficiency group distribution, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Mature lymphocytes in blood stasis group and Yin deficiency group, hemopyretic bleeding group and blood stasis group distribution, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Conclusion: The Granular megakaryocytes, thromocytogenic megakaryocyte, in bone marrow can be used as objective basis for the clinical dialectical typing of ITP patients with different syndromes. The application of "Dissipate blood stasis and produce new "theory should be paid attention to in the treatment of ITP patients.

**Keywords:** Megakaryocyte; Mature lymphocytes; TCM syndrome

(责任编辑:张娜娜,责任译审:王 晶)