

原发性免疫性血小板减少症发生血栓的影响因素研究



扫描二维码
查看原文

杨硕¹, 王勇², 陈淑霞¹, 赵明峰^{3*}

【摘要】 背景 原发性免疫性血小板减少症 (ITP) 是以血小板减少为特征的出血性疾病, 但其血栓事件发生情况却高于正常人群, 进而增加了其治疗难度, 因此分析其血栓发生的危险因素非常必要。目的 探究 ITP 患者发生血栓的相关影响因素。方法 选取 2010 年 1 月至 2021 年 6 月于商丘市第一人民医院住院的 725 例 ITP 患者为研究对象, 依据患者是否形成血栓分为血栓组及非血栓组。回顾性收集患者的一般资料、抗磷脂抗体检测结果及血栓类型。采用多因素 Logistic 回归分析探究 ITP 患者发生血栓的影响因素。结果 725 例 ITP 患者中非血栓组 704 例 (97.1%)、血栓组 21 例 (2.9%)。血栓组患者年龄 ≥ 50 岁、有高血压史、有糖尿病史、激素使用 >8 周、脾切除、狼疮抗凝物 (LA) 阳性、抗心磷脂抗体 (aCL) 阳性所占比例高于非血栓组 ($P < 0.05$); 血栓组与非血栓组患者疾病状态情况比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄 [≥ 50 岁: $OR=4.466$, $95\%CI (1.008, 19.797)$, $P=0.049$]、疾病状态 [慢性 ITP: $OR=3.046$, $95\%CI (1.067, 8.699)$, $P=0.037$]、高血压史 [有: $OR=9.031$, $95\%CI (1.930, 42.272)$, $P=0.005$]、糖尿病史 [有: $OR=5.919$, $95\%CI (2.078, 16.863)$, $P=0.001$]、激素使用 >8 周 [是: $OR=4.119$, $95\%CI (1.465, 11.580)$, $P=0.007$]、LA [阳性: $OR=3.426$, $95\%CI (1.145, 10.254)$, $P=0.028$]、aCL [阳性: $OR=4.064$, $95\%CI (1.357, 12.169)$, $P=0.021$] 是 ITP 患者发生血栓的影响因素 ($P < 0.05$)。725 例 ITP 患者中发生动脉血栓 12 例 (1.7%)、静脉血栓 8 例 (1.1%)、形成动静脉血栓 1 例 (0.1%)。结论 年龄 ≥ 50 岁、疾病状态为慢性 ITP、有高血压史、有糖尿病史、激素使用 >8 周、LA 阳性、aCL 阳性是 ITP 患者发生血栓的影响因素, 临床治疗 ITP 时应特别注意预防其血栓的发生。

【关键词】 血小板减少; 原发性免疫性血小板减少症; 血栓形成; 静脉血栓形成; 影响因素分析

【中图分类号】 R 558.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.142

杨硕, 王勇, 陈淑霞, 等. 原发性免疫性血小板减少症发生血栓的影响因素研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (5): 603-607. [www.chinagp.net]

YANG S, WANG Y, CHEN S X, et al. Factors associated with thrombosis in primary immune thrombocytopenia [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (5): 603-607.

Factors Associated with Thrombosis in Primary Immune Thrombocytopenia YANG Shuo¹, WANG Yong², CHEN Shuxia¹, ZHAO Mingfeng^{3*}

1. Department of Hematology, the First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476100, China

2. Department of Cardiology, the First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476100, China

3. Department of Hematology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300110, China

*Corresponding author: ZHAO Mingfeng, Chief physician; E-mail: mingfengzhao@sina.com

【Abstract】 **Background** Patients with primary immune thrombocytopenia (ITP), a hemorrhagic disease characterized by thrombocytopenia, have increased incidence of thrombotic events, which increases the treatment difficulty. Therefore, it is necessary to determine the risk factors for thrombosis in ITP. **Objective** To identify the factors associated with thrombosis in ITP. **Methods** Seven hundred and twenty-five ITP inpatients (including individuals with and without thrombosis) were recruited from the First People's Hospital of Shangqiu. Demographics and results of testing for antiphospholipid antibodies and thrombosis type were collected retrospectively. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of thrombosis. **Results** Patients with thrombosis ($n=704$, 97.1%) had higher rates of 50-year-olds and above, having hypertension history, diabetes history, and splenectomy, and higher prevalence of use of hormone over 8 weeks, lupus anticoagulant positivity, as well as anticardiolipin antibody positivity than those without ($n=21$, 2.9%) ($P < 0.05$).

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81970180)

1.476100 河南省商丘市第一人民医院血液科 2.476100 河南省商丘市第一人民医院心内科 3.300110 天津市, 天津第一中心医院血液科

*通信作者: 赵明峰, 主任医师; E-mail: mingfengzhao@sina.com

本文数字出版日期: 2022-01-13

The difference of disease status between patients with and without thrombosis was statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that older age (≥ 50 years) [$OR=4.466$, $95\%CI(1.008, 19.797)$, $P=0.049$], chronic ITP [$OR=3.046$, $95\%CI(1.067, 8.699)$, $P=0.037$], history of hypertension [$OR=9.031$, $95\%CI(1.930, 42.272)$, $P=0.005$], history of diabetes [$OR=5.919$, $95\%CI(2.078, 16.863)$, $P=0.001$], hormone use >8 weeks [$OR=4.119$, $95\%CI(1.465, 11.580)$, $P=0.007$], lupus anticoagulant positivity [$OR=3.426$, $95\%CI(1.145, 10.254)$, $P=0.028$], anticardiolipin antibody positivity [$OR=4.064$, $95\%CI(1.357, 12.169)$, $P=0.021$] were independently associated with increased risk of thrombosis in ITP. Among the 725 participants, 12 (1.7%) had arterial thrombosis, 8 (1.1%) had venous thrombosis, and 1 (0.1%) had arteriovenous thrombosis. **Conclusion** Fifty years old and above, chronic ITP, history of hypertension, history of diabetes, hormone use >8 weeks, lupus anticoagulant positivity, and anticardiolipin antibody positivity may be independent risk factors for thrombosis in ITP. Special attention should be paid to the prevention of thrombosis in clinical treatment of ITP patients.

【Key words】 Thrombocytopenia; Primary immune thrombocytopenia; Thrombosis; Venous thrombosis; Root cause analysis

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)既往称特发性血小板减少性紫癜,是一种后天获得性自身免疫性疾病。目前研究普遍认为ITP患者体内血小板减少是血小板过度破坏和生成不足的体现,其发病机制不仅涉及细胞免疫紊乱和体液免疫紊乱,还涉及体内氧化应激作用等方面^[1-2]。但也有研究认为ITP本身可能是一种潜在的血栓发生风险疾病,其血栓发生率高于正常人群,即使血小板水平低下仍可发生血栓事件^[3]。而导致ITP患者发生血栓的影响因素目前国内鲜有报道,本研究通过回顾性收集在商丘市第一人民医院住院的725例ITP患者的临床资料,分析其血栓发生情况及影响因素,旨在丰富关于ITP血栓发生情况的相关资料,为临床预防策略的制订提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2010年1月至2021年6月于商丘市第一人民医院住院的725例ITP患者为研究对象,其中男273例,女431例;中位年龄51(21,74)岁;新诊断的ITP 305例,持续性ITP 143例,慢性ITP 276例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)均符合《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)》^[4]中ITP的诊断标准。排除标准:(1)其他继发性血小板减少症;(2)自身免疫性疾病、甲状腺疾病、淋巴系统增殖性疾病、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、各种恶性血液病、肿瘤浸润、慢性肝病、脾功能亢进、普通变异性免疫缺陷病(CVID)、感染、疫苗接种等所致的继发性血小板减少;(3)血小板消耗性减少、药物所致血小板减少、同种免疫性血小板减少、妊娠期血小板减少、假性血小板减少以及先天性血小板减少。

1.2 一般资料收集 回顾性收集患者的一般资料,包括年龄、性别、治疗前血小板计数、疾病状态、既往史(血栓史、高血压史、糖尿病史)、ITP治疗史(包括

激素使用 >8 周、脾切除、血小板生成素受体激动剂)等。依据患者是否形成血栓分为血栓组及非血栓组,并统计不同类型血栓患者的部分一般资料。

1.3 抗磷脂抗体检测方法 确诊ITP前采集2份3ml外周静脉血分别置于普通管及枸橼酸钠抗凝管中,离心后获得血浆和血清后采用改良稀释蝰蛇毒试验检测血浆中狼疮抗凝物(LA),采用酶联免疫吸附试验法检测血清中抗心磷脂抗体(aCL)-IgM、aCL-IgG和抗 $\beta 2$ 糖蛋白I抗体($\alpha\beta 2$ GP I)。LA试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供,aCL-IgM、aCL-IgG和 $\alpha\beta 2$ GP I试剂盒由南京森贝伽生物科技有限公司提供。阳性判断标准:LA $>10.05 \mu\text{g/L}$;aCL-IgG $>12 \text{ U/ml}$,aCL-IgM $>12 \text{ U/ml}$ (任一项阳性即可判断为aCL阳性); $\alpha\beta 2$ GP I $>20 \text{ RU/ml}$ 。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用秩和检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。ITP患者发生血栓的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血栓组和非血栓组一般资料及抗磷脂抗体情况比较 725例ITP患者中非血栓组704例(97.1%)、血栓组21例(2.9%)。血栓组与非血栓组患者性别、治疗前血小板计数、有血栓史所占比例、血小板生成素受体激动剂使用情况、 $\alpha\beta 2$ GP I情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。血栓组患者年龄 ≥ 50 岁、有高血压史、有糖尿病史、激素使用 >8 周、脾切除、LA阳性、aCL阳性所占比例高于非血栓组,差异有统计学意义($P<0.05$);血栓组与非血栓组患者疾病状态情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 ITP患者发生血栓影响因素的多因素Logistic回归

表1 血栓组和非血栓组一般资料及抗磷脂抗体情况比较

Table 1 Comparison of demographics and results of testing for antiphospholipid antibodies between primary immune thrombocytopenia patients with and without thrombosis

组别	例数	性别 [n (%)]		年龄 [n (%)]		治疗前血小板计数 [M (P ₂₅ , P ₇₅), × 10 ⁹ /L]	疾病状态 [n (%)]			血栓史 [n (%)]
		男	女	<50岁	≥50岁		新诊断 ITP	持续性 ITP	慢性 ITP	
非血栓组	704	265 (37.6)	439 (62.4)	326 (46.3)	378 (53.7)	14 (1, 26)	267 (37.9)	219 (31.1)	218 (31.0)	18 (2.6)
血栓组	21	8 (38.1)	13 (61.9)	4 (19.0)	17 (81.0)	21 (1, 34)	5 (23.8)	3 (14.3)	13 (61.9)	1 (4.8)
χ ² (Z) 值		0.002		6.110		-0.573 ^a	9.094			0.005
P 值		0.966		0.013		0.554	0.011			0.994

组别	高血压史 [n (%)]	糖尿病史 [n (%)]	ITP 治疗史 [n (%)]			抗磷脂抗体		
			激素使用 >8 周	脾切除	血小板生成素 受体激动剂	LA (阳性/阴性)	aCL (阳性/阴性)	aβ2 GP I (阳性/阴性)
非血栓组	131 (18.6)	73 (10.4)	302 (42.9)	38 (5.4)	305 (43.3)	48/656	35/669	225/479
血栓组	9 (42.9)	6 (28.6)	16 (76.1)	4 (19.0)	8 (38.1)	5/16	4/17	3/14
χ ² (Z) 值	6.218	5.210	9.179	4.685	0.539	6.362	5.413	0.018
P 值	0.013	0.022	0.002	0.030	0.463	0.012	0.020	0.894

注: ITP= 原发免疫性血小板减少症, LA= 狼疮抗凝物, aCL= 抗心磷脂抗体, aβ2 GP I = 抗 β2 糖蛋白 I 抗体; ^a 表示 Z 值

分析 以 ITP 患者是否发生血栓为因变量 (赋值: 未发生 =0, 发生 =1), 以单因素分析中差异有统计学意义的指标为自变量 (赋值见表 2), 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 年龄、疾病状态、高血压史、糖尿病史、激素使用 >8 周、LA、aCL 是 ITP 患者发生血栓的影响因素 (P<0.05), 见表 3。

2.3 ITP 发生血栓患者的一般资料 725 例 ITP 患者中发生动脉血栓 12 例 (1.7%)、静脉血栓 8 例 (1.1%)、形成动静脉血栓 1 例 (0.1%), 不同种类血栓患者的年龄、疾病状态、既往史、ITP 治疗史、抗磷脂抗体情况见表 4。

表2 ITP 患者发生血栓影响因素的多因素 Logistic 回归分析赋值表

Table 2 Assignment for factors associated with thrombosis in primary immune thrombocytopenia explored using multivariate Logistic regression analysis

变量	赋值
年龄	<50 岁 =0, ≥50 岁 =1
疾病状态	新诊断 ITP+ 持续性 ITP=0, 慢性 ITP=1
高血压史	无 =0, 有 =1
糖尿病史	无 =0, 有 =1
激素使用 >8 周	否 =0, 是 =1
脾切除	未行脾切除 =0, 行脾切除 =1
LA	阴性 =0, 阳性 =1
aCL	阴性 =0, 阳性 =1

3 讨论

ITP 是一种以血小板减少导致出血为特点的获得性自身免疫性疾病, 近年来, 随着对 ITP 认识的不断深

表3 ITP 患者发生血栓影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of factors associated with thrombosis in primary immune thrombocytopenia

自变量	B	SE	Wald χ ² 值	P 值	OR (95%CI)
年龄					
≥50 岁	1.497	0.760	3.881	0.049	4.466 (1.008, 19.797)
疾病状态					
慢性 ITP	1.114	0.535	4.330	0.037	3.046 (1.067, 8.699)
高血压史					
有	2.201	0.787	7.810	0.005	9.031 (1.930, 42.272)
糖尿病史					
有	1.778	0.534	11.083	0.001	5.919 (2.078, 16.863)
激素使用 >8 周					
是	1.416	0.527	7.204	0.007	4.119 (1.465, 11.580)
脾切除					
行脾切除	0.935	0.585	2.558	0.110	2.548 (0.810, 8.019)
LA					
阳性	1.231	0.559	4.847	0.028	3.426 (1.145, 10.254)
aCL					
阳性	1.402	0.560	6.281	0.012	4.064 (1.357, 12.169)

表4 不同种类血栓患者年龄、疾病状态、既往史、ITP 治疗史、抗磷脂抗体情况 (例)

Table 4 Age, disease status, past history, treatment history of primary immune thrombocytopenia, and antiphospholipid antibody status in primary immune thrombocytopenia patients with different types of thrombosis

分类	例数	年龄 (岁)		疾病状态			既往史	ITP 治疗史		LA 阳性	aCL 阴性
		<50	≥50	新诊断 ITP	持续性 ITP	慢性 ITP		激素使用 >8 周	脾切除		
动脉血栓	12	2	10	3	2	7	10	6	1	2	2
静脉血栓	8	2	6	2	1	5	5	9	3	2	2
动静脉血栓	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0

入,有学者认为ITP患者体内存在增多的、大而不成熟的血小板或者既往存在高血栓风险等因素,进而导致其发生血栓^[5-6]。国外学者通过对比ITP患者与正常人群在血栓发生率方面的区别,发现相较于正常人群,ITP患者血栓发生率明显增加,其中总血栓发病率可达1.14%~5.38%,且在ITP总人群中慢性ITP患者的血栓发生风险更高^[3,7]。因此,在兼顾出血的同时,针对血栓的预防和治疗才是临床医生所面对的最大挑战。

本研究通过分析725例ITP患者的住院资料,发现ITP患者血栓发生率为2.9%(21/725),动脉血栓发生率为1.7%(12/725)、静脉血栓发生率为1.1%(8/725)、动静脉血栓发生率为0.1%(1/725),与国外报道类似^[8]。本研究结果显示,血栓组与非血栓组患者性别比较差异无统计学意义,但血栓组患者年龄 ≥ 50 岁、有高血压史、有糖尿病史、激素使用 >8 周、脾切除、LA阳性、aCL阳性所占比例高于非血栓组,进一步行多因素Logistic回归分析结果显示,年龄、疾病状态、激素使用 >8 周、LA、aCL是ITP患者发生血栓的影响因素,与相关研究结果类似^[9-10]。黄月婷等^[9]认为年龄、个体因素(高血压、糖尿病、吸烟史等)以及接受切脾治疗是ITP患者发生血栓的危险因素。年龄 ≥ 50 岁的ITP患者血栓发生风险是年龄 <50 岁患者的1.78倍,也说明了随着年龄的增加ITP患者血栓发生风险越高,因此高龄患者在临床给药时需谨慎。本研究中,血栓组患者中位治疗前血小板计数为 $21 \times 10^9/L$,非血栓组为 $14 \times 10^9/L$,两组治疗前血小板计数未见明显差异,提示发病前血小板水平不影响ITP患者血栓的形成。多因素Logistic回归分析结果显示,疾病状态中慢性ITP是ITP患者发生血栓的影响因素。有研究认为相较于其他疾病状态的患者,慢性ITP患者发生血栓风险较高,其中慢性ITP患者中动脉血栓发生率为1.14%,静脉血栓发生率为0.53%^[11-12]。本研究数据显示,慢性ITP患者动脉血栓发生率为3.0%(7/231),静脉血栓发生率为3.9%(9/231),动静脉血栓发生率为0.4%(1/231)。

本研究结果显示,高血压史、糖尿病史是ITP患者发生血栓的影响因素,分析原因可能为合并心血管危险因素的患者均伴血管内皮损伤,可能促使循环中血小板聚集增多进而引发血栓。

在ITP治疗方面,激素治疗一直是一线选择,但由于长期的使用激素可能会出现骨质疏松、肥胖、血糖代谢紊乱、消化道溃疡等症状,同时会对心血管系统造成不利影响,因此其使用时间不宜过长。而为了验证糖皮质激素使用与血栓发生的关系,JOHANNESDOTTIR等^[13]进行了一项包含560万人口的病例对照研究,该研究发现糖皮质激素的使用者静脉血栓栓塞发生风险增加,提醒临床长期使用糖皮质激素需注意血栓栓塞风

险。而脾切除术曾一度成为激素依赖、激素治疗无效或不能耐受时ITP患者的治疗选择,但目前随着新药的不断涌现,选择脾切除的患者逐渐减少,同时脾切除相关不良反应较多也是该治疗减少的一个重要原因。CRARY等^[14]报道脾切除术后ITP患者血栓发生率要高于未切脾患者,其主要发生在脾切除后血小板异常增高的人群中。本研究结果显示,血栓组中激素使用时间 >8 周及脾切除的患者分别占76.1%、19.0%,而非血栓组分别为42.9%、5.4%,进一步行Logistic回归分析后发现,激素使用时间 >8 周的ITP患者血栓发生风险是激素使用时间 ≤ 8 周患者的4.119倍〔95%CI(1.456, 11.580)〕。尽管有研究认为使用血小板生成素受体激动剂治疗的ITP患者发生血栓风险也存在升高的趋势,但也有研究认为血小板生成素受体激动剂治疗不影响ITP患者血栓的形成^[15]。而本研究结果显示,两组患者血小板生成素受体激动剂治疗使用情况比较,差异无统计学意义,提示血小板生成素受体激动剂未对ITP患者血栓形成造成影响。

有研究认为,ITP患者中有30%~75%的患者伴抗磷脂抗体阳性^[16-17]。抗磷脂抗体包括LA、aCL和 $\alpha\beta 2 GP I$,葛星瑶等^[18]通过纳入1574例患者进行的Meta分析得出,LA与aCL是ITP患者血栓形成的高危因素。本研究通过检测ITP患者诊断前的抗磷脂抗体,发现部分ITP患者诊断时尽管抗磷脂抗体阳性,但并不具备抗磷脂综合征的临床表现,因此不足以诊断抗磷脂抗体综合征^[19]。本研究结果显示,血栓组与非血栓组患者 $\alpha\beta 2 GP I$ 情况比较差异无统计学意义,但血栓组患者LA阳性、aCL阳性所占比例高于非血栓组,进一步行多因素Logistic回归分析发现,LA阳性患者血栓发生风险是LA阴性患者的3.426倍〔95%CI(1.145, 10.254)〕,而aCL阳性患者血栓发生风险是aCL阴性患者的4.064倍〔95%CI(1.357, 12.169)〕。因此笔者认为LA及aCL的存在增加了ITP患者并发血栓的风险,尤其是LA的存在。抗磷脂抗体阳性引起血栓发生的机制可能在于抗体包被血小板后促使血小板功能活化进而聚集,同时抗体复合物进一步激活补体系统(致敏趋化作用)增加了血小板聚集程度,进而提高了血栓发生的风险^[20]。同时,巨核细胞可产生凝血因子I、VIII、XII,且在ITP发病过程中幼稚巨核细胞增加,进一步导致了凝血因子过度表达,引发高凝状态^[21]。

综上所述,由于ITP疾病本身特质及相关治疗均可导致血栓的发生,临床在治疗选择和临床监测上需特别注意。年龄 ≥ 50 岁、疾病状态为慢性ITP、有高血压史、有糖尿病史、激素使用 >8 周、LA阳性、aCL阳性是ITP患者发生血栓的影响因素,因此治疗过程中需警惕存在上述危险因素的患者发生血栓,且在临床治疗上

如何平衡止血与抗凝,制订出适合患者的个体化治疗方案十分重要。而本研究不足之处在于其为单中心回顾性研究,研究结论仍需在今后研究中进一步验证。

作者贡献:杨硕、赵明峰、陈淑霞进行文章的构思与设计;陈淑霞、赵明峰进行研究的实施与可行性分析;杨硕、王勇进行数据收集和整理、统计学处理;杨硕进行结果分析与解释、撰写论文及论文修订;赵明峰负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] KAMHIEH-MILZ J, SALAMA A. Oxidative stress is predominant in female but not in male patients with autoimmune thrombocytopenia [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 720347. DOI: 10.1155/2014/720347.
- [2] SHEN P, ROCH T, LAMPROPOULOU V, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases [J]. *Nature*, 2014, 507 (7492): 366-370. DOI: 10.1038/nature12979.
- [3] ALEDORT L M, HAYWARD C P, CHEN M G, et al. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies [J]. *Am J Hematol*, 2004, 76 (3): 205-213. DOI: 10.1002/ajh.20104.
- [4] 中华医学会血液学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中国指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41 (8): 617-623. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.001.
Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guideline on the diagnosis and management of adult primary immune thrombocytopenia (version 2020) [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2020, 41 (8): 617-623. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.001.
- [5] SEVERINSEN M T, ENGEBJERG M C, FARKAS D K, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study [J]. *Br J Haematol*, 2011, 152 (3): 360-362. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08418.x.
- [6] SARPATWARI A, BENNETT D, LOGIE J W, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database [J]. *Haematologica*, 2010, 95 (7): 1167-1175. DOI: 10.3324/haematol.2009.018390.
- [7] NØRGAARD M, CETIN K, MÆGBÆK M L, et al. Risk of arterial thrombotic and venous thromboembolic events in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Scandinavian population-based cohort study [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174 (4): 639-642. DOI: 10.1111/bjh.13787.
- [8] ENGER C, BENNETT D, FORSSEN U, et al. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia [J]. *Int J Hematol*, 2010, 92 (2): 289-295. DOI: 10.1007/s12185-010-0636-3.
- [9] 黄月婷, 刘晓帆, 陈云飞, 等. 原发免疫性血小板减少症患者血栓发生情况及相关危险因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (11): 942-946. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.11.014.
- [10] RUGGERI M, TOSETTO A, PALANDRI F, et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12 (8): 1266-1273. DOI: 10.1111/jth.12636.
- [11] WONG R S M, SALEH M N, KHELIF A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study [J]. *Blood*, 2017, 130 (23): 2527-2536. DOI: 10.1182/blood-2017-04-748707.
- [12] NØRGAARD M, SEVERINSEN M T, LUND MAEGBAEK M, et al. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159 (1): 109-111. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09231.x.
- [13] JOHANNESDOTTIR S A, HORVÁTH-PUHÓ E, DEKKERS O M, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism [J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173 (9): 743. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.122.
- [14] CRARY S E, BUCHANAN G R. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders [J]. *Blood*, 2009, 114 (14): 2861-2868. DOI: 10.1182/blood-2009-04-210112.
- [15] RODEGHIERO F. Is ITP a thrombophilic disorder? [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91 (1): 39-45. DOI: 10.1002/ajh.24234.
- [16] 侯明, 杨蕾. 免疫性血小板减少症患者血栓事件发生的研究进展[J]. *临床血液杂志*, 2013, 26 (1): 9-11, 15.
HOU M, YANG L. Research progress of thrombotic events in patients with immune thrombocytopenia [J]. *J Clin Hematol (China)*, 2013, 26 (1): 9-11, 15.
- [17] UTHMAN I, GODEAU B, TAHER A, et al. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome [J]. *Blood Rev*, 2008, 22 (4): 187-194. DOI: 10.1016/j.blre.2008.03.005.
- [18] 葛星瑶, 张超, 鄢金柱, 等. 原发性免疫性血小板减少症患者抗磷脂抗体与血栓形成相关风险性的Meta分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9 (7): 788-791. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2017.07.05.
- [19] LIMPER M, DE LEEUW K, LELY A T, et al. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper [J]. *Neth J Med*, 2019, 77 (3): 98-108.
- [20] DIZ-KUCUKKAYA R, HACIHANEFIOGLU A, YENEREL M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study [J]. *Blood*, 2001, 98 (6): 1760-1764. DOI: 10.1182/blood.v98.6.1760.
- [21] KERRU N, SINGH-PILLAY A, AWOLADE P, et al. Current anti-diabetic agents and their molecular targets: a review [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 152: 436-488. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.04.061.

(收稿日期: 2021-10-22; 修回日期: 2021-12-29)

(本文编辑: 毛亚敏)