

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.27.017

文章编号: 1005-8982(2017)27-0091-05

14 例血栓性血小板减少性紫癜临床研究

陈建军,肖佩玲,李芳,谭熹,刘灿,周明

[湖南省人民医院(湖南师范大学第一附属医院)血液科,湖南长沙 410005]

摘要:目的 探讨血栓性血小板减少性紫癜(TTP)患者的临床特征及治疗方案,进而提高临床 TTP 患者的诊疗水平。**方法** 对 14 例 TTP 患者的一般情况、临床特征、实验室检查、治疗方案、疗效及预后进行回顾性研究。**结果** 神经精神症状有 13 例,五联症表现 4 例,三联症表现 9 例,复发 2 例,死亡 6 例。血浆置换(PE)前后血小板(PLT)、血红蛋白(Hb)及乳酸脱氢酶(LDH)监测值有不同,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 例患者联合利妥昔单抗治疗,缓解率为 100%(2/2)。**结论** TTP 患者多以三联症起病,常伴随精神神经症状,血浆置换是其首选治疗方案。对复发 TTP 患者,利妥昔单抗可以提高缓解率。

关键词: 血栓性血小板减少性紫癜;血浆置换;利妥昔单抗;临床诊疗

中图分类号: R554.6

文献标识码: A

Clinical study on thrombotic thrombocytopenic purpura in 14 cases

Jian-jun Chen, Pei-ling Xiao, Fang Li, Xi Tan, Can Liu, Ming Zhou

[Department of Hematology, Hunan Provincial People's Hospital (the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), Changsha, Hunan 410005, China]

Abstract: Objective To investigate the clinical features and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) to improve the diagnosis and treatment level. **Methods** Retrospective study of 14 cases with TTP was conducted in general conditions clinical features, laboratory tests, treatment protocols, therapeutic effect and prognosis. **Results** Of the 14 patients, 13 had neurological symptoms, 4 had quinary syndrome, 9 had triad syndrome, 2 were recurrent and 6 were dead. The levels of platelet (PLT), hemoglobin (Hb) and lactate dehydrogenase (LDH) were significantly different between before and after plasma exchange (PE) ($P < 0.05$). Two patients were treated with Rituximab and its remission rate was 100% (2/2). **Conclusions** Most of patients with TTP often have triad syndrome onset and accompany by neurological symptoms, and plasma exchange is the most effective treatment. For recurrent ones, Rituximab can improve the remission rate.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura; plasma exchange; Rituximab; clinical treatment

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是血栓性微血管病之一,由 MOSCHCOWITZ 于 1924 年首次报道^[1]。其以微血管病性溶血、血小板减少为主要特征,伴或不伴神经精神症状、发热及肾功能损害。目前研究表明,金属蛋白酶活性水平降低与 TTP 发病密切相关,主要通过

编码 ADAMTS13 的基因位点突变及产生针对 ADAMTS13 的自身抗体,从而使机体血小板(platelet, PLT)异常聚集和血栓形成^[2],但确切的发病机制仍需进一步深入研究。本研究选取 2013 年 4 月 -2017 年 4 月本院确诊的 14 例 TTP 患者临床资料进行回顾性分析。

收稿日期:2017-03-24

[通信作者] 周明, E-mail: zhouming_0321@163.com; Tel: 13974996615

1 资料与方法

1.1 一般研究

选取 2013 年 4 月 -2017 年 4 月本院血液科、肝胆外科住院治疗的 TTP 患者 14 例, 诊断标准参照 TTP 诊断与治疗中国专家共识(2012 版)^[3]。对所有患者均完善诊断了血液学、感染性、肿瘤性及风湿免疫学等多方面检查, 积极寻找基础病因。

1.2 实验室检查

所有患者均完善血常规、尿常规、血液生化、凝血功能、肝炎全套、溶血、狼疮全套、免疫全套、炎性指标、外周血涂片找破碎红细胞(简称破碎红)、骨髓细胞形态学及头部 CT 等。其中, 血常规包括白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、PLT 及网织红细胞绝对值(reticulocyte, RET)等。血液生化包括乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)及肌酐(creatinine, Cr)等。溶血检查包括抗人球蛋白试验(Coombs), 酸溶血试验(ham test, Ham)等。部分患者完善嗜水气单胞菌溶素变异体(Flaer)、ADAMTS13 活性和正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET-CT)等检查。

1.3 治疗方法

1.3.1 血浆置换(plasma exchange, PE) 患者确诊后立即行深静脉置管开始 PE 干预。血浆置换分离机为 Fresenius Kabi AG 产品[德国费森尤斯集团公

司, 注册号为 CFDA(I)20133453734], 每次置换的新鲜冷冻血浆量为 40~60 ml/kg, 1 次/d, 待症状缓解、PLT 和 LDH 恢复正常后逐渐延长置换间隔时间, 隔天 1 次或隔 2 天 1 次, 2~3 次 PE 干预后停止。

1.3.2 输注新鲜冷冻血浆 患者 PE 干预间隔期酌情输注新鲜冷冻血浆, 血浆量为 20~40 ml/kg, 一次/d。

1.3.3 糖皮质激素 发作期 TTP 予以地塞米松 10~15 mg/d 静脉输注 5 d, 后改为每天泼尼松片 1 mg/kg, 待病情好转后逐渐减量直至停药。

1.3.4 免疫治疗 一般患者不推荐使用。2 例复发患者予以利妥昔单抗 375 mg/(m²·周)治疗。1 例患者选择环孢素 3~5 mg/(kg·d)。

1.4 疗效评价标准

根据文献^[4]: 完全反应是 PLT 完全恢复正常, 临床症状及体征完全恢复; 部分反应是 PLT>50 × 10⁹/L, 有效包括完全反应和部分反应。缓解是指不予以任何干预治疗, 维持完全反应 >1 个月。复发是缓解后 30 d 后发生 TTP 症状。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用配对 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

14 例 TTP 患者中女性 9 例, 约占 64.29%, 男性 5 例, 约 35.71%, 女: 男为 1.8: 1.0, 年龄 26~68 岁, 中位年龄为(53.43 ± 13.45)岁, 平均随访时间为

表 1 14 例 TTP 患者一般情况

患者编号	性别	年龄 / 岁	发热	随访时间 / 月	神经精神症状
1	女	26	有	0	意识障碍、定向力障碍
2	女	34	无	36	意识障碍、口齿不清
3	男	59	有	0	头晕、呕吐、定向力障碍
4	女	51	无	13	无
5	女	37	无	0	四肢肌力障碍、定向力障碍
6	女	65	无	0	意识障碍、定向力障碍
7	男	68	有	16	反应迟钝、头晕、头痛
8	女	67	无	0	意识障碍、反应迟钝、口齿不清
9	男	45	无	0	神志淡漠、抽搐、大小便失禁
10	女	53	无	10	口齿不清、反应迟钝、间断抽搐
11	女	53	有	10	意识障碍、反应迟钝
12	男	66	无	9	神志模糊、口齿不清、反应迟钝
13	女	64	无	4	口齿不清、反应迟钝
14	男	60	有	3	意识障碍、反应迟钝

(7.77 ± 10.14)月,14 例患者一般情况。见表 1。

2.2 临床特征

14 例 TTP 患者中,膀胱癌 1 例,系统系红斑狼疮 1 例,感染诱发 1 例,合并急性肾功能不全 1 例。神经精神症状有 13 例,主要表现为意识紊乱、反应迟钝、口齿不清及定向力障碍等,其中,间断抽搐 2 例,出现大小便失禁、昏迷 1 例。五联症表现 4 例,三联症表现 9 例,四联症表现 1 例。

2.3 实验室检查结果

所有患者均存在血红蛋白尿,小便常规异常以及 PLT 下降,起病时部分一般实验室检查结果。见表 2。

14 例患者破碎红、ADAMTS13 活性、Coombs 试验,狼疮、风湿、免疫全套、骨髓细胞形态学、头部 CT 及 PET-CT 等相关检查见表 3。由于 14 例 TTP 患者仅有部分完善 ADAMTS13 活性测定,因此收集由武汉康圣环球医学技术有限公司惠赠的 35 例 TTP 患者 ADAMTS13 活性测定临床数据,其均数 ± 标准差为(6.80 ± 5.44)%(正常值范围为 68% ~ 131%)。

2.4 治疗结果及转归

在 14 例 TTP 患者中,单纯输注新鲜冷冻血浆联合糖皮质激素治疗 1 例;PE 干预治疗 13 例,其中,联合环孢素免疫抑制治疗并已维持治疗 4 个月复发患者 1 例,联合利妥昔单抗 2 例。在联合使用利妥昔单抗治疗中,感染诱发致 TTP 1 例,仅使用 1 次利妥昔单抗治疗,疗效好;复发患者 1 例,复发后

联合使用 2 次利妥昔单抗治疗,每周 1 次,经治疗后患者病情缓解,截止目前已随访 2 个月。所有患者经治疗后有效 8 例,死亡 6 例,不同治疗方案组间的治疗反应。见表 4。

14 例患者 PE 前后 PLT、Hb 及 LDH 比较经配对 *t* 检验,置换前 PLT 为(11.36 ± 4.81) × 10⁹/L,置换后为(123.07 ± 90.61) × 10⁹/L,较置换前上升,且差异有统计学意义(*t* = 4.654, *P* = 0.001)。置换前 Hb 为(76.14 ± 16.84)g/L,置换后为(88.93 ± 13.79)g/L,贫血较置换前改善,差异有统计学意义(*t* = 2.401, *P* =

表 2 14 例 TTP 患者一般检查结果

患者编号	WBC/ ×10 ⁹ /L	Hb g/L	PLT ×10 ⁹ /L	RET/ ×10 ⁹ /L	Cr μmol/L	尿
1	11.99	56	17	186.12	87	蛋白尿
2	9.41	70	10	230.20	56	血尿
3	7.01	70	13	101.60	142	血尿
4	7.21	73	13	43.20	486	血尿
5	13.33	113	17	40.21	45	血尿
6	4.88	58	4	209.91	73	蛋白尿
7	5.03	81	8	200.41	146	血尿
8	4.15	70	10	52.51	74	血尿
9	5.09	81	8	242.12	141	血尿
10	11.93	84	19	112.81	78	血尿
11	5.03	48	4	132.42	80	血尿
12	4.95	93	9	254.90	73	血尿
13	13.08	93	10	231.31	89	血尿
14	9.34	76	17	153.60	85	血尿

表 3 14 例 TTP 患者部分特殊检查

患者编号	破碎红%	ADAMTS13 活性 /%	Coombs	狼疮全套	风湿免疫	骨髓细胞形态学	头部 CT	PET-CT
1	9	*	阴性	弱阳性	阴性	活跃	阴性	*
2	8	*	阴性	阳性	阴性	活跃	阴性	*
3	14	*	阴性	-	-	减低	阴性	*
4	2	*	阴性	阴性	阴性	活跃	阴性	*
5	1	*	阴性	阴性	阴性	活跃	脑梗死并脑疝	脑梗死
6	1.5	*	阴性	阳性	阴性	活跃	阴性	*
7	5	2.5	阴性	阴性	阴性	活跃	脑梗死	膀胱癌
8	2	3.7	阴性	阳性	异性	活跃	脑梗死	*
9	4	8.5	阴性	-	-	-	阴性	*
10	5	10.5	阴性	阴性	阴性	活跃	阴性	正常
11	9	*	阴性	阳性	C3:0.69,C4:0.08	取材欠佳	阴性	*
12	4.4	2.5	阴性	阴性	阴性	活跃	阴性	*
13	7	3	阴性	阴性	阴性	活跃	阴性	正常
14	2.5	*	阴性	阴性	阴性	活跃	脑梗死	*

注:* 为未完善该项检查

0.032)。置换前 LDH 为(946.96 ± 563.55)u/L,置换后为(446.93 ± 313.81)u/L,尽管置换后未恢复到正常

值($t=3.223, P=0.007$),可能由于样本量小所致可能,日后加大样本量进一步深入研究。

表 4 14 例 TTP 患者不同治疗方案治疗组之间的治疗反应 例

治疗方案	总数	有效	缓解	死亡	复发
糖皮质激素 + 输注血浆	1	1	1	0	0
糖皮质激素 + 输注血浆 + PE	10	7	6	6	2
糖皮质激素 + 输注血浆 + PE + 免疫抑制剂	1	1	1	0	0
糖皮质激素 + 输注血浆 + PE + 利妥昔单抗	2	2	2	0	1

3 讨论

TTP 是一种发病率低、起病急、进展快及病死率高的血液系统急危重症之一^[6]。目前, TTP 的发病机制主要倾向于 ADAMTS13 活性水平的下降以及抗 ADAMTS13 自身抗体的形成,但肿瘤、严重感染、自身免疫系统疾病、重症肝炎、妊娠以及药物均可诱发 TTP^[6]。本研究中, TTP 患者 14 例,膀胱癌 1 例,系统性红斑狼疮 1 例,严重感染诱发 1 例。调控 ADAMTS13 的基因位点位于染色体 9q34 上,此处基因纯合子或复杂杂合子突变与特发性 TTP 发病息息相关,并且相对于继发性 TTP 而言,特发性 TTP 患者中 ADAMTS13 呈现缺陷。且研究表明^[7] ADAMTS13 活性在 <10%和 ≥10%两组患者中的存活率分别是 78%和 68%。但是缓解的患者复发率分别为 34%和 4%,因此, ADAMTS13 活性水平测定可用于临床患者复发的预测。本研究仅完善部分患者 ADAMTS13 活性测定,主要原因为此病临床表现多样,多以神经系统异常为首发症状,第一时间明确诊断存在困难。但本研究收集武汉康圣环球医学技术有限公司惠赠的 35 例 TTP 患者 ADAMTS13 活性测定值 <10%。因此,临床工作中高度怀疑 TTP 患者,在血浆置换前可酌情完善 ADAMTS13 活性测定,为预后评估提供参考。

PE 自 1991 年始运用于临床 TTP 患者的治疗, 2010 年 VERBEKE 研究表明使用 PE 治疗可使 TTP 患者病死率由 80% ~ 90%降低到 ≤20%^[8]。PE 干预治疗的意义在于可以迅速改善机体 ADAMTS13 活性,同时可清除 ADAMTS13 自身抗体。因此, PE 干预毋庸置疑是 TTP 患者的首选治疗方法。但复发或难治 TTP 仍是临床棘手的难题,除了增加 PE 治疗的频率联合糖皮质激素抑制免疫反应治疗外,目前,研究的热点集中于免疫替代治疗利妥昔单抗。利妥昔单抗是一种 CD20 抗原的单克隆抗体,同时是全球

第一个被批准用于临床治疗非霍奇金淋巴瘤的单克隆抗体。利妥昔单抗可特异性效应 B 淋巴细胞,从而减少 ADAMTS13 自身抗体的产生同时减少抗原去活化 T 淋巴细胞效应,进而起到在体液免疫和细胞免疫双重调节作用,该效应可维持 6 个月左右,是治疗复发或难治 TTP 的关键所在^[9]。

本研究 TTP 患者使用每平方体表面积予以 375 mg 利妥昔单抗治疗有 2 例,缓解率为 100%。其中,患者使用利妥昔单抗后 11 个月复发 1 例,而未予以利妥昔单抗治疗的 12 例患者,平均复发时间约为 8 个月。另外 1 例患者仍在随访中,尚未出现复发迹象。尽管从复发时间初步数据上可表明使用利妥昔单抗治疗后的 TTP 患者较未使用利妥昔单抗治疗的 TTP 患者可延长复发时间,但由于实验样本量少,需进一步加大实验样本量深入研究,从而探讨是否予以利妥昔单抗治疗 TTP 患者与复发时间长短之间的相关性。但目前国外有研究表明^[10],使用利妥昔单抗(100 mg/m²)治疗 2 例复发 TTP 患者,缓解率也同样达到 100%,对利妥昔单抗治疗 TTP 患者的剂量摸索来自于利妥昔单抗治疗非霍奇金淋巴瘤,因此需要加大研究样本量进一步荟萃分析得出合理有效的临床治疗剂量。

对 TTP 的认识仍需进一步探讨,发病的具体机制、诊疗甚至复发难治等多方面仍有众多问题需要进一步研究解决。未来基因治疗可能是 TTP 治疗策略的新尝试。

参 考 文 献:

- [1] MOSCHCOWITZ E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease [J]. Proc N Y Pathol Soc, 1924(24): 21-24.
- [2] ZHOU Z, NGUYEN T C, GUCHHAIT P, et al. Von willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 2010, 36(1): 71-81.

- [3] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 983-984.
- [4] JIANG H, AN X, LI Y, et al. Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011[J]. *Clinical Rheumatology*, 2014, 33(3): 419-427.
- [5] PEYVANDI F, CALLEWAERT F. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2016, 374(25): 2497-2498.
- [6] SCHALLER M, STUDDT J D, VOORBERG J, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. development of an autoimmune response[J]. *Hamostaseologie*, 2013, 33(2): 121-130.
- [7] KREMER HOVINGA J A, VESELY S K, TERRELL D R, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2010, 115(8): 1500-1511.
- [8] VERBEKE L, DELFORGE M, DIERICKX D. Current insight into thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2010, 21(1): 3-10.
- [9] GONZALEZ N S, LORENZO N, PARODIS Y, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a new onset lupus patient[J]. *Immunologic Research*, 2017, 65(2): 454-458.
- [10] ZHOU X, YE X, REN Y, et al. Diagnosis and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in southeast China: a single center experience of 60 cases [J]. *Frontiers of Medicine*, 2016, 10(4): 430-436.

(唐勇 编辑)