

胞间信号传导的恢复,减少脑梗死的面积,减轻脑水肿和降低颅内压等。本研究发现,早期强化降压联合亚低温治疗能比较有效地降低 HICH 患者术后再出血的发生率及病死率,并能较好的改善预后,值得临床推广应用。

参考文献

1 钟有安. 微创穿颅血肿清除术临床相关问题的探讨[J]. 中风与

神经疾病杂志,2003,20(3):270-271.

2 孙耀辉,黄健聪,黄麟,等. 高血压脑出血术后血压波动与再出血的关系[J]. 实用医学杂志,2011,27(6):1053-1055.

3 谭燕,刘鸣,王清芳,等. 脑卒中急性期血压变化及其影响因素[J]. 高血压杂志,2005,13(11):701-705.

4 宋维根,钟建国,肖佩荣,等. 高血压脑出血患者早期强化降压对血肿扩大的影响[J]. 临床神经病学杂志,2010,23(1):58-60.

[收稿日期 2013-01-21][本文编辑 宋卓孙 蓝斯琪]

博硕论坛·论著

血栓性血小板减少性紫癜 18 例临床分析

许敏, 邓东红, 杨杰, 程鹏

作者单位: 530021 南宁,广西医科大学第一附属医院血液内科

作者简介: 许敏(1985-),女,在读研究生,研究方向:出凝血的研究。E-mail:3166xu@sina.com

通讯作者: 程鹏(1965-),女,医学硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:血栓与止血。E-mail:gxchengpeng@163.com

[摘要] 目的 回顾性分析血栓性血小板减少性紫癜(TTP)患者的临床特点、实验室检查、治疗及预后,以提高对本病的诊断和治疗水平。方法 对 18 例 TTP 患者的临床表现、治疗及预后进行回顾性分析。结果 就诊表现为三联征或三联征患者为 77.8%,所有患者在治疗过程中逐渐表现出五联征。接受血浆置换治疗 12 例,有效率为 75.0%;未接受血浆置换治疗 6 例均死亡。结论 应提高 TTP 早期诊断水平,治疗上积极进行血浆置换,最大程度提高生存率。TTP 诊断标准是否应放宽有待商榷。

[关键词] 血栓性血小板减少性紫癜; 临床特点; 诊断依据; 血浆置换

[中图分类号] R 55 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)05-0425-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.05.08

Thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical analysis of 18 cases XU Min, DENG Dong-hong, YANG Jie, et al. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate clinical features, outcome and laboratory characteristics of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and improve diagnostic ability for physicians in TTP management. **Methods** The clinical features, treatment and prognosis of 18 TTP patients were retrospectively analyzed. **Results** There were 77.8% patients with the triad of TTP, including hemolytic anemia, thrombocytopenia and neurologic abnormalities or had the classical pentad of TTP. All the patients showed the classical pentad of TTP in the process of treatment. Twelve patients accepted plasmapheresis, 75.0% of them achieved complete remission. Six patients without plasmapheresis all died. **Conclusion** In order to improve early diagnostic ability, to be active to use plasma exchange therapy and to maximize survival, whether the diagnostic criteria of TTP should be relaxed or not remains further discussion.

[Key words] Thrombotic thrombocytopenic purpura; Clinical features; Diagnostic basis; Plasmapheresis

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是一种罕见的微血管血栓-出血综合征,主要特征是发热、血小板减少性紫癜、微血管病性溶血性贫血、中枢神经系统和肾脏受累等,称为五联征。病情多数凶险,不经治疗病死率达 80% 以上。20 世纪 70 年代血浆置换用

于 TTP 的治疗,其预后大为改善。近年来对该病的发病机制认识的提高也促进了治疗的发展。因此, TTP 的及时诊断和使用血浆置换治疗至关重要。我们回顾分析了 2003-01~2013-01 本院收治的 18 例 TTP 患者的临床特点及治疗效果,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2003-01~2013-01 本院收治的 18 例 TTP 患者,均依据《血液病诊断及疗效标准》^[1] 予以确诊,其中男 7 例,女 11 例。急性起病 15 例,慢性起病 3 例。农村患者为 12 例,城镇患者为 6 例。发病年龄 16~80 岁,中位年龄 42 岁。其中 2 例为母子关系。本组患者初诊确诊率为 44.4%。

1.2 临床表现 18 例患者就诊时表现为五联征(微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经精神症状、发热、肾脏损害)者 5 例(占 27.8%),三联征(微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经精神症状)者 13 例(占 72.2%)。全部患者均在治疗过程中逐渐呈现出五联征。发热患者体温在 37.4~41.0℃,发热时不伴有寒战。出血部位主要表现为皮肤、尿路、消化道及颅内出血。微血管病性溶血性贫血为突出临床表现,可表现为头晕、乏力、黄疸、酱油尿或浓茶尿。中枢神经系统症状可有头痛、精神异常、昏迷、嗜睡、偏瘫、失语、一过性肌力下降等,查体可有病理征。肾脏损害表现可有血尿、蛋白尿、少尿、浮肿及肾功能受损。

1.2.1 发热 18 例患者治疗过程中均有发热,体温在 37.4~41.0℃,中位体温为 38.6℃。其中 6 例患者就诊时已出现发热症状,其中 2 例血培养出大肠埃希菌,治疗后死亡;1 例培养出金黄色葡萄球菌,治疗后好转。其余 12 例入院后病情发展中表现出发热症状。

1.2.2 血小板减少 18 例患者均有血小板明显降低,其中 12 例表现为皮肤瘀点、瘀斑;1 例有月经明显增多;4 例有消化道出血;4 例有尿道出血;2 例有牙龈出血;2 例有脑出血。血小板计数中位数为 $13 \times 10^9/L$ ($4 \sim 73 \times 10^9/L$)。12 例行骨髓细胞学提示巨核细胞正常~增多,产板功能减低。

1.2.3 微血管性溶血性贫血 18 例患者中 17 例起病时有中-重度贫血,另外 1 例住院后血红蛋白逐渐下降至中度贫血。18 例中有 11 例起病时伴明显乏力;4 例有明显酱油尿或浓茶尿;15 例总胆红素轻-中度升高($29 \sim 140 \mu\text{mol/L}$),其中 13 例以间接胆红素升高为主;16 例患者网织红细胞升高中位数为 12% ($3.7\% \sim 23.6\%$);18 例外周血找到典型破碎红细胞,其中 15 例 $>2\%$,3 例 $>1\%$,中位数值为 2.7%;12 例患者行骨髓细胞学提示红系增生明显活跃,可见异性红细胞及破碎红细胞。

1.2.4 中枢神经系统受累 18 例患者中有 14 例就诊时以神经、精神异常为突出表现,其余 4 例在治

疗过程中疾病进展,表现出明显神经、精神症状。出现头痛 3 例,失语 6 例,昏迷 7 例,意识模糊或精神行为异常 9 例,抽搐 3 例,偏瘫 1 例,一过性肌力下降 1 例。上述表现呈多样性、一过性、反复性、多变性特点。18 例患者中有 5 例病理征阳性。14 例行头颅 CT 检查,其中 10 例提示正常,2 例考虑脑梗塞,2 例提示脑出血。3 例行脑电图检查均提示轻度异常。5 例行脑脊液检查,其中 4 例提示蛋白偏高。

1.2.5 肾脏受累 只有 1 例以尿少为突出表现来就诊。起病时实验室检查提示肾脏损害者为 9 例,其余 9 例治疗过程中逐渐表现出肾脏损害。其中有蛋白尿为 12 例,有尿潜血 17 例,肌酐升高 8 例,肌酐中位数 $237 \mu\text{mol/L}$ ($109 \sim 1\,067 \mu\text{mol/L}$)。

1.3 实验室检查 18 例患者血红蛋白波动于 $51 \sim 116 \text{ g/L}$,血小板计数波动于 $4 \sim 73 \times 10^9/L$,网织红细胞比例波动在 $3.7\% \sim 23.6\%$,外周血破碎红细胞均 $>1\%$ 。18 例患者乳酸脱氢酶均明显升高,中位值为 891 U/L ($337 \sim 3\,168 \text{ U/L}$)。7 例患者行血清铁蛋白测定,均升高,中位数为 441 ng/ml ($209.75 \sim 1\,600 \text{ ng/ml}$)。14 例行 D-二聚体测定结果均为阳性。15 例行 3P 试验,其中 14 例为阴性,1 例为阳性。11 例行三溶试验均为阴性。5 例行含铁血黄素试验,其中 3 例阳性,2 例阴性。16 例行 coomb's 试验,其中 1 例阳性,其余阴性。14 例行自身抗体检测,其中 2 例 ANA 阳性,2 例 Ro-52 阳性,3 例 SSA 阳性,2 例 RNP/SM 抗体阳性,1 例 ds-DNA 阳性。18 例行凝血四项检查基本正常,其中 4 例 FIB 轻度升高。1 例患者 B 超提示肝大。

1.4 治疗方法 12 例患者确诊后行积极血浆置换,血浆置换量 $1\,000 \sim 2\,500 \text{ ml/次}$,每天或隔天进行,血浆置换总量 $1\,400 \sim 24\,150 \text{ ml}$,血浆置换次数 $1 \sim 13$ 次不等,待病情好转,血小板计数稳定上升后逐渐减少血浆置换次数至停用。其中 3 例辅以新鲜冰冻血浆输注,总量 $1\,000 \sim 5\,200 \text{ ml}$ 不等。16 例辅以激素治疗,其中甲基强的松 $40 \sim 160 \text{ mg/d}$ 者 8 例,试用加强龙 $500 \sim 1\,000 \text{ mg/d}$ 冲击 3 d 者 8 例。3 例加用环孢素,1 例加用长春新碱,1 例加用环磷酰胺。1 例 5 年内复发 3 次患者行脾切除术。6 例患者行一般对症支持治疗。

2 结果

18 例患者中 6 例因经济原因放弃治疗,要求出院,其中 4 例未行血浆置换或输注血浆,1 例行血浆置换 1 次及输注新鲜冰冻血浆 $2\,000 \text{ ml}$ 后出院,另 1 例仅输注新鲜冰冻血浆 250 ml 后出院。随访以上

6 例患者最终死亡。12 例行血浆置换术 + 血浆输注,并均辅以激素治疗,3 例加用环孢素,1 例加用长春新碱,1 例加用环磷酰胺。9 例患者经治疗明显好转,乳酸脱氢酶、网织红细胞、外周血破碎红细胞明显下降,血小板、血红蛋白明显上升,但治疗过程中均有病情反复,继续隔日或连续行血浆置换后血小板均恢复正常,病情明显好转出院,3 例患者死亡。治疗有效率为 75%。3 例死亡患者中 2 例合并败血症,1 例合并脑出血。随访 9 例好转患者,除 1 例 4 年后复发死于脑血管意外,其余 8 例均存活,其中 1 人 4 年 8 月内复发 2 次,均需行血浆置换术,并已进一步行脾切除术,目前已失访;1 例复发 3 次,予血浆置换逐渐过渡为输新鲜冰冻血浆后未再复发。

3 讨论

3.1 TTP 的病因 根据病因分型,TTP 可分为遗传性和获得性两类,获得性包括特发性及继发性。大多数无病因可循,称之为特发性。一些继发于感染、肿瘤、妊娠、结缔组织病等的 TTP 称为继发性 TTP。本组中,特发性患者为 9 例,其中 5 例死亡;免疫相关为 4 例,感染相关为 3 例,妊娠相关为 2 例。TTP 的主要病理变化为微循环中广泛出现透明血栓导致血管堵塞,依赖微循环的神经、肾脏系统易出现症状。微血栓形成的机制目前尚未明确,考虑与以下方面有关:(1)小血管内皮损伤和功能障碍;(2)超大 VWF 多聚体^[2];(3)血管性血友病因子裂解酶^[3,4]。近年来一种被称为 ADAMTS13 的血管性血友病因子裂解酶成为研究热点^[5,6],认为 ADAMTS13 活性水平下降有助于 TTP 的诊断与鉴别诊断。研究表明 TTP 大多数是获得性的,是由于产生了抗 ADAMTS13 的自身抗体而导致活性水平降低。只有 1% 的 TTP 患者是常染色体阴性遗传所致。这种由基因突变导致的 ADAMTS13 先天性缺乏不是在童年时期就是在成年早期由于感染或是手术等刺激后体现出来。与特发性 TTP 有所不同的是,遗传性 TTP 在发作的间歇期 ADAMTS13 活性依然小于 5%~10%,并且会反复发作。由于本医院尚未具备检测 ADAMTS13 活性条件,故本组病例均未检测 ADAMTS13 活性。本组患者有 2 例患者为母子关系,但缺乏 ADAMTS13 活性测定,故是否由于遗传因素所致,目前无法证明。

3.2 TTP 的诊断 TTP 具有 5 大临床特征,分别为微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经精神症状、肾脏损害及发热,以上称为 TTP 经典五联征,前三项称为三联征。目前临床上仍以五联征或三联征

作为主要诊断依据^[1],但由于本病临床表现变异度大,并非所有患者开始即表现出五联征或三联征,故容易造成误诊或漏诊。以本组研究为例,有 77.8% 患者起病表现为五联征或三联征,22.2% 患者症状不典型,但随着疾病的进展,治疗过程中所有患者均表现出五联征。事实上,非典型 TTP 的报道日益增多^[7,8]。由于本病凶险,进展迅速,若未及时发现及治疗,病死率极高。以本组为例,6 例患者由于经济等原因未坚持治疗,结果全部死亡。而接受积极治疗(使用血浆疗法辅以糖皮质激素、免疫抑制剂)患者有效率为 75%,与文献报道相符,意味着积极治疗本病是有价值的,而早期诊断及干预显得尤为重要。本组 18 例患者起病时均有不同程度微血管病性溶血性贫血、血小板减少表现,仅 8 例入院诊断或怀疑 TTP,余 10 例均为治疗过程中确诊。警示对于此类病人应高度怀疑 TTP,密切观察病情及注意实验室检查,及时治疗。故作者认为应该推荐 Cuttorman 诊断标准,主要指标:(1)血小板计数小于 100 g/L;(2)微血管病性溶血,周血片可见破碎红细胞。次要指标:(1)发热,体温超过 38℃;(2)特征性的神经系统症状;(3)肾脏损害。 $\text{Cr} > 177 \mu\text{mmol/L}$ 或尿常规发现血尿、蛋白尿、管型尿。两个主要指标加上一个次要指标诊断可以成立。本组研究发现,18 例患者测定乳酸脱氢酶(LDH)均明显升高,随病情好转,逐渐下降;18 例测定 D-二聚体均为阳性;7 例测定血清铁蛋白均升高。笔者认为 LDH、D-二聚体、血清铁蛋白升高是否也可作为诊断参考标准值得进一步研究。事实上,国际上越来越多学者认为符合微血栓性溶血性贫血和血小板减少症 2 项指标即可诊断为 TTP^[9]。国内文献以破碎红细胞大于 2% 为诊断依据之一,但越来越多国外研究提示外周血涂片碎裂红细胞大于 1% 即可^[10,11],本组有 1/3 确诊 TTP 患者破碎红细胞仅大于 1%,作者认为应将破碎红细胞依据放宽至大于 1% 以提高早期诊断率。

3.3 TTP 的治疗 20 世纪 70 年代末血浆置换疗法(PE)应用于 TTP 治疗以后,TTP 患者的生存率得到了极大的提高^[12]。至今,血浆置换仍然是 TTP 的首选治疗手段。以本组为例,接受血浆置换的患者病死率为 25%,而未接受血浆置换的患者均死亡,TTP 治疗好转后间断复发率为 33.3%,复发后使用血浆置换仍然有效。故诊断 TTP 后应积极进行血浆置换。目前认为:(1)对于急性发病者应在发病 24 h 内给予血浆置换,每天置换 1~1.5 倍血浆容量,待病情好转后隔天进行,视病情逐渐停用。本组

显示血浆置换次数 7 次以上患者疗效好,无一例死亡,且复发率低,5 例患者仅 1 例于 4 年 8 月后复发。笔者认为是否应多次进行血浆置换仍需探讨。(2)对于慢性型及复发型 TTP 可选用血浆置换或血浆输注,症状较轻者可单用血浆输注,本组中 1 例治疗后多次复发,复发后由血浆置换逐渐过渡到血浆输注,结果 5 年未复发。(3)免疫抑制剂:肾上腺皮质激素可稳定血小板和内皮细胞,抑制血管性血友病因子裂解酶的产生,应连续应用至缓解后减量;长春新碱可用于难治 TTP;环磷酰胺可用于免疫相关疾病所致 TTP。(4)对于脾切,目前疗效尚不确切,本组 1 例复发多次后行脾切除术,可惜已失访。(5)关于血小板输注,文献报道输注血小板可加重微血管栓塞,将输注血小板列为禁忌。也有文献报道在保证血浆置换的前提下,对于有严重出血或风险的患者可酌情输注血小板^[13]。

参考文献

- 1 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 3 版. 北京:科学技术出版社,2007:176-178.
- 2 Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. N engl J Med,1982,307(23): 1432-1435.
- 3 杨仁池,赵 辉,赵锦锦,等. 血栓性血小板减少性紫癜发病机理研究进展[J]. 国外医学(输血及血液学分册),2002,25(6):486-489.
- 4 Lämmle B, Kremer Hovinga JA, AiBerio L. Thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. J Thromb Haemost,2005,3(8):1663-1675.
- 5 Soejima K, Mimura N, Hirashima M, et al. A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease [J]. J Biochem, 2001, 130(4):475-480.
- 6 Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. J Biol Chem, 2001,276(44): 41059-41063.
- 7 Sarode R. Atypical presentations of thrombotic thrombocytopenic purpura: a review [J]. J Clin Apher, 2009,24(1):47-52.
- 8 梁 凌,韦真理. 非典型血栓性血小板减少性紫癜一例诊治分析并文献复习[J]. 海南医学,2010,21(22):125-127.
- 9 Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura Canadian Apheresis Study Group [J]. N Engl J Med, 1991, 325(6):393-397.
- 10 Chou C, Jajeh A, Shiimoto G, et al. Schistocytes in normal individuals [J]. Blood, 1998, 92(4): 4b.
- 11 邓明扬,张广森,李 斌,等. 血栓性血小板减少性紫癜患者血管内皮细胞标志物和溶血参数的动态分析及其临床意义[J]. 中华血液学杂志,2005,26(3):163-166.
- 12 Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Purpura Apheresis Study Group (Us TTP ASG) Multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange [J]. J Clin Apher,1998,13(3):133.
- 13 Bernardo A, Bali C, Nolasco L, et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultra large von Willebrand factor multimers under flow [J]. Blood,2004,104(1):100-106.

[收稿日期 2013-02-18][本文编辑 杨光 and 韦所苏]

本刊严正声明

根据有关读者举报并经本刊初步查证,近一段时间来有人冒充本刊名义和盗用本刊的合法刊号(ISSN1674-3806/CN45-1365/R)进行非法出版活动(该非法出版物的编辑部地址为:北京市 100036 信箱 27 分箱;邮政编号:100036;联系电话:010-87013678;网址: <http://www.zglcxyx010.com>;E-mail: zglcxyx010@126.com、ZGLCXYX@163.com),严重地侵犯本刊的合法权益,损害了本刊的名义,在社会上造成了极坏的影响。为此,本刊特严正声明如下:

(一)冒充本刊名义和盗用本刊合法刊号的违法者必须立即停止一切侵权行为和非法出版活动,并对已发生的侵权行为和非法出版活动承担法律和经济责任。

(二)本刊已委托律师通过法律手段追究侵权和非法出版者的法律责任和经济赔偿责任。

(三)本刊一贯严格遵守和执行新闻出版的有关法律、法规和管理规定,从未在全国任何地方设立过分支机构、分部和代办点;从未委托本编辑部以外的任何人进行组稿、征稿业务活动。

(四)CN45-1365/R 的标准刊号为出版物和编辑部设在广西的特定登记号,凡在广西以外出现的 CN45-1365/R 刊号的出版物和编辑出版机构都是非法的。

(五)本刊合法的编辑部地址为:广西南宁市桃源路 6 号广西壮族自治区人民医院内。邮政编码为:530021。电话号码为:0771-2186013。网址为: <http://www.zglcxyxzz.com>。E-mail: zglcxyxzz@163.com。

(六)敬请广大作者、读者务必认准本刊的标准刊号和编辑部地址,谨防上当受骗。

· 本刊编辑部 ·