血栓性血小板减少性紫癜 2 例

祁羽鹏,鲁卫华
(皖南医学院第一附属医院重症医学科,安徽 芜湖 241000)

摘要:目的 分析 2 例血栓性血小板减少性紫癜(TTP)患者治疗方法,为该类患者成功抢救提供借鉴。**方法** 通过运用改良血浆置换联合山莨菪碱、激素及阿司匹林治疗方法,观察 TTP 患者的治疗效果。**结果** 2 例患者治疗后精神神经症状、肝肾功能和血液学指标[患者一:RBC:(2.17 *vs* 3.17)×10^{12}·L^{-1},HB:65.00 *vs* 110.00 g·L^{-1},PLT:(10.00 *vs* 257.00)×10^{9}·L^{-1};患者二:RBC (1.98 *vs* 3.52)×10^{12}·L^{-1},HB:51.00 *vs* 105.00 g·L^{-1},PLT:(15.00 *vs* 128.00)×10^{9}·L^{-1}]有明显改善。**结论** 该治疗方法对于 TTP 患者有积极作用。

关键词:血栓性血小板减少性紫癜;血浆置换;重症医学科
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2016.10.033

Thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of two cases

QI Yupeng, LU Weihua
(*ICU, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui* 241000, *China*)

Abstract: Objective To analyze the therapeutic method to treat thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) patients in intensive care unit (ICU), so as to provide a reference for the successful rescue of the patients. **Methods** By applying the modified plasma exchange combined with anisodamine, hormone and aspirin, we observed the therapeutic effect. **Results** After treatment, some aspects of two cases had obvious improvement, including mental symptoms, liver and kidney function and the blood indexes [case 1: RBC (2.17 *vs* 3.17)×10^{12}·L^{-1}, HB 65.00 *vs* 110.00 g·L^{-1}, PLT (10.00 *vs* 257.00)×10^{9}·L^{-1}; case 2: RBC (1.98 *vs* 3.52)×10^{12}·L^{-1}, HB 51.00 *vs* 105.00 g·L^{-1}, PLT (15.00 *vs* 128.00)×10^{9}·L^{-1}]. **Conclusion** This therapeutic method has a positive effect on TTP patients.

Key words: Thrombotic thrombocytopenic purpura; Plasma exchange; Intensive care unit

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是一种以微血管血小板血栓形成和继发消耗性血小板减少为病理特征的血栓性微血管病(TMA)。其临床表现主要有血小板减少性紫癜、微血管病性溶血性贫血、中枢神经系统症状、肾脏损害和发热,被称之为"五联症",仅有前三症状者称之为"三联征",临床上后者较为多见。TTP 在临床上少见,死亡率高,由于缺乏特异性临床表现,其误诊、漏诊率较高[1-2]。现将近期收治的 2 例 TTP 患者进行回顾分析,并就该病的诊治经过进行文献复习。

1 临床资料

1.1 患者一

1.1.1 一般资料 男性患者,26 岁。因"突发头晕伴意识障碍 3 h"入院。患者于 3 h 前无明显诱因下出现头晕、大汗等症状,0.5 h 后出现意识障碍、烦躁,肢体活动无明显障碍。病程中患者伴有呕吐,为胃内容物,内无血凝块、咖啡样物体,无咳嗽咳痰。入院后查体:体温 36.5 ℃,脉搏 116 次/分,血压 144/83 mmHg,呼吸 22 次/分;贫血貌,烦躁不安,表情痛苦,神志模糊,查体不能合作,正力型体型,双侧瞳孔等大等圆,直径 3 mm,对光反射灵敏,巩膜无黄染。全身皮肤可见片状及散在分布点状瘀点、瘀斑,浅表淋巴结未及肿大。颈软,气管居中,双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音;心律齐,未闻及明显病理性杂音;腹平软,无压痛、反跳痛,肝脾肋下未及,移动性浊音(-);双下肢无浮肿,神经反射不能完成。肝脏肋下未触及。脾脏未触及。双下肢无浮肿,神经反射不能完成。

1.1.2 辅助检查 患者入科后的前 3 d 红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)等指标进行性下降,网织红细胞比例(RET%)明显高于正常值;而反映肝功能的总胆红素(TBil)和直接胆红素(DBil)有升高趋势、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)变化不大;尿素氮(BUN)

基金项目:安徽省 2016 年公益性技术应用研究联动计划项目(1604f0804043)
通信作者:鲁卫华,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:重症患者的器官保护,E-mail:lwh683@126.com

和肌酐(Cr)无明显变化;LDH 升高非常明显;其他指标:C-反应蛋白(CRP) 237.55 mg · L^{-1}(0 ~ 10 mg · L^{-1});尿常规:外观 红褐浑浊,潜血(+ +),尿蛋白(+ +),红细胞(镜检)(+);凝血功能: *D*-聚体(D-DI):3.08 mg · L^{-1}(0 ~ 0.5 mg · L^{-1}),活化部分凝血酶原时间(APTT),凝血酶时间(TT),凝血酶原时间(PT)均正常;血沉(ESR):>140 mm · h^{-1}(0 ~ 10 mm · h^{-1}),肌钙蛋白:0.39 μg · L^{-1}(0 ~ 0.03 μg · L^{-1});抗人球蛋白试验(Coombs 试验)为阴性;骨髓象:血小板减少,红系比例增高;急诊头颅 CT 未见明显异常。

1.1.3 *治疗经过* 患者入院后予以抗感染、抗血小板聚集、营养支持、维持水电解质平衡等治疗,第 3 天出现持续高热(最高可达 39.2 ℃),频发抽搐,血氧饱和度(SpO_2)进行性下降(可低至 20%),听诊双肺湿啰音,心电监护示:血压(BP):104/50 mmHg,心率(HR):111 bpm,呼吸(R):33 次/分,SpO_2:87%,GCS 评分:3 分;紧急转入 ICU 行气管插管,呼吸机辅助通气(SIMV 模式),右颈内静脉穿刺置管(测 CVP),心电血氧监测,吸痰,鼻胃管胃肠减压、腰穿等。治疗上经验性给予注射用美罗培南(3.00 g · d^{-1})、利巴韦林(0.25 g · d^{-1})抗感染,阿司匹林(0.10 g · d^{-1})抗血小板聚集,氨溴索(30.00 mg · d^{-1})雾化吸入促进排痰,泮托拉唑(60 mg · d^{-1})保护胃黏膜,输注红细胞悬液(400 mL,共 1 次)纠正贫血以及亚低温治疗。腰穿结果排除中枢神经系统感染,结合患者病程中出现的发热、血小板减少、乳酸脱氢酶升高、血浆 ADAMTS13 抑制物(+)及中枢神经系统症状,目前考虑为 TTP。即刻同时予以滤除患者血浆 1 300 mL 和输注平衡盐溶液 1 000 mL、羟乙基淀粉 500 mL,然后继续滤除患者血浆 1 300 mL 的同时予以输注新鲜冰冻血浆(FFP)2 800 mL 完成置换,即改良后血浆置换(PE)。治疗过程中辅助糖皮质激素(甲泼尼龙,1 g · d^{-1},共 3 次),每次完成 PE 后监测患者血常规、血凝、肝肾功能等指标。该患者病程中共行 4 次改良后 PE,血浆使用总量 11 270 mL,治疗期间患者尿液颜色转清,意识逐渐恢复,GCS 评分:15 分;各实验室检查指标较改良置换前明显恢复,见表 1。治疗后期糖皮质激素逐渐减量并过渡为口服醋酸泼尼松龙(20 mg · d^{-1}),3 周后患者病情好转出院,出院后嘱患者继续服用阿司匹林预防复发(0.1 g · d^{-1})。

1.2 患者二

1.2.1 *一般资料* 女性患者,38 岁。因“畏寒 5 d、发热 3 d”入院。患者 5 d 前无明显诱因下自觉畏寒,3 d 前出现发热,T_{max} 达 38.8 ℃,伴有头痛,进行性少尿,无四肢湿冷,无咳嗽咳痰,无腹痛腹泻,无黑朦晕厥等不适。外院查血常规提示:白细胞(WBC) 20.30 × 10^9 · L^{-1},Hb 119.00 g · L^{-1},PLT 23.00 × 10^9 · L^{-1},血生化提示:ALT 195.00 U · L^{-1},AST 506.00 U · L^{-1},TBil 50.35 μmol · L^{-1},DBii 16.91 μmol · L^{-1},CRP 62.70 mg · L^{-1};骨髓象提示:巨核成熟障碍,轻度缺铁。腹部 B 超提示双侧肾周积液、腹腔积液。外周血细胞形态学检查提示白细胞总数增多伴严重核左移,血小板减少。外院予以“头孢他定 + 利巴韦林 + 左氧氟沙星”抗感染及对症支持治疗,患者症状未见明显缓解,动态监测血常规提示白细胞进行性增长,血小板进行性减少,并有进行性少尿,同时伴有双下肢酸痛,遂转至我院进一步治疗。入院后查体:体温 37.8 ℃,脉搏 80 次/分,BP 110/80 mmHg,呼吸 22 次/分;神志清楚,精神萎靡,贫血貌,全身皮肤散在瘀点,皮肤穿刺部位可见陈旧性瘀斑,无皮疹;全身浅表淋巴结未触及肿大;双瞳孔等大等圆,直径 3 mm,对光反射存在,巩膜稍黄染,咽红充血,双侧扁桃体无肿大;颈软,气管居中,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音;心律齐,未闻及明显病理性杂音;腹平软,无压痛、反跳痛,肝脾肋下未及,移动性浊音(-);双下肢无浮肿,神经反射不能完成。

1.2.2 *辅助检查* 患者入科后的 5 d 内主要实验室检查结果表现为 RBC、PLT、HB 等明显降低(尤其是 PLT),而 WBC 和 RET% 高于正常值,反映肝功能的 ALT、AST、TBil、DBil 等指标也远高于正常范围,反应肾功能的 BUN 和 Cr 无明显变化;LDH 升高幅度大于正常高值的 7 倍之多。其他实验检查:尿常规:外观黄色微浑,潜血(+ + +),尿蛋白(+ + +);凝血功能: APTT 44.00(28 ~ 42) s, PT 17.10 (11 ~ 14.50) s, TT 20.00(14 ~ 21) s, D-DI 2.69 (0 ~ 10) mg · L^{-1}, ESR:7.00(0 ~ 12) mm · h^{-1}。头颅 CT 未见明显异常;腹部超声示:肝脏回声增粗,考虑慢性肝损害。

1.2.3 *治疗经过* 入感染科后 5 d 内主要予以抗感染、止血、降颅压、退热、纠正电解质紊乱等对症支持治疗,治疗期间患者症状逐渐好转;凝血功能、尿常规等实验室指标正在或已经恢复正常,但血小板无明显恢复迹象。入院后第 6 天清晨,患者突然出现谵妄、胡言乱语、被害妄想、干呕等症状,查体发现患者巩膜黄染加重,球结膜水肿,右侧有出血,

表 1 改良血浆置换前后主要实验室指标

组别	RBC/ $\times10^{12}\cdot L^{-1}$	WBC/ $\times10^{9}\cdot L^{-1}$	HB/ $g\cdot L^{-1}$	PLT/ $\times10^{9}\cdot L^{-1}$	RET/ %	BUN/ $mmol\cdot L^{-1}$	TBil/ $mmol\cdot L^{-1}$	DBil/ $mmol\cdot L^{-1}$	ALT/ $U\cdot L^{-1}$	AST/ $U\cdot L^{-1}$	LDH/ $U\cdot L^{-1}$
患者一											
置换前	2.17	9.50	65.00	10.00	6.20	7.86	34.96	22.15	12.00	18.00	758.00
置换后	3.47	11.00	110.00	257.00	6.90	9.75	11.39	8.11	20.00	15.00	259.00
患者二											
置换前	1.98	54.50	51.00	15.00	3.50	13.81	52.84	22.21	305.00	718.00	1569.00
置换后	3.52	6.00	105.00	128.00	3.55	8.37	57.00	9.00	64.00	76.00	325.00

睑结膜、双手苍白,双肺听诊湿性啰音,心腹(-)。实验室检查结果提示血小板近日持续性下降,涂片见破碎红细胞比例约3%,ALT、AST、LDH较入院时明显增高。紧急转入ICU,急性生理慢性疾病(APACHE)评分15分,立即予以抗炎、祛痰、保护重要器官及维持内环境稳定等对症处理。根据患者目前所出现的中枢神经系统症状并结合血小板减少、肾脏损害和发热,诊断考虑为TTP。予以行改良后PE,治疗过程中辅助糖皮质激素(甲泼尼龙,0.5 $g\cdot d^{-1}$,共3次)、山莨菪碱(40 $mg\cdot d^{-1}$)及阿司匹林(0.1 $g\cdot d^{-1}$)等治疗,首次PE后患者症状改善明显,后期再次行4次改良后PE(置换总量:12 550 mL,隔日1次)治疗。治疗期间患者神志逐渐恢复,但仍时有精神障碍,部分语言逻辑错误,改良置换前后患者的主要实验室指标变化明显,见表1,患者病情稳定后出院,随访2个月无异常。

2 讨论

TTP分为遗传性和获得性,后者在临床上最常见,根据有无明显病因,获得性TTP又可分为特发性TTP和继发性TTP。大多数TTP患者病因不明,少数患者可能继发于妊娠、药物(如噻氯吡啶、氯吡格雷等)、自身免疫性疾病、严重感染、肿瘤、骨髓移植等有关因素[3-4],本研究中患者一病因不明,而患者二病程中突发重度肺部感染可能是诱发该病的一个重要原因。TTP的发病机制目前主要是:患者血液中出现了超大分子量的血管性血友病因子(vWF),vWF是一种参与人体止血的由内皮细胞合成的糖蛋白,其可以与血小板结合,促进血小板血栓形成,导致血小板消耗性减少,从而继发出血,微血管管腔狭窄,最终使重要组织器官损伤或功能障碍(最常累及心、脑、肾)。遗传性TTP患者主要是体内先天性缺乏vWF裂解蛋白酶(vWF-cp),而获得性TTP主要是患者的血液中出现了vWF-cp的自身抗体(lgG型),阻碍了vWF的降解。vWF-cp是一种含I型血小板结合蛋白序列的解聚蛋白样金属蛋白酶(ADAMTS),编号:ADAMTS13[5]。

目前TTP缺乏特异性的诊断指标。中国专家共识推荐:(1)临床表现:主要是根据其经典的五联征或三联征,但并不是所有的患者都会有同时出现上述症状。报告中两例患者均出现了较明显的中枢神经系统症状。(2)实验室检查:①血小板减少($<100\times10^{9}\cdot L^{-1}$)和微血管病性溶血性贫血(尤其是外周血破碎红细胞比例(>1%)[6]:是最重要的两项指标。②血清乳酸脱氢酶明显升高对于患者早期诊断、治疗效果和复发有重要的意义。③血浆ADAMTS13活性显著降低或抑制物阳性,但是并非所有患者都会表现ADAMTS13活性降低或抑制物阳性[7]。(3)鉴别诊断TTP需与溶血尿毒综合征(HUS)、Evans综合征、弥漫性血管内凝血(DIC)、HEELP综合征、巨幼细胞性贫血(MA)等疾病相鉴别。本组2例患者血小板下降同时外周血见破碎红细胞,并排除了自身免疫性溶血性贫血;凝血功能正常而D-D聚体增高,符合微血管血栓形成导致继发性血小板减少的特征。

据报告[8],未经治疗的TTP死亡率高达90%,早期治疗可明显改善明确或者高度怀疑TTP患者的预后。目前主要治疗措施有:(1)血浆疗法:包括PE和血浆输注(PI),PE是目前治疗器官功能衰竭的重要组成方法之一[9],也是TTP患者的最有效的治疗方法,PE不仅可以清除患者体内的超大分子vWF和抗ADAMTS13自身抗体,而且能够提供正常的ADAMTS13。置换液一般选用FFP,推荐剂量40~60 $mL\cdot kg^{-1}$。传统PE主要是血浆滤除和FFP输入同时进行,置换过程中约有1/3的FFP随着PE持续分离而丢失。本研究中2例患者均采取了改良后的FFP,即首先滤除患者大约一半血浆的同时予以输入等量的晶体液和胶体液(2:1)以维持患者的血压和渗透压(若血压维持不佳,也可以适当应用血管活性药物),然后再予以输入FFP置换。改良后的PE较传统的方法不仅可以有效地减少血浆

的浪费、防止血液传染疾病的发生,而且对 TTP 患者治疗效果差异无统计学意义[10]。本研究中 2 例患者采用改良 PE 后治疗周期和置换次数较以往文献报告明显减少,患者的预后也较好。PI 一般用于遗传性 TTP 或没有 PE 条件的患者,但其疗效不如 PE[11]。(2)免疫抑制剂:糖皮质激素和环孢素能够稳定血小板和内皮细胞膜,抑制 ADAMTS13 自身抗体产生,对于获得性 TTP 有较好的疗效,目前 PE 联合糖皮质激素已经成为 TTP 患者最主要的治疗方案,可明显降低 TTP 患者的死亡率[1,12]。另外山莨菪碱能够抑制细胞膜的脂质过氧化作用进而减轻血管内皮细胞损伤,PE 联合山莨菪碱不仅可以提高 TTP 患者血小板数值恢复速率而且对于改善患者的神经系统症状有明显效果[13],本文患者二较患者一神经精神症状重,治疗期间辅以山莨菪碱,患者症状改善较明显。对于少数重度 PE 效果欠佳或复发的 TTP 患者还可以辅助利妥昔单克隆抗体 、免疫球蛋白(静脉输注)、长春新碱(VCR)等治疗[14];输注血小板会激发血栓形成继而加重 TMA,TTP 患者仅在出现危及生命的严重出血时方可考虑输注少量血小板。对于严重贫血的患者可以适当输注浓缩红细胞。目前尚未有明确的 TTP 患者停止治疗指征,一般认为患者临床症状缓解,血小板及乳酸脱氢酶恢复正常后可逐渐延长 PE 时间,糖皮质激素由静滴改为口服直至停用。本组 2 例患者均采用了 4 次 PE,并取得良好效果,是治疗成功的重要措施。为了减少复发,患者病情稳定后应继续服用阿司匹林 6 ~ 18 个月[1]。

综上所述,TTP 是一种病因复杂、起病急骤,病情凶险的内科急重症,若不及时发现和治疗,患者随时有可能死亡。目前 TTP 诊断指标的灵敏度和特异度还需进一步提高,患者治疗上所需的大量血浆对于患者经济承受能力和血站供应来说是一个现实问题,所以血浆替代品(替代部分血浆)的研制和应用对于 TTP 患者的治疗有着光明的前景[15]。另外,随着科研人员对 TTP 发病机制的深入研究,基因治疗做为一种新的治疗方法可望应用于 TTP 患者[16]。

参考文献

[1] 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.

[2] Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(7): 1432-1436.

[3] 雷招宝. 药源性血栓性血小板减少性紫癜[J]. 中国医师进修杂志,2010,33(25):74-76.

[4] Kremer Hovinga JA, Lammle B. Role of ADAMTS13 in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purura[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012: 610-616.

[5] Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C, et al. A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13[J]. Blood, 2012, 119(25): 6128-6135.

[6] Burns ER, Lou Y, Puthak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Am J Hematol, 2004, 75(1): 18-21.

[7] Wu N, Liu J, Yang S, et al. Diagnostic and prognostic values of ADAMTS13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Transfusion, 2015, 55(1): 18-24.

[8] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Canadian Apheresis Study Group, 1991, 325(6): 393-397.

[9] 余耘. 人工肝治疗 41 例患者的临床护理[J]. 安徽医药,2014,18(4):784-785.

[10] 卢媛. 血浆置换液合理应用方法探讨[J]. 临床血液学杂志,2010,23(6):373-374.

[11] 王荷花,陈惠珍,童秀珍,等. 21 例血栓性血小板减少性紫癜的临床分析[J]. 中华全科医学,2010,8(10):1224-1226.

[12] 吕翠翠,孙甜甜,鞠满凯,等. 57 例血栓性血小板减少性紫癜患者的临床分析[J]. 临床血液学杂志,2015,28(11):957-960.

[13] Chen L, Ling YS, Lin CH, et al. Combined use of heparin and anisodamine reduces the risk of early thrombosis in native arterovenous fistula[J]. Vascular, 2013, 21(6): 369.

[14] Westwood JP, Webster H, Mcguckin S, et al. Rituximab for thrombotic thrombocyopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(3): 481-490.

[15] 孔繁九,邢曰利. 部分羟乙基淀粉代血浆置换治疗血栓性血小板减少性紫癜 11 例临床研究[J]. 临床血液学杂志,2012,25(8):495-497.

[16] Niiya M, Endo M, Shang D, et al. Correction of ADAMTS13 deficiency by in utero gene of lentiviral vector encoding ADAMTS13 genes[J]. Mol Ther, 2009, 17(1): 34-41.

(收稿日期:2016-05-20,修回日期:2016-06-29)