



## 血浆置换治疗血栓性血小板减少性紫癜2例报告

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种少见、起病急及病死率极高的疾病。本研究应用血浆置换(plasma exchange, PE)治疗2例经肾上腺皮质激素及抗血小板聚集药物治疗无效的TTP患者均获成功。

### 1 病例资料

例1女, 31岁, 因头晕, 乏力, 皮肤瘀斑5 d于2000年8月22日入我院。患者曾于1995年患胆结石、胆囊炎, 4月前顺产健康4.5 kg男婴。查体: 意识清楚, 烦躁不安, 中度贫血貌, 全身皮肤散在瘀斑, 巩膜轻度黄染, 神经系统及全身其他查体未见异常。血象WBC  $11.1 \times 10^9/L$ , Hb 73 g/L, BPC  $16 \times 10^9/L$ , Ret 3%, 偶见有核红细胞, 异形红细胞0.05(棘形、盔形、泪滴状)。尿蛋白(++), 尿液镜检2~3个/HP, 血清总胆红素44.0  $\mu\text{mol/L}$ (正常值1.7~17.1  $\mu\text{mol/L}$ ), 直接胆红素8.3  $\mu\text{mol/L}$ (正常值0~6  $\mu\text{mol/L}$ )间接胆红素35.7  $\mu\text{mol/L}$ (正常值5.1~13.7  $\mu\text{mol/L}$ ), L-乳酸脱氢酶(LDH-L)1 087 U/L(正常值 $10^9 \sim 245$  U/L), Coombs试验阴性, 游离血红蛋白1134 mg/L(正常值 < 40 mg/L), 凝血指标无异常。骨髓增生明显活跃, 粒系0.28, 红系0.61, 粒: 红=0.47:1。诊断血小板减少性紫癜原因待查: Evans综合征(原发性血小板减少性紫癜合并自身免疫性溶血性贫血)? 入院后应用氢化考的松200 mg/d。烦躁不安进行性加重, 继而神志丧失, 但未出现病理体征。入院第3天测脑压为220 mm H<sub>2</sub>O(正常值70~180 mm H<sub>2</sub>O), 脑脊液蛋白0.22 g/L(0.15~0.45 g/L), 糖3.29 mmol/L(2.8~4.5 mmol/L), 氯化物120 mmol/L(120~130 mmol/L)。脑电图示异常。确诊为急性原发性TTP。加用甘露醇脱水、抗血小板聚集药物潘生丁、阿司匹林等治疗, 疗效差。入院后第6天开始连续进行PE 3次, 每次清除及补充1个血浆量, 为40 ml/kg新鲜冰冻血浆, 并补充红细胞悬液800 ml。PE后临床症状消失, 除脑电图仍有轻度异常外, 其余实验室检查均恢复正常, 住院16 d出院, 出院后至今良好。

例2女, 44岁, 因头晕, 头痛, 发热2月余, 月经量多, 皮肤瘀斑半月余, 意识不清1周。于2000年9月22日由外院转入我院。在外院曾给予地塞米松、脱水、抗血小板聚集及抗感染等治疗, 病情无好转。既往身体健康。查体: 体温38.3 °C, 重度贫血貌, 昏迷状, 全身皮肤散在瘀斑, 双侧瞳孔等大、等圆, 对光反射存在, 颈软, 心肺正常, 肝脾未及, 四肢肌张力明显减低, 肌力II级, 腱反射明显减低, 左巴彬氏基征(+). 血象: WBC  $22.1 \times 10^9/L$ , Hb 5<sup>9</sup> g/L, BPC  $8 \times 10^9/L$ , Ret 3%, 偶可见到有核红细胞, 红细胞碎片占0.045。尿蛋白(+), 尿液镜检1~3个/高倍镜, 尿素氮12.0 mmol/L(正常值3.6~7.1 mmol/L), 肌肝86  $\mu\text{mol/L}$ (正常值44~133  $\mu\text{mol/L}$ ), 血清总胆红素19.4  $\mu\text{mol/L}$ , 直接胆红素4.2  $\mu\text{mol/L}$ , 间接胆红素15.2  $\mu\text{mol/L}$ , LDH-L 525 U/L, Coombs试验阴性, 游离血红蛋白26.3 mg/L, 凝血指标无异常。骨髓取材部分血液稀释, 红系增生偏高。脑压为110 mmH<sub>2</sub>O, 脑脊液蛋白0.97 g/L, 糖4.4 mmol/L, 氯化物121 mmol/L, 脑电图示正常, MRI发现左额叶异常信号, 性质考虑为脑组织退行性改变。诊断急性原发性TTP。入院后第3天开始连续进行血浆置换6次, 每次清除及补充1个血浆量, 为40 ml/kg新鲜冰冻血浆, 并补充红细胞800 ml。PE完毕后每天输冷上清血浆700 ml左右, 共4 900 ml。联合长春新碱2 mg, 每周1次, 缓慢静脉滴注。入院第7天意识清楚, 临

床症状缓解，第15 d血小板恢复正常。住院20 d出院，各项实验室检查均正常。

## 2 讨论

TTP，又称Moschcowrtz综合征，其临床特点为微血管病性溶血性贫血、血小板减少性紫癜、神经精神异常、肾脏损害及发热。本文2例患者起病急，病情重，具有典型的TTP特征。第1例患者在入院时误诊为Evans综合征，随着神经系统症状的出现和对破碎红细胞的识别，才明确TTP的诊断。故该病须注意与Evans综合征及其他血小板减少性紫癜鉴别。TTP少见，近年来本病有上升趋势。病因与发病机理尚不十分清楚。可能的诱因有感染，最常见的是细菌或病毒感染；其次是药物，如抗血小板药物(肝素、ticlopidine等)；其它诱因有肿瘤、器官移植、脑病、妊娠、自身免疫性疾病等。最近的研究表明：全身性内皮细胞损伤是TTP发病的中心环节[1]。从TTP患者脾脏微血管内皮细胞上可观察到凋亡，而从TTP患者体内分离的血浆也可引起其他微血管内皮细胞的凋亡[2]。内皮损伤后可释放比正常血浆中血管性血友病因子(vWF)大的vWF多聚体，血浆中vWF蛋白酶能降解vWF，而TTP患者血浆中缺乏这种特异性蛋白酶，由此可引起更大的vWF多聚体形成，这导致了血小板的聚集和小血管上血栓形成[3][4]。

TTP的传统治疗方法包括抗凝及抗血小板药物，脾切除合并肾上腺皮质激素，输注血浆等，但疗效差，病死率高达54.0%~93.7%[5]。应用PE近二十年来，TTP的治疗得到明显的改善，有效率由原来的10%提高到80%以上。PE作用机制是补充vWF蛋白酶，恢复血液循环内vWF正常的降解。当患者接受PE治疗后，血浆中的vWF蛋白酶可恢复到正常水平。但TTP复发时，血浆中检测不到vWF蛋白酶。PE所用的置换液有新鲜冰冻血浆和冷上清血浆两种，冷上清血浆是去除了包含vWF多聚体、纤维蛋白原和纤维连结蛋白等冷沉淀后的血浆上清部分，从理论上讲，冷上清血浆由于去除了vWF多聚体，似乎优于新鲜冰冻血浆，但随机试验显示两者在疗效上无差别[6]。例2曾使用冷上清血浆输注，但不能看出其优于新鲜冰冻血浆。

PE开始后，神经系统症状往往最快缓解，血小板恢复常常需要几天，溶血的指标如血清乳酸脱氢酶水平也能很快恢复，但贫血有可能加重，需要输注红细胞。其中血小板计数恢复正常意味着TTP缓解。有相当一部分患者会复发，对血象和乳酸脱氢酶的监测有助于尽早发现复发。TTP患者尽量不要输血小板，因为已有报道输血小板可加重血栓形成[7]。例1由于发现早，治疗及时，仅进行3次PE便使病情缓解；而例2发病后诊断及治疗实施较晚，故6次PE后，临床症状虽然缓解，但血小板计数恢复时间较长。因此早期诊断和治疗至关重要。

### 参考文献：

[1] Dang CT, Magid MS, Weksler B, et al. Enhanced endothelial cell apoptosis in splenic tissues of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 1999, 93: 1264-70.

[2] Mitra D, Jaffe EA, Weksler B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasma induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells[J]. Blood, 1997, 89: 1224-34.

[3] Lian EC. Thrombotic thrombocytopenic purpura—a syndrome caused by multiple pathogenetic mechanisms[J]. Invest Clin, 2001, 42(5s): 75-86.

[4] Tsai HM. High titers of inhibitors of von Willebrand factor-cleaving metalloproteinase in a fatal case of acute thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Am J Hematol, 2000, 65(3): 251-5.

[5] 王振义, 李家增, 阮长耿, 等. 血栓与止血基础理论与临床[M]. 第2版, 上海科学技术出版社, 1996. 244-50.

[6] Zeigler ZR, Shadduck RK, Gryn JF, et al. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)[J]. J Clin Apheresis, 2001, 16(1):19-22.

[7] Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome[J]. N Engl J Med, 1991, 325: 398-403.

#### 参考文献:

[1] Dang CT, Magid MS, Weksler B, et al. Enhanced endothelial cell apoptosis in splenic tissues of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 1999, 93: 1264-70.

[2] Mitra D, Jaffe EA, Weksler B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasma induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells[J]. Blood, 1997, 89: 1224-34.

[3] Lian EC. Thrombotic thrombocytopenic purpura—a syndrome caused by multiple pathogenetic mechanisms[J]. Invest Clin, 2001, 42(5s): 75-86.

[4] Tsai HM. High titers of inhibitors of von Willebrand factor-cleaving metalloproteinase in a fatal case of acute thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Am J Hematol, 2000, 65(3): 251-5.

[5] 王振义, 李家增, 阮长耿, 等. 血栓与止血基础理论与临床[M]. 第2版, 上海科学技术出版社, 1996. 244-50.

[6] Zeigler ZR, Shaddock RK, Gryn JF, et al. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)[J]. J Clin Apheresis, 2001, 16(1):19-22.

[7] Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome[J]. N Engl J Med, 1991, 325: 398-403.