

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190156

神经系统症状为首表现的血栓性血小板减少性紫癜 1 例报告

雷玉英¹, 黄 华^{1*}, 路明亮¹, 刘 嘉¹, 林凡榆¹, 蒋明远¹, 陈 时²

1. 昆明医科大学第二附属医院消化内科, 昆明 650031

2. 昆明医科大学第二附属医院急危重症监护室, 昆明 650031

[关键词] 血栓性血小板减少性紫癜; 神经系统症状; 首表现

[中图分类号] R581.5 [文献标志码] B

Thrombotic thrombocytopenic purpura with neurological symptoms as the first manifestation: a case report and literature review

LEI Yu-ying¹, HUANG Hua^{1*}, LU Ming-liang¹, LIU Jia¹, LIN Fan-yu¹, JIANG Ming-yuan¹, CHEN Shi²

1. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650031, Yunnan, China

2. Department of Physical Emergency, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650031, Yunnan, China

[Key Words] thrombotic thrombocytopenic purpura; neurological symptoms; first manifestation

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是血液科急重症,根据“五联征”或“三联征”诊断并不困难。但此病临床上少见,大多急骤起病、进展快、病情凶险、缺乏特异性临床症状和体征,容易误诊、漏诊。本病例以中枢神经系统症状为首表现,首先考虑为脑膜脑炎或脑血管病等神经系统疾病,且患者合并痛风结石破溃感染情况,而重症感染可解释血小板低的现象。现将该病例的诊治经过报告如下,并结合文献复习,以加深对该病的认识。

1 病例资料

1.1 病史 患者男性,37岁,因“左拇趾皮肤溃烂、渗液2周,呼之不应1d”于2018年11月18日来诊。患者2周前自行刺破左拇趾掌趾关节处痛风结节致局部皮肤破溃、渗液,伴左下肢活动受限,期间无畏寒、发热、寒战,无鼻塞、流涕、咽痛、咳嗽、咯痰,无气促、心悸,无恶心、呕吐、反酸、嗝气,无尿频、尿急、尿痛、尿血,无腰痛等不适,未予特殊处理。患者3d前无明显诱因出现抽搐1次,表现为全身肌肉强直、角弓反张、双眼向上凝视,无口吐白沫、恶心、呕吐、大小便失禁,抽搐持续数分钟后自

行缓解,意识恢复,遂至当地医院就诊(具体不详)。患者1d前自病床摔下后再发四肢抽搐,表现为意识丧失、双眼向上凝视、口吐白沫、小便失禁,抽搐持续约30min后呼之不应,行气管插管用呼吸机辅助呼吸。

1.2 体格检查 为进一步治疗,患者至我院急诊科就诊,起病来精神、饮食、睡眠欠佳,大小便正常,体质量未测量。既往无特殊病史,有长期饮酒史。入院:体温37℃,心率113次/min,呼吸15次/min,血压149/88mmHg,血氧饱和度94%;昏迷,查体不合作,双侧瞳孔等大等圆、直径2.0mm、对光反射灵敏,双侧鼻唇沟对称,伸舌不配合,皮肤、黏膜无黄染,左拇趾破溃、渗液;四肢肌力、肌张力正常,双侧病理征阴性,脑膜刺激征阴性。

1.3 实验室检查 11月18日初步辅助检查:pH 7.417,氧分压(pO_2)66.6mmHg,二氧化碳分压(pCO_2)43.0mmHg,碱剩余(BE)2.8mmol/L,碳酸氢根离子(HCO_3^-)27.0mmol/L,乳酸1.2mmol/L,提示I型呼吸衰竭;肌钙蛋白I(cTnI)0.22ng/mL,肌红蛋白(MYO)208.4ng/mL,肌酸激酶同工酶(CK-MB)1.2ng/mL,提示无心肌损伤及抽搐致骨骼肌损

[收稿日期] 2019-02-01 [接受日期] 2019-04-08

[基金项目] 云南省应用基础研究项目(2015FB059)。Supported by Basic Applied Research Program in Yunnan Province(2015FB059)。

[作者简介] 雷玉英,硕士生, E-mail:1976560509@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 0871-65351281, E-mail:hhtrq@163.com

伤;超敏C反应蛋白(hsCRP) >5 mg/L,C反应蛋白(CRP) 81.29 mg/L,降钙素原(PCT) 2.49 ng/mL,提示细菌感染;N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP) 3 953 ng/L;白细胞 13.46×10^9 /L,中性粒细胞占比 68.90%,红细胞 2.16×10^{12} /L,血红蛋白 55 g/L,血小板 26×10^9 /L,提示细菌感染、中度贫血,血小板减少。急诊生化: K^+ 4.29 mmol/L, Na^{2+} 146.1 mmol/L, Cl^- 108.1 mmol/L, Ca^{2+} 2.03 mmol/L,尿素 6.04 mmol/L,肌酐 109 μ mol/L,提示高钠氯血症。急诊肝功能:总蛋白(TP) 72.6 g/L,白蛋白(ALB) 33.9 g/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT) 27 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST) 62 U/L,总胆红素(TBIL) 42.9 μ mol/L,直接胆红素(DBIL) 12.5 μ mol/L,间接胆红素(IBIL) 30.4 μ mol/L,乳酸脱氢酶(LDH) 3786 U/L,血尿素氮(BUN) 10.25 mmol/L,血肌酐(CREA) 103 μ mol/L。凝血4项:PT 16.3 s,APTT 41.3 s,FIB 5.15 g/L,TT 19.6 s,提示凝血功能稍差。术前梅毒检查:梅毒螺旋体抗体化学发光测定阴性、梅毒螺旋抗体 TPPA 法测定阳性。尿常规:尿潜血(±),尿蛋白(-)。左拇趾破溃处分泌物培养显示耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MRSA 感染。

1.4 心电图及影像学检查 心电图:正常。CT:颅脑平扫颅内未见明显异常,左侧顶骨局部向内凹陷;右肺下叶及左肺感染,双下肺部分实变、不张,右肺下叶支气管内见片状高密度影,考虑痰栓;脾稍大;右肾多发小结石。头颅 MRI:大脑皮层信号稍增高(可能由缺血缺氧所致);弥散成像未见明显异常。

1.5 初步诊断 (1)意识障碍待明确病因,中枢性感染、神经梅毒不能除外,缺血缺氧性脑病可能;(2)肺部感染并 I 型呼吸衰竭;(3)左拇趾破溃并感染,脓毒血症;(4)重度贫血,血小板减少;(5)电解质紊乱(高钠氯血症);(6)右肾结石。

1.6 治疗及疗效 结合神经内外科、呼吸内科会诊意见,立即给予悬浮红细胞 3 U 静脉滴注,头孢哌酮舒巴坦、氟康唑抗感染,甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg 静脉滴注抗炎、适当脱水降颅压,左乙拉西坦控制癫痫,解痉平喘,促醒、营养支持、维持水电解质平衡等治疗。11月19日给予氢化可的松 200 mg 并行气管插管用呼吸机辅助呼吸,20日改为甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg 静脉滴注。复查血细胞:白细胞 14.79×10^9 /L,中性粒细胞占比 78.10%,红细胞 2.55×10^{12} /L,血红蛋白 68 g/L,血小板 25×10^9 /L,

网织红细胞占 6.83%,网织红细胞绝对值 174.2×10^9 /L。患者仍昏迷未见好转,与家属沟通后转入我院重症监护病房(ICU)进一步诊治。

1.7 ICU 诊治经过 入 ICU 时昏迷,生命体征尚平稳,为明确诊断进一步完善辅助检查。抗核抗体(ANA)谱:重组 Ro-52-(52) 阳性;抗 ANA+抗双链 DNA:ANA 阳性,滴度 1:100,抗双链 DNA 阴性;NAP 阳性率 92%,NAP 积分/100NC 196 分。Coombs 试验:直接抗球蛋白试验弱阳性,多抗、抗 IgG 弱阳性,抗 C3d 阴性,间接抗球蛋白试验阴性,患者自身对照弱阳性。贫血 3 项:叶酸 9.19 ng/mL,血清维生素 B₁₂ 488 pmol/L,血清铁蛋白 981.90 ng/mL;排除缺铁性贫血。血细胞:白细胞数量增多,粒细胞比例增高,核左移;成熟红细胞大小不均,破碎红细胞重度增多(占 14%);血小板减少。骨髓穿刺活检:主要为脂肪细胞、成熟红细胞,少量偏成熟阶段粒系细胞及淋巴细胞散在分布,未见巨核细胞,网状纤维染色 0 级,造血细胞缺乏。脑电图监测:背景异常,无间歇期痫样放电波。脑脊液细胞学检查:细胞数正常,蛋白和氯化物轻度升高。脑脊液墨汁染色阴性。脑脊液 TORCH:巨细胞病毒 IGG 抗体阳性;血 TORCH:弓形体 IGG 抗体、风疹病毒 IGG 抗体、巨细胞病毒 IGG 抗体、单纯疱疹病毒 I 型 IGG 抗体均阳性。

患者颅内感染依据不足,结合皮肤科会诊意见排除神经梅毒。患者存在意识障碍、贫血,网织红细胞、间接胆红素及乳酸脱氢酶高,提示溶血性贫血。Comms 实验阴性,骨髓细胞学示增生性贫血,未见成熟性巨核细胞,排除自身免疫性溶血、Evan 综合征。外周血涂片示破碎红细胞重度增多(占 14%)、血小板减少,确诊为微血管病性溶血。考虑 TTP 可能。

11月23日立即给予血浆置换 3 000 mL,甲泼尼龙琥珀酸钠注射液 40 mg(每日 1 次)静脉滴注,头孢哌酮舒巴坦、氟康唑、替考拉宁抗感染,丙戊酸钠控制癫痫,雾化祛痰,脱水降颅压,营养支持、维持水电解质平衡等治疗;密切监测血红蛋白、血小板、LDH 变化。24日复查:血红蛋白 72 g/L;白细胞接近正常,以中性粒细胞增多为主,偶见异型淋巴细胞、幼稚粒细胞;成熟红细胞大小不均,裂片红细胞等异型红细胞可见,血小板 80×10^9 /L,形态无特殊。25日患者自主呼吸功能好,给予拔出气管插管,改为面罩给氧。随后患者血小板波动于 41~

145×10⁹/L。27日患者睁眼,不能对答;体温波动于36.2~38.8℃,给予物理降温。29日再给予血浆置换2 000 mL,复查:血小板114~169×10⁹/L,血红蛋白93 g/L,LDH下降。患者意识恢复好,出院。

1.8 诊断 (1)TTP;(2)继发性癫痫大发作;(3)肺部感染;(4)左拇趾破溃并感染,脓毒血症;(5)电解质紊乱(高钠氯血症);(6)右肾结石。

2 讨论

2.1 发病机制及分类 血管性血友病因子(vWF)裂解蛋白酶ADAMTS13是一种金属蛋白酶,包含1 427个氨基酸,主要由肝星状细胞、足细胞、巨核细胞和内皮细胞合成,以超大vWF多聚体(uLvWF)的形式储存于血小板颗粒。ADAMTS13可切割vWF A2结构域的单个肽键(Tyr1605-Met1606)而使其具有止血功能。ADAMTS13功能减弱或缺失导致uLvWF增加,而uLvWF可与血小板表面vWF受体结合,在血流剪切力作用下介导血小板黏附于血管内皮细胞,使血小板活化、聚集并形成微血管内血栓,致多脏器功能障碍^[1]。

Hoirisch-Clapauch等^[2]认为,组织纤溶酶原激活剂(t-PA)活性低也可触发TTP。虽然纤溶酶可广泛降解vWF,破坏血小板和血管壁之间的连接,但上述假说仍需进一步证实。Amin等^[3]认为,HLA-DR1、HLA-DQ1及HLA-DRB1*11等位基因可致针对ADAMTS13的免疫应答。

TTP可分为遗传性和获得性,其中获得性TTP根据有无原发病分为特发性和继发性。遗传性TTP亦称Upshaw-Schulman综合征,由ADAMTS13基因突变导致血浆ADAMTS13水平下降引起。遗传性TTP患者多于幼年出现症状,易复发,其中女性经常在第1次怀孕时复发。特发性TTP患者大多存在抗ADAMTS13抗体,抑制其蛋白水解活性和(或)形成非共价循环免疫复合物并加速清除;而某些抗vWF抗体可干扰vWF与ADAMTS13结合。继发性TTP多因自身免疫性疾病、感染病毒(EB病毒、巨细胞病毒、HIV等)、胰腺炎、妊娠、器官移植及恶性肿瘤等导致高血流剪切力而发病^[1-4]。本例患者有左拇趾痛风结石破溃、渗液,分泌物培养显示MRSA阳性,且感染梅毒,因条件受限未行ADAMTS13活性检测,考虑继发性TTP可能性大。

2.2 临床表现 TTP以微血管病性溶血性贫血、血小板聚集消耗性减少,以及微血栓形成造成器官功能损害(如肾脏、中枢神经系统、循环系统等)为特征。本病例临床表现符合上述特征。(1)血小板减少:血小板26×10⁹/L,骨髓细胞学检查未见巨核细胞;(2)溶血性贫血:外周血涂片破碎红细胞重度增多(占14%),血红蛋白68 g/L,网织红细胞占比6.83%、绝对值174.2×10⁹/L,TBLL、IBIL、LDH均升高,脾稍大;(3)神经精神症状:患者意识不清、抽搐,颅脑MRI示大脑皮层信号稍增高(考虑缺血缺氧所致),腰穿结果示脑脊液细胞数正常、蛋白及氯化物轻度升高、糖无异常,颅内感染证据不足;(4)肾脏损害:尿潜血(±),尿蛋白(±),BUN 10.25 mmol/L,CREA 103 μmol/L;(5)发热:低至中度。该患者具备TTP典型的“五联征”,可能由于基层医院或接诊医师对该病认识不足而延误诊治。

颅内微小血管形成透明血栓,脑组织不同程度的缺血缺氧,内皮增生、闭塞,进而引起多处局灶性出血、坏死,导致患者出现意识紊乱、性格改变、精神行为异常、视力障碍、构音障碍、全面性或局灶性癫痫发作、感觉或运动障碍等发作性、多变性的症状。症状多变与微血栓动态形成、颅内微小血管不完全闭塞、细胞能量代谢异常导致的脑细胞水肿呈一定可逆性等有关^[4]。神经系统症状是TTP的主要临床表现之一,在某些患者中为首发或突出症状,其严重程度决定预后,但一般影像学无特异性改变。

2.3 诊断 TTP为临床少见病,多数临床医师对其认识不足,且为多器官系统受累,临床表现复杂多变,实验室检查缺乏特异性,ADAMTS13活性检测耗时且非常规检测项目,“三联征”或“五联征”各症状间无固定顺序,导致不同专科医师易先入为主着重考虑本专科疾病,不能全面分析病情而延误治疗。对于以神经精神症状为首发或突出症状、病情进展迅速、无明显危险因素的患者,尤其当患者伴有微血管性溶血性贫血和血小板减少时,不强调“三联征”或“五联征”的完整性,而应怀疑TTP,并尽早行血浆置换治疗,避免病情加重甚至死亡。

基于TTP的发病特点,一些评分系统被研发出来。French和PLASMIC评分系统均由易得的标准参数构成,可快速且可靠的识别重症ADAMTS13缺乏患者,在TTP诊断中有重要作

用^[5-6]。Tang等^[7]验证了PLASMIC评分系统在中国TTP患者中的可行性,其阳性预测值、阴性预测值、灵敏度、特异度分别为51%、92%、85%、58%。

2.4 治疗 目前,血浆置换是TTP最有效的治疗手段,可将患者死亡率从90%降为10%~20%。一旦确诊或高度怀疑本病,应尽快进行血浆置换。若无条件进行血浆置换,则应尽快行新鲜冰冻血浆静脉滴注,同时应用大剂量激素、免疫球蛋白,并积极维护器官功能。

2.4.1 新兴治疗方法 随着对TTP发病机制的进一步发现,逐渐出现了一些新兴治疗方法。(1)抗vWF: ALX-0081 (caplacizumab; Cablivi[®])于2018年9月3日被欧洲药品管理局(EMA)批准用于治疗TTP,是首个上市的纳米抗体类药物。多个临床试验证实,其能缩短血小板及器官损伤恢复时间,可减少血浆置换需求及住院天数;其可持续作用30 d,使TTP的急性发病率降低,进而减少早期微血栓的形成和器官缺血损伤^[8-9]。(2)重组ADAMTS13 (rADAMTS13); SHP655 (BAX930)最近被应用于一项先天性TTP的I期试验中,结果显示该药物安全、患者可耐受,半衰期为53 h^[10],但结论仍需进一步的研究证实。目前,指南建议,一般避免静脉滴注血小板,除非有危及生命的出血。然而,Abdelgawwa等^[11]研究发现,血小板内吞rADAMTS13后仍可保持完整性、活性,并存储在 α -颗粒;在人体和Adamts13^{-/-}小鼠中,静脉滴注装载有rADAMTS13的血小板后,可显著降低血栓形成速率。(3)N-乙酰半胱氨酸(NAC):在Adamts13^{-/-}小鼠模型中,NAC可减少uLvwf,扰乱vWF A1结构域的二硫键,导致血小板与vWF结合减少^[12]。(4)浆细胞抑制剂(硼替佐米)与vWF-糖蛋白Ib/Ix相互作用的抑制剂(anfibatide):目前在实验阶段。

2.4.2 抗血小板治疗 对于急性冠状动脉综合征患者,抗血小板和抗凝治疗是改善其进行性缺血的主要策略。TTP有不同程度的微血栓形成。目前,阿司匹林常作为防止微血栓形成的首选,其他抗血小板药物的有效性和安全性仍不确定。Rock等^[13]提出,所有血浆置换患者应至少接受双嘧达莫(400 mg/d)和阿司匹林(325 mg/d)治疗2周。研究^[14]指出,TTP患者急性发作期接受阿司匹林和双嘧达莫治疗可降低其死亡率,维持治疗可预防复发。然而,TTP血栓形成机制可能与动脉粥样硬化不同。

因此,该治疗方法对TTP的疗效有待进一步验证。

2.4.3 他汀类药物 他汀类药物可抑制人脐静脉内皮细胞分泌vWF,有治疗TTP相关的微血管病变的潜在作用。有研究^[15]表明,辛伐他汀可提高足细胞中ADAMTS13的分泌。他汀类药物在多数情况下是安全的,但也有他汀类药物引起TTP的报道。目前缺乏TTP患者使用他汀类药物的数据。

2.4.4 预防复发 40%的TTP患者可经历1次或多次复发。预防复发是TTP治疗的重要目的。研究^[16]证实,人源化抗CD20单克隆抗体利妥昔单抗在急性或难治性TTP患者中有效。虽然TTP对利妥昔单抗的应答时间快,第1次用药至血小板恢复的中位时间为2周,但患者治疗前10 d的死亡率未降低^[17]。利妥昔单抗减少抗ADAMTS13抗体的产生和快速恢复ADAMTS13的活性显著,能降低TTP患者1年内的复发率;然而,随着时间延长及外周B细胞重建,患者仍可能面临复发的风险^[18]。此外,目前关于利妥昔单抗治疗TTP的认识均基于观察性研究,且入选患者的数量有限,因此相关证据水平尚属低中等。

2.5 预后 随着对TTP发病机制认识的加深,有效的治疗方法逐渐增多,TTP的总体死亡率目前已明显下降,但仍较高。抑郁症、轻微认知障碍是TTP患者的常见并发症,严重影响患者生活质量。在俄克拉荷马州登记的TTP患者中,44%发生中或重度抑郁症。此外,TTP可导致其他自身免疫性疾病的发生风险增加(主要是系统性红斑狼疮和干燥综合征)^[19]。TTP诊断后自身免疫性疾病的5年、10年、12年后累计发生率分别为9.9%、13.5%、25.9%^[20]。有学者^[2]认为,TTP患者并发其他自身免疫性疾病可能与其t-PA活性低有关。另有学者^[14]推测,ADAMTS13缺乏作为心血管疾病的危险因素而能增加TTP患者的死亡,或通过导致微血管栓塞缺血而损伤终末器官。

综上所述,TTP属血液系统急症,发病率低、起病急、病情危重、临床表现多样、误诊率高,需要医务人员加强对该病的认识和重视。对于以神经精神症状为首表现,并伴有微血管性溶血性贫血和血小板减少时,应考虑TTP,及时请血液科医师会诊,以减少误诊,早期诊断,并尽早行血浆置换治疗,避免病情加重甚至死亡。另外,40%的TTP患者会经历1次或多次复发,因此预防复发是治疗的重要目标,而且TTP控制后的并发症严重影响患

者生活质量,因此对于该类患者,应长期随访。

参考文献

- [1] KREMER-HOVINGA J A, COPPO P, LÄMMLER B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17020.
- [2] HOIRISCH-CLAPAUCH S, NARDI A E. A role for tissue plasminogen activator in thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Med Hypotheses*, 2014, 83(6): 747-750.
- [3] AMIN ASNAFI A, JALALI M T, PEZESHKI S M S, et al. The association between human leukocyte antigens and ITP, TTP, and HIT [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 41(2): 81-86.
- [4] SADLER J E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2017, 130(10): 1181-1188.
- [5] COPPO P, SCHWARZINGER M, BUFFET M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies; the French TMA reference center experience [J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10208.
- [6] BENDAPUDI P K, HURWITZ S, FRY A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study [J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(4): e157-e164.
- [7] TANG N, WANG X, LI D, et al. Validation of the PLASMIC score, a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis, in Chinese patients [J]. *Thromb Res*, 2018, 172: 9-13.
- [8] PEYVANDI F, SCULLY M, KREMER HOVINGA J A, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(7): 1448-1452.
- [9] PEYVANDI F, SCULLY M, KREMER HOVINGA J A, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(6): 511-522.
- [10] SCULLY M, KNÖBL P, KENTOUICHE K, et al. Recombinant ADAMTS-13; first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2017, 130(19): 2055-2063.
- [11] ABDELGAWWAD M S, CAO W, ZHENG L, et al. Transfusion of platelets loaded with recombinant ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats-13) is efficacious for inhibiting arterial thrombosis associated with thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(11): 2731-2743.
- [12] CHEN J, REHEMAN A, GUSHIKEN F C, et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(2): 593-603.
- [13] ROCK G A, SHUMAK K H, BUSKARD N A, 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.
- [14] WIERNEK S L, JIANG B, GUSTAFSON G M, et al. Cardiac implications of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *World J Cardiol*, 2018, 10(12): 254-266.
- [15] SHEN L, LU G, DONG N, et al. Simvastatin increases ADAMTS13 expression in podocytes [J]. *Thromb Res*, 2013, 132(1): 94-99.
- [16] FALTER T, HEROLD S, WEYER-ELBERICH V, et al. Relapse rate in survivors of acute autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura treated with or without rituximab [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(10): 1743-1751.
- [17] FROISSART A, BUFFET M, VEYRADIER A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(1): 104-111.
- [18] COPPO P, CUKER A, GEORGE J N, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2019, 3(1): 26-37.
- [19] GEORGE J N. TTP; long-term outcomes following recovery [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018(1): 548-552.
- [20] RORIZ M, LANDAIS M, DESPREZ J, et al. Risk factors for autoimmune diseases development after thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(42): e1598.

[本文编辑] 姬静芳