

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

孔繁九¹ 邢曰利²

[摘要] 目的:对部分羟乙基淀粉代血浆置换技术应用于血栓性血小板减少性紫癜(TTP)进行治疗性研究。方法:进行血浆置换治疗的血栓性血小板减少性紫癜患者共 11 例,监测治疗前后生化指标的变化情况及转归情况。结果:治疗前后患者的临床症状及生化检查均有不同程度的改善,治疗后患者网织红细胞(Ret)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)与治疗前相比均明显下降($P<0.05$),Hb、PLT 较治疗前明显上升($P<0.05$)。11 例患者作血浆置换治疗 59 次,有效出院者 8 例,无效出院者 1 例,死亡 1 例,经济原因放弃 1 例,治疗次数 2~4 次者有效达 87.5%。结论:应用部分羟乙基淀粉代血浆加新鲜血浆作为置换液进行血浆置换是治疗 TTP 患者的有效措施之一,对血浆置换的方法和方式进行研究,有利于减少血浆的使用量、减轻患者的经济负担。

[关键词] 羟乙基淀粉;血浆置换;紫癜,血小板减少性,血栓性

[中图分类号] R554 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2012)08-0495-03

Clinical study on 11 cases of part hydroxyethyl starch on behalf of plasmapheresis treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

KONG Fanjiu¹ XING Yueli²

(¹Department of Blood Transfusion, The First Hospital of Zibo, Zibo, 255200; ²Department of Blood Transfusion, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University)

Abstract Objective: To do therapeutic research on the part hydroxyethyl starch on behalf of the plasmapheresis used in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). **Method:** A total of 11 TTP patients received plasma exchange treatment, and biochemical changes before and after treatment, as well as outcome of all patients were monitored. **Result:** Clinical symptoms and biochemical tests in patients before and after treatment had varying degrees improvement. Compared with before treatment, reticulocyte (Ret), lactate dehydrogenase (LDH), creatinine (Cr) and urea nitrogen (BUN) decreased significantly after treatment ($P<0.05$), and Hb, PLT significantly increased ($P<0.05$). There were 59 plasmapheresis for these 11 patients, effective and discharge in 8 cases, ineffective and discharge in one case, one patient died, and one gave up for economic reasons. The effective rate of patient received 2-4 times plasmapheresis treatment was up to 87.5%. **Conclusion:** Taking part hydroxyethyl starch plasma of fresh plasma as replacement fluid for plasma exchange could be an effective measure for TTP treatment, and studies on ways and means of plasma exchange could help to reduce the use of plasma and reduce the patient's economic burden.

Key words hydroxyethyl starch; plasmapheresis; thrombotic thrombocytopenic purpura

血浆置换(plasma exchange, PE)属于血液技术净化的一部分,是将患者血液抽出体外后,将血浆中含有毒素或致病物质选择性地分离后弃去,然后将余下的血液成分和相应的置换液回输至患者体内,以清除血浆内致病物质的一种血液净化方法^[1]。血栓性血小板减少性紫癜(TTP)等血液系统疾病是血浆置换的主要适应证之一^[2],有报道血浆置换可使 TTP 的病死率降低到 3%~22%^[3]。血浆置换疗法中因弃去一定量带有致病物质的血浆,需补充适量的血浆或代用品,这些补充的液体称为置换液,目前由于原料血浆在各地血站供应越来越紧张,致使许多适合行血浆置换术治疗的患者,如 TTP 患者因缺乏血浆而无法实施或因大剂

量使用血浆而造成当地血浆供应更加紧张。为此,我们收集了 2010—2011 年在我科进行血浆置换治疗的 TTP 患者 11 例,对血浆置换的血浆替代品——部分羟乙基淀粉代血浆加新鲜血浆,作为置换液进行了 TTP 患者的血浆置换治疗性研究。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

11 例患者中男 3 例,女 8 例;年龄 26~58 岁,平均 35 岁;病程 6~30 d。11 例诊断均符合 TTP 诊断标准^[4]。11 例均有不同程度的微血管病性溶血, Hb (67.9 ± 15.4) g/L, PLT (23.1 ± 10.5) $\times 10^9$ /L, Ret 2.05 ± 0.56 , 外周血涂片均可见不同程度的红细胞碎片, BUN、Cr 均超过正常, 乳酸脱氢酶均明显异常 (727.1 ± 149.8) U/L。

¹ 淄博市第一医院输血科(山东淄博, 255200)

² 滨州医学院附属医院输血科

1.2 主要材料与设备

COBE Spectra 血细胞分离机、血浆置换管道(均为美国 GAMBRO BCT 公司生产);林格液;羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液(Hydroxyethyl Starch 130/0.4 and Sodium Chloride Injection);冷沉淀;冰冻血浆。

1.3 治疗方法

选择血细胞分离机的血浆置换程序,输入患者的身高、体重、血细胞比容等参数,血细胞分离机自动换算血浆的置换量,根据凝血功能使用不同剂量的肝素抗凝,治疗过程中进行心电、血压监护;每次治疗前后均检测肝肾功能、电解质、血常规、凝血酶原活动度(PTA)。静脉注射地塞米松 5 mg 抗过敏。以置换 3 500 ml 患者血浆为例,先缓慢放出 500 ml 患者血浆后,再开始给患者输入林格液 1 000 ml,同时缓慢放出 500 ml 患者血浆,之后输入羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液 1 000 ml、林格氏液 2 000 ml、冷沉淀 10~14 U,以入量大于出量缓慢置换患者血浆 2 000 ml,期间根据患者血压的变化适当加减羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液的用量。最后方出患者血浆 500 ml 后停止置换,给患者输入 800 ml 新鲜冰冻血浆,置换结束。

1.4 疗效标准

TTP 患者达到下列标准^[4],持续 6 个月以上为治愈,PLT 正常;Hb 与网织红细胞计数正常;血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)及肾功能正常;一切临床症状、体征消失;其他异常表现消失。

1.5 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组血浆置换前后比较采用配对 t 检验,数据分析采用 SPSS10.0 软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效与转归

11 例患者行部分羟乙基淀粉代血浆置换后,8 例患者出院时临床症状体征如皮肤黏膜出血、发

热、黄疸、头痛、眩晕、感觉异常均消失,血小板 $(95.5 \pm 20.3) \times 10^9/L$, Hb $(108.9 \pm 23.4) g/L$,网织红细胞 0.05 ± 0.03 ,血片中破碎红细胞小于 1%,乳酸脱氢酶 $(234.5 \pm 93.9) U/L$,血肌酐、尿素氮正常。11 例患者血浆置换次数分别为:3 例 2 次(1 例 58 岁患者做 2 次后因经济原因放弃)、2 例 3 次、3 例 4 次、1 例 5 次、1 例 10 次(死亡)、1 例 20 次(无效出院),治愈率 72.73%。1 例死亡患者、1 例无效出院患者,均为起病 30 d 后确诊才进行血浆置换。

2.2 血浆置换治疗前后 8 例好转患者主要实验室检查结果比较

由表 1 可见,8 例患者血浆置换后 Ret 与治疗前相比明显下降($P < 0.05$),血片中破碎红细胞小于 1%;Hb 和 PLT 较治疗前明显升高($P < 0.05$),治疗后患者 PLT 升高 4 倍以上;LDH 较治疗前明显下降($P < 0.05$),LDH 下降指数 $> 50\%$;治疗后血肌酐和尿素氮明显下降($P < 0.05$),均降至正常。

2.3 应用血浆置换的次数与治疗效果

由表 2 可见,11 例患者作血浆置换治疗共 59 次,有效例数 8 例,总有效率 72.73%。应用血浆置换治疗最多为 20 次,最少为 2 次,平均 5.36 次。以 2~4 次居多(73%),2~4 次有效率 87.50%。

3 讨论

TTP 是一种血栓性微血管病,临床少见但症状非常复杂且严重、病死率高,近年来发病呈上升趋势,临床主要表现为“三联症”,即血小板减少性紫癜、微血管病性溶血性贫血、神经精神症状。并发内脏损害,发热时称“五联症”^[5]。TTP 的基本病理改变为终末小动脉和前毛细血管广泛血小板性微血栓形成,引起微血管病性溶血、血小板减少和器官功能障碍。血小板减少性紫癜、微血管病性溶血是 TTP 的主要临床表现和诊断依据,外周血破碎红细胞增多是微血管病性溶血的有力证据。

表 1 血浆置换治疗前后主要生化指标比较

$\bar{x} \pm s, n=8$

时间	PLT/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	Hb/ ($g \cdot L^{-1}$)	LDH/ ($U \cdot L^{-1}$)	Ret	BUN/ ($mmol \cdot L^{-1}$)	Cr/ ($\mu mol \cdot L^{-1}$)
治疗前	23.1 ± 10.5	67.9 ± 15.4	727.1 ± 149.8	2.05 ± 0.56	13.9 ± 3.3	150.2 ± 5.8
治疗后	$95.5 \pm 20.3^{1)}$	$108.9 \pm 23.4^{1)}$	$234.5 \pm 93.9^{1)}$	$0.05 \pm 0.03^{1)}$	$4.6 \pm 1.2^{1)}$	$65.4 \pm 3.6^{1)}$

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 应用血浆置换次数与治疗效果的关系比较

例

项目	血浆置换次数						合计
	2	3	4	5	10	20	
例数	3	2	3	1	1	1	11
有效例数	2	2	3	1	0	0	8
无效例数	1	0	0	0	1	1	3

TTP的病因和发病机制尚未完全清楚,一般认为发病与血小板聚集性增强、广泛血管内皮损伤有关^[6]。TTP的治疗包括输全血或血浆、PE^[7]、抗血小板药物、肾上腺皮质激素及免疫抑制剂的应用。PE法由于不仅可以清除体内中、小分子的代谢毒素,还清除了蛋白、免疫复合物等大分子物质,因此对有害物质的清除率远比血液透析、血液滤过、血液灌流好,同时又补充了体内所缺乏的白蛋白、凝血因子等必需物质,故已成为临床治疗TTP主要方法之一^[2]。

血浆置换疗法中因弃去一定量带有致病物质的血浆,需补充适量的血浆或代用品,这些补充的液体称为置换液。置换液的要求:①具有良好的电解质组成及胶体渗透压;②生物相容性好;③无过敏原及变态反应原;④无毒性;⑤大量输液,操作简便;⑥价格便宜。置换液的种类可分为血浆制剂和血浆代用品制剂2大类^[8],临床可根据患者的病情,血浆置换疗法的方法,选择不同的置换液及置换液的量。当前,由于血浆制剂供应的日趋紧张,如何在不影响行血浆置换术的患者治疗效果的前提下,尽最大可能的减少血浆的使用量已成为血浆置换技术应用中亟待研究和解决的问题,从而达到节省血浆资源,让更多的患者获得治疗,同时减轻血站供浆压力,避免因血浆置换造成当地血浆紧张。

羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch,简称HES),原料来自天然绿色植物玉米,由高相对分子质量支链淀粉经降解、羟乙基化并进一步加工处理后制成。羟乙基淀粉本身是由淀粉改造而成,其结构和糖原相似,为常用的血浆代用品,应用于血浆置换能短时有效地扩张和维持血容量,过敏发生率远低于右旋糖酐,无生物制品的肝炎感染的威胁,治疗费用又较低,日益受到临床欢迎。本文我们应用部分羟乙基淀粉代血浆加新鲜血浆作为置换液治疗TTP患者,取得满意疗效,11例患者经治疗后有8例临床症状及生化检查均有不同程度的改善,治疗后患者Ret、LDH、Cr和BUN与治疗前相比均呈显著下降,Hb、PLT较治疗前上升明显,且减轻了患者的经济负担。本研究总有效率72.73%,与国内报道以新鲜冰冻血浆为置换液对TTP患者行血浆置换治疗成功率(10/12)接近^[9],略低于国外报道大剂量血浆置换(每次4080 ml/kg)TTP患者85%的存活率^[5]。

当前,许多适合行血浆置换术治疗的患者,因缺乏血浆而无法实施或因大剂量使用血浆而造成当地血浆供应更加紧张。在血浆置换过程中,探讨减少血浆或白蛋白使用量,选择好的置换液并研究进行血浆置换的最佳次数具有重要意义。多次血浆置换如果发挥不到预期的作用,将造成巨大的浪费,过多次置换并未提高好转率,相反,置管时间延长却增加了感染的可能,而且患者在经济上也不堪负担。当前对TTP患者究竟施以多少次血浆置换为合适尚无定论,本研究中,应用血浆置换治疗最多为20次,最少为2次,平均5.36次,以2~4次居多(73%),结果显示2~4次有效率达87.50%。本项研究不仅对缓解地区血浆紧张状况起到一定作用,而且更重要的是使需行血浆置换的患者增加了治疗机会,有重要的社会效益和经济效益。

参考文献

- [1] 杨天楹,杨成民,田兆嵩.临床输血学[M].北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1993,12:256-263.
- [2] 孔繁九,苏保鑫.大剂量血浆置换技术及置换液的研究进展[J].中国实用医药,2011,6(19):243-244.
- [3] BANDARENKO N, BRECHER M E. Multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange [J]. J Clin Apheresis, 1998,13:133-141.
- [4] 汪声恒,张之南.血液病诊断及疗效标准[M].北京:科学出版社,1999:285-289.
- [5] ROCK G, PORTA C, BOBBI-PALLAVICINI E. Thrombotic thrombocytopenic purpura treatment in year 2000[J]. Haematologica,2000,85:410-419.
- [6] KAKISHTA E. Pathophysiology and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic syndrome(TTP/HUS)[J]. Int J Hematology,2000,71:320-327.
- [7] GEORGE J N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome[J]. Blood,2000,96:1223-1229.
- [8] MCLEOD B C. Therapeutic apheresis use of human albumin, fresh frozen plasma and cryosupernatant plasma in therapeutic plasma exchange[J]. Best Pract Res Clin Haematol,2006,19:156-167.
- [9] 彭侃夫,赵洪雯,余荣杰,等.血浆置换成功治疗血栓性血小板减少性紫癜12例报道[J].重庆医学,2008,37(8):815-818.

(收稿日期:2012-05-04)