

- 杂志,2011,32(3):214-216.
- [6] RODEGHIERO F, STASI R, GERNISHEIMER T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children; report from an international working group[J]. Blood, 2009, 113: 2386-2393.
- [7] ZHOU B, ZHAO H, YANG R C, et al. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 54: 107-116.
- [8] 杨仁池, 周泽平. 脾切除治疗原发性免疫性血小板减少症[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(7): 380-383.
- [9] 杨仁池. 特发性血小板减少性紫癜的药物治疗[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(10): 868-869.
- [10] 时文波. 药物经济学评价方法在临床药学中的应用[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(12): 1141-1142.
- [11] 房宇, 刘尧. 黄芩的免疫调节作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(7): 208-209.
- [12] 吴意红, 彭剑虹, 陈婉荷, 等. 归脾丸对慢性特发性血小板减少性紫癜患者血小板相关抗体影响的研究[J]. 现代中医药, 2011, 31(3): 1-3.
- [13] 黄明来, 马卓. 雷公藤的研究进展[J]. 化学与生物工程, 2012, 29(7): 1-4.
- [14] 章建华, 成立, 王维佳, 等. 五藤汤治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2007, 15(1): 20-21.
- [15] 鲁思爱. 忍冬藤的化学成分及其药理应用研究进展[J]. 临沂大学学报, 2012, 34(3): 132-134.
- [16] 王晓建, 黄胜阳. 茜草属植物化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(2): 109-112.
- [17] 陈志炉, 周郁鸿. 中医药治疗免疫性血小板减少症临床研究概况[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(4): 304-305.

(收稿日期: 2013-07-28)

血浆置换联合利妥昔单抗治疗特发性血栓性 血小板减少性紫癜 6 例疗效观察

Efficacy of plasmapheresis combined rituximab treatment on idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura

周琛¹ 李东¹ 张凡¹ 李翠萍¹ 环亚红¹ 宋艳智¹ 夏素琴¹ 廖海英¹ 隋雪梅¹ 卢应连¹

[关键词] 特发性血栓性血小板减少性紫癜; 血浆置换; 利妥昔单抗

Key words idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura; plasmapheresis; rituximab

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2014.01.017

[中图分类号] R554.6 [文献标志码] B

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是一种以微血管性溶血性贫血,血小板减少性紫癜,神经系统异常,伴有不同程度的肾脏损害及发热为主要临床表现的严重的血栓性微血管病。其病因不明,可能与血管因素、感染及药物过敏等有关;大部分患者年龄为10~40岁,约60%是女性。TTP患者起病急骤,病情严重,2/3患者在3个月内死亡,少数患者起病较缓慢,病程可达数月至数年。对于急性TTP多采用血浆置换(PE)联合糖皮质激素治疗方法,大多数患者达到缓解,但是仍然有10%~20%的病死率和20%~50%的复发率^[1]。本文回顾性研究我科2010-06—2012-09对6例急性特发性TTP采用PE联合利妥昔单抗治疗的疗效观察,临床资料如下。

1 资料与方法

1.1 资料

6例患者均为住院患者,男2例,女4例,其中5例患者由外院转入我院治疗,发病年龄为29~68岁,发病时间为3~7 d。

诊断标准:①具备TTP临床表现,如微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经精神症状“三联征”,或具备“五联征”。临床上需仔细分析病情,力争早期发现与治疗。②典型的血细胞计数和血生化改变,贫血、血小板计数(PLT)显著降低,尤其是外周血涂片中红细胞碎片明显增高;血清游离血红蛋白(HGB)增高,血清乳酸脱氢酶(LDH)明显升高。凝血功能检查基本正常。③血浆中ADAMTS13活性显著降低,在特发性TTP患者中常检出ADAMTS13抑制物。部分患者此项检查正常。④排除溶血尿毒综合征(HUS)、弥散性血管内

¹南京明基医院血液科(南京,210019)

通信作者:李东, E-mail: lidongjs@hotmail.com

凝血、HELLP 综合征、Evans 综合征、子痫等疾病^[2]。

1.2 方法

对 6 例特发性 TTP 患者采用 PE 联合利妥昔单抗治疗方法,主要评价 PE 联合利妥昔单抗治疗 TTP 的疗效、预后及复发率。

治疗方案:①PE 治疗。6 例患者确诊为特发性 TTP 后立即行 PE 治疗,以新鲜冰冻血浆为置换液,置换设备采用 CS-3000Plus 血细胞分离机进行 PE,每次置换血浆 2.0~4.0 L,每天置换 1 次。PE 全程在心电监护仪监测下进行,置换过程中观察血压、脉搏、呼吸、皮肤等变化,置换后监测 PLT、HGB、LDH 及观察临床症状。患者神志恢复、PLT $>50 \times 10^9/L$,血清胆红素、肌酐(Cr)、LDH 进行性下降后停止 PE。②利妥昔单抗治疗。6 例患者确诊后首先进行 PE 治疗,并分别于每周(共 4 次)给予利妥昔单抗 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注^[3]。③其他辅助治疗为保肝、保护胃黏膜,抗惊厥、抗感染、营养支持等对症治疗。

1.3 疗效评定标准

完全缓解(CR)指 PLT 恢复正常时间大于 30 d,同时无微血管病性溶血性贫血和 TTP 相关的症状。ADAMTS13 活性正常和 ADAMTS13 自身抗体抑制剂标准依不同分析方法而不同。ADAMTS13 活性低于 40% 定义为减低,低于 10% 定义为严重减低^[3]。复发是指在 CR 30 d 后再发生 TTP 临床表现^[2]。难治是尽管每日进行 PE 和激素治疗,仍不能得到满意结果^[4]。

2 结果

2.1 基本资料

6 例 TTP 患者的主要临床表现见表 1。

2.2 实验室检查

6 例患者入院时均 PLT 低于 $20 \times 10^9/L$ 、外周血涂片破碎红细胞升高,其中 5 例出现贫血、网织红细胞比例升高;6 例 LDH、间接胆红素(IBILI)均明显升高;2 例 Cr 轻度升高;6 例均有尿隐血阳性,1 例出现蛋白尿。6 例骨髓涂片检查示增生明显活跃,巨核细胞增生活跃伴成熟障碍。6 例 ADAMTS13 活性检测(FRET-VWF 底物法,ADAMTS13 抑制物的检测是将正常血浆与患者血浆进行 1:9 混合后孵育 2 h,首先制备兔抗人 vWF 多克隆抗体,vWF-cp 活性的测定步骤包括包板、样品处理、上样、加入抗体、上色 5 步^[5],在苏州医科大学第一附属医院血栓室检测)入院时均为 ADAMTS13 活性 0,ADAMTS13 酶抑制物均为阳性。抗核抗体(-)、抗双链 DNA(-),肿瘤标志物(-),头颅 CT 无异常,1 例甲状腺功能减低,其余 5 例正常;6 例 Coombs 实验均阴性,凝血功能指标大致正常。详见表 2。

2.3 疗效

6 例确诊为急性特发性 TTP 患者,经 PE 联合利妥昔单抗治疗后无神经精神症状、出血等发生,PLT、LDH 均在 1 个月内恢复正常,最少随访 6 个月以上无复发,无任何后遗症。ADAMTS13 活性有 4 例住院期间恢复正常,2 例出院后 1 个月内恢复正常。详见表 3。

表 1 6 例 TTP 患者的主要临床表现

编号	基本信息			症状及体征				
	性别	年龄/岁	体温/℃	神经精神症状	出血表现	黄疸	腹痛	贫血
1	男	45	38.0	烦躁、昏迷	泌尿道	有	有	重度
2	女	29	37.0	谵妄、昏迷	皮肤、泌尿道	有	无	重度
3	女	65	38.8	烦躁、昏迷	皮肤、泌尿道	无	无	重度
4	女	68	36.5	反应迟钝、淡漠	消化道	有	有	中度
5	男	58	37.8	烦躁、昏迷	皮肤、泌尿道	有	无	中度
6	女	32	36.6	反应迟钝	皮肤、泌尿道	有	无	中度

表 2 6 例 TTP 患者的主要实验室检查

编号	血常规			血涂片	尿常规		生化		
	网织红细胞	HGB /(g • L ⁻¹)	PLT /($\times 10^9$ • L ⁻¹)	破碎红 细胞/%	PRO	BLD	LDH /(U • L ⁻¹)	IBIL /(μmol • L ⁻¹)	Cr /(μmol • L ⁻¹)
1	17.0	57	11	28.5	—	+++	3462	22.90	113
2	8.6	43	7	16.8	—	+	2726	68.16	45
3	10.8	64	15	9.6	—	++	1950	18.64	63
4	1.1	121	8	3.0	+++	+++	3610	77.39	234
5	8.2	72	8	10.8	—	++	2116	23.22	83
6	6.8	93	13	3.9	—	++	1562	25.24	47

表 3 6 例 TTP 患者采用 PE 联合美罗华治疗后疗效

编号	PE/次	利妥昔单抗	精神症状好转	PLT>50 ×10 ⁹ /L	PLT>100 ×10 ⁹ /L	LDH 正常	疗效	随访/月
1	17	第 9 天	第 12 天	第 14 天	第 25 天	第 27 天	CR	32
2	4	第 2 天	第 3 天	第 13 天	第 14 天	第 24 天	CR	22
3	2	第 1 天	第 3 天	第 3 天	第 4 天	第 16 天	CR	11
4	2	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 12 天	第 24 天	CR	10
5	6	第 1 天	第 2 天	第 14 天	第 16 天	第 17 天	CR	7
6	3	第 1 天	第 1 天	第 4 天	第 14 天	第 11 天	CR	6

3 讨论

TTP 的发生与 ADAMTS13 缺乏有关, ADAMTS13 是一种金属蛋白酶, 存在于正常血浆中, 由肝脏合成, 用于裂解循环中的血管性血友病因子 (vWF) 多聚体, 发病机制为内皮细胞损伤后释放超大分子量的 vWF, 与血小板结合能力增强, 促进血小板聚集、血栓形成, 而血浆中 ADAMTS13 的缺乏或活性降低无法剪切 vWF 分子, 最终形成微血栓与微血管病性溶血, 从而引起 TTP。而 PE 可以快速改善有效清除超大分子量 vWF 和可能存在的 ADAMTS13 自身抗体, 并补充 ADAMTS13。由于血浆来源困难, 6 例患者在 PLT>50×10⁹/L、神志清醒后停止 PE, 继续给予每周利妥昔单抗 375 mg/m², 患者 PLT 能够很快恢复到 100×10⁹/L 以上。由于血浆紧张, 在患者 PLT 恢复到 50×10⁹/L 停止 PE, 继续每周 1 次的利妥昔单抗治疗, PLT 很快恢复到 100×10⁹/L 以上。首先是神经精神症状改善, 其次是 PLT 恢复, 随后是 LDH 正常, 最后 ADAMTS13 酶恢复正常。

由于特发性 TTP 患者体内有产生抗 ADAMTS13 抗体的自身免疫性质, 而利妥昔单抗一方面能与人类 B 淋巴细胞上的 CD20 抗原特异性结合, 另一方面其含有人类的 IgG1 的 Fc 片段, 可更有效地与人类效应细胞可以清除产生抗 ADAMTS13 抗体的 CD20⁺ B 淋巴细胞结合, 从而达到治疗效果^[6-7]。特发性 TTP 患者使用 PE 联合利妥昔单抗治疗国外已有多篇文献报道, 并取得良好疗效。使用 PE 联合利妥昔单抗治疗特发性 TTP 与已报道采用激素联合 PE 比较, 可缩短住院时间和减少复发倾向^[8-9]。Ling 等^[10]报道利妥昔单抗治疗 TTP 患者 13 例, 初治者 6 例, 复发难治者 7 例, 随访 13~84 个月, 1 例死亡, 其余 12 例达 CR, 缓解率为 92%, 无一例复发, 且未观察到利妥昔单抗相关的严重不良事件。俄克拉荷马州 TTP 登记处的研究结果显示, 2003 年起以利妥昔单抗治疗 TTP 患者 13 例, 其中 7 例因病情危重或停 PE 后急剧恶化, 于初治时联用利妥昔单抗, 1 例在达缓解前死亡, 5 例于第 2 或 3 次复发时开始利妥昔单抗联合治疗。平均随访 42(4~70)个月, 12 例幸存

者中无一例复发。因此利妥昔单抗是一种安全有效的治疗药物, 能明显降低住院天数和复发率, 在急性 TTP 中利妥昔单抗应被用作标准治疗^[11]。本文 6 例患者中 4 例在第 1 天 PE 后给予利妥昔单抗, 1 例在第 2 天 PE 后给予, 1 例在第 9 天给予, 结果早期给予利妥昔单抗的 5 例患者 PLT 恢复时间明显比第 9 天给予利妥昔单抗患者缩短。利妥昔单抗剂量为 375 mg/m²×4 周, 随访 6~32 个月无复发。利妥昔单抗首先被用于复发难治的 TTP 患者, 可以缓解和减少复发率。随后被用于治疗急性初发 TTP 患者, 可以减少复发率和延长复发时间, 利妥昔单抗被认为是高危急性 TTP 复发的预防有效药物^[1]。我院 6 例患者分别在入院明确诊断后立即行 PE, 随访 6~32 个月, 至今无复发, 5 例患者入院<3 天给予利妥昔单抗, 1 例入院>3 天给予利妥昔单抗, 结果<3 天使用利妥昔单抗患者在 4~16 天 PLT 恢复到 100×10⁹/L 以上, 而>3 天给予利妥昔单抗者在第 25 天 PLT 恢复到 100×10⁹/L 以上, 其中后 4 例患者在第 1 次 PE 后即给予利妥昔单抗。实践证明越早使用利妥昔单抗可以使 PLT 快速恢复到正常, 并可以减少 PE 次数, 缩短住院时间和减少复发率。

TTP 是一种以全身微血管血小板异常凝集、减少及红细胞机械性受损为主要特征的血栓性微血管病, 典型的病理损害是终末小动脉和毛细血管内血栓形成。6 例患者均具有典型三联征表现, 伴随其他症状出现, 4 例出现发热, 2 例肾功能损害, 1 例消化道出血, 3 例有休克表现, 其中 1 例患者出现心跳呼吸骤停 30 s 成功复苏。6 例 TTP 发病特点总结: ①女性发病多于男性; ②均有三联征, 33% 出现五联征; ③神经精神症状轻重不一; ④可无黄疸出现; ⑤2 例患者出现腹痛; ⑥1 例患者出现呼吸心跳骤停成功复苏。微血栓形成部位不同可引起相应的临床症状, 其中 2 例出现腹痛, 提示肠道血管微血栓形成可能; 1 例出现心脏骤停提示患者冠状动脉微血栓形成可能, 说明症状轻重与微血栓栓塞部位及终末器官损伤程度有关, 脑、肾、心等常为多发部位^[4,12]。

TTP 可分为遗传性和获得性两类, 遗传性

TTP 发病率极低,获得性 TTP 根据有无诱因分为特发性与继发性。特发性无特殊原因,病情易反复发作,与产生 ADAMTS13 的 IgG 自身抗体有关;继发性有特定的病因,主要继发于自身免疫性疾病、造血干细胞移植术后、恶性肿瘤、妊娠、产后、药物应用和感染等。遗传性 TTP 患者 ADAMTS13 酶活性为 0,但无抗体抑制物;获得性 TTP 患者 ADAMTS13 酶活性为 0,抗体抑制物阳性。继发性 TTP 可以找到原发病,ADAMTS13 酶活性明显减低 $<5\%$ 可将 90%的 TTP 与 HUS 鉴别^[4,13]。继发性 TTP 中 ADAMTS13 的活性变化范围从明显减少到正常,在一半患者中未测到抗 ADAMTS13 抗体^[6]。治疗后指标恢复程度和抗体消失时间对预后复发可能有指导意义。

TTP 属于急诊医学范畴,起病快,急速恶化,治疗不及时死亡率可达 90%^[4]。根据器官受累程度不同,TTP 可出现各种不同的临床表现,神经系统和肾脏症状是终末器官的表现,在这些症状出现之前有无法解释的血小板减少、微血管性溶血性贫血和增高的 LDH 强烈提示 TTP。入院患者需要尽早诊断和及时治疗,一旦有微血管病性溶血并发血小板减少、神经精神症状三联征出现,外周涂片发现破碎红细胞明显升高,应立即行 PE,同时行 ADAMTS13 酶活性及其抑制物检测,有原发病的及时去除原发病,确诊特发性 TTP 患者采用 PE 早期联合利妥昔单抗治疗可以取得较好的效果和降低复发率。

参考文献

- [1] WESTWOOD J P, WEBSTER H, MCGUCKIN S, et al. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11: 481—490.
- [2] 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.
- [3] TUN N M, VILLANI G M. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34: 347—359.
- [4] SCULLY M, HUNT B J, BENJAMIN S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies[J]. *Br J Haematol*, 2012, 158: 323—335.
- [5] 高维强, 苏健, 邢秀萍, 等. von Willebrand 因子裂解酶活性水平的检测及其临床应用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2004, 12(6): 726—729.
- [6] 隋涛, 杨仁池. 利妥昔单抗在治疗血栓性血小板减少性紫癜中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(7): 487—488.
- [7] KREMER HOVINGA J A, MEYER S C. Current management of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Curr Opin Hematol*, 2008, 15: 445—450.
- [8] SCULLY M. Rituximab in the treatment of TTP[J]. *Hematology*, 2012(Suppl 1): S22—S24.
- [9] GEORGE J N, WOODSON R D, KISS J E, et al. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: a proposed study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network with a systematic review of rituximab therapy for immune-mediated disorders[J]. *J Clin Apher*, 2006, 21: 49—56.
- [10] LING H T, FIELD J J, BLINDER M A, et al. Sustained response with rituximab in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of 13 cases and review of the literature[J]. *Am J Hematol*, 2009, 84: 418—421.
- [11] JASTI S, COYLE T, GENTILE T, et al. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: a report of 12 cases and review of literature[J]. *J Clin Apher*, 2008, 23: 151—156.
- [12] SCULLY M, MCDONALD V, CAVENAGH J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2011, 118: 1746—1753.
- [13] IIOKA F, SHIMOMURA D, ISHII T, et al. Short- and Long-term effects of rituximab for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: four case reports[J]. *Int J Hematol*, 2012, 96: 506—512.

(收稿日期: 2013-05-06)