

- 356—363.
- [31] Ladetto M, Buske C, Hutchings M, et al. ESMO consensus conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for prognostic tools in mature B-cell lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27: 2149—2160.
- [32] Parda E, Coronado M, Martin A, et al. Intensification treatment based on early FDG-PET in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a phase II GELTAMO trial[J]. *Br J Haematol*, 2014, 167: 327—336.
- [33] Swinnen LJ, Li H, Quon A, et al. Response-adapted therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma based in early [18F] FDG-PET scanning; ECOG-ACRIN Cancer Research Group study (E3404) [J]. *Br J Haematol*, 2016, 170: 56—65.
- [34] Stewart DA, Kloiber R, Owen C, et al. Results of a prospective phase II trial evaluating interim positron emission tomography-guided high dose therapy for poor prognosis diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55: 2064—2070.
- (收稿日期: 2017-10-09)

## 血栓性血小板减少性紫癜发病机制及诊疗进展\*

赵丽东<sup>1</sup> 王梅芳<sup>1</sup> 陈珂<sup>1</sup> 常姝婷<sup>1</sup> 呼小茹<sup>1</sup> 程芳芳<sup>1</sup> 杨林花<sup>1</sup>

[关键词] 血栓性血小板减少性紫癜; 发病机制; 诊断; 治疗

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2018.11.020

[中图分类号] R558.2 [文献标志码] A

### Update on the diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

**Summary** Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a disease characterized by thrombocytopenia and microvascular thrombosis. The disease is acute, the condition is dangerous, and the early death rate can reach 90%. This article intends to review the pathogenesis, diagnosis and treatment progress of TTP in order to improve the understanding and treatment of TTP among clinicians and improve the prognosis of patients with TTP.

**Key words** thrombotic thrombocytopenic purpura; pathogenesis; diagnosis; treatment

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)临床较少见,发病率约为3.7/100万,发病年龄多为10~40岁,女性较多见,男女比例约1:2。该病起病急骤,未及时治疗致死率可达90%<sup>[1]</sup>。TTP发病机制主要由于ADAMTS13基因突变或产生抗ADAMTS13自身抗体导致ADAMTS13活性降低,体内形成的超大分子量vWF无法被裂解,并通过介导血小板粘附、聚集形成微血管血栓。随着对该病发病机制研究的深入,诊断已经由基于临床特征的五联征表现,发展为微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia, MAHA)和血小板减少的临床表现以及ADAMTS13活性<10%等实验室检查进行综合诊断<sup>[2]</sup>。既往经典的TTP治疗包括血浆置换、糖皮质激素、静脉输注丙种球蛋白、利妥昔单抗

等免疫抑制剂以及切脾疗法,近年来涌现出的新药和靶向药包括重组ADAMTS13、N-乙酰半胱氨酸、硼替佐米、抗vWF-GPIb抗体等。本文拟对TTP发病机制及诊疗进展做一综述。

#### 1 发病机制

1924年Eli Moschowitz首次报道了1例患有血栓性微血管病的16岁女性患者,表现为乏力、发热、严重血小板减少、MAHA和意识障碍,且上述表现与体内终末动脉、微血管血栓形成有关;1982年发现vWF在血流高剪切力下对血小板粘附及聚集起作用,提出TTP患者血浆中超大分子量vWF多聚体对血小板有高粘附力;1985年发现1例TTP患者血小板血栓中存在大量vWF多聚体分子<sup>[3]</sup>。随着血浆置换用于TTP的治疗,人们逐渐认识到血浆中存在裂解vWF多聚体的蛋白,而这种蛋白的缺失可能会导致TTP的发生;1996年人们发现人类血浆中存在特异性剪切vWF分子的一种金属蛋白,称之为血管性血友病因子水解蛋白酶(von Willebrand factor-cleaving protease, vWF-

\*基金项目:山西省科技创新团队(No: 201605D131044-05);山西医科大学大学生创新创业校级项目(No: 20160256)

<sup>1</sup>山西医科大学第二医院血液科(太原, 030001)

通信作者:杨林花, E-mail: Yanglh5282@163.com

CP);1998 年首次提出 vWF-CP 分子严重缺失导致遗传性或获得性 TTP<sup>[3]</sup>。

直到 2001 年,人们才发现 ADAMTS13 基因序列和蛋白结构。ADAMTS13,隶属于 ADAMTS 金属蛋白酶超家族,是一种丝氨酸金属蛋白酶<sup>[4]</sup>。ADAMTS13 蛋白主要由 9 个结构功能域组成,位于染色体 9q34 上,包含 29 个外显子,长度为 37 kb,主要在肝脏表达,其通过作用于 vWFA2 区 1 605 位酪氨酸与 1 606 位蛋氨酸之间的肽键,将内皮细胞释放的超大分子量 vWF 裂解为小分子,从而阻止血小板粘附、聚集并形成血栓<sup>[5]</sup>。Banno 等<sup>[6]</sup>建立 ADAMTS13 基因敲除的小鼠,证实 ADAMTS13 活性完全缺失的小鼠循环血流中并未形成 TTP,而形成一种血栓前状态,通过提高血浆中 vWF 水平可触发急性 TTP 发作<sup>[3]</sup>。此外,研究发现 TTP 发病与血管内皮细胞受损、血小板异常活化及 vWF 质量异常等均有联系<sup>[7]</sup>,因此提出 TTP 发病并非仅由于 ADAMTS13 活性缺失,与流体剪切力、血浆成分等环境因素也有关系。

## 2 诊断及分型

既往 TTP 诊断根据经典的“五联征”,即血小板减少、MAHA、神经精神症状、肾损和发热<sup>[1]</sup>,然而研究表明临床上具备典型五联征表现的患者仅占 5%~20%,且当上述 5 项临床表现均出现时疾病已进展至晚期,因此单纯基于临床表现极易导致漏诊和延迟诊断,严重影响疾病的预后。

因此,2015 年 ASH 首次提出 MAHA 和血小板减少的患者,应积极进行 ADAMTS13 活性的检测,并将 ADAMTS13 活性 <10% 首次纳入 TTP 诊断标准<sup>[2]</sup>,使 TTP 的诊断不仅包含了临床特征也加入了实验室检查,对于该病的早期诊断、治疗以及改善预后具有重要的意义。

TTP 根据病因不同可分为遗传性及获得性,两者所占比率分别为 5.5%、94.5%<sup>[3]</sup>。遗传性 TTP 是 ADAMTS13 基因发生双等位基因突变(纯合子或复合杂合子基因突变)所致,报道中基因突变种类约有 150 种,常见的基因突变是错义突变(70%)和删除突变(30%)<sup>[3,8-9]</sup>。获得性 TTP 则是由于体内产生抗 ADAMTS13 自身抗体所致,其中以抗核抗体最常见。TTP 根据起病年龄不同分为儿童发病及成人发病,两者所占比率分别为 9%、91%<sup>[3]</sup>。遗传性 TTP 与获得性 TTP 在不同年龄段人群的发病侧重不同,如遗传性 TTP 在儿童中所占比率较高为 33%,但在成人中却不足 5%<sup>[3]</sup>。

## 3 新药治疗

在过去的数十年里,血浆置换、糖皮质激素、静脉输注丙种球蛋白、利妥昔单抗等免疫抑制剂治疗以及切脾等疗法显著改善了 TTP 患者的预后,使 TTP 总体生存率达 80%~90%,以下拟重点阐述

近年来涌现出的新药和靶向药。

### 3.1 重组 ADAMTS13

重组 ADAMTS13 (r-ADAMTS13) 是继血浆置换之后的又一替代治疗,它可补充 ADAMTS13 活性,阻断 TTP 发病过程,而达到治愈疾病的作用。Schiviz 等<sup>[10]</sup>通过建立 vWF 诱发 TTP 的小鼠模型,预防性应用 r-ADAMTS13 后 ADAMTS13 活性缺失小鼠均未发展为 TTP,因此证实 r-ADAMTS13 可防止 TTP 的发生,同时该研究将 r-ADAMTS13 用于已发生 TTP 的患者,显著降低了其临床症状及严重性。但是,少量 r-ADAMTS13 进入体内后首先结合体内自身抗体,无法提升 ADAMTS13 活性,故需要大量 r-ADAMTS13 才可补充正常机体所需要 ADAMTS13 活性。尽管该药疗效显著,但因价格昂贵尚未在临床推广。

### 3.2 N-乙酰半胱氨酸

有研究提出 N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 有一个游离的巯基基团,可以降解粘蛋白多聚体中的二硫键<sup>[11]</sup>,由于 vWF 多聚体与粘蛋白多聚体有共同表位,Chen 等推测 NAC 可以代替 ADAMTS13,降解 vWF 多聚体<sup>[12-13]</sup>。另有研究表明,NAC 可抑制 vWF 依赖性血小板聚集和粘附,对 ADAMTS13 活性缺失的小鼠使用 NAC 可阻止微循环血栓的形成<sup>[12]</sup>。Rottenstreich 等<sup>[14]</sup>将 NAC 用于治疗 3 例难治 TTP 患者,剂量为 300 mg/kg,结果显示 3 例患者均获得缓解,提示该药效果较好。但另有研究表明,对 2 例 TTP 患者使用 NAC 进行治疗,临床反应欠佳<sup>[15]</sup>。因此尚需要通过大量前瞻性临床试验研究证实 NAC 在 TTP 患者治疗中的有效性。

### 3.3 硼替佐米

硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂,已有数据表明硼替佐米可用于难治/复发的 TTP 患者诱导缓解及清除 ADAMTS13 自身抗体<sup>[16]</sup>。有报道在治疗 TTP 时硼替佐米的用法与治疗多发性骨髓瘤类似,即在 1、4、8、11 天分别给予 1.3 mg/m<sup>2</sup>,每 21 d 重复 1 次<sup>[12]</sup>。Patriquin 等<sup>[17]</sup>研究显示给予 6 例复发 TTP 患者硼替佐米治疗后,5 例得到缓解,1 例患者死亡。Eskazan 等<sup>[18]</sup>回顾性分析显示硼替佐米用于获得性 TTP 患者,12 例中有 11 例取得了缓解,效果显著。硼替佐米常见的不良反应为血小板减少、中性粒细胞减少、虚弱、恶心、腹泻、便秘、周围神经病(包括周围感觉神经病和周围神经病加重)等。因此使用硼替佐米治疗 TTP 患者时剂量、疗程均应进行大量临床试验后权衡。

### 3.4 抗 vWF-GPIIb 抗体

TTP 微血栓形成是由 vWF 分子 A1 区结合血小板 GPIIb 受体所介导<sup>[19]</sup>,因此 TTP 治疗中能够抑制 vWF-血小板反应轴的药物,包括 3H9、

ARC1779、ALX-0681、GBR600 等均可阻断 vWF-A1 区与血小板 GPIb 特异性结合,进而防止微循环血栓形成<sup>[12,20-22]</sup>。Knobl 等研究发现 ARC1779 可显著抑制 vWF 活性并升高血小板计数,但并未阻止 vWF 依赖性微血栓的形成<sup>[12,20]</sup>。Callewaert 等<sup>[21]</sup>研究表明 ALX-0681 作为一种靶向 vWF 的 A1 区的单链抗体,有效地阻止了获得性 TTP 的狒狒模型中出现严重的血小板减少和微血管性溶血性贫血。Feys 等<sup>[22]</sup>提出 GBR600 在动物模型中可以使严重血小板减少者得到血小板计数恢复。上述新药对 TTP 患者属于有前景的治疗方式,但疗效仍需证实。

### 3.5 Caplacizumab

Caplacizumab 是一种作用于 vWF 的单可变区免疫球蛋白(纳米单抗),为 vWF 分子 A1 区靶向药,防止 vWF 与血小板受体相互结合,在急性期可快速升高血小板计数<sup>[12]</sup>。一项随机 II 期临床试验显示,Caplacizumab 治疗组较对照组血小板计数恢复时间缩短,同时减少了血栓事件的发生,但出血风险增大<sup>[23]</sup>。Scully 等<sup>[24]</sup>进行 III 期试验研究结果证实,使用 Caplacizumab 治疗不仅缩短了血小板计数反应的时间,同时显著减少了与 TTP 相关的死亡、复发或主要血栓栓塞事件的发生。由于 Caplacizumab 具有良好的安全性,因此临床上用于治疗 TTP 患者具有较好前景。

### 3.6 基因疗法

通过建立 ADAMTS13 基因敲除小鼠模型,使用基因工程技术使 ADAMTS13 在体内持续表达,可能成为今后研究的方向<sup>[3]</sup>。

## 4 预防复发

TTP 复发不仅威胁患者生命,而且增加家庭医疗负担,因此应积极采取措施预防疾病复发。TTP 复发的高危因素包括抗 ADAMTS13 抗体持续阳性和 ADAMTS13 活性 $<10\%$ <sup>[25]</sup>。因此,TTP 患者缓解后应定期监测 ADAMTS13 活性及抑制物,有助于早期预测疾病复发<sup>[26]</sup>。Bresin 等<sup>[27]</sup>指出抗 ADAMTS13 抗体持续阳性的获得性 TTP 患者,使用利妥昔单抗可有效祛除抑制物,从而达到预防复发的目的。研究显示 TTP 患者缓解后 ADAMTS13 活性持续缺乏者预防性应用利妥昔单抗进行治疗,复发率明显减少,且无复发生存期明显延长<sup>[28]</sup>。吕翠翠等<sup>[29]</sup>提出将利妥昔单抗作为首次发作 TTP 患者的一线用药,可降低患者复发率。因此临床工作中,TTP 出现复发高危因素者可通过利妥昔单抗抢先应用以预防复发,提高患者生存率。但由于利妥昔单抗不良反应多且价格昂贵,其临床应用受限。

## 5 总结与展望

随着对 TTP 发病机制的进一步认识,把 AD-

AMTS13 活性 $<10\%$ 纳入诊断标准对于提高 TTP 患者早期诊断、治疗及改善预后至关重要。同时近年来新药及靶向药物的发展,对于改善 TTP 患者生存预后又起了进一步的推动作用,但新药是否可以用于临床治疗及预防复发仍需大量临床试验加以证实。

### 参考文献

- [1] 阮长耿,余自强. 2012 版血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识解读[J]. 临床血液学杂志, 2013,26(3):145-146.
- [2] Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Hematology, 2015,2015:631-636.
- [3] Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 2017,129:2836-2846.
- [4] 田利伟,李小丰,金鑫,等. 血栓性血小板减少性紫癜患者 3 例分析[J]. 中国实验诊断学, 2016,20(7):1183-1185.
- [5] Crawley JT, de Groot R, Xiang Y, et al. Unravelling the scissile bond: how ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor[J]. Blood, 2011,118:3212-3221.
- [6] Banno F, Kokame K, Okuda T, et al. Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 2006,107:3161-3166.
- [7] 张军,顾健. 血栓性血小板减少性紫癜发病机制及治疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2016,29(1):73-76.
- [8] Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Nature, 2001,413:488-494.
- [9] Lotta LA, Garagiola I, Palla R, et al. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Hum Mutat, 2010,31:11-19.
- [10] 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, 2012,119:6128-6135.
- [11] George JN, Lopez JA, Konkle BA. N-Acetylcysteine: an old drug, a new insight, a potentially effective treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Transfusion, 2014,54:1205-1207.
- [12] Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 2015,125:3860-3867.
- [13] Chen J, Reheman A, Gushiken FC, et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice[J]. J Clin Invest, 2011,121:593-603.
- [14] Rottenstreich A, Hochberg-Klein S, Rund D, et al. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic

- thrombocytopenic purpura[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41: 678—683.
- [15] Shortt J, Oh DH, Opat SS. ADAMTS13 antibody depletion by bortezomib in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 90—92.
- [16] Mazepa MA, Raval JS, Moll S, et al. Bortezomib induces clinical remission and reduction of ADAMTS13 inhibitory antibodies in relapsed refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Br J Haematol*, 2014, 164: 900—902.
- [17] Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, et al. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Br J Haematol*, 2016, 173: 779—785.
- [18] Eskazan AE. Bortezomib therapy in patients with relapsed/ refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95: 1751—1756.
- [19] Crawley JT, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies[J]. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 2013, 2013: 292—299.
- [20] Knobl P, Jilma B, Gilbert JC, et al. Anti-von Willebrand factor aptamer ARC1779 for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Transfusion*, 2009, 49: 2181—2185.
- [21] Callewaert F, Roodt J, Ulrichs H, et al. Evaluation of efficacy and safety of the anti-VWF Nanobody ALX-0681 in a preclinical baboon model of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2012, 120: 3603—3610.
- [22] Feys HB, Roodt J, Vandeputte N, et al. Inhibition of von Willebrand factor-platelet glycoprotein Ib interaction prevents and reverses symptoms of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in baboons[J]. *Blood*, 2012, 120: 3611—3614.
- [23] Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 511—522.
- [24] Scully M, Cataland SR. Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 hercules study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2017, 130 (Suppl 1): LBA-1.
- [25] Scully M, Hunt BJ, 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—325.
- [26] Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2010, 115: 1500—1511.
- [27] Bresin E, Gastoldi S, Daina E, et al. Rituximab as preemptive treatment in patient with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101: 233—238.
- [28] Hie M, Gay J, Galicier L, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2014, 124: 204—210.
- [29] 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—965.

(收稿日期: 2018-01-10)