

改良血浆置换术治疗血栓性血小板减少性紫癜的临床观察

田文洪¹ 王晓燕¹ 莫志芳¹ 赖淑萍¹

[摘要] 目的:研究改良血浆置换术治疗血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的临床效果。方法:选取 2013-04—2018-11 中山大学附属第八医院接受改良血浆置换术治疗的 TTP 患者 9 例为观察对象。采用生理盐水、4% 白蛋白生理盐水混合溶液和新鲜冰冻血浆作为置换液,其中血浆用量 20 ml/kg,且有 1/3 的血浆在术后直接回输至患者体内,共进行 32 次血浆置换术治疗。另选同期治疗的 9 例采用常规新鲜冰冻血浆置换术的 TTP 患者为对照组。分别比较 2 组临床疗效,治疗前后患者凝血功能指标水平,血小板计数、血红蛋白水平,血小板相关抗体水平,不良反应发生情况。结果:2 组患者的疗效相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前后患者血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FB)水平比较均不明显,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后患者血小板计数、血红蛋白水平相比治疗前较高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后患者 PAIgG、PAIgM、PAIgA 水平相比治疗前较低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。9 例患者治疗后均未发生低血容量、过敏、枸橼酸盐中毒以及出血等不良反应。结论:改良血浆置换术治疗 TTP 的效果较佳,可显著改善患者的血小板计数、血红蛋白水平,下调血小板相关抗体水平,且显著降低了不良反应发生风险,具有较好的安全性,值得临床推广应用。

[关键词] 血栓性血小板减少性紫癜;血浆置换术;凝血功能;血小板计数;血红蛋白

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.10.007

[中图分类号] R554 **[文献标志码]** A

Clinical observation of modified plasma exchange in treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

TIAN Wenhong WANG Xiaoyan MO Zhifang LAI Shuping

(Department of Hematology, Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen, 518033, China)

Abstract Objective: To study and analyze the clinical effect of modified plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura(TTP). **Method:** From April 2013 to November 2018, 9 patients with TTP receiving modified plasma exchange in the Eighth Affiliated Hospital of Zhongshan University were selected for observation. Normal saline, 4% white saline mixed solution and fresh frozen plasma were used as exchange solution, in which the amount of plasma was 20 ml/kg, and 1/3 of the plasma was directly returned to the patient after the surgery, a total of 32 times of plasma replacement therapy was performed. 9 patients with TTP treated in our hospital with routine fresh frozen plasma exchange at the same time were recorded as the control group. The clinical efficacy between two groups was compared. Blood coagulation function, platelet count, hemoglobin level, platelet-associated antibody level and adverse events were compared before and after treatment. **Result:** There was no significant difference in curative effect between the two groups($P>0.05$). Before and after treatment, there were no significant differences in plasma prothrombin time(PT), activated partial thrombin time(APTT), plasma thrombin time(TT) and fibrinogen(FB) levels(all $P>0.05$). The platelet count and hemoglobin levels of the patients after treatment were higher than those before treatment, and the differences were statistically significant (both $P<0.05$). The levels of PAIgG, PAIgM and PAIgA were lower after treatment than those before treatment, and the differences were statistically significant(all $P<0.05$). No adverse events such as hypovolemic reaction, anaphylaxis, citrate poisoning or bleeding occurred in 9 patients after treatment. **Conclusion:** Modified plasma exchange was effective in the treatment of TTP, which could significantly improve the patient's platelet count and hemoglobin level, down-regulate the platelet related antibody level, and significantly reduce the risk of adverse events. It might have good safety and be worthy of clinical application.

Key words thrombotic thrombocytopenic purpura; plasma exchange; coagulation function; platelet count; hemoglobin

¹ 中山大学附属第八医院血液科(广东深圳, 518033)

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)属于临床上并不多见的一种严重威胁患者生命健康安全的危急重症,患者主要临床表现特征囊括血小板减少性紫癜,神经精神症状,肾损伤,微血管病性溶血以及发热等,具有病情进展迅速的特点,如不予以及时有效的抢救,死亡率极高^[1-2]。迄今为止,关于TTP的具体病因尚未彻底明确,临床多见TTP继发于妊娠、恶性肿瘤以及结缔组织病变等。且当TTP发生时,患者内皮系统会受到广泛损害,血小板聚集性加强,从而易导致血小板向内皮下组织黏附、聚集,继而诱发血小板性血栓形成^[3]。目前,临床上尚无关于TTP的特效治疗方式,主要以全血、血浆输入或置换,抗血小板药物,肾上腺皮质激素等治疗为主^[4]。随着近年来相关研究的不断深入,血浆置换术被公认为是治疗TTP最直接有效的一种手段,其主要作用机制在于清除体内如自身抗体、补体产物、炎症递质以及免疫复合物等致病物质,同时有效调节机体免疫系统功能,促使受损的网状内皮细胞恢复吞噬功能,继而增强其处理异物、自体抗原的能力^[5]。然而在实际工作中,因受血浆申请量的限制,传统的血浆置换术推广应用存在一定程度的限制。因此,寻找一种有效减少血浆量,且保证临床治疗效果的治疗方式显得尤为重要。鉴于此,本文通过研究改良血浆置换术治疗TTP的临床效果,旨在为临床有效治疗TTP提供一种可行之法,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2013-04—2018-11我院接受改良血浆置换术治疗的TTP患者9例为观察组,其中男3例,女6例;年龄20~50岁,平均(35.23±3.22)岁。另选同期在我院治疗的9例采用常规新鲜冰冻血浆置换术的TTP患者9例为对照组,其中男4例,女5例;年龄21~52岁,平均(35.34±3.19)岁。2组一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:①所有患者均符合《血液病诊断及疗效标准》^[6]中所制定的TTP相关诊断标准;②年龄≥18周;③均存在血小板减少,微血管内溶血以及神经系统表现三联征;④入院前均未接受任何相关治疗。排除标准:①合并心、肝、肺等重要脏器功能严重受损者;②无法正常沟通交流或存在精神疾病者;③入院前即伴有出血性疾病者;④正参与其他研究者。所有患者及其家属已知情同意。

1.2 研究方法

采用COM.TEC(Fresenius)血细胞分离机进行血浆置换术,具体方式如下:选择2条普通大静脉建立血管通路,控制血流量在(30~50)ml/min范围内。每次处理全血2 600~3 000 ml,清除病

理血浆2 400~2 600 ml,同时予以足量的置换液进行补充,置换液:先后采用生理盐水、4%白蛋白生理盐水混合溶液、新鲜冰冻血浆和生理盐水。其中4%白蛋白生理盐水混合溶液和新鲜冰冻血浆用量比例为1:5,血浆用量20 ml/kg,且有1/3的血浆在术后直接回输至患者体内,共进行32次血浆置换术治疗。以3~12次作为1个疗程,每次间隔时间为1 d。在血浆置换过程中视患者情况全程予以补钙治疗预防低钙血症,将20 mL浓度为10%的葡萄糖酸钙加进250 mL浓度为5%的葡萄糖注射液静滴。

1.3 观察指标

分别比较治疗前后患者凝血功能指标水平,血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)水平,血小板相关抗体水平,不良反应发生情况。其中凝血功能指标主要包括:血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FB)。血小板相关抗体主要涵盖PAIgG、PAIgM、PAIgA,采用酶联免疫吸附法进行检测,具体操作务必以试剂盒说明书为准,相关试剂盒均购自上海太阳生物技术有限公司,其中PAIgG、PAIgM、PAIgA正常值情况如下:PAIgG(0~108)ng/10⁷、PAIgM(0~40)ng/10⁷、PAIgA(0~22)ng/10⁷。

1.4 疗效评价

参考《血液病诊断及疗效标准》,患者在达到症状基本缓解之后的1个月内复发记作近期复发,≥1个月后复发记为晚期复发,若持续缓解≥6个月记为治愈。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对所有数据进行分析,分别以例(%), $\bar{x} \pm s$ 表示计数、计量数据,分别予以 χ^2 、 t 检验。等级资料采用秩和检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者的疗效情况比较

2组患者的疗效相比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 治疗前后患者凝血功能指标水平比较

治疗前后患者PT、APTT、TT、FB水平对比均不明显,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表2。

表1 2组患者的疗效比较 例(%)

组别	例数	治愈	近期复发	晚期复发
观察组	9	9(100.00)	0(0)	0(0)
对照组	9	8(88.89)	0(0)	1(11.11)
Z	—		1.059	
P		—	0.303	

表 2 治疗前后患者凝血功能指标水平对比

例, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	PT/s	APTT/s	TT/s	FB/(g · L ⁻¹)
治疗前	9	10.62 ± 0.34	28.67 ± 0.51	16.02 ± 0.43	4.10 ± 0.29
治疗后	9	10.45 ± 0.33	28.33 ± 0.50	16.22 ± 0.42	3.88 ± 0.33
<i>t</i>	—	1.076	1.428	0.998	1.502
<i>P</i>	—	0.298	0.173	0.333	0.153

2.3 治疗前后患者血 PLT、Hb 水平比较

治疗后患者 PLT、Hb 水平相比治疗前较高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 治疗前后患者血小板相关抗体水平比较

治疗后患者 PAIgG、PAIgM、PAIgA 水平相比治疗前较低, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 4。

表 3 治疗前后患者 PLT、Hb 水平比较 例, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	Hb/(g · L ⁻¹)
治疗前	9	10.28 ± 6.45	64.23 ± 0.61
治疗后	9	262.12 ± 23.05 ¹⁾	103.11 ± 0.94 ¹⁾
<i>t</i>	—	31.565	104.089
<i>P</i>	—	0.000	0.000

与治疗前比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 治疗前后患者血小板相关抗体水平对比

ng/10⁷, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	PAIgG	PAIgM	PAIgA
治疗前	9	196.33 ± 45.28	99.11 ± 36.28	31.61 ± 14.16
治疗后	9	31.25 ± 13.20 ¹⁾	18.50 ± 10.02 ¹⁾	9.35 ± 5.88 ¹⁾
<i>t</i>	—	10.500	6.425	4.356
<i>P</i>	—	0.000	0.000	0.001

与治疗前比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 9 例患者治疗后不良反应发生情况对比

9 例患者治疗后均未发生低血容量反应、过敏反应、枸橼酸盐中毒以及出血等不良反应。

3 讨论

TTP 属于临床上并不多见的一种致命性血栓栓塞性微血管病性溶血性疾病, 其主要发病机制可能在于^[7-9]; 机体内的血管性血友病因子裂解酶 ADAMTS13 的缺乏或活性下降, 从而无法对超大分子血管性血友病因子进行正常的降解, 进一步促使后者的聚集, 引发了血小板的黏附以及聚集, 最后导致微血管内血小板血栓的形成。相关报道显示^[10-12], 获得性 TTP 患者普遍存在抗 ADAMTS13 自身抗体或抗 CD36 自身抗体, 有效促进内皮细胞释放大量的超大分子血管性血友病因子。而血浆置换术可为患者提供充足的外源性 ADAMTS13, 从而清除其体内对血管性血友病因子裂解酶敏感性较低的大量超大分子血管性血友病因子, 继而发挥治疗 TTP 的目的^[13-14]。然而, 既往临床上所采用的传统血浆置换术需较大量的新鲜冻存血浆, 而血浆来源本身便处于极度紧张的状态, 从而导致部分患者难以接受传统血浆置换术治疗。而随着近年来相关研究的不断深入, 越来越多的学者发现在血浆供应缺乏的状态下, 可采用人血白蛋白代替部分血浆, 这为血浆置换术的改良提供了新的靶点和思路^[15]。

本文结果显示, 2 组患者的疗效相比, 差异无

统计学意义($P > 0.05$), 这提示了改良血浆置换术具有较好的可行性及临床疗效, 进一步分析其对患者凝血功能的影响后发现, 治疗前后观察组患者 PT、APTT、TT、FB 水平对比均不明显, 差异均无统计学意义。这说明了改良血浆置换术应用于 TTP 患者治疗中不会严重影响机体凝血功能, 有利于减少临床出血情况的发生。分析原因, 笔者认为可能原因在于: 在进行改良血浆置换术治疗的过程中及时补充葡萄糖酸钙, 同时预留 1/3 左右的血浆量在血浆置换术结束后回输患者体内, 有效避免了凝血因子的丢失, 从而达到预防凝血功能异常的目的。同时, 改良血浆置换术中补充白蛋白不仅能够正常发挥血浆置换的作用, 还能补充机体所需的免疫营养物质, 对机体的免疫功能具有重要的调节作用。此外, 治疗后患者 PLT、Hb 水平相比治疗前较高, 差异有统计学意义, 和宋洋等^[16]、余洪艳等^[17]、李嗣钊等^[18]研究结果相似, 表明了改良血浆置换术应用于 TTP 患者中的效果较佳, 有利于促进患者的血小板计数以及血红蛋白水平恢复。究其原因, 笔者认为改良血浆置换术可迅速清除血液中的异常致病因子, 同时补充了缺乏 PAFI 以及保护性 IgG, 从而有效抑制了血小板的聚集性与内皮细胞的凋亡, 且发挥了调节血管性血友病因子裂解酶活性的作用, 为血小板计数以及血红蛋白水平的恢复创造了有利条件。另外, 治疗后患者 PAIgG、PAIgM、PAIgA 水平相比治疗前较低, 差

异均有统计学意义。这提示了改良血浆置换术可显著下调 TTP 患者的血小板相关抗体水平,这可能是改良血浆置换术治疗 TTP 的可能机制之一,值得进行更进一步的研究,也为今后的研究提供了方向。此外,本文结果显示了 9 例患者治疗后均未发生低血容量反应、过敏反应、枸橼酸盐中毒以及出血等不良反应。另有研究报道显示,传统血浆置换术易导致患者出现低血容量反应、枸橼酸盐中毒、过敏反应等一系列不良反应,尤其是枸橼酸盐中毒是血浆置换术中最最为多见的一种不良反应,其主要发生原因在于^[1,19-20];治疗过程中血浆中的枸橼酸盐和钙离子结合,于阻断钙离子依赖性凝血因子参与凝血反应而发挥抗凝作用的同时,会导致血浆中的游离钙迅速降低,进一步引发低血钙反应。而导致本文结果的主要原因可能与血浆用量的显著减少有关。

综上所述,改良血浆置换术治疗 TTP 的效果明显,有利于促进 TTP 患者的血小板计数、血红蛋白水平恢复,同时有效下调血小板相关抗体水平,减少了不良反应的发生,具有较高的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Coppo P, Cuker A, George JN, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2018, 3: 26—37.
- [2] 姜文娟, 李晓曦, 刘文静, 等. 以神经系统症状为首发表现的血栓性血小板减少性紫癜 1 例报告并文献复习 62 例临床分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(1): 35—39.
- [3] 夏爱军, 党娥, 陈晓鹏, 等. 血浆置换抢救妊娠导致血栓性血小板减少性紫癜 1 例[J]. 中国输血杂志, 2018, 31(9): 1040—1042.
- [4] 蒋艳, 班秀丽, 刘莉娟, 等. 血浆置换联合利妥昔单抗治疗初诊特发性血栓性血小板减少性紫癜的临床疗效[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(18): 95—96.
- [5] 张炎, 张路, 陈苗, 等. 含利妥昔单抗联合方案治疗难治/复发血栓性血小板减少性紫癜 10 例临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(10): 855—858.
- [6] 李强, 陈娟. 血浆置换治疗血栓性血小板减少性紫癜 14 例[J]. 实用医药杂志, 2010, 27(5): 426—426.
- [7] DAlessio A, Verdichizzo D, Falconieri F, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following Aortic Valve Replacement with St. Jude Medical Trifecta Bio-Prosthesis[J]. Cardiol Res, 2018, 9: 392—394.
- [8] 张小玲, 马琪, 王小闯, 等. 以皮肤表现为主的血栓性血小板减少性紫癜一例[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(10): 684—685.
- [9] 李亚容, 龚玉萍, 严天友, 等. 血栓性血小板减少性紫癜误诊误治 2 例[J]. 江苏大学学报(医学版), 2018, 28(2): 174—175.
- [10] 冷亚美, 王颖莉, 李亚容, 等. 冷上清血浆置换液治疗血栓性血小板减少性紫癜的疗效及其对凝血功能的影响[J]. 国际输血及血液学杂志, 2018, 41(3): 221—225.
- [11] 毕颖异, 李欣, 高莉倩, 等. 血浆置换在产后合并血栓性微血管病人中的应用[J]. 循证护理, 2018, 4(8): 766—768.
- [12] 赵英俊, 陈文涛. 获得性血栓性血小板减少性紫癜 1 例报告及文献复习[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(10): 1276—1277.
- [13] 刘宜平. 血浆置换及免疫抑制剂联合美罗华治疗血栓性血小板减少性紫癜临床观察[J]. 数理医药学杂志, 2018, 31(10): 1507—1509.
- [14] 黄勃, 郭维, 刘丹, 等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎继发血栓性血小板减少性紫癜的临床特点分析[J]. 中国医药, 2017, 12(3): 387—391.
- [15] 苏定雷, 任启洁, 王小琴, 等. 小剂量利妥昔单抗联合血浆置换治疗结缔组织病继发血栓性血小板减少性紫癜二例[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(3): 188—190.
- [16] 宋洋, 郑炜, 孙莹, 等. 血浆置换及糖皮质激素治疗获得性血栓性血小板减少性紫癜 9 例临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(1): 131—133.
- [17] 余洪艳, 杨桂玲. 血浆置换联合药物治疗血栓性血小板减少性紫癜 2 例报道[J]. 重庆医学, 2017, 46(13): 1870—1872.
- [18] 李嗣钊, 卢昕, 周丽静, 等. 利妥昔单抗治疗 ADAMTS-13 活性正常系统性红斑狼疮相关血栓性血小板减少性紫癜三例并文献复习[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(7): 993—998.
- [19] 王吉刚, 周凡, 刘彦琴, 等. 血浆疗法联合小剂量利妥昔单抗治疗初发获得性血栓性血小板减少性紫癜的临床观察[J]. 中国综合临床, 2016, 32(4): 342—346.
- [20] 王友群, 俞康, 陈阳, 等. 血浆置换联合激素和免疫抑制剂治疗血栓性血小板减少性紫癜八例临床分析[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(2): 106—107.

(收稿日期: 2019-04-22)