

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217(2016) 04-0343-04

血浆置换术救治急危重血栓性血小板减少性紫癜

苏贵平, 韦中玲, 刘善浩

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 血液科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 提高血浆置换术治疗血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的认识及急危重患者抢救成功率。方法: 报道2例急危重血栓性血小板减少性紫癜患者主要的临床特征和实验室异常, 以血浆置换术为主要措施的救治过程, 并进行文献复习。结果: 昏迷多日的2例急危重患者通过血浆置换术等主要治疗措施均获成功救治。结论: 血栓性血小板减少性紫癜诊断可以通过精神症状、发热和贫血等临床特征及微血管病性溶血、血小板减少等实验室特点早期得到诊断, 血浆置换术仍是最有效的主要治疗措施, 即使对急危重患者昏迷多日也仍然有效。

【关键词】血小板减少; 紫癜; 血栓性; 血浆置换; 危重

【中图分类号】R 554.6; R 457.1 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.04.011

Plasma exchange as rescue therapy in critically ill patients with thrombotic thrombocytopenic purpura

SU Guiping, WEI Zhongling, LIU Shan hao

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To improve the knowledge on the significance of plasma exchange as rescue therapy in critically ill patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) for improving the survival of such patients. **Methods:** Case report was performed in two critically ill patients with TTP concerning clinical pictures, laboratory findings and procedures in life-saving and related literatures were reviewed. **Results:** Two patients being coma for several days were successfully treated through plasma exchange. **Conclusion:** Clinical diagnosis of TTP can rely on psychiatric symptoms, fever and anemia as well laboratory findings including microvascular haemolysis and thrombocytopenia. Plasma exchange serves as important and effective therapeutic strategy for critically ill patients with TTP even if patient are suffering from coma for several days.

【Key words】 thrombocytopenia; purpura; thrombosis; plasma exchange; critically ill

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种以广泛微血管血栓和血小板减少为主要病理特征的血栓性微血管病,是血液科危急症。临床以严重的血小板减少、神经精神症状、微血管病性溶血性贫血和(或)发热以及肾脏损害为主要表现,其病情易变且进展迅速,若未能及时诊治,病死率可高达90%。该病临床罕见,因缺乏特异性诊断指标而容易误诊或漏诊,近年来我科收治2例急危重患者,通过血浆置换术(plasma exchange, PE)获成功救治,现报道如下。

1 病例资料

病例1,女,37岁,因“头昏、头疼伴乏力5d,意识模糊4d”于2010年10月7日急诊入院。2010年10月3日患者感头昏、乏力、头痛,不伴有恶心、呕吐,伴皮肤散在瘀斑。于当地县医院就诊,血常规提示贫血和血小板严重减少,对症处理无效,10月4

日出现意识模糊、烦躁、谵妄,转诊黄山市人民医院,血常规:血红蛋白58g/L,血小板 $3 \times 10^9/L$,总胆红素65.6 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素54.4 $\mu\text{mol/L}$,考虑“感染性脑病?感染性血细胞减少?”。予丙种球蛋白、糖皮质激素等治疗,症状无改善。既往健康。查体:体温36.6 $^{\circ}\text{C}$,脉搏90次/min,血压100/65mmHg,意识模糊,烦躁,检查不合作。重度贫血貌,全身皮肤见散在瘀点瘀斑,浅表淋巴结未及肿大,巩膜轻度黄染,瞳孔双侧等大等圆,直径约3.5mm,光反应敏感,颈稍抵抗,甲状腺未扪及肿大,心肺(-),周围血管征(-),腹平软,肝脾肋下未及。双侧巴彬斯基征阴性,克、布氏征阴性。血常规:WBC $7.8 \times 10^9/L$,N 0.596, L 0.36, RBC $1.49 \times 10^{12}/L$, Hb 46g/L, BPC $38 \times 10^9/L$, RC 29.3%,涂片:可见破碎红细胞;血生化:白蛋白32.8g/L,球蛋白41.3g/L,总胆红素62.7 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素16.21 $\mu\text{mol/L}$,AST 61U/L, LDH 1728U/L,尿素氮10.3mmol/L, K^+ 3.1mmol/L

收稿日期: 2016-01-06

作者简介: 苏贵平(1964-),男,副主任医师(电话)13956206010(电子信箱)853620375@qq.com.

L。免疫球蛋白: IgA 0.64 g/L, 补体 C4 0.1 g/L, IgG、IgM、IgE、CRP 正常范围, 脑脊液常规和生化正常, 直接抗人球蛋白试验和酸溶血及糖水试验均阴性, 甲状腺功能: FT 32.3 pmol/L, 免疫全套: 抗 SS-A 抗体 (+), 抗核抗体 (+), 抗 SS-B 抗体 (+); 血培养: (-)。辅助检查: 上腹部及泌尿系 B 超、胸部和头颅 CT 均未见明显异常; 全胸片: 两肺纹理增多; 骨髓象: 增生性贫血伴血小板减少; 入院第 18 天头颅 MRI: 两侧脑室前角旁少许腔隙性缺血灶, 第 21 天头颅 MRI: 左侧大脑前动脉起始段较对侧明显变细, 信号减低, 两侧后交通动脉显示不清。入院后立即给予吸氧、镇静、糖皮质激素及静注丙球等治疗, 患者意识障碍逐渐加重, 烦躁乱语, 体温 38.2 °C, 考虑“溶贫伴血小板减少, TTP?”继续给予糖皮质激素、大剂量静注丙球和抗感染等治疗, 患者病情无改善, 10 月 9 日呈昏迷状态, 尿失禁, 体温升至 39 °C 以上。查体: 神志不清, 压眶反射消失, 双眼不自主左上角凝视, 颈稍抵抗, 瞳孔双侧等大等圆, 光反射迟缓, 心肺 (-), 左巴氏征阳性, 急诊头颅 CT 示全脑肿胀, 未见明显出血灶, 遂予脱水、降颅压、营养脑细胞等治疗无效, 于入院后第 5、6、7、9、11、15、22、34 天分别给予 PE, 共 8 次, 前 7 次置换血浆量均 2500 mL, 最后一次置换血浆量为 1500 mL。第 2 次置换后复查血常规、生化提示血小板、血红蛋白逐渐上升, 网织红比例、总胆红素、间接胆红素和乳酸脱氢酶逐渐下降, 第 3 次血浆置换后患者开始对刺激有反应, 呼唤时睁眼和头部运动。PE 间期给予输注洗涤红细胞 1600 mL 和新鲜冰冻血浆 800 mL, 同时继续给予抗感染、糖皮质激素、抑酸、营养脑细胞、静脉营养等综合治疗。患者于第 4 次血浆置换后神志转清, 左上肢和双下肢可在床上运动, 右上肢活动受限, 肌力 1 级, 左上眼睑下垂。第 6 次血浆置换后下床活动。入院第 35 天康复出院, 出院时仅左上眼睑轻度下垂, ANA 滴度明显下降, 其他均正常。随访, 强的松逐渐减量至 1 月后停药, 目前随访 5 年, 患者左上眼睑下垂也逐渐恢复, 其他无异常。

病例 2, 男 26 岁, 因“突发头昏、头晕伴意识障碍 3 h”于 2015 年 4 月 1 日入院。病程中无发热, 伴呕吐 1 次, 非喷射性, 为胃内容物。近三四天来睡眠倒错。既往健康。查体: 体温 36.5 °C, 脉搏 116 次/min, 呼吸 22 次/min, 血压 144/83 mmHg, 神志模糊, 表情痛苦, 颈软, 巩膜轻度黄染, 双侧瞳孔等大等圆, 直径 0.3 cm, 光反射敏感, 全身皮肤可见片状散在分布瘀点瘀斑, 皮肤无明显黄染, 浅表淋巴结未扪及肿大, 双肺 (-), 心率 116 次/min, 律齐, 各心脏瓣膜区

未闻及病理性杂音, 心界无扩大, 腹平软, 肝脾肋下未及, 四肢活动尚可, 双侧巴彬斯基征 (-)。血常规: WBC $9.5 \times 10^9/L$, N 0.83, L 0.064, M 0.10, Hb 65 g/L, RC 6.5%, BPC $15 \times 10^9/L$, Combs (-), 生化: PCT 7.53 ng/L, Na^+ 134 mmol/L, K^+ 3.57 mmol/L, 总蛋白 89.6 g/L, 白蛋白 15.6 g/L, 球蛋白 74 g/L, 总胆红素 34.96 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 12.36 $\mu\text{mol/L}$, LDH 758 U/L, γ -羟丁酸脱氢酶 697 U/L, C-反应蛋白 300 mg/L, 尿酸 365 $\mu\text{mol/L}$, 血糖 7.94 mmol/L, 免疫球蛋白、肾功能、甲状腺功能、血凝常规无异常, 尿常规: 蛋白 (++)、管型 (++)、红细胞 (+)、白细胞 (+), 尿含铁血黄素 (-), 血小板相关抗体弱阳性, 血培养 (-), 脑脊液常规、生化和培养无异常, 血浆血管性血友病因子裂解蛋白酶 (ADAMTS) 13 活性 0%, 血浆 ADAMTS13 抑制物阳性。入院后次日出现短暂全身抽搐、烦躁, 随之意识不清、昏迷, 发热, 体温达 39 °C 以上, 给予患者镇静抗感染等对症处理, 于入院第 2、5、6、9 天分别给予 PE 3000 mL、3000 mL、2500 mL 和 2000 mL, 同时继续给予抗感染及甲强龙和纠正水电解质平衡等综合治疗, 患者于入院后第 6 天神志转清, 体温恢复正常, 入院第 15 天患者能下地行走, 血常规、生化等相关检查基本恢复正常。于入院后第 18 天出院。随后多次门诊随访, 复查血常规及血浆 ADAMTS13 活性均正常, 未给予特殊治疗。2015 年 11 月 4 日患者再次突发昏迷伴抽搐、烦躁伴全身皮肤散在瘀点瘀斑入住我院 ICU, 血常规: WBC $9.6 \times 10^9/L$, Hb 82 g/L, RC 5%, BPC $23 \times 10^9/L$, 因经济原因家属拒绝行 PE, 患者于入院后第 7 天死亡。

2 讨论

TTP 分为特发性、家族性和继发性三大类。1924 年 Eli Moschcowitz^[1]首次报道了第 1 例患者, 此后多年相似的疾病称作 Moschcowitz 病, 直到 1947 年才正式命名为 TTP^[2]。特发性 TTP 是最常见的临床类型, 常无明确的病因, 大多数为女性, 发病年龄 10~30 岁, 临床发病凶险, 如不能尽快诊断及特异性治疗, 病死率达 90% 以上^[3]。

1996 年 Furlan^[4]和 Tsai^[5]两个研究小组独立发现了一种分子量 300 kU 的金属蛋白酶, 该酶可特异水解 vWF 单体。不久后在成人获得性 TTP 患者中也发现存在严重的 vWF 裂解酶活性缺陷, 其原因是患者血浆中存在抗 vWF 裂解酶的 IgG 自身抗体^[6]。vWF 裂解蛋白酶, 属于金属蛋白酶 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 mo-

tives, ADAMTS) 亚家族, 被命名为 ADAMTS13。肝细胞是 ADAMTS13 合成分泌主要器官, 当血浆中 ADAMTS13 活性降低时, 血浆中 UL-vWF 多聚体增加, 一旦有血管内皮损伤, 就可导致富含血小板的微血管内血栓形成, 引起 TTP。据报道, 多数继发性 TTP 患者血浆中可检测出抗 ADAMTS13 自身抗体, 而部分患者体内虽未检测到该抗体, 但血浆中可检测到抗内皮细胞抗体, 此抗体引起内皮细胞受损, 导致局部微血管血栓形成^[7]。

目前 TTP 最有效的治疗仍然是 PE, 主要机制: ①补充大量 ADAMTS13 和 vWF; ②清除血浆中抗 ADAMTS13 自身抗体和 UL-vWF; ③去除导致血管内皮损害和激活血小板的多种细胞因子。研究显示^[9], 未经治疗的患者的病死率 >90%, 而经 PE 治疗后患者的病死率可降至 10%~20%。1991 年两项重要研究进一步确定了 PE 在 TTP 治疗中的作用^[8-9], 血浆置换疗法使 80% TTP 患者获得生存。BCSH 2012 年制定的 TTP 的诊疗指南^[10], 1.5 倍容积新鲜冰冻血浆每日早期置换, 临床症状明显好转和实验室指标改善后, 改为等倍容积 PE, 但 BPC > 150×10⁹/L 者至少持续 2 d 后, 可停止 PE 治疗。PE 应在就诊 24 h 内进行, 如暂无条件立即进行 PE, 可先给予 25 mL/(kg·d) 或成人 1.5~2.0 L/d 新鲜冰冻血浆输注, 直到可进行 PE。30% TTP 患者行 PE 后病情可缓解, 但在数日或数年之后可复发, 复发后再行 PE 或血浆输注仍有效^[11]。PE 对于少数 TTP 患者无效, 这些患者可能对免疫调节药物有效, 常用免疫抑制剂有硫唑嘌呤、环孢素 A^[12] 等, 遗传性 TTP 患者除急性期行 PE 治疗外, 还可输注新鲜冰冻血浆以补充体内缺乏的活性 ADAMTS13, 从而预防 TTP 复发。在 TTP 急性发作期联合使用大剂量糖皮质激素^[13], 不仅可稳定血管内皮细胞膜及血小板, 抑制抗 ADAMTS13 自身抗体形成, 还可减轻因微血管血栓形成导致组织损伤而引起的炎症反应过程, 如甲强龙 1.0 g/d, 连续 3 d, 可明显改善患者的预后。王静等^[14]证实利妥昔单抗联合 PE 治疗 TTP 能减少疾病复发, 吕翠翠等^[15]报道难治复发 TTP 加用利妥昔单抗有效率达 100%。

病例 1 当时因实验条件受限, 未行 ADAMTS13 的检测, 但外周血涂片可见破碎的红细胞, 具有“五联征”, 患者血浆中抗核抗体滴度非常高, 多次 PE 后抗体滴度明显下降, 病例 2 血浆 ADAMTS13 活性 0 根据临床特征及实验室检查, 均可以确诊 TTP。两例均为急危重患者, 入院后很快陷入昏迷状态, 病

例 1 昏迷 5 d, 病例 2 昏迷 3 d, 通过积极的床边 PE 均获得成功救治, 目前病例 1 已随访 5 年仍健康, 但病例 2 于发病 7 个月后疾病复发, 因家属要求放弃再次 PE 治疗而死亡。

TTP 临床罕见, 临床表现有时不典型, 常无明显“三联征”或“五联征”, 很多单位无条件行 ADAMTS13 活性和抑制物的检测, 常常误诊和漏诊, 并因反复转院治疗, 延误患者最佳的治疗时机, 因此临床上需加强对 TTP 认识, 提高 TTP 诊断水平, 尽早行 PE 治疗。本文 2 例急危重患者 PE 成功救治, 以下经验可以借鉴: ①临床以溶血性贫血、血小板减少及精神障碍表现者应高度疑诊 TTP, 尤其伴有发热和肾损害五联征患者, 要尽早行 ADAMTS13 监测, 并仔细观察外周血涂片是否有破碎的红细胞等其他微血管溶血的证据; ②对高度疑似 TTP 患者, 如果单糖皮质激素或联合静注丙种球蛋白效果不佳的, 要尽早行 PE; ③两例患者入院后均昏迷较长时间, 但经过多次 PE 治疗均获得成功救治, 因此对临床确诊病例即使昏迷时间较长也不要放弃 PE 治疗; ④目前 PE 仍是最有效的治疗手段, 每次可置换 1~1.5 倍血浆容量, 每日 1~2 次, 至患者清醒后, PE 的时间逐渐延长; ⑤可以联合糖皮质激素、静注丙球, TTP 血浆置换术缓解后在数日和数年内有 30% 复发的风险, 例 2 没有维持治疗而在首次缓解后 7 个月复发, 提示存在高滴度抑制抗体患者应加用免疫抑制剂等维持治疗, 防止复发; ⑥需动态监测体内抗体和 ADAMTS13 活性, 必要时尽早干预。

【参考文献】

- [1] MOSCHCOWITZ E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: A hitherto undescribed disease [J]. Proc NY Pathol Soc, 1924, 24: 21-24.
- [2] SINGER K, BORNSTEIN FP, WILE SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura; Hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses [J]. Blood, 1947, 2(6): 542-554.
- [3] AMOROSI EL, ULTMAN JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature [J]. Medicine (Baltimore), 1994, 45: 139-159.
- [4] FURLAN M, ROBLES R, SOENTHALER M *et al.* Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Blood, 1997, 89(9): 3097-3103.
- [5] TSAI HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion [J]. Blood, 1996, 87(10): 4235-4244.
- [6] TSAI HM, LIAN EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. N Engl J Med, 1998, 339(22): 1585-1594.

三种肠道准备方法在胶囊内镜检查中的效果分析

王选举, 丁平, 刘志, 许芳, 郭志国, 王龙, 曹杰, 代海萍, 辛毅

(宿州市立医院 消化内科, 安徽 宿州 234000)

【摘要】目的: 了解不同肠道准备方法对胶囊内镜检查的影响。方法: 将受检者随机分为 A、B、C 3 组, 每组 40 例。A 组单独服用磷酸钠盐口服溶液进行肠道准备; B 组服用磷酸钠盐口服溶液+莫沙必利进行肠道准备; C 组服用磷酸钠盐口服溶液+乳果糖口服液进行肠道准备。分别对各组肠道清洁度(气泡量、肠液清洁度、观察效果) 进行分析并比较胶囊内镜通过胃及小肠时间。结果: 3 组患者肠道准备基本满足胶囊内镜检查要求; 联用乳果糖组的清洁情况比其他两组有所改善, 差异具有统计学意义($P = 0.042$); 联用莫沙必利组的胃内通过时间及小肠通过时间均比其他两组有所缩短, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 磷酸钠盐口服液基本能达到胶囊内镜对肠道准备的要求; 联用乳果糖能提高图像的清晰度, 提高观察效果; 同时加服促胃肠动力药物有助于缩短胶囊通过时间及检查时间。

【关键词】胶囊内镜; 肠道准备; 乳果糖; 莫沙必利

【中图分类号】R 574 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.04.012

Comparison of the effects using three different bowel preparation methods on the outcomes of capsule endoscopy

WANG Xuanju, DING Ping, LIU Zhi, XU Fang, GUO Zhiguo, WANG Long, CAO Jie, DAI Haiping, XIN Yi

Department of Gastrointestinal Medicine, Suzhou Municipality Hospital, Suzhou 234000, China

【Abstract】Objective: To investigate the effects using different intestinal preparation methods on the outcomes of capsule endoscopy. **Methods:** Patients undergoing capsule endoscopy were randomized into three groups (group A, B and C, $n = 40$ for each). Group A were simply administered with oral sodium phosphate solution for bowel preparation; group B oral sodium phosphate solution plus mosapride; and group C oral sodium phosphate solution plus lactulose liquid. Patients in the three groups were observed on the bowel cleaning effects (including the intestinal air bubbles, purity of the intestinal juice and image quality) and the time of capsule endoscope to reach the stomach and small intestine. **Results:** Three different bowel preparations had met the quality of capsule endoscopy in general. Group C had better bowel cleanness than group A and B ($P = 0.042$), yet group B had early arrival of the capsule endoscope at the stomach and small intestine than group A and C ($P < 0.05$). **Conclusion:** Oral sodium phosphate solution for bowel preparation can satisfy the capsule endoscopy, and combined oral oral sodium phosphate solution with lactulose may improve the image quality. However, prokinetic mosapride can lead to reduced time in endoscopic examination.

【Key words】capsule endoscopy; bowel preparation; lactulose; mosapride

收稿日期: 2015-12-16

作者简介: 王选举(1981-), 男, 主治医师, (电话) 13733089805, (电子信箱) 59964185@qq.com.

[7] PEYVANDI F, PALLA R, LOTTA LA. Pathogenesis and treatment of acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Haematologica* 2010, 95(9) : 1444-1447.

[8] BELL WR, BRANIE HG, NESS PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome-clinical experience in 108 patients [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325: 398-403.

[9] ROCK GA, SHUMAK KH, BUSKARD NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325: 393-397.

[10] 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(3) : 323-335.

[11] KREMER HJ, VESELY SK, TERREL DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood* 2010, 115(8) : 1500-1511.

[12] CATALAND SR, JIN M, FERKETICH AK, et al. An evaluation of cyclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Br J Haematol* 2007, 136(1) : 146-149.

[13] BALDUIUI CL, CUGLIOTTA L, LUPPI M, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study [J]. *Ann Hematol* 2010, 89(6) : 591-596.

[14] 王静, 吴天勤, 沈红石, 等. 利妥昔单抗治疗. 特发性血栓性血小板减少性紫癜的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(4) : 316-320.

[15] 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) : 957-960.