

获得性血栓性血小板减少性紫癜的研究进展

包海燕 乔渝森 吴德沛

Progress of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura Bao Haiyan, Qiao Yusen, Wu Depei

Corresponding author: Wu Depei, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University, Suzhou 215006, China. Email: wudepei@medmail.com.cn

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是一种累及全身多器官系统的血栓性微血管病,以血小板聚集引起弥散性血管内血栓形成、导致脏器缺血为特征^[1],经典的五联征包括血小板减少、微血管病性溶血性贫血(MAHA)、神经精神症状、肾脏损害及发热。TTP分为先天性和获得性,其中获得性TTP占绝大多数。获得性TTP的诱因包括感染(EBV、HIV或其他病原体)、恶性肿瘤、妊娠、药物(氯吡格雷等)、自身免疫性疾病等。少部分获得性TTP患者可无明显诱因。未接受治疗的TTP患者,病死率可高达90%。作为威胁生命的急重症,提高对该疾病的意识、早期诊断和足够强度的治疗是挽救患者生命的关键。

一、获得性TTP的发病机制

与血管性血友病因子(VWF)裂解蛋白酶(ADAMTS13)基因突变引起ADAMTS13活性缺乏的先天性TTP不同,获得性TTP是由获得性自身抗体引起ADAMTS13活性后下降所致^[2]。ADAMTS13的自身抗体可通过直接抑制ADAMTS13的活性而导致TTP的发生^[3],也可通过调理作用增加ADAMTS13在体内的清除^[4]。当ADAMTS13活性下降,微血管内VWF的剪切出现障碍,形成超大分子VWF(ULVWF),导致病理性血小板聚集,从而产生微血管血栓及相关脏器损害。近年来有研究者应用ADAMTS13的抑制性抗体成功建立获得性TTP动物模型(狒狒),表现为重度血小板减少、MAHA和LDH水平升高;免疫组化显示肾脏、心脏、脑和脾脏内广泛的富血小板和VWF的血栓形成,进一步证实ADAMTS13抑制性抗体在获得性TTP中的致病作用,为血浆置换、免疫抑制剂的应用以及通过抑制VWF多聚体与

血小板的结合来治疗获得性TTP提供了理论支持和新药研发的动物模型^[5]。

二、获得性TTP的诊断

1. 获得性TTP的症状:获得性TTP患者初诊时仅有5%~20%的患者表现为经典的五联征,且这一概率随着诊断水平的提高而进一步降低。疾病早期出现的症状较少且不典型。TTP临床症状可能单独出现,也可以任意组合且无序出现。总体而言,MAHA和血小板减少是其最常见首发表现,当出现上述两种症状时即应怀疑本病,不能以五联征或三联征均具备时方考虑到TTP的可能性。以不典型症状起病的TTP患者并不少见,如何尽可能地缩短患者从就诊至确诊的时间,使患者获得早期诊断、及时治疗非常重要。

(1)MAHA:MAHA是TTP的典型症状和诊断指标。典型患者外周血涂片中破碎红细胞比例升高(可高于10%)。但患者初诊时可因处于疾病早期、检验技术等原因,外周血涂片未检出破碎红细胞,而是在病程中反复多次检查后方显示阳性结果。此时,需特别留意有无网织红细胞比例、LDH及胆红素水平升高等溶血迹象。临床工作中,需要动态进行外周血涂片检查并与检验人员充分沟通,以提高检出率。

(2)血小板减少:临床工作中经常会遇到血小板减少待查的患者,当 $PLT < 10 \times 10^9/L$ 或伴出血倾向时,通常会给予血小板输注,以防止重要脏器出血。但输注血小板可加重TTP的微血管血栓,使患者病情恶化。血小板减少待查患者输注血小板前需注意排除TTP等微血栓病变。典型TTP患者的血小板计数常重度低下,在获得诊断之前常有血小板输注而导致病情加重,甚至出现患者死亡的严重后果,应尽量避免;且TTP患者的血小板输注疗效常欠佳,也提示可能存在血小板消耗增加的情况。仅在出现危及生命的严重出血时才考虑血小板输注。

(3)神经精神症状:神经精神症状对TTP的诊断具有重要的提示价值,其发生率约为50%,但临床症状缺乏特异性,重者表现为惊厥、偏瘫、昏迷,轻者可仅为一过性的头晕、头痛、单侧肢体麻木、失语、嗜睡、谵妄、视力障碍等,主要与微血栓导致脑供血不足有关。患者的上述症状常被误诊为脑膜炎、脑炎、脑血管疾病、短暂性脑缺血发作等神经系统疾病。较轻或一过性发作的症状可能在问诊时被忽视。头颅CT及MRI检查可能无异常发现,或者表现为局灶或多灶性脑梗死、出血或水肿,但临床表现重于影像学异常。故临床中诊治贫血伴血小板减少的患者时,要特别询问有无神经精神症状。出现不典型神经精神症状时,应想到TTP的可能,争取在昏迷、偏瘫等严重症状发生前早期诊断。

(4)肾脏损害:TTP患者的肾功能损害亦轻重不一。可

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.017

基金项目:江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102);江苏省血液病临床医学研究中心(江苏省科技厅生命健康专项BL2012005)

作者单位:215000 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心

通信作者:吴德沛,Email:wudepei@medmail.com.cn

仅为镜下血尿、蛋白尿,也可表现为血肌酐升高、尿量减少等急性肾功能不全。尿常规提示多量红细胞是 TTP 常见的肾脏损害早期表现,但容易与血小板减少导致的泌尿系出血相混淆,此时如输注血小板可加重病情。遇到类似患者时应考虑是否存在 TTP 或其他自身免疫性疾病所致肾脏损害的情况,以免漏诊。

(5) 发热:发热在 TTP 患者中并无特异性。可为微血管病性溶血急性发作的非特异性表现,也可能为原发或治疗后继发感染(病毒、细菌、真菌及其他不典型病原体)或结缔组织病、恶性肿瘤等原发病所致。发热可作为溶血性贫血、血小板减少之后的第三项首发症状,伴随疾病进展而后出现神经精神症状和肾脏损害。临床工作中需完善病原学检测、自身免疫性疾病相关血清学指标、肿瘤标志物等检查,以寻找患者的发热原因,并进行针对性的治疗。

(6) TTP 的其他症状:除了典型的微血管栓塞症状外, TTP 还可表现为脑卒中、急性心肌梗死、导管相关性血栓、下肢深静脉血栓、肺栓塞等大血管的动、静脉血栓症。当出现无法解释的栓塞症状(尤其伴血液系统异常)时,需考虑 TTP 的可能。此外,部分患者可出现认知能力下降、高血压、抑郁、风湿免疫性疾病(如系统性红斑狼疮)、肾脏疾病、妊娠期子痫等长期损害,需重视患者的长期随访^[6]。

2. ADAMTS13 活性:ADAMTS13 活性显著下降(<10%)对于 TTP 的诊断具有高度特异性,且检出时间可早于破碎红细胞。可疑患者需及时送检 ADAMTS13 活性及抗体测定并及时追踪检测结果。对于症状不典型的 TTP 患者, ADAMTS13 活性的测定对于 TTP 的诊断和早期治疗均具有重要意义^[7]。对于不能排除 TTP 的病例,如有条件都可考虑行 ADAMTS13 活性检测。因小部分 TTP 患者的 ADAMTS13 活性可无明显下降,而妊娠、肝硬化、尿毒症和炎症等情况下 ADAMTS13 活性也可减低,故在强调 ADAMTS13 活性测定的同时,不应忽视临床诊断的重要性。对于高度疑诊 TTP 的危重患者,不应单纯等待 ADAMTS13 活性检测结果,而应尽早开始血浆置换等治疗。因 TTP 患者出院后随访 ADAMTS13 活性水平下降及程度与 TTP 的复发率相关,故对于经过治疗病情缓解后出院的患者,推荐院外定期检测 ADAMTS13 活性、血常规及生化。

3. ADAMTS13 抗体和其他自身抗体:获得性 TTP 某种程度上可以看作是一种自身免疫性疾病,该类患者除 ADAMTS13 活性显著下降外,还存在抗 ADAMTS13 自身抗体。ADAMTS13 活性缺乏伴自身抗体阳性有助于获得性 TTP 的诊断,最常见的为抗核抗体(ANA),约占 50% 左右。其他较为多见的有抗 SSA、抗 SSB、抗血小板抗体(如 GP I b/IX、GP II b/III a)、抗 FVIII 抗体、抗内皮细胞抗体等。当系统性红斑狼疮、干燥综合征、ANA 阳性伴或不伴其他自身抗体阳性的患者出现贫血伴血小板减少时,除了考虑风湿免疫性因素所致的血细胞减少外,还需排除有无合并抗 ADAMTS13 自身抗体所介导的获得性 TTP。同样,当获得性 TTP 患者出现风湿免疫性标志物阳性时,需请风湿科医师

会诊,协助诊断有无合并特定的风湿免疫性疾病并进行规范治疗。

4. 获得性 TTP 的鉴别诊断:首先,需与可引起 MAHA 和血小板减少的其他疾病相鉴别,如 DIC、妊娠相关并发症(HELLP 综合征、妊娠高血压疾病)、溶血尿毒综合征、药物(奎宁、环孢素 A、他克莫司、干扰素等)、恶性高血压、自身免疫性疾病、感染、恶性肿瘤等。其次,当仅表现溶血性贫血伴血小板减少而破碎红细胞阴性时,需与 Evans 综合征、巨幼细胞性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、骨髓增生异常综合征、恶性肿瘤骨髓侵犯、肝硬化失代偿伴脾功能亢进等疾病相鉴别。最后,当以神经精神症状、肾脏损害、心肌损害、消化道缺血等器官栓塞为首表现时,如伴有血小板减少和溶血性贫血表现,尤其不伴相关疾病危险因素时,应考虑 TTP 的可能。

三、获得性 TTP 的治疗

1. 替代治疗:目前,获得性 TTP 的替代治疗包括血浆置换/血浆输注、基因重组 ADAMTS13 (rhADAMTS13)。

(1) 血浆置换与血浆输注:血浆置换是 TTP 的一线治疗,可补充血浆 ADAMTS13 的活性、清除血浆中存在的抗 ADAMTS13 抗体。一项前瞻性随机对照研究显示,血浆置换组的生存率为 78%,单纯血浆输注组为 50%^[8]。在救治早期危重症 TTP 时,血浆置换的量应充足(推荐至少 2 000 ml/次或 40~60 ml/kg),频率应充分(每日 1~2 次)。一旦 TTP 诊断明确,在疾病缓解之前,都不应放弃血浆置换治疗。如血浆紧缺,可采取“血浆置换-血浆输注-血浆置换-血浆输注”的循环方式作为过渡。血浆输注的量应适中(推荐剂量为 20~40 ml/kg),过少病理过程得不到控制,过多有致心功能不全的风险。危重患者要特别注意出入量的管理和电解质紊乱的纠正,可适当应用利尿剂。应尽量避免突然终止血浆置换。病情稳定后,可改为间断血浆输注,以减少病情反复。原发疾病明确者,病情缓解后需重点诊治原发病,以减少 TTP 复发。多数获得性 TTP 的原发病为良性疾病,规范治疗可获得较高的长期生存率,保证足够强度的血浆置换很大程度上决定了患者治疗的成败,这一点需高度重视。

(2) rhADAMTS13:有报道预防性应用 rhADAMTS13 可降低 ADAMTS13 基因敲除的鼠模型的 TTP 发生率及严重程度^[9]。但目前尚无应用于患者的报道。且抑制性抗体可能会加快 rhADAMTS13 在体内的清除,通过增加 rhADAMTS13 的剂量或改进其分子结构可能可以克服抑制性抗体的作用,从而达到治疗获得性 TTP 的目的。

2. 免疫抑制剂:获得性 TTP 患者血清中存在 ADAMTS13 的抑制性抗体,单纯血浆置换不足以清除自身抗体,需联合有效的免疫抑制治疗。

(1) 糖皮质激素:糖皮质激素是最常用的一线免疫抑制剂。糖皮质激素联合血浆置换是最常用的初始一线治疗方案。甲泼尼龙 60~200 mg/d 或地塞米松 10~15 mg/d(等效于泼尼松 1~3 mg·kg⁻¹·d⁻¹)作为初始剂量,连用 3~5 d,病情稳定后逐渐(每 3 d 减量 1/3~1/2)减至维持剂量(等效于泼尼松

0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)持续应用,待ADAMTS13活性恢复正常后停用,通常疗程不少于30 d。有随机对照研究显示高剂量甲泼尼龙(10 mg·kg⁻¹·d⁻¹×3 d)较标准剂量(1 mg·kg⁻¹·d⁻¹)具有更高的缓解率^[10]。

(2)利妥昔单抗:作为CD20的单克隆抗体,利妥昔单抗可迅速清除循环中的B细胞,从而减少自身抗体的产生。目前研究显示,利妥昔单抗有望缩短血小板计数恢复的时间、减少血浆置换的次数和减少疾病复发。Scully等^[11]应用一线利妥昔单抗(375 mg/m²每周1次,连续4次,确诊TTP的3 d内开始应用)联合血浆置换和糖皮质激素治疗获得性TTP,与历史对照相比,可减少患者的血浆置换次数,并缩短非重症TTP患者的住院时间,复发率(10%)显著低于非利妥昔单抗应用组的复发率(57%),中位复发时间为27(17~31)个月。低剂量利妥昔单抗(100 mg每周1次,连续4次)联合血浆置换治疗TTP同样效果显著,2年无复发生存率达89%^[12]。法国的一项研究显示,对于标准血浆置换治疗效果欠佳的患者,在血浆置换的基础上增加利妥昔单抗(确定血浆置换效果欠佳的当天和第3、7、14天,375 mg/m²每日1次)可改善血小板计数、缩短获得持续缓解的时间并降低1年内的复发率;利妥昔单抗治疗组的患者可观察到快速且显著的外周血B细胞清除、更高的ADAMTS13活性和更低的ADAMTS13抗体滴度,该作用可持续9个月;利妥昔单抗应用第4天外周血B细胞计数下降至基线值的80%,第8天为基线值的1%,第3个月时外周血未检出B细胞,第6个月时B细胞计数低于基线值的5%,第12个月时B细胞计数恢复至基线值的10%以上^[13]。

鉴于TTP患者的高复发率,有研究者给予缓解期ADAMTS13活性持续缺乏的获得性TTP患者预防性应用利妥昔单抗,使患者的年复发率由0.57次降低至0次,无复发生存期较未预防性应用利妥昔单抗组显著延长,提示利妥昔单抗可减少随访期内ADAMTS13活性缺乏患者的复发^[14]。我中心既往病例资料显示利妥昔单抗治疗29例患者随访期内无一例复发,耐受性良好,但在血小板回升时间和血浆置换次数方面并无差异。因血浆置换可清除部分利妥昔单抗,推荐利妥昔单抗的输注时机为血浆置换结束后立即进行。

综上所述,利妥昔单抗可用于获得性TTP的一线治疗、对血浆置换效果差的获得性TTP以及缓解期ADAMTS13活性持续缺乏患者复发的预防。利妥昔单抗相关不良反应包括:乙肝病毒激活、JC多瘤病毒感染所致的进行性多灶性白质脑病、CMV感染、带状疱疹横贯性脊髓炎、细菌感染、低丙种球蛋白血症以及输液反应。此外,利妥昔单抗的最佳剂量、用药间隔、疗程及长期不良反应等还需大样本的前瞻性随机对照研究来进一步明确。

(3)硼替佐米:有报道硼替佐米可显著降低实体器官移植患者自身抗体滴度并延长移植器官的存活时间。Patriquin等^[15]以硼替佐米(1 mg/m²)治疗6例血浆置换联合糖皮质激素、利妥昔单抗治疗无效的难治性获得性TTP患者,其中5例患者获得缓解。考虑可能机制为硼替佐米可清

除产生ADAMTS13抗体的自体反应性浆细胞(浆细胞不表达CD20,故这部分患者对利妥昔单抗无反应)。Eskazan^[16]复习了12例接受硼替佐米治疗的复发难治性获得性TTP患者,11例获得缓解。鉴于硼替佐米在难治患者中的良好反应及药物的可获得性,值得我国学者探索和进一步验证。

(4)其他免疫抑制剂:环孢素A、环磷酰胺、长春新碱等免疫抑制剂可提高患者对一线治疗的反应性,总体耐受性良好,适用于经济条件欠佳以及经标准血浆置换与糖皮质激素治疗无效者。糖皮质激素维持治疗过程中ADAMTS13酶活性持续不恢复者,也可考虑联合上述免疫抑制剂治疗。

3. 抑制VWF与血小板结合:①N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC):体外实验发现NAC可剪切超大分子VWF的二硫键,快速降解超大分子VWF^[17]。Rottenstreich等^[18]应用NAC(300 mg/kg)治疗3例难治/危重TTP患者,均获得缓解,提示其在难治患者的挽救治疗及危重患者初始治疗中的价值。②Caplacizumab:Caplacizumab是一种人源化的抗VWF的单可变区免疫球蛋白(纳米单抗),靶向VWF的A1区,阻止其与血小板GP I b-IX-V受体的相互作用。II期随机安慰剂对照研究显示Caplacizumab组血小板计数恢复正常的时间缩短了39%。该药可快速阻断VWF介导的血小板聚集,减少急性期血栓事件的发生,但出血相关不良事件比例增加^[19]。

4. 重视原发病的寻找和诊治:获得性TTP中的相当一部分病例存在自身免疫性疾病、细菌或病毒感染、恶性肿瘤等原发病或药物、器官或造血干细胞移植以及妊娠等诱发因素。控制原发病对于快速缓解病情以及预防复发有重要作用。临床诊治获得性TTP的过程中需重视对上述因素逐一排查,病情稳定后应及时转诊并接受针对原发病的规范化治疗。

5. 难治性TTP:通常将经4~7 d血浆置换治疗血小板计数无改善或经标准治疗病情恶化者定义为难治性TTP。首先需评估是否为其他疾病所致的MAHA和血小板减少。ADAMTS13活性缺乏如伴抑制物阳性有助于获得性TTP的诊断。如获得性TTP诊断明确,可考虑将血浆置换量增加至1.5倍血浆容量,可每日2次血浆置换。此外,甲泼尼龙加量至1 g/d×3 d,可能提高疗效。其他措施包括:免疫抑制剂(长春新碱、环磷酰胺、环孢素A等)、利妥昔单抗、硼替佐米、NAC等新药以及脾切除术。同时重视原发病和合并症(如继发感染性休克等)的查找和治疗。

四、结语

获得性TTP的诊断有赖于临床资料和实验室检查的综合分析。ADAMTS13的活性及抑制物测定具有重要的早期诊断和鉴别诊断价值。外周血涂片检出破碎红细胞可协助诊断,但阴性并不能排除TTP。原发病的临床表现可能掩盖获得性TTP的症状,获得性TTP的症状同样也可掩盖原发病,诊断时均需特别注意。遇到不典型患者(糖皮质激素治疗无效的溶血性贫血伴血小板减少,自身免疫性疾病,自身抗体阳性伴血细胞减少,血小板输注效果差,不明原因的栓

塞,不明原因的肾功能损害,轻微神经精神症状)时需考虑到 TTP 的可能性。血浆置换是标准治疗方案,置换量和疗程要足够,应避免突然中断,同时重视联合应用糖皮质激素等免疫抑制剂,积极寻找和规范化诊治原发病,患者出院后的长期规律随访。利妥昔单抗、硼替佐米、NAC、Caplacizumab 等一些药物可能改善难治性 TTP 患者的预后,值得进一步临床研究。

参考文献

- [1] George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(18):1927-1935. DOI: 10.1056/NEJMcp053024.
- [2] Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(22): 1578-1584. DOI: 10.1056/NEJM199811263392202.
- [3] Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2010, 115(8):1500-1511. DOI: 10.1182/blood-2009-09-243790.
- [4] Shelat SG, Smith P, Ai J, et al. Inhibitory autoantibodies against ADAMTS-13 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura bind ADAMTS-13 protease and may accelerate its clearance in vivo [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(8):1707-1717. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02025.x.
- [5] Feys HB, Roodt J, Vandeputte N, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura directly linked with ADAMTS13 inhibition in the baboon (*Papio ursinus*) [J]. *Blood*, 2010, 116(12):2005-2010. DOI: 10.1182/blood-2010-04-280479.
- [6] Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2013, 122(12): 2023-2029. DOI: 10.1182/blood-2013-04-496752.
- [7] Kalish Y, Rottenstreich A, Rund D, et al. Atypical presentations of thrombotic thrombocytopenic purpura: a diagnostic role for ADAMTS13 [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42(2):155-160. DOI: 10.1007/s11239-016-1342-7.
- [8] 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(6): 393-397. DOI: 10.1056/NEJM199108083250604.
- [9] 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(25):6128-6135. DOI: 10.1182/blood-2011-09-380535.
- [10] Balduini CL, Gugliotta 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. DOI: 10.1007/s00277-009-0877-5.
- [11] 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(7):1746-1753. DOI: 10.1182/blood-2011-03-341131.
- [12] Vazquez-Mellado A, Pequeño-Luévano M, Cantu-Rodriguez OG, et al. More about low-dose rituximab and plasma exchange as front-line therapy for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Hematology*, 2016, 21(5):311-316. DOI: 10.1080/10245332.2015.1133008.
- [13] Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(1):104-111. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822e9d66.
- [14] 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(2):204-210. DOI: 10.1182/blood-2014-01-550244.
- [15] Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, et al. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Br J Haematol*, 2016, 173(5):779-785. DOI: 10.1111/bjh.13993.
- [16] Eskazan AE. Bortezomib therapy in patients with relapsed/refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(11):1751-1756. DOI: 10.1007/s00277-016-2804-x.
- [17] 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(2):593-603. DOI: 10.1172/JCI41062.
- [18] 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(4):678-683. DOI: 10.1007/s11239-015-1259-6.
- [19] Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(6):511-522. DOI: 10.1056/NEJMoa1505533.

(收稿日期:2016-06-14)

(本文编辑:徐茂强)