

血栓性血小板减少性紫癜治疗新进展

王夕妍 杨仁池

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:杨仁池,Email:rcyang65@163.com

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81670118);天津市自然科学基金重点项目(18JCZDJC35000)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.020

Advances in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

Wang Xiyan, Yang Renchi

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Yang Renchi, Email: rcyang65@163.com

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是一种罕见的危及生命的血栓性微血管病,年发病率为(3~11)/100万,其特点为微血管病性溶血性贫血、严重血小板减少和弥散性微血管内富血小板血栓形成相关的脏器缺血^[1-2]。TTP的发生是由于血管性血友病因子(VWF)裂解蛋白酶(ADAMTS13)严重缺乏,血浆中VWF不能被正常剪切,超大VWF多聚体(ULVWF)异常累积,导致血小板异常聚集、微血栓形成以及红细胞受损^[3]。TTP可分为获得性TTP(aTTP)和先天性TTP(cTTP)。aTTP占大多数,其中大部分由自身抗体介导,又称为免疫性TTP(iTTP),其病理机制主要为中和性或非中和性自身抗体导致的ADAMTS13受抑制或清除;cTTP主要为ADAMTS13等位基因纯合或复合杂合突变导致的ADAMTS13缺乏^[3-5]。TTP的诊断依赖于经典的“五联征”(微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经精神症状、肾损害与发热)以及血细胞计数、血生化改变和ADAMTS13活性测定。诊断血栓性微血管病患者中,ADAMTS13活性<10%通常可以确定TTP诊断^[1]。Bendapudi等^[6]提出的PLASMIC积分对于判断ADAMTS13严重缺乏具有良好的检验效能,有利于TTP快速诊断和早期启动血浆置换(TPE)治疗。此外,在缓解期抗ADAMTS13抗体的持续存在和严重的ADAMTS13缺乏往往提示着TTP复发的高风险^[1]。

临床上一旦怀疑TTP,需立即启动治疗。目前,aTTP首选治疗是TPE联合糖皮质激素;难治性TTP定义为糖皮质激素治疗和5次TPE后血小板减少(血小板计数无持续升高或<50×10⁹/L)和乳酸脱氢酶升高(>1.5倍正常值上限)仍持续;TTP复发定义为TPE达临床缓解,在停止TPE30d后再次出现血小板计数下降伴或不伴TTP相关临床表现,需再次给予治疗者;对于伴ADAMTS13抑制物复发或难治性

aTTP,利妥昔单抗通常可加快疾病缓解并能够有效预防复发^[3]。cTTP的治疗重点是补充ADAMTS13,首选预防性输注新鲜冰冻血浆^[4]。近年来,TTP的治疗取得了一些新的突破。

一、重组ADAMTS13(rADAMTS13)替代治疗

Baxalta公司的rADAMTS13(BAX930)是一种由中国仓鼠卵巢基因工程细胞系合成的完全糖基化的重组人ADAMTS13蛋白。BAX930在多种cTTP动物模型中表现出良好的疗效、安全性和耐受性^[7]。在一项前瞻性的I期国际多中心研究中,将BAX930按照5、20、40 U/kg剂量对15例血浆ADAMTS13活性<6%的重度青少年和成年cTTP患者分组进行单次给药,结果表明,在5~40 U/kg剂量范围内,BAX930安全有效,患者对于药物耐受性良好,免疫原性试验均呈阴性。并且不同剂量的BAX930具有一致的半衰期,随着剂量增加,ADAMTS13抗原和活性增加,ULVWF减小,VWF裂解产物的持续时间延长^[8]。目前,III期临床试验(ClinicalTrials.gov: NCT03393975)正在进行,以评估BAX930在预防和按需治疗血浆ADAMTS13活性<10%的重度cTTP患者中的安全性和有效性。此外,研究证明BAX930可在体外中和aTTP患者和大鼠模型中的血浆自身抗体并重建ADAMTS13活性^[7],针对aTTP患者的BAX930 II期临床试验(ClinicalTrials.gov: NCT03922308)也已经开展。

rADAMTS13的应用可以避免血浆治疗的许多不良反应,包括过敏反应、容量超负荷、病原体的传播以及静脉导管相关并发症等,还可以减少患者往返医院的频率,提高患者的生活质量^[9]。然而,只有80%~85%的aTTP患者可能从中受益,因为15%~20%的患者携带的自身抗体仍可识别

rADAMTS13导致耐药。Abdelgawwad等^[10]成功利用血小板作为载体运送rADAMTS13,他们发现rADAMTS13能够在储存血小板制品的温度下在体外被小鼠和人的血小板摄取、内吞并储存于血小板 α 颗粒中,在正常动脉流速剪切力的作用下,rADAMTS13于受损血管处被集中释放,并以浓度依赖的方式抑制全血流动状态下血小板和VWF的聚集。在体外,少量rADAMTS13负载的血小板即可在正常人、cTTP和aTTP患者全血中抑制正常血流状态下的血栓形成,即使在含有多种自身抗体的重组全血中同样有效。负载rADAMTS13的血小板输注有望成为TTP抗血栓治疗的新选择。

二、基因治疗

1. ADAMTS13 mRNA 重组质粒表达具有酶活性的ADAMTS13:由于rADAMTS13的半衰期仍然相对较短,且存在抑制性抗体,导致rADAMTS13仍需较频繁给药并会产生耐药性。Liu-Chen等^[11]分别构建了载有野生型和抵抗自身抗体抗性的突变型(M5)ADAMTS13 mRNA的质粒,将其包裹在脂质纳米颗粒中分别导入小鼠体内,利用肝细胞作为生物反应器可以在较长时间内持续产生分泌具有活性的ADAMTS13。其中,ADAMTS13-M5不能被自身抗体中和,并且具有比野生型ADAMTS13更强的酶活性。以上提示ADAMTS13 mRNA重组质粒或许可以解决rADAMTS13的耐药问题。

2. 重组腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)8型介导的ADAMTS13变异体表达:Jin等^[12]利用人 α -1抗胰蛋白酶启动子(hAAT)获得了编码小鼠C-末端截短ADAMTS13变异体(mdtcs)的AAV8载体(AAV8-hAAT-mdtcs)。将AAV8-hAAT-mdtcs静脉注射至ADAMTS13^{-/-}小鼠中,在肝脏特异性启动子的控制下,小鼠血浆ADAMTS13活性可持续表达在治疗水平,从而清除循环中的ULVWF,安全有效地纠正ADAMTS13^{-/-}小鼠的血栓前病变和TTP症状。值得注意的是,研究中达到治疗水平所需的AAV8剂量和治疗血友病B患者的剂量相似^[12],这对于AAV8在cTTP中的临床应用具有指导意义。

3. 睡美人(SB100X)转座子介导的基因治疗:由于AAV载体不具备染色体整合能力,并且于体内直接给药时可能会诱导免疫反应,ADAMTS13可能不能维持长期高水平表达。此外,病毒载体需要活细胞来生产,制造过程复杂且价格昂贵,并且存在致癌风险^[13]。于是,有学者考虑用非病毒转染的方法利用转座子将ADAMTS13基因输送至靶细胞中。

转座子作为可自主复制和位移的DNA序列,可以整合至受体基因组从而获得稳定的表达。其中,SB是应用最广泛的转座子之一。Verhenne等^[14]将包含全长ADAMTS13 cDNA的表达盒克隆至非病毒睡美人(SB100X)转座子系统,在水动力下通过尾静脉注射至ADAMTS13^{-/-}小鼠体内,使ADAMTS13 cDNA整合到小鼠基因组中。结果表明,ADAMTS13^{-/-}小鼠获得了稳定的长达25周的ADAMTS13

超生理水平表达,并且未发生抗体介导的免疫应答,循环中ULVWF被有效水解。此外,用重组VWF尝试诱导ADAMTS13^{-/-}小鼠TTP发生时,小鼠在基因转移后的20周内没有出现严重的血小板减少症或器官损害等TTP症状。这提示了SB100X对于cTTP可起到治疗和长期预防作用。SB100X是最有效的转座子之一,理论上可以实现稳定的基因转移,最小化潜在的免疫反应,并具有简单、低成本、高效率的特性^[13]。然而其安全性、给药方式等需要大规模动物研究以及临床试验验证。

三、免疫抑制治疗

目前,aTTP的首选治疗仍以TPE联合糖皮质激素为主。TPE通过替换缺陷的ADAMTS13和清除抑制性自身抗体发挥作用,激素被认为可以辅助TPE抑制抗体,同时还具有抑制炎症反应、保护脏器功能等作用。Schaller等^[15]利用单链噬菌体展示技术从4例iTTP患者切除的脾脏中克隆了抗ADAMTS13 IgG抗体并进行序列分析,发现2例无亲缘关系的患者共同拥有独特的重链互补决定区3,支持了iTTP自身免疫反应是抗原所驱动,为免疫抑制治疗提供了理论依据。据报道,TPE联合糖皮质激素治疗无效的难治性aTTP患者占10%~42%^[16],此时靶向CD20⁺B细胞的利妥昔单抗的应用通常能够加快疾病缓解并降低复发率。但Sun等^[17]首次量化研究了利妥昔单抗对TTP的保护作用,发现虽然患者复发风险立即下降,但在大约2.6年后这种保护作用基本消失。

多项研究结果显示,在TPE的基础上联合环磷酰胺(CTX)、硼替佐米、长春新碱、环孢素A(CsA)、静脉注射丙种球蛋白(IVIG)和脾切除术对于复发或难治性TTP治疗有效。由于严重不良反应、急性感染的风险和导致TTP恶化的可能性,CTX仅被用于对利妥昔单抗耐药的复发或难治性TTP患者,或与利妥昔单抗联合应用^[16]。由于利妥昔单抗只破坏CD20⁺B细胞,残存的浆细胞可继续产生抗体导致TTP持续,硼替佐米可通过选择性抑制蛋白酶体致浆细胞凋亡^[18],因此,对于利妥昔单抗疗效不佳的aTTP患者可尝试应用硼替佐米。长春新碱是细胞周期特异性抗肿瘤药物,还具有免疫调节以及通过改变血小板糖蛋白(glycoprotein, GP)受体的表达减少血小板与VWF黏附的作用^[19],可作为利妥昔单抗治疗无效后的一种选择。一项纳入了26例急性iTTP患者的前瞻性研究对比了CsA与泼尼松的疗效,结果表明泼尼松对于提高ADAMTS13活性和抑制抗ADAMTS13抗体的作用优于CsA,但这可能是由于CsA起效时间相对较晚所致^[20],最终结果有待更长时间的随访。关于IVIG治疗TTP疗效的报道存在不同结论,其治疗活性是否与抑制TTP患者自身抗体相关也存在争议,多个病例报告表明IVIG对于改善神经精神症状效果显著^[21],其可被视为难治性TTP的挽救疗法。脾切除术在过去曾较多应用于复发或难治性TTP的治疗并取得了较高的缓解率,这表明脾脏可能是产生ADAMTS13自身抗体的长寿记忆B细胞的储存库^[22],但随着利妥昔单抗的应用,脾切除术已基本退出了TTP治疗的

舞台。近几年,有多个治疗aTTP的免疫抑制剂新药涌现。

1. Ofatumumab: Ofatumumab是美国食品与药物管理局(FDA)批准用于治疗慢性淋巴细胞性白血病的一种全人源化靶向抗CD20单克隆抗体,其与B细胞表面的一种独特的CD20表位结合,显示出优于利妥昔单抗的补体依赖细胞毒性介导的B细胞杀伤作用。对于自身免疫性疾病,包括对利妥昔单抗过敏的患者,Ofatumumab同样被证明安全有效^[23-24]。Crowley等^[23]和Al-Samkari等^[24]分别报告了1例在对利妥昔单抗过敏的aTTP患者中应用Ofatumumab后获得无并发症长期缓解,并且ADAMTS13活性得到提高的病例,提示Ofatumumab可用于aTTP的急性期治疗以及复发的预防。但Cohen等^[25]报告了一例应用Ofatumumab出现过敏反应的aTTP病例。Ofatumumab能否替代利妥昔单抗治疗aTTP尚无定论。

2. Eculizumab: Eculizumab是抗补体蛋白C5的单克隆抗体,用于治疗成人和儿童阵发性睡眠性血红蛋白尿和非典型溶血性尿毒症综合征,其作用机制是通过阻断C5裂解抑制炎症因子C5a的释放及末端补体复合物C5b-9的形成,从而抑制补体介导的血管内溶血和血栓性微血管病。

Peyvandi等^[17]首次报告了一例携带两个新的补体调节基因突变的急性TTP的病例,提示了补体系统异常可能是TTP的致病因素之一。Pecoraro等^[27]首次报告了在一例因血浆C5b-9水平升高被误诊为非典型溶血性尿毒症综合征的cTTP患者中应用Eculizumab治疗获得迅速缓解的病例,在患者因上呼吸道感染诱导的5次TTP复发中,应用Eculizumab单药治疗均可达到疾病缓解,并且在患者行扁桃体切除术后22个月的无药物随访中未再出现复发。Vigna等^[28]和Atrash等^[29]共报告了5例难治性aTTP在应用Eculizumab治疗后获得缓解,所有患者均携带补体相关基因突变,存在补体激活的证据。

Eculizumab治疗TTP的机制尚未明确。有证据表明,经典补体途径的异常激活可能引起微血管系统全身性炎症反应,其释放的细胞因子可能促进血管内皮细胞释放ULVWF增加,超过了ADAMTS13的剪切能力或者直接抑制ADAMTS13活性,导致微血栓形成^[26]。此外,ULVWF与C3b结合并模拟C3/C5转化酶导致的补体替代途径调节受损也可能参与疾病发生^[30]。Atrash等^[29]提出aTTP患者中只有通过TPE清除抗ADAMTS13抗体后,Eculizumab才可以发挥显著疗效。然而,Bitzan等^[30]应用Eculizumab单药治疗1例aTTP伴CFHR3/1缺失的患者也获得了长期缓解。

3. Mizoribine: Mizoribine是一种嘌呤合成抑制剂,可以选择性抑制淋巴细胞增殖,因此被用于抑制移植后排斥反应,以及治疗狼疮性肾炎、类风湿性关节炎和原发性肾综合征。Kawamura等^[31]首次报告了1例复发的aTTP患者中应用Mizoribine联合糖皮质激素成功维持疾病长期缓解。Mizoribine可能通过调节糖皮质激素受体功能以及纠正潜在的免疫异常而发挥作用。对于复发或难治性aTTP,当患者对CTX等免疫抑制剂不耐受时,Mizoribine或许可以成

为有效的替代方案。

4. 化脓性链球菌IgG降解酶(IdeS): IdeS可以特异性切割iTTP患者ADAMTS13 IgG抗体。在IdeS II期单臂临床研究中,针对2例处于临床缓解期但ADAMTS13低活性伴抗体的iTTP患者,IdeS虽未改善ADAMTS13活性,但可在30 min~48 h内显著降低抗ADAMTS13自身抗体水平,这种作用大约可维持3周。但2例患者均发生了严重的急性血清病反应,并且在另一项IdeS治疗慢性肾脏病的临床研究中,8例患者中有4例发生了归因于IdeS的严重不良反应,该项临床研究已提前终止^[32]。

四、抑制VWF与血小板结合的治疗

1. Caplacizumab: Caplacizumab(ALX-0081)是由赛诺菲公司开发的一种二价抗VWF的纳米抗体,已先后于2018年9月、2019年2月被欧盟和FDA批准上市,用于治疗成人aTTP。Caplacizumab通过阻断ULVWF A1结构域与血小板GPIb-IX-V受体的结合和相互作用,防止血小板异常聚集和微血栓形成^[33]。Caplacizumab多中心III期HERCULES临床试验(ClinicalTrials.gov: NCT02553317)结果表明,对比安慰剂组,Caplacizumab组显著缩短了血小板计数正常化的时间,缩短了TPE平均天数以及住院时间,降低了TTP相关死亡、复发、重大血栓栓塞事件以及难治性TTP的发生率。虽然Caplacizumab组出血风险相对增加,但大多数不需要干预性治疗^[34]。

Caplacizumab推荐剂量为首次静脉注射10 mg,此后每日TPE结束后皮下注射10 mg直至TPE终止后至少30 d。Caplacizumab不能改变aTTP异常的免疫紊乱,需联合应用免疫抑制剂治疗,但在免疫抑制剂完全起效之前对急性期aTTP患者可起到重要的保护作用^[35]。因此有学者提出,在TPE的基础上,Caplacizumab和rADAMTS13的联合应用可能成为挽救aTTP患者生命的鸡尾酒疗法^[9]。

此外,Bhoopalan等^[36]首次报告了一例儿童难治性aTTP在应用Caplacizumab后迅速缓解的病例,提示Caplacizumab也可用于儿童TTP的治疗。

2. Anfibatide: Anfibatide是从尖吻蝮蛇毒中提取的蛋白,其作为有效的血小板GPIb拮抗剂,可竞争性抑制VWF与GPIb的结合。Zheng等^[37]研究发现,Anfibatide以浓度依赖的方式抑制瑞斯托霉素或博托霉素诱导的小鼠和人血小板的聚集,抑制动脉血流状态下血小板在胶原表面的粘附和聚集。并且在小鼠模型中首次证明,当Anfibatide以最佳剂量、途径和间隔给药时,可以治疗由严重ADAMTS13缺乏引起的自发性血小板减少症,同时可以有效预防志贺毒素诱导的TTP急性发作。针对成人aTTP患者的Anfibatide II期临床试验(ClinicalTrials.gov: NCT04021173)已开展,有关药物疗效和安全性待观察。

3. N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC): NAC通过作用于VWF的二硫键,降低血浆中ULVWF的大小和活性,从而限制VWF与血小板的相互作用,减少血栓形成。在小鼠和狒狒TTP模型中,单药NAC的预防性应用可以预防小

鼠出现严重的TTP症状。然而,NAC在急性TTP病程中不能有效缓解病情,这可能是由于NAC不能降解已形成的血栓。在cTTP患者中,血浆输注联合NAC治疗可能会减少所需血浆用量。此外,NAC的抗氧化和清除自由基的特性可能会改善患者预后^[38]。

关于NAC治疗TTP的病例报告较少,Cabanillas和Popescu-Martinez^[39]、Demircioğlu等^[40]分别报告了1例多次复发的难治性TTP患者在接受NAC治疗后获得完全缓解的病例,并提出在TPE、利妥昔单抗等药物治疗无效后,低毒性的NAC相对于化疗药物可能是更好的选择,但需要进一步的临床试验证实。

五、结语

随着对TTP的深入研究,TTP的治疗取得了进展。rADAMTS13以及相关的基因治疗有望取代血浆替代治疗使cTTP患者获得更好的疗效和预后。Ofatumumab、Eculizumab等免疫抑制剂在aTTP中均有治疗后获得缓解的病例报告,具有广泛的临床应用前景,并且这些药物为复发或难治性TTP提供了更多的治疗选择。Caplacizumab、Anfibatide以及NAC可通过抑制vWF与血小板结合减少TTP的血栓事件,从而降低死亡率。以上关于TTP的治疗研究有望进一步降低TTP患者的死亡率,提高患者的疗效,改善病情预后。

参考文献

- [1] Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2017, 129(21): 2836-2846. DOI: 10.1182/blood-2016-10-709857.
- [2] Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(10): 1889-1900. DOI: 10.1111/jth.13764.
- [3] Hrdinová J, D'Angelo S, NAG G, et al. Dissecting the pathophysiology of immune thrombotic thrombocytopenic purpura: interplay between genes and environmental triggers [J]. *Haematologica*, 2018, 103(7): 1099-1109. DOI: 10.3324/haematol.2016.151407.
- [4] Alwan F, Vendramin C, Liesner R, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2019, 133(15): 1644-1651. DOI: 10.1182/blood-2018-11-884700.
- [5] Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(2): 312-322. DOI: 10.1111/jth.13571.
- [6] Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study [J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(4): 157-164. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
- [7] Kopic A, Benamara K, Piskernik C, et al. Preclinical assessment of a new recombinant ADAMTS-13 drug product (BAX930) for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(7): 1410-1419. DOI: 10.1111/jth.13341.
- [8] Scully M, Knöbl P, Kentouche K, et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2017, 130(19): 2055-2063. DOI: 10.1182/blood-2017-06-788026.
- [9] Sarode R. Recombinant ADAMTS-13: goodbye, allergic reactions! [J]. *Blood*, 2017, 130(19): 2045-2046. DOI: 10.1182/blood-2017-09-807164.
- [10] Abdelgawwad MS, Cao W, Zheng L, et al. Transfusion of platelets loaded with recombinant ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats-13) is efficacious for inhibiting arterial thrombosis associated with thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(11): 2731-2743. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311407.
- [11] Liuchen S, Connolly B, Cheng L, et al. mRNA treatment produces sustained expression of enzymatically active human ADAMTS13 in mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7859. DOI: 10.1038/s41598-018-26298-4.
- [12] Jin SY, Xiao J, Bao J, et al. AAV-mediated expression of an ADAMTS13 variant prevents shigatoxin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2013, 121(19): 3825-3829. DOI: 10.1182/blood-2013-02-486779.
- [13] Tipanee J, Chai YC, VandenDriessche T, et al. Preclinical and clinical advances in transposon-based gene therapy [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(6): BSR20170614. DOI: 10.1042/BSR20160614.
- [14] Verhenne S, Vandeputte N, Pareyn I, et al. Long-term prevention of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in ADAMTS13 knockout mice by sleeping beauty transposon-mediated gene therapy [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(5): 836-844. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308680.
- [15] Schaller M, Vogel M, Kentouche K, et al. The splenic autoimmune response to ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura contains recurrent antigen-binding CDR3 motifs [J]. *Blood*, 2014, 124(23): 3469-3479. DOI: 10.1182/blood-2014-04-561142.
- [16] Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2015, 125(25): 3860-3867. DOI: 10.1182/blood-2014-11-551580.
- [17] Sun L, Mack J, Li A, et al. Predictors of relapse and efficacy of rituximab in immune thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(9): 1512-1518. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019031039.
- [18] 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.
- [19] Öngören S, Salihoğlu A, Apaydın T, et al. Vincristine as an adjunct to therapeutic plasma exchange for thrombotic

- thrombocytopenic purpura: a single-institution experience [J]. *Balkan Med J*, 2018, 35(6):417-421. DOI: 10.4274/balkanmedj.2017.1215.
- [20] Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood Adv*, 2017, 1 (23): 2075- 2082. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017009308.
- [21] Ding J, Baer MR, Hess JR, et al. Intravenous immunoglobulin as salvage therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(3): 77-79. DOI: 10.1002/ajh.25007.
- [22] Ostertag EM, Kacir S, Thiboutot M, et al. ADAMTS13 autoantibodies cloned from patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: 1. Structural and functional characterization in vitro [J]. *Transfusion*, 2016, 56(7): 1763-1774. DOI: 10.1111/trf.13584.
- [23] Crowley MP, McDonald V, Scully M. Ofatumumab for TTP in a Patient with Anaphylaxis Associated with Rituximab [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (1): 92- 93. DOI: 10.1056/NEJMc1714146.
- [24] Al-Samkari H, Grace RF, Connors JM. Ofatumumab for acute treatment and prophylaxis of a patient with multiple relapses of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46(1): 81-83. DOI: 10.1007/s11239-018-1647-9.
- [25] Cohen AF, Haroche J, Amoura Z. More on Ofatumumab for TTP [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(14): 1364-1365. DOI: 10.1056/NEJMc1801263.
- [26] Peyvandi F, Rossio R, Ferrari B, et al. Thrombotic microangiopathy without renal involvement: two novel mutations in complement-regulator genes [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(2): 340-345. DOI: 10.1111/jth.13210.
- [27] Pecoraro C, Ferretti AV, Rurali E, et al. Treatment of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura With Eculizumab [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(6): 1067- 1070. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.06.032.
- [28] Vigna E, Petrungraro A, Perri A, et al. Efficacy of eculizumab in severe ADAMTS13- deficient thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) refractory to standard therapies [J]. *Transfus Apher Sci*, 2018, 57(2): 247-249. DOI: 10.1016/j.transci.2018.03.005.
- [29] Atrash S, Sasapu A, Pandey S, et al. Complement regulatory genetic mutations in the setting of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: a case series [J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2018, 2 (1): 69- 73. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2017.11.004.
- [30] Bitzan M, Hammad RM, Bonnefoy A, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with isolated CFHR3/1 deletion-rapid remission following complement blockade [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33 (8): 1437- 1442. DOI: 10.1007/s00467-018-3957-8.
- [31] Kawamura T, Usui J, Nagai K, et al. Maintenance treatment using the purine-synthesis inhibitor mizoribine in a patient with relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *CEN Case Rep*, 2018, 7(1): 24-28. DOI: 10.1007/s13730-017-0285-y.
- [32] Stubbs MJ, Thomas M, Vendramin C, et al. Administration of immunoglobulin G- degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* (IdeS) for persistent anti-ADAMTS13 antibodies in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura in clinical remission [J]. *Br J Haematol*, 2019, 186 (1): 137- 140. DOI: 10.1111/bjh.15706.
- [33] Duggan S. Caplacizumab: First Global Approval [J]. *Drugs*, 2018, 78(15): 1639-1642. DOI: 10.1007/s40265-018-0989-0.
- [34] Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (4): 335- 346. DOI: 10.1056/NEJMoa1806311.
- [35] Sargentini-Maier ML, De Decker P, Tersteeg C, et al. Clinical pharmacology of caplacizumab for the treatment of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12 (6): 537- 545. DOI: 10.1080/17512433.2019.1607293.
- [36] Bhoopalan SV, Hankins J, George J, et al. Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(7): 27737. DOI: 10.1002/pbc.27737.
- [37] Zheng L, Mao Y, Abdelgawwad MS, et al. Therapeutic efficacy of the platelet glycoprotein Ib antagonist anfibatide in murine models of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood Adv*, 2016, 1: 75-83. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016000711.
- [38] Tersteeg C, Roodt J, Van Rensburg WJ, et al. N-acetylcysteine in preclinical mouse and baboon models of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2017, 129 (8): 1030- 1038. DOI: 10.1182/blood-2016-09-738856.
- [39] Cabanillas G, Popescu-Martinez A. N-acetylcysteine for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: more evidence of a promising drug [J]. *Am J Ther*, 2016, 23(5): 1277-1279. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000386.
- [40] Demircioğlu S, Ekinci Ö, Doğan A, et al. Relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with N-acetylcysteine: a case report [J]. *Scott Med J*, 2018, 63 (4): 122- 124. DOI: 10.1177/0036933018775240.

(收稿日期: 2019-07-17)

(本文编辑: 徐茂强)