

# 血栓性血小板减少性紫癜83例 临床分析

王夕妍 刘晓帆 薛峰 刘葳 陈云飞 黄月婷 付荣凤 张磊 杨仁池

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),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

**【摘要】** 目的 分析血栓性血小板减少性紫癜(TTP)患者的临床特征、治疗方案及转归。方法 回顾性分析1998年5月至2019年5月83例TTP患者的临床资料。**结果** 83例TTP患者中,男27例、女56例,中位年龄39(10~68)岁。41例(49.4%)表现为五联征,79例(95.2%)表现为三联征。78.0%(46/59)患者PLASMIC评分 $\geq 6$ 分。10例行TTP基因检测,5例TTP基因突变。10例在血浆置换(PEX)前行血管性血友病因子裂解蛋白酶(ADAMTS13)活性检测,9例ADAMTS13活性 $< 10\%$ 。83例患者均接受PEX/血浆输注(PI)+糖皮质激素治疗,其中35例联合利妥昔单抗和(或)免疫抑制剂。中位随访34(1~167)个月,总体有效率为81.9%,缓解率为63.9%,复发率为(35.7 $\pm$ 7.1)%,3年总生存(OS)率为(78.6 $\pm$ 4.6)%。单用PEX/PI+糖皮质激素组有效率(72.9%对94.3%, $P=0.019$ )、OS率[(63.8 $\pm$ 7.5)%对(94.3 $\pm$ 3.9)%, $\chi^2=8.450$ , $P=0.004$ ]低于联合利妥昔单抗和(或)免疫抑制剂组。多因素COX分析显示高龄( $HR=1.111$ ,95% $CI$  1.044~1.184, $P=0.001$ )、高ALT/AST比值( $HR=1.353$ ,95% $CI$  1.072~1.708, $P=0.011$ )是影响OS的独立危险因素。**结论** TTP患者多以三联征起病,可伴ADAMTS13活性下降。PEX/PI+糖皮质激素联合利妥昔单抗和(或)免疫抑制剂治疗可提高OS率。高龄和高ALT/AST比值患者预后欠佳。

**【关键词】** 血栓性血小板减少性紫癜; 血管性血友病因子裂解蛋白酶13; PLASMIC评分

**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(18JCZD-JC35000);中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2016-I2M-1-002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.006

## Clinical characteristics of 83 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura

Wang Xiyan, Liu Xiaofan, Xue Feng, Liu Wei, Chen Yunfei, Huang Yueting, Fu Rongfeng, Zhang Lei, 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

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical characteristics, treatment and prognosis of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). **Methods** 83 patients with TTP from May 1998 to May 2019 were analyzed retrospectively. **Results** Among the 83 patients, there were 27 males and 56 females, with a median age of 39 (10–68) years. 41 cases (49.4%) showed pentalogy syndrome and 79 cases (95.2%) showed triad syndrome. 78.0% (46/59) of the patients had a PLASMIC score of 6 or higher. TTP gene mutations was detected in 5 of 10 patients. The activity of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), which was detected in 10 patients before plasma exchange (PEX), was less than 10% in 9 patients. 83 patients were treated with PEX/ plasma infusion and glucocorticoid, 35 of which were treated combined with rituximab and / or immunosuppressant. The median follow-up was 34 (1–167) months, the effective rate was 81.9%, the remission rate was 63.9%, the relapse rate was (35.7  $\pm$  7.1)%, and the 3-year overall survival (OS) rate was (78.6  $\pm$  4.6)%. The effective rate (72.9% vs 94.3%,  $P=0.019$ ) and OS rate[(63.8 $\pm$ 7.5)% vs (94.3 $\pm$ 3.9)%, $\chi^2=8.450$ , $P=0.004$ ] in the group treated with PEX/PI and glucocorticoid alone were lower than those in the group treated combined with rituximab and/or

immunosuppressant. COX multivariate analysis showed that age ( $HR = 1.111$ ,  $95\% CI 1.044-1.184$ ,  $P = 0.001$ ) and alanine transaminase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) ( $HR = 1.353$ ,  $95\% CI 1.072-1.708$ ,  $P = 0.011$ ) were independent risk factors for OS. **Conclusion** Most patients with TTP have triad syndrome, accompanied by a decrease in ADAMTS13 activity. Plasma infusion and glucocorticoid combined with rituximab, immunosuppressive therapy could improve overall survival. The prognosis of patients with older age and high ALT/AST ratio is poor.

**【Key words】** Thrombotic thrombocytopenic purpura; von Willebrand factor cleaving protease 13; PLASMIC score

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81670118); Tianjin Municipal Science and Technology Commission Grant (18JCZDJC35000); CAMS Innovation Fund for Medical Science (2016-I2M-1-002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.006

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是一种以弥散性微血管内血小板血栓形成为特征的罕见的血栓性微血管病(TMA),其发病机制被认为与血管性血友病因子(VWF)裂解蛋白酶(ADAMTS13)缺乏相关<sup>[1]</sup>。TTP临床表现主要包括经典的五联征:微血管病性溶血性贫血(MAHA)、血小板减少、神经精神症状、发热与肾损害。Bendapudi等<sup>[2]</sup>提出的PLASMIC评分对于判断ADAMTS13严重缺乏(ADAMTS13活性 $< 10\%$ )具有良好的检验效能,有助于疾病快速诊断。TTP病情凶险,病死率高,一经诊断需立即治疗,目前主要的治疗方法为血浆治疗联合糖皮质激素,对于难治性或复发患者可联合利妥昔单抗及免疫抑制剂等药物治疗<sup>[3]</sup>。本研究我们对83例TTP患者进行临床分析,现报道如下。

## 病例与方法

1. 病例:以1998年5月至2019年5月我院收治的83例TTP患者为研究对象,诊断均符合《血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识(2012年版)》<sup>[4]</sup>标准。

2. 临床资料收集:临床表现包括MAHA,表现为皮肤巩膜黄染,贫血,网织红细胞比例(RET%)、乳酸脱氢酶(LDH)、间接胆红素(IBIL)升高,外周血涂片中破碎红细胞比例升高,Coombs试验阴性;血小板减少性出血表现包括皮肤黏膜出血点及瘀斑、鼻衄、齿龈出血、血尿、黑便、月经量增多等;轻度神经精神症状包括头晕头痛、肢体运动协调障碍、颜面部及肢体麻木、躁动、思维混乱等,严重神经精神症状包括昏迷、癫痫、脑卒中、瘫痪、失语等;发热定义为腋温 $\geq 37.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;肾损害包括血肌酐、尿素升高,血尿,蛋白尿等。PLASMIC评分包括以下7个参数,每项各1分<sup>[2]</sup>:① $PLT < 30 \times 10^9/L$ ;②溶血表现[ $RET\% > 2.5\%$ 或无法检测到的结合珠蛋白

(HP)或 $IBIL > 2\text{ mg/dl}$ ];③无活动性肿瘤;④无实体器官或造血干细胞移植史;⑤平均红细胞体积(MCV) $< 90\text{ fl}$ ;⑥国际标准化比率(INR) $< 1.5$ ;⑦肌酐 $< 2\text{ mg/dl}$ 。共59例患者可统计PLASMIC评分。

83例患者均进行了血常规、血生化、凝血功能、溶血检查、免疫全套、尿常规、外周血涂片等相关检查。部分患者进行了ADAMTS13活性、抑制物以及TTP基因检测。

3. 治疗方法:①血浆置换(PEX)/新鲜冰冻血浆输注(PI):83例(100.0%)患者均接受血浆治疗,其中81例接受PEX(35例间断接受PI);2例单独接受PI。PEX为每日1次,病情稳定且PLT恢复、溶血停止后减为隔日1次至停用,血浆资源紧缺时酌情延长PEX频率或给予PI。血浆中置换次数为8(1~46)次,中置换量为 $34.73(22.58 \sim 57.25)\text{ ml/kg}$ 。②糖皮质激素:83例(100.0%)患者均接受糖皮质激素治疗,剂量为甲泼尼龙 $0.5 \sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或地塞米松 $5 \sim 15\text{ mg/d}$ ,病情稳定后改为口服并逐渐减停。③利妥昔单抗:15例(18.1%)患者接受了利妥昔单抗治疗,用法为每周 $100\text{ mg}\times 4$ 次或每周 $600\text{ mg}\times (1 \sim 2)$ 次;复发的18例患者中,5例在复发时接受了利妥昔单抗治疗,其中1例复发2次,分别应用利妥昔单抗每周 $200\text{ mg}\times 5$ 次、每周 $500\text{ mg}\times 4$ 次后均获得缓解;1例19岁首次发病,治疗部分反应,PLT长期维持在 $(30 \sim 60)\times 10^9/L$ ,间断复发5次,期间于院外接受利妥昔单抗治疗(不详)。④免疫抑制剂:24例(28.9%)患者接受了免疫抑制剂治疗,其中17例应用环磷酰胺,每次 $0.1 \sim 0.2\text{ g}$ ,每日或隔日1次,共 $1 \sim 15$ 次;4例应用长春新碱,每次 $1 \sim 2\text{ mg}$ ,共 $2 \sim 6$ 次;3例应用长春地辛,每次 $3\text{ mg}$ ,共 $2 \sim 4$ 次;7例应用环孢素A, $100 \sim 200\text{ mg/d}$ ;3例应用硫唑嘌呤, $50 \sim 100\text{ mg/d}$ ;10例患者接受2种免

疫抑制剂联合治疗。

4. 随访及疗效评价:通过电话询问、查阅门诊及住院病历的方式完成随访。中位随访时间为34(1~167)个月。根据文献[5-7]进行疗效评价:完全反应为 $PLT > 100 \times 10^9/L$ 至少2 d,无临床症状和体征;部分反应为 $PLT > 50 \times 10^9/L$ 或较基线水平升高1倍以上;无反应为 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 或较基线水平升高1倍以下;治疗有效包括完全反应和部分反应。缓解为停止PEX后完全反应持续30 d以上;复发为停止PEX 30 d后再次出现 $PLT$ 下降,伴或不伴TTP相关临床症状,需再次接受治疗;难治性TTP为激素治疗和5次PEX后 $PLT$ 减少( $PLT$ 无持续升高或 $< 50 \times 10^9/L$ )和 $LDH$ 升高( $> 1.5$ 倍正常值上限)仍持续。总生存(OS)期定义为患者确诊至死亡或随访截止的时间。

5. 统计学处理:采用SPSS 25.0软件进行数据分析。连续变量采用中位数(范围)进行描述,两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验;分类变量使用卡方检验或Fisher精确概率法;OS、复发率的比较采用Kaplan-Meier法,Log-rank检验进行组间比较。影响OS因素采用Cox回归进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般情况和基线特征:83例患者中,男27例,女56例,男女比为1:2.07;中位年龄39(10~68)岁。不同性别间年龄差异无统计学意义( $P = 0.432$ )。83例患者中,4例为妊娠诱发,1例由呼吸道感染诱发,11例合并自身免疫性疾病(其中6例合并系统性红斑狼疮、1例合并溃疡性结肠炎、1例合并类风湿性关节炎、1例合并干燥综合征、1例合并骨关节炎、1例合并银屑病),2例合并慢性乙型肝炎,3例合并肿瘤(其中1例合并骨肉瘤、1例合并急性髓系白血病 $M_{2b}$ 、1例合并卡波西肉瘤);1例同时合并慢性乙型肝炎与类风湿性关节炎。其余61例无明显诱因。

2. 临床特征:83例患者均为首次发病且急性起病,41例(49.4%)表现为五联征,79例(95.2%)表现为三联征。其中,所有患者均存在MAHA(100.0%)和血小板减少(100.0%),71例(85.5%)存在不同程度的出血表现;79例(95.2%)存在不同程度的神经精神症状,其中28例(33.7%)存在严重神经精神症状;59例(71.1%)发热;57例(68.7%)存在肾损害,其中25例(30.1%)血尿素升高,11例(13.3%)血肌

酐升高,其他存在不同程度的血尿、蛋白尿。在患者主诉的首发症状中,血小板减少性出血表现(34.9%)及神经精神症状(31.3%)最为多见,分别以皮肤黏膜出血(73.5%)和头晕、头痛(50.6%)为主。获得PLASMIC评分的59例患者中,46例(78.0%)评分为6~7分,划分为高风险组;13例(22.0%)评分为4~5分,划分为中低风险组。

3. 血常规分析:83例患者的血常规参数中位数: $PLT$  11(1~69) $\times 10^9/L$ , $HGB$  66(17~120)g/L,红细胞比容(HCT) 19.85%(10.7%~32.3%),红细胞体积分布宽度(RDW-CV)20.6%(14.2%~34.3%),红细胞体积分布宽度(RDW-SD) 64.55(44.4~128.7)fl,RET% 12.16%(0.06%~59.60%),网织红细胞绝对值计数(Ret#)0.254(0.002~4.456) $\times 10^{12}/L$ 。70例行外周血涂片检测均可见破碎红细胞。

4. 血生化及凝血功能:83例患者的血生化及凝血功能参数中位数:谷丙转氨酶(ALT)26(7~252)U/L,谷草转氨酶(AST)54.5(14.5~879.8)U/L,ALT/AST 1.91(0.2~10.4),总胆红素(TBIL) 56(22~136) $\mu\text{mol}/L$ ,IBIL 36(7~252) $\mu\text{mol}/L$ ,血尿素 5.3(1.6~48.5)mmol/L,血肌酐 75.9(24.0~521.5) $\mu\text{mol}/L$ ,LDH 996(221~3364)U/L,INR 1.04(0.91~1.85),D-二聚体0.93(0.05~13.50)mg/L。

5. 溶血检查、免疫全项及尿常规:75例行Coombs试验,50例行冷凝集试验,68例行酸溶血试验,均为阴性;64例游离血红蛋白(FHB)中位数77.3(7.3~837.9)mg/L,HP中位数0.125(0.125~0.200)g/L。免疫全项:抗核抗体(ANA)阳性率为51.95%(40/77),ENA抗体谱阳性率为42.11%(40/76),其中抗SSA抗体阳性率最高,为30.26%(23/76);52.24%(35/67)补体C3异常,55.22%(37/67)补体C4异常。79.10%(53/67)尿潜血阳性(+~+++),73.13%(49/67)尿蛋白阳性(+~+++)

6. TTP基因以及ADAMTS13活性、抑制物检测:10例患者接受TTP基因检测,5例存在TTP基因突变,其中1例为12岁起病,1例为孕期起病。10例患者在PEX前接受ADAMTS13活性检测,9例ADAMTS13活性 $< 10\%$ ,1例为12.4%,其中5例患者同时可获得PLASMIC评分,均为6分。5例患者行ADAMTS13抑制物检测,4例为阳性,1例TTP基因突变阳性患者抑制物检测为阴性。5例治疗有效患者复查ADAMTS13活性均为100%,1例患者治疗后未获得缓解,复查ADAMTS13活性 $< 5\%$ 。3例患者于复发时行ADAMTS13活性检测,1例

TTP基因突变阳性患者结果为14.9%,其余2例分别为0与5%。

7. 治疗方法及转归:83例患者中,48例(57.8%)接受PEX/PI+糖皮质激素治疗,其中32例存活,16例死亡;11例(13.3%)接受PEX/PI+糖皮质激素+利妥昔单抗联合治疗,均存活;20例(24.1%)接受PEX/PI+糖皮质激素+免疫抑制剂联合治疗,其中18例存活,2例死亡;4例(4.8%)接受PEX/PI+糖皮质激素+免疫抑制剂+利妥昔单抗联合治疗,均存活。分析18例患者死亡原因,其中5例因放弃治疗死亡;4例因病情加重治疗无效死亡(2例曾于院外输注血小板,1例未及时行PEX治疗);6例因家属要求转院治疗于院外死亡(2例曾于院外输注血小板);3例因疾病复发死亡(1例于复发后拒绝利妥昔单抗治疗)。83例患者中,68例(81.9%)治疗有效,53例(63.9%)缓解,18例(21.7%)复发,其中1例复发2次,1例复发5次,中位复发时间为9.5(1~63)个月,其中3例患者因复发死亡,5例患者在复发时应用利妥昔单抗治疗均获得缓解,83例患者治疗方法及转归见表1,单独应用PEX/PI+糖皮质激素组有效率(72.9%对94.3%, $P=0.019$ )、OS率[(63.8±7.5)%对(94.3±3.9)%, $\chi^2=8.450$ , $P=0.004$ ]低于联合利妥昔单抗和(或)免疫抑制剂组,但不同治疗方法缓解率( $\chi^2=0.583$ , $P=0.445$ )、复发率( $\chi^2=0.042$ , $P=0.838$ )差异无统计学意义。

全部患者3年OS率为(78.6±4.6)%,存活患者PLT中位恢复时间为7(1~81)d,LDH中位恢复时间为9(1~94)d。Cox回归分析影响TTP患者OS的因素,纳入年龄、HGB、ALT/AST、LDH,结果显示年龄( $HR=1.111$ ,95% $CI$ 1.044~1.184, $P=0.001$ )、ALT/AST( $HR=1.353$ ,95% $CI$ 1.072~1.708, $P=0.011$ )是影响OS的独立因素。在检测ADAMTS13活性的10例患者中,ADAMTS13活性≤5%组与ADAMTS13活性>5%组患者PLT恢复时间差异具有统计学意义[8.00(6.50~8.75)d对3.00(3.00~

3.50)d, $z=-2.160$ , $P=0.031$ ]。在59例可统计PLASMIC评分患者中,PLASMIC高风险组与中低风险组之间复发率( $\chi^2=2.593$ , $P=0.107$ )与90d OS率( $\chi^2=1.332$ , $P=0.249$ )差异均无统计学意义。

## 讨 论

TTP年发病率为(3~11)/100万,首次发病多为成年期急性起病,男女比例约为1:2<sup>[1]</sup>。目前认为TTP发病与血浆ADAMTS13缺乏相关,此时血浆内VWF不能被正常剪切,超大VWF多聚体(ULVWF)累积,血小板异常聚集黏附形成微血栓导致多器官功能障碍<sup>[3,8]</sup>。此外,CD4<sup>+</sup>T细胞、脾脏记忆B细胞、内皮细胞刺激VWF释放增加以及补体功能异常等因素也参与疾病发生<sup>[9-12]</sup>。TTP可由妊娠、感染、自身免疫性疾病、肿瘤以及药物等因素诱发<sup>[5]</sup>,本研究的83例患者中有22例存在上述诱因,考虑为继发性TTP。

获得性TTP(aTTP)大多为自身抗体介导的ADAMTS13受抑制或被清除所致,抑制物检测可为阳性,ADAMTS13活性通常下降,但部分患者ADAMTS13活性检测正常,这可能与ADAMTS13-自身抗体复合物在检测过程中解离相关,故ADAMTS13≥10%甚至正常并不能排除TTP诊断,但ADAMTS13<10%有助于发现可疑的临床特征不典型的TTP<sup>[13-14]</sup>。有文献报道临床缓解期监测ADAMTS13活性能够预测aTTP复发,复发往往是由抗ADAMTS13抗体持续或再发引起的严重ADAMTS13缺乏所致<sup>[1]</sup>。在本研究中,除外1例基因突变阳性患者,其余2例患者复发时监测ADAMTS13活性均<10%。此外,我们发现ADAMTS13较高活性组(>5%)PLT恢复相对更快。本研究中共10例患者接受TTP基因检测,其中5例存在基因突变,可诊断为先天性TTP(cTTP);cTTP通常具有比aTTP更低的ADAMTS13活性,抑制物检测阴性,首选治疗为PI,输注血浆后

表1 83例血栓性血小板减少性紫癜患者接受不同治疗方法的转归

治疗方法	例数	疗效		是否缓解		是否复发		结局	
		有效	无效	缓解	未缓解	复发	未复发	存活	死亡
单独应用PEX/PI+糖皮质激素	48	35	13	29	19	9	39	32	16
联合利妥昔单抗和(或)免疫抑制剂 <sup>a</sup>	35	33	2	24	11	9	26	33	2
$\chi^2$ 值				0.583		0.042		8.450	
P值		0.019		0.445		0.838 <sup>b</sup>		0.004 <sup>b</sup>	

注:PEX/PI:血浆置换/新鲜冰冻血浆输注;a:PEX/PI+糖皮质激素基础上;b:采用Log-rank检验进行组间比较

ADAMTS13活性通常会完全恢复<sup>[15-16]</sup>;但由于cTTP仅占2%~10%,初诊为TTP的患者紧急治疗通常首选PEX,当PEX治疗无效时,尤其是幼儿期和孕期发病的患者,需考虑cTTP可能;本研究中的1例PEX治疗部分反应的19岁女性,在复发期间接受利妥昔单抗治疗后PLT仍不能达正常,不排除cTTP可能。

由于基因和酶活性检测周期长,Bendapudi等<sup>[2]</sup>选取了7个临床上迅速可得的参数构建了PLASMIC评分,并验证了该评分对于判别ADAMTS13严重缺乏具有良好的检验效能,ROC曲线下面积93%,有利于TTP快速诊断和早期启动PEX治疗,并得出高风险组患者90d生存率明显高于中低风险组的结论。本研究中,PLASMIC评分高风险组患者占78%,其中5例患者完善了ADAMTS13活性检查,仅4例存在ADAMTS13活性严重缺乏,并且高风险组与中低风险组患者90d OS率及复发率差异无统计学意义。进一步验证PLASMIC评分检验效能尚需更大的样本量以及更长的随访时间。

目前,TTP首选治疗为PEX,它的应用将TTP的病死率由90%降至15%。研究表明,PEX每日1次,且置换量至少为1倍血浆体积,相当于平均健康个体的40 ml/kg时才可达到最佳疗效,贫血患者更需加量<sup>[17]</sup>。由于血浆资源紧缺,本研究中部分患者PEX剂量与频率未达到上述标准,这也可能是患者病死率较文献报道水平稍高的原因之一。临床上对于TTP的治疗通常经验性联合糖皮质激素,激素被认为可以辅助PEX抑制抗体及炎症反应、保护脏器功能,但尚未在临床试验中得到验证<sup>[18]</sup>。研究证明,对于难治性TTP,联合利妥昔单抗通常可加速疾病缓解并有效预防复发,标准剂量为375 mg/m<sup>2</sup>,每周1次,连续4周<sup>[19]</sup>;本研究中,11例应用利妥昔单抗的患者虽然治疗有效且存活,但仍有4例复发,可能与首次发病时应用利妥昔单抗剂量不足有关,而复发患者再次缓解可说明利妥昔单抗的重复应用不会致耐药。对于上述治疗仍无效的患者可考虑联合免疫抑制剂,包括环磷酰胺、长春新碱、环孢素A等,此外,硼替佐米、依库赛珠单抗等药物也有治疗有效的病例报道<sup>[18]</sup>。本研究结果表明,联合利妥昔单抗和(或)免疫抑制剂有助于提高治疗有效率及OS率,高龄和高ALT/AST比值往往预示着患者预后欠佳。此外,在联合应用利妥昔单抗与免疫抑制剂治疗的4例患者中仍有1例复发,如何降低复

发率是需要解决的难题。

本文尚存在以下不足,首先,送检ADAMTS13活性和抑制物检测例数偏少,基于上述检测结果的统计所得出的结论有待更多样本数据验证;其次,TTP基因检测例数偏少,尤其是年轻和妊娠患者,可能导致部分cTTP患者被漏诊;此外,缺乏进行ADAMTS13活性检测的非TTP患者资料,无法进一步阐明ADAMTS13活性对于TTP诊断方面的应用价值。

综上所述,TTP的诊断需依赖临床表现、实验室检查等综合分析,其中TTP基因检测与治疗前ADAMTS13活性、抑制物检测对于诊断及预后判断具有重要的指导意义。TTP的首选治疗为PEX联合糖皮质激素,对于难治性TTP可联合利妥昔单抗和(或)免疫抑制剂,但药物剂量、用法及疗效有待更多病例研究去评价。

#### 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] 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):e157-157e164. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
- [3] 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.
- [4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识(2012年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33 (11):983-984. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.025.
- [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] Herbrecht R, Ojeda-Urbe M, Kientz D, et al. Characterization of efficacy and safety of pathogen inactivated and quarantine plasma in routine use for treatment of acquired immune thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Vox Sang*, 2018. DOI: 10.1111/vox.12663.
- [7] Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research [J]. *J Clin Apher*, 2014, 29(3):148-167. DOI: 10.1002/jca.21302.
- [8] Mannucci PM. Understanding organ dysfunction in thrombotic

- thrombocytopenic purpura[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(4): 715-718. DOI: 10.1007/s00134-014-3630-z.
- [9] Verbij FC, Turksma AW, de Heij F, et al. CD4+ T cells from patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura recognize CUB2 domain-derived peptides[J]. Blood, 2016, 127(12):1606-1609. DOI: 10.1182/blood-2015-10-668053.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Masias C, Cataland SR. The role of ADAMTS13 testing in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies and thrombosis [J]. Blood, 2018, 132(9):903-910. DOI: 10.1182/blood-2018-02-791533.
- [13] George JN. The remarkable diversity of thrombotic thrombocytopenic purpura: a perspective [J]. Blood Adv, 2018, 2(12):1510-1516. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018018432.
- [14] Plautz WE, Raval JS, Dyer MR, et al. ADAMTS13: origins, applications, and prospects [J]. Transfusion, 2018, 58(10):2453-2462. DOI: 10.1111/trf.14804.
- [15] 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.
- [16] Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17020. DOI: 10.1038/nrdp.2017.20.
- [17] Picod A, Coppo P. Developments in the use of plasma exchange and adjunctive therapies to treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Expert Rev Hematol, 2019, 12(6):461-471. DOI: 10.1080/17474086.2019.1619170.
- [18] 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.
- [19] Westwood JP, Thomas M, Alwan F, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens [J]. Blood Adv, 2017, 1(15): 1159-1166. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017008268.

(收稿日期:2019-09-04)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

## 2020年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D葡聚糖检测 G试验	

本刊编辑部