

## 血栓性微血管病鉴别诊断与治疗的进展

王兆钺

### Advances in differential diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy Wang Zhaoyue

Corresponding author: Wang Zhaoyue, Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Key Lab of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Suzhou 215006, China. Email: zwang11@sina.com

血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)是一组少见而重要的临床综合征,年发病率5~53/100万<sup>[1]</sup>。其主要特征为微血管病性溶血性贫血、血小板减少以及微循环血栓造成的器官受损。TMA中最主要的疾病为血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)、溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)与非典型性HUS(aHUS)。三种疾病的病理特征与临床表现相似,鉴别诊断有一定的困难,并且在发病时都可用血浆置换治疗,因此曾经有人主张统称为TTP-HUS综合征。近10年来对TTP、HUS与aHUS的病因、发病机制、临床特点与治疗的研究有了新的突破,鉴别TTP、HUS与aHUS对提高治疗效果与改善预后具有重要的意义。

#### 一、TMA的病因与发病机制

TMA的共同病理机制是小动脉与微血管管内皮细胞损伤,血小板减少与微血管血栓;但各种疾病的病因不同。

1. TTP: TTP患者缺乏血管性血友病因子(vWF)裂解蛋白酶(ADAMTS13)的活性,使血浆中超大分子量vWF多聚体增多,后者增加血小板的黏附与聚集能力。多数患者为体内产生抗ADAMTS13自身抗体,少数为先天性酶缺乏。但严重的ADAMTS13缺乏仅见于50%~72%的TTP患者,部分原因是继发性TMA患者的ADAMTS13活性无明显降低但仍被诊断为TTP<sup>[2]</sup>;另一方面,可能有相当一部分aHUS患者被误诊为TTP。

2. HUS: HUS由大肠埃希菌(O157:H7)感染引起。该菌株产生的志贺毒素包含一个A亚单位和5个B亚单位。每个B亚单位可以与神经酰胺三己糖苷受体(糖蛋白Pb3)中的末端半乳糖以高亲和力结合,该受体存在于肾小球系膜细胞和血小板膜表面,导致肾小球血管内皮细胞肿胀、破坏与血

栓形成<sup>[3]</sup>。某些非O157:H7系的大肠埃希菌菌株与1型志贺痢疾杆菌也产生引起腹泻与HUS的志贺毒素及外毒素。我国台湾学者报告肺炎双球菌引起的HUS。肺炎双球菌产生的神经胺酶(neuraminidase)使红细胞、血小板与肾小球表面隐匿的Thomsen-Freidenreich抗原暴露,与血浆中的抗T抗原的抗体反应,损伤红细胞、血小板与肾小球内皮细胞而诱发了HUS<sup>[4]</sup>。

3. aHUS: aHUS的病因与发病机制目前已确定,为补体旁路途径过度活化引起。旁路激活途径从水解补体C3生成C3b开始,C3b与B因子结合,然后被血清中D因子裂解形成C3转化酶(C3bBb),C3b与C3转化酶结合形成C5转化酶,最后形成C5b-9攻膜复合物。旁路激活途径主要受三个调控蛋白控制,包括补体蛋白H(CFH)、补体蛋白I(CFI)及膜辅因子蛋白(MCP)。补体调控蛋白基因突变是aHUS发病的主要原因,其中CFH基因突变占30%,CFI基因突变占12%,MCP占15%<sup>[5]</sup>。最近有人发现,补体C3或B因子的某些突变能加强C3与B因子的结合(gain of function),促进C3转化酶的形成并导致aHUS<sup>[6]</sup>。Delvaeye等<sup>[7]</sup>报告,凝血酶调节蛋白(thrombomodulin, TM)除使凝血酶活化蛋白C与凝血酶活化纤溶抑制物(TAFI)外,还可加速CFI介导的C3b灭活,TM基因突变是少数aHUS患者的发病原因。此外,5%~10%患者是由于机体产生抗CFH自身抗体,个别病例为抗CFI自身抗体,引起了获得性aHUS。

#### 二、TMA的临床与实验室检查特点

TMA的共同表现为血小板减少与微血管病性溶血性贫血,后者的Coombs试验呈阴性,血片上易见破碎红细胞与乳酸脱氢酶显著升高,患者常有脏器功能损害;但不同疾病的临床与实验室结果在一定程度上有各自的特点。

1. TTP: TTP可发生在任何年龄,以10~40岁较多见。多数患者起病突然,少数有前驱症状。通常在病程中伴有发热。80%患者有神经症状,其中一半在起病时即有神经症状,表现呈多变性,包括头痛、意识障碍、神志模糊、谵妄、瘫痪、抽搐,甚至昏迷。有的患者可能发生视力障碍或失语等。约有一半的患者出现肾脏损害与肾功能不全,但程度较HUS轻<sup>[8]</sup>。但某些症状可以不出现,有典型的“五联征”症状者仅占总数的40%。此外,由于消化道与胰腺血管微血栓,部分患者出现剧烈腹痛。少数有肝、脾肿大,呼吸窘迫或心脏传导阻滞。TTP患者的血小板减少非常显著,往往低于 $20 \times 10^9/L$ 。由于本病同时有微血管损害,出血可能表现得更严重,除皮肤瘀斑与鼻出血外,亦可发生胃肠道出血、血尿与视网膜出血。特异的实验室指标是血浆中出现超大分子VWF,ADAMTS13活性显著降低( $\leq 5\%$ ),有确诊意义。但

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.021

基金项目:国家自然科学基金(30770917、81070395);江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102);江苏省临床医学科技专项(BL2012005)

作者单位:215006 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

通信作者:王兆钺,Email:zwang11@sina.com

继发性TTP是由于小血管损伤,ADAMTS13活性无明显降低,故ADAMTS13活性正常不能完全排除TTP的诊断<sup>[8]</sup>。

2. HUS:HUS多发生于儿童与青少年,<5岁占55%,5~17岁占33%,成人仅占12%。HUS患者在发病前3~5 d出现腹泻,典型症状为便血或血性腹泻,伴有腹痛。绝大多数腹泻由大肠埃希菌0157:H7感染引起。但由于在出现HUS症状前腹泻可能已停止,粪便中致病菌数量已减少,或已用了大量的抗生素,有一半患者检测不到病原菌。在血清抗体测定中,80%患者的抗大肠埃希菌0157抗体IgM和(或)IgG阳性,抗体效价在发病后1~2周达最高值。用ELISA法检测粪便中的志贺毒素或用PCR法检测埃希菌0157:H7基因可提高检测效率与速度<sup>[3]</sup>。

10%~15%大肠埃希菌0157:H7感染者发生HUS,表现为典型的“三联征”:微血管病性急性溶血性贫血、血小板减少性出血与肾功能损害;但血小板减少程度相对较TTP轻,很少低于 $20 \times 10^9/L$ 。肾功能损害是HUS的突出表现,其程度反映病情的轻重。表现为少尿或尿闭,有蛋白尿、红细胞、白细胞、管型。轻症者血尿素氮升高不明显,但严重者出现急性肾功能衰竭,伴有高血钾、酸中毒,血尿素氮和肌酐升高。与TTP不同,HUS患者的肾功能损害往往呈自限性;神经系统症状较少发生,仅见于25%的病例。此外,少数患者可能出现心脏损害或多器官损害。

3. aHUS:主要见于儿童。临床表现“三联征”与HUS基本相同,但一般无腹泻,也无大肠埃希菌感染的证据,部分患者可由上呼吸道感染、发热、妊娠或药物诱发。aHUS症状的异质性较大,可能在初次发作时即出现肾功能衰竭,或很快恢复。这主要与突变的基因不同有关,CFH基因突变与复合突变者病情较重,而MCP突变者的症状较轻。aHUS患者其他脏器损害相对较少,仅占10%~20%,10%为中枢神经系统受损<sup>[5]</sup>。与TTP比较,aHUS的血小板减少程度较轻,而肾功能受损更严重<sup>[9]</sup>。aHUS有补体系统的异常,血清补体C3水平降低,但缺乏特异性与敏感性,C3水平正常不能排除aHUS诊断。其他有关的测定包括C4b、C5a、CFH、CFI与因子Bb,但需在专门的免疫实验室进行。

### 三、TMA的鉴别诊断

虽然不同的TMA疾病表现有一定的差异,但往往相互重叠,特别是TTP与aHUS很难鉴别。

TTP可见于任何年龄的患者,发热是常见表现,多数患者有神经症状且并往往在起病阶段即已发生,严重者出现意识障碍、谵妄,甚至昏迷。血浆ADAMTS13活性严重减少( $\leq 5\%$ )具有诊断价值。在自身免疫性TTP患者可检测到抗ADAMTS13自身抗体。HUS见于婴幼儿,发病前有血性腹泻,肾脏损害严重而神经症状少见。临床过程往往呈自限性,预后相对较好。血浆ADAMTS13活性正常。粪便培养与抗原检测可确定大肠埃希菌0157:H7感染。aHUS主要见于儿童,临床表现与HUS基本相同,但无大肠埃希菌感染。临床表现多数较重,往往导致慢性肾脏损害与肾功能衰竭。血浆ADAMTS13活性正常。补体调节系统基因检测可发现

基因突变。

将患者的临床、实验室检查、ADAMTS13测定与对血浆置换的反应做综合分析,有助于TMA的鉴别诊断。TTP患者的血小板计数很低,肾功能损害相对较轻;绝大多数患者为抗ADAMTS13自身抗体引起,可能伴有抗核抗体(ANA)阳性。有人提出,将 $PLT \leq 30 \times 10^9/L$ ,血肌酐水平 $\leq 200 \mu\text{mol/L}$ ,与抗核抗体(ANA)阳性结合判断,对ADAMTS13缺乏的阳性预测的特异性与敏感性达98.7%与98.8%,阴性预测值也达93.3%<sup>[10]</sup>。如果 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ ,血肌酐 $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ 或在初诊时有严重肾功能不全需要透析治疗,提示可能为HUS或aHUS<sup>[9]</sup>。ADAMTS13缺乏是TTP诊断的重要依据。在血浆置换治疗后如临床与实验室指标不改善,但ADAMTS13活性缺乏时,仍诊断为TTP;如ADAMTS13正常,则诊断为HUS、aHUS或其他TMA疾病。此时应做大肠埃希菌0157:H7检查与补体调节系统基因筛查以明确HUS或aHUS诊断<sup>[11]</sup>。

此外,灾难性抗磷脂综合征、DIC与妊娠期高血压疾病并发的HELLP综合征(以溶血、肝酶升高和血小板减少为特征)等具有TMA的病理与临床特征。某些病理情况如感染、骨髓移植、系统性血管炎与药物也可导致获得性TMA<sup>[12]</sup>,应注意仔细鉴别。

### 四、TMA的治疗选择

1. TTP:当患者出现明显的血小板减少与微血管性溶血性贫血而不能用其他疾病解释时,就应立即做血浆置换。血浆置换使TTP患者的病死率从90%降低至10%~20%,已成为最主要的治疗措施。血浆输注可补充患者缺乏的或被抑制的ADAMTS13,同时清除抗该酶的自身抗体与有促血小板凝集的超大分子VWF。美国TTP血浆置换研究组强调早期诊断与早期治疗的重要性。血浆置换的量相当于患者体内血浆的总量,即2 000 ml左右,每日1次,直至缓解。在缓解数日后血浆置换可逐渐停用。但如在减量或停用过程中又有复发,应重新治疗<sup>[13]</sup>。在血浆置换时加用糖皮质激素并不进一步增加疗效;但鉴于大多数TTP患者是由于抗VWF-CP自身抗体引起的,给予糖皮质激素仍是合理的。抗CD20单抗(利妥昔单抗)治疗反复发作的TTP有较好的效果。Westwood等<sup>[14]</sup>报告,在发病3 d内给予利妥昔单抗能显著提高缓解率。但利妥昔单抗可能增加感染概率与脑病综合征等并发症,美国FDA已停止了一项随机临床研究<sup>[1]</sup>。

2. HUS:HUS患者有肾功能损伤,要特别注意水电解质平衡,适当补充营养,控制高血压与维持心脏功能。在少尿与无尿时要控制补液量,过多输液是影响患者预后的主要原因<sup>[15]</sup>。腹膜透析或血液透析是对无尿或肾功能衰竭患者最重要的治疗措施,及时进行血液透析使病死率从30%降至1%<sup>[16]</sup>。患儿的透析时间一般持续5~7 d,同时给予血管紧张素转换酶抑制剂可降低高渗透性损伤。HUS的病程多为自限性,仅少数人需更长时间的透析治疗;终末期肾衰竭患者可行肾移植。

与TTP不同,血浆置换对HUS的疗效不肯定,血浆输注

亦未证明有效。血小板或红细胞输注应慎重考虑,红细胞生成素可改善贫血症状<sup>[17]</sup>。

对HUS患者用抗菌药物控制感染的问题尚有不同意见,有人认为可能会增加大肠埃希菌0157:H7释放志贺毒素,因此在给予抗菌药物时应密切观察。

3. aHUS:血浆置换可去除自身抗体与高反应补体成分(如C3突变),并可置换出无功能的补体调节成分,对aHUS有肯定的效果,使病死率降低一半;欧洲与英国的指南均强调尽早对aHUS患者进行血浆置换<sup>[18-19]</sup>。但血浆置换对膜辅蛋白(membrane cofactor protein, MCP)缺乏引起的aHUS无效,因MCP为膜锚定蛋白,不存在于血浆中。aHUS患者易发生肾功能衰竭,且肾移植效果不佳,复发率达60%~70%,并多在1年内复发;但肾移植可纠正MCP缺乏,复发率仅20%。由于大多数补体系统成分(包括C3、CFH、CFI与CFB)都在肝脏合成,有人采用肝肾联合移植,结果并不理想。Saland等<sup>[20]</sup>报告,术前给予血浆置换、阿司匹林与肝素可改善肝肾联合移植的长期预后。

近年来aHUS的治疗有了重要的进展。艾库组单抗(Eculizumab)是重组人源型抗C5单克隆抗体,主要用于阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)的治疗。2009年Gruppo等<sup>[21]</sup>首先报告,1例aHUS患儿在反复血浆置换复发后改用Eculizumab获得长期与稳定的缓解,并且肾功能也逐渐恢复。以后大量的资料都证实,Eculizumab对先天性或自身免疫性aHUS都有效,80%以上患者的临床表现、血液和生化指标以及补体和生化指标都得到缓解,同时有肾功能改善;甚至对肾移植失败的aHUS患者Eculizumab也能挽救生命。最近美国FDA与欧洲医学局都建议对血浆置换效果不佳者给予Eculizumab治疗<sup>[22-23]</sup>。但该药对志贺毒素引起的HUS无效<sup>[24]</sup>。

五、结语

TMA是一类严重的疾病,不及时予以恰当治疗很易导致死亡。虽然TTP、HUS与aHUS的病因不同,但基本病理变化都是血栓性微血管病,并且都有不同程度的补体激活与血管损伤<sup>[25]</sup>。目前对这类疾病还主要依靠临床判断。临床医师要根据病史、临床表现、各种实验室检查结果与治疗反应综合分析,正确做出鉴别诊断并给予恰当的治疗。TMA的诊治是临床上一个具有挑战性的问题,应在全国开展ADAMTS13活性以及补体相关的特异检测方法。Eculizumab被认为是aHUS治疗的革命性进展,但价格昂贵。寻找新的、特异的诊断与治疗方法将是今后的探索方向。

参考文献

[1] Mörtzell M, Berlin G, Nilsson T, et al. Thrombotic microangiopathy[J]. *Transfus Apher Sci*, 2011, 45(2):119-123.

[2] Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various

autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2004, 83(4):233-244.

[3] Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2014, 7:231-239.

[4] Huang DT, Chi H, Lee HC, et al. T-antigen activation for prediction of pneumococcus-induced hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25(7):608-610.

[5] Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome[J]. *Curr Opin Hematol*, 2010, 17(5):432-438.

[6] Sartz L, Olin AI, Kristofferson AC, et al. A novel C3 mutation causing increased formation of the C3 convertase in familial atypical hemolytic uremic syndrome[J]. *J Immunol*, 2012, 188(4):2030-2037.

[7] Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(4):345-357.

[8] Shenkman B, Einav Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathic hemolytic anemias: diagnosis and classification [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4-5):584-586.

[9] Cataland SR, Wu HM. Atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies[J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(6):486-491.

[10] Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4):e10208.

[11] Rosove MH. Thrombotic microangiopathies[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 43(6):797-805.

[12] Shenkman B, Einav Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathic hemolytic anemias: diagnosis and classification[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4-5):584-586.

[13] Sadler JE, Moake JL, Miyata T, et al. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2004:407-423.

[14] Westwood JP, Webster H, McGuckin S, et al. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(3):481-490.

[15] Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(2):316-325.

[16] Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. *JAMA*, 2003, 290(10):1360-1370.

[17] Pape L, Ahlenstiel T, Kreuzer M, et al. Early erythropoietin reduced the need for red blood cell transfusion in childhood



- hemolytic uremic syndrome: a randomized prospective pilot trial [J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(5):1061-1064.
- [18] Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(4):687-696.
- [19] Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom[J]. *Br J Haematol*, 2010, 148(1):37-47.
- [20] Saland JM, Emre SH, Shneider BL, et al. Favorable long-term outcome after liver- kidney transplant for recurrent hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(8): 1948-1952.
- [21] Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(5): 544-546.
- [22] Licht C, Muus P, Legendre C, et al. Eculizumab is an effective long-term treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) previously receiving chronic plasma exchange/infusion (PE/PI): extension study results [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2011, 118: Abstract 3303.
- [23] Greenbaum L, Babu S, Furman RR, et al. Eculizumab is an effective long-term treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) resistant to plasmaexchange/infusion (PE/PI): results of an extension study[J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2011, 118: Abstract 193.
- [24] Petruzzello-Pellegrini TN, Marsden PA. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: advances in pathogenesis and therapeutics [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012, 21(4): 433-440.
- [25] Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy[J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(6): 496-502.

(收稿日期:2014-11-25)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

2015年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

磷酸盐缓冲液	PBS	乳酸脱氢酶	LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子	GM-CSF
胎牛血清	FBS	凝血酶原时间	PT	巨噬细胞集落刺激因子	M-CSF
血红蛋白	HGB	部分激活的凝血活酶时间	APTT	链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶	S-P
白细胞计数	WBC	EB病毒	EBV	粒-巨噬细胞集落形成单位	CFU-GM
血小板计数	PLT	巨细胞病毒	CMV	细胞毒性T淋巴细胞	CTL
核因子-κB	NF-κB	乙型肝炎病毒	HBV	佛波醇酯	TPA
聚合酶链反应	PCR	丙型肝炎病毒	HCV	噻唑蓝实验	MTT实验
逆转录-聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	弥漫性血管内凝血	DIC
酶联免疫吸附实验	ELISA	自然杀伤细胞	NK细胞	磁共振成像	MRI
动脉血氧分压	PaO <sub>2</sub>	白细胞介素	IL	正电子发射断层扫描	PET
动脉血二氧化碳分压	PaCO <sub>2</sub>	干扰素	IFN	乙二胺四乙酸	EDTA
辅助性T淋巴细胞	Th	肿瘤坏死因子	TNF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳	SDS-PAGE
丙氨酸转氨酶	ALT	红细胞生成素	EPO	二甲基亚砜	DMSO
天冬氨酸转氨酶	AST	血小板生成素	TPO	荧光原位杂交	FISH
谷氨酰转移酶	GGT	干细胞生长因子	SCF	美国国家综合癌症网络	NCCN
碱性磷酸酶	ALP	粒细胞集落刺激因子	G-CSF		