

血栓性血小板减少性紫癜诊治进展

Progress in diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

韩悦¹ 戚嘉乾¹

[关键词] 血小板减少性紫癜; 诊断; 治疗

Key words thrombotic thrombocytopenic purpura; diagnosis; treatment

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.002

[中图分类号] R558.2 [文献标志码] A



专家简介:韩悦, 苏州大学附属第一医院血液科副主任、教授、博士生导师。担任中华医学会血液学分会血栓与止血学组副组长, 中华医学会血液学分会委员, 江苏省血液免疫学会主任委员, 中国老年医学会血液学分会常务委员, 中华医学会血液学分会白血病学组委员, 中国抗癌协会血液分会委员、细胞治疗与移植学组委员, 中国整合血液病专委会委员, 江苏省“医学重点人才”“六大高峰人才”“333 高层次人才”, 主持教育部科技进步一等奖、江苏省科技进步一等奖。

在过去的几十年里, 血栓性血小板减少性紫癜 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)^[1], 以及血管性血友病因子裂解酶 (ADAMTS13) 被人们逐步深度关注^[2]。基于对 TTP 分子机制的深入研究, 并且得益于 George 教授所引领的 TTP 注册登记库的建立^[3], 我们对这种致命性血栓性疾病的研究取得了重大进展, 从而使得该病的诊断和治疗管理都得到了显著改善。为了加深国内血液学同行对该病的理解, 提高 TTP 在我国的治疗效果, 我们总结了该病近年来的诊治进展, 旨在抛砖引玉, 为 TTP 治疗提供一些参考。

1924 年, Eli Moschcowitz 医生接诊了 1 例 16 岁的女性患者, 其临床表现为虚弱、发热、短暂的局灶性精神神经症状、严重的血小板减少和微血管病性溶血性贫血; 他同时发现, 该病与全身内脏器官的末梢动脉和毛细血管存在微血栓有关, 这是对 TTP 的首次诊断^[1]。直到 20 世纪 80 至 90 年代为止, TTP 的病因仍不明确, 其死亡率高达 90%。1982 年, Moake 教授发现, TTP 患者的血浆中存在与血小板高度粘附的超大型 Von Willebrand 因子 (VWF) 多聚体; 而 VWF 是血流高剪切率下血小板粘附和聚集的关键多聚体糖蛋白, 其与血栓形成密切相关; 因此研究人员首次怀疑 TTP 的发病与 VWF 多聚体异常相关^[4]。1985 年, Kaketani 教授在 1 例已故 TTP 患者的内脏血小板微血栓内发现

了大量的 VWF 多聚体^[5]。而另一项研究显示, 血浆置换 (therapeutic plasma exchange, TPE) 可以显著改善 TTP 预后, 使疾病存活率提高到 85% 以上^[6]。综上所述, TTP 患者血液中缺乏能够调节 VWF 多聚体大小的血浆蛋白是导致该病的首要原因。1996 年, Lämmle 教授从人血浆中纯化出一种能够特异性裂解 VWF 的新型金属蛋白酶 (VWF-CP)^[7]。1998 年, 新的研究显示, 无论是先天性异常还是由于特异性自身抗体所造成的 VWF-CP 功能的严重缺失, 均是 TTP 发病的原因^[8-9]。2001 年, Sadler 与 Zheng 教授团队首先克隆出了这种 VWF-CP 蛋白, 即 ADAMTS13, 并对其结构与功能之间的关系和活性的调节进行了系统性的研究, 最终揭示了 TTP 的具体发病机制^[10]。此后, 他们在 VWF 及 ADAMTS13 的分子和基因表征方面又取得了重要进展, 阐明了 VWF 的关键功能域及其与血小板受体糖蛋白 I b 和 ADAMTS13 之间的相互作用, 从而改进了 TTP 的诊断, 并制定了相应的诊断指南和治疗标准^[11]。TTP 的研究进程, 推动了整个血栓性微血管病体系的诊疗进步, 这是世界各国血液工作者共同努力的结果 (图 1)。

1 发病机制

TTP 的概念随着我们对该病的认识所改变。最初, TTP 是以临床表现所定义的: 包括脑部在内的多脏器缺血症状、微血管病性溶血性贫血以及严重的小血小板减少。随着我们对 TTP 分子生物学机制的认识加深, 我们将 ADAMTS13 严重缺乏 (活性 < 10%) 作为其主要诊断标准。TTP 分为遗传

¹苏州大学附属第一医院江苏省血液研究所 (江苏苏州, 215006)

通信作者: 韩悦, E-mail: hanyuesz@163.com

性和获得性两种,后者根据有无原发病又可进一步分为特发性和继发性。遗传性 TTP 主要是由于 ADAMTS13 基因异常所导致的该酶的绝对缺乏^[13]。而获得性 TTP 则是由于体内出现大量 ADAMTS13 抗体从而导致其表达水平的下降,是 TTP 最主要的临床类型^[14]。继发性 TTP 则是由

于感染、肿瘤、药物、移植、自身免疫疾病等因素诱发,机制复杂,预后不佳。上述原因引起的 ADAMTS13 缺乏,可导致 VWF 的切割效率降低,从而使得 VWF 多聚体在血管内积聚,促进血小板在该部位的聚集、活化,最终形成微血栓;导致血小板消耗性减少以及多脏器的功能损伤^[11]。

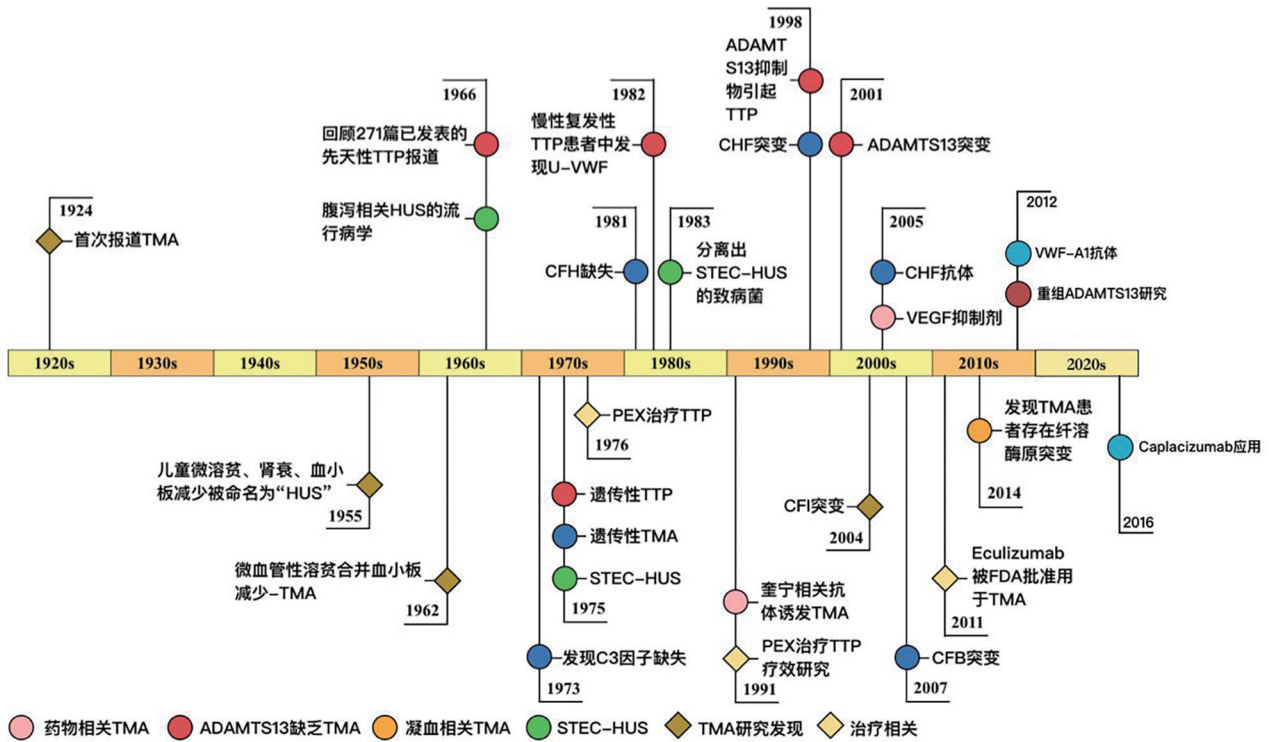


图 1 TTP 相关研究的历史进程^[12]

2 诊断与鉴别诊断

临床五联征——“发热、血小板减少、微血管病性溶血性贫血、神经系统症状、肾功能不全”是 TTP 的经典临床表现,但近期的一些队列研究表明,这 5 个症状均出现的情况,在急性 TTP 患者中出现的比例不到 10%^[15],故 ADAMTS13 活性的检测对 TTP 的诊断尤为重要。除了这些与广泛微血栓形成相关的临床表现外,部分患者可能出现非特异性体征,这与 TTP 的伴发疾病相关。这些伴发疾病主要包括细菌感染、自身免疫性疾病(主要包括系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征、Gougerot-Sjögren 综合征等)、妊娠、药物(丝裂霉素 C、环孢素、奎宁、氯吡格雷、噻氯匹定等)、HIV 感染、胰腺炎、癌症和器官移植等,其中一些可能与 TTP 的急性发病相关^[15]。

TTP 的主要鉴别诊断是溶血性尿毒症综合征(HUS),其发病机制与产志贺毒素的大肠杆菌(STEC)或补体旁途径(非典型 HUS, aHUS)的蛋白异常有关^[16]。TTP 的另一个鉴别诊断是其他类型的血栓性微血管病(如癌症、器官移植、败血症或妊娠先兆子痫以及 HELLP 综合征相关的血栓

性微血管病),这些疾病也都有血液学异常和自身免疫性疾病相关的缺血表现^[17]。做好 TTP 与其他类型血栓性微血管病的鉴别诊断至关重要,因为对于大多数 TTP 患者,TPE 效果较好;而那些无 ADAMTS13 严重缺乏的血栓性微血管病患者,往往需要 TPE 以外的治疗方法^[17]。

目前 TTP 的诊断需具备以下各点:①具备 TTP 临床表现。如微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经精神症状“三联征”,或具备“五联征”。临床上需仔细分析病情,力争早期发现与治疗。②典型的血细胞计数变化和生生化改变。贫血、血小板计数显著降低;尤其是外周血涂片中红细胞碎片明显增多;血清游离血红蛋白增高;血清乳酸脱氢酶(LDH)明显升高;凝血功能检查基本正常。③血浆 ADAMTS13 活性显著降低。在特发性 TTP 患者中常检出 ADAMTS13 抑制物,部分患者此项检查正常。④排除 HUS、弥散性血管内凝血、HELLP 综合征、Evans 综合征、子痫等疾病^[18]。

3 治疗

完全缓解是指血小板计数超过 $150 \times 10^9/L$,并持续 2 个月,同时 LDH 水平正常,并做到临床康

复。在停用 TPE 后缓解状态至少持续 30 d 以上则定义为持久缓解。在达到治疗效果后 30 d 内病情加重定义为恶化,而达到治疗反应后 30 d 或更长时间内病情出现反复则定义为复发。难治性 TTP 定义为 30 d 内无治疗反应和(或)60 d 内无持久治疗反应^[19]。

血浆输注是治疗遗传性 TTP 的有效方法,但往往会诱发过敏反应。目前来看,TPE 仍然是获得性 TTP 的一线治疗方案。TPE 和利妥昔单抗联合治疗对大多数患者有较好的疗效,但仍有少部分难治性患者在达到治疗反应之前就死亡或形成不可逆的神经功能损伤。近年来,对 TTP 发病机制的深入研究发现了许多治疗靶点:包括抑制 B 细胞功能的利妥昔单抗,抑制浆细胞功能的硼替佐米,以 TPE 为主的抗体清除,通过输注重组 ADAMTS13 直接提高 VWF 剪切效率,依赖于 N-乙酰半胱氨酸的强还原性而降解 VWF 多聚体以及通过 Caplacizumab 单抗直接剪切 VWF 多聚体等(图 2)。

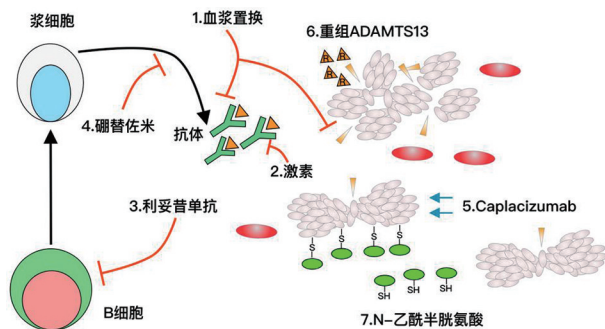


图 2 TTP 的药物靶点

3.1 TPE

TPE 目前仍是 TTP 治疗的一线方案,应在 TTP 诊断确立甚至拟诊时立即开始应用^[6]。在治疗初期,TPE 应每天进行,直到与器官受累相关的症状缓解、血小板计数恢复、溶血停止^[20]。部分研究建议在 3 周内逐步减少 TPE 治疗频率,以防止病情加重^[21]。然而,这种方案目前仍有争议,特别是在联合利妥昔单抗的情况下,寻找最合适的 TPE 治疗频率仍有待于进一步研究。

3.2 激素治疗

TTP 的自身免疫性质为激素治疗的有效性提供了理论基础。研究表明,在新诊断的 TTP 患者中,大剂量甲基强的松龙($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 3 d 后 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)作为 TPE 的辅助治疗比标准剂量($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)的缓解率更高^[22]。尽管给药方式仍有争议,但激素仍然在 TTP 的治疗中占有一席之地。

3.3 利妥昔单抗

人源化抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗被推

荐用于治疗难治性 TTP 患者。一项回顾性研究显示,57 例对 TPE 治疗反应不佳的 TTP 患者,在接受利妥昔单抗治疗后($375 \text{ mg}/\text{m}^2$, +0 天, +3 天, +7 天和 +14 天分别输注),有 51 例(89%)患者在 4 周内达到缓解,6 例患者对治疗无反应,其中 3 例死亡^[21]。两项总共涉及 47 例难治性或复发性 TTP 患者的前瞻性研究显示,在 2~3 周内给予利妥昔单抗治疗后,98% 的患者在第 1 个月内达到缓解。且在这两项研究中,利妥昔单抗均未出现明显的不良反应^[22-23]。我们对近年来的 7 项针对利妥昔单抗治疗 TTP 的前瞻性研究做了基于治疗缓解率的荟萃分析,结果发现利妥昔单抗的总体有效率高达 90%。目前利妥昔单抗已被推荐作为一线治疗方案。

3.4 新药治疗

近年来,随着对 TTP 分子机制的深入了解,涌现了许多针对新治疗靶点的药物。这些药物包括 N-乙酰半胱氨酸(NAC):它通过减小内皮细胞锚定的可溶性超大型 VWF 多聚体的大小来抑制血小板的粘附^[24-25];硼替佐米:一种旨在消耗浆细胞的蛋白酶体抑制剂^[26];重组 ADAMTS13 (BAX930)^[27-28];其作用主要为直接提高 ADAMTS13 水平,目前其临床试验正在进行中(NCT02216084)。最近,在 TITAN 试验中报告了一种与 VWF-糖蛋白 I b 相互作用的抑制剂的疗效(caplacizumab,原名 ALX-0081),TITAN 试验是一项针对获得性 TTP 患者的多中心、随机安慰剂对照的 II 期临床研究^[29],使用 caplacizumab 后,血小板恢复的时间明显缩短,反映缺血性器官损伤的生物标志物趋于更快地恢复正常。此外,病情加重发生率也有所降低,且出血事件轻微。鉴于 caplacizumab 不能解决潜在的自身免疫病理生理问题,若在最后一次 TPE 疗程结束后 30 d 内停用 caplacizumab,患者的复发率很高。caplacizumab 目前在另外一项多中心 III 期研究(NCT02553317)-HERCULES 试验中进行了进一步评估,相信未来将会有更多的循证医学证据供我们参考。

4 展望

随着我们对 TTP 发病过程和机制的深入了解,以及新药临床试验的进一步完善,相信未来对于 TTP,尤其是难治性的患者,会有更多有效的手段。TTP 的诊治探索从未终止,期待在今后能有更多有效的诊疗手段。

参考文献

- [1] Brain MC. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries (Moschowitz 1925) [J]. *Thromb Haemost*, 1978,40(1):9-10.
- [2] 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.
- [3] George JN, Vesely SK, Terrell DR, et al. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-haemolytic Uraemic Syndrome Registry. A model for clinical research, education and patient care[J]. *Hamostaseologie*, 2013, 33(2): 105-112.
- [4] Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 1982, 307(23): 1432-1435.
- [5] Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, et al. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen[J]. *Thromb Res*, 1985, 38(5): 469-479.
- [6] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(6): 393-397.
- [7] Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis[J]. *Blood*, 1996, 87(10): 4223-4234.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(44): 41059-41063.
- [11] Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2017, 130(10): 1181-1188.
- [12] George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(7): 654-666.
- [13] Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(Suppl 1): 283-301.
- [14] Moake JL. Thrombotic microangiopathies[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(8): 589-600.
- [15] Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(5): e237-e245.
- [16] Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(17): 1676-1687.
- [17] Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015(1): 631-636.
- [18] 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): 980-981.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Chen J, Rehemian 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.
- [25] Rottenreich 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.
- [26] Shortt J, Oh DH, Opat SS. ADAMTS13 antibody depletion by bortezomib in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(1): 90-92.
- [27] Plaimauer B, Kremer Hovinga JA, Juno C, et al. Recombinant ADAMTS13 normalizes von Willebrand factor-cleaving activity in plasma of acquired TTP patients by overriding inhibitory antibodies[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(5): 936-944.
- [28] 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.
- [29] 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.