

CCND1 表达,从而达到区别 MCL 和其他小 B 细胞性淋巴瘤的目的。另外在 CLL 患者的治疗过程中应注意使用 FISH 监测 CCND1 的表达,从而更好地判断患者的预后及制订相关个体化的治疗方案。

参考文献

- [1] Matutes E, Parry-Jones N, Brito-Babapulle V, et al. The leukemic presentation of mantle cell lymphoma: disease features and prognostic factors in 58 patients[J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(10):2007-2015.
- [2] Belaud-Rotureau MA, Parrens M, Dubus P, et al. A comparative analysis of FISH, RT-PCR, PCR, and immunohistochemistry for the diagnosis of mantle cell lymphomas[J]. *Mod Pathol*, 2002, 15(5):517-525.
- [3] Yu H, Xu W. A case report of misdiagnosed mantle cell lymphoma[J]. *J Exper Hematol*, 2007, 15(5):1112-1116.
- [4] 赵敏, 吴雨洁, 范磊, 等. 白血病期套细胞淋巴瘤免疫表型 • 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.13.052

分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(2):371-376.

- [5] 李国平, 陈万紫, 黄慧芳, 等. FISH 检测 CyclinD1/IgH 对鉴别套细胞淋巴瘤与慢性淋巴细胞白血病的的作用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(5):1314-1317.
- [6] Thornton PD, Bellas C, Santon A, et al. Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia. The possible role of fludarabine and the Epstein-Barr virus in its pathogenesis[J]. *Leuk Res*, 2005, 29(4):389-395.
- [7] Fabbri A, Cencini E, Bocchia M. Hodgkin's lymphoma as Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1):904.
- [8] 邹仁华, 向兵, 谢莉萍, 等. 慢性淋巴细胞白血病发生高度恶性淋巴瘤转化 2 例报告并文献复习[J]. *华西医学*, 2006, 21(3):502-503.

(收稿日期:2016-11-12 修回日期:2017-01-13)

血浆置换联合药物治疗血栓性血小板减少性紫癜 2 例报道

余洪艳, 杨桂玲[△]

(南昌大学第二附属医院血液科, 南昌 330000)

[中图分类号] R554

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)13-1870-03

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种以全身性微血管血小板(PLT)异常聚集、减少及红细胞(RBC)机械性受损为主要特征的血栓微血管病。多数患者起病急骤,病情凶险,病死率高。血浆置换(PE)联合糖皮质激素或免疫抑制剂治疗仍是 TTP 首选治疗方案。现将 PE 联合药物治疗成功救治的 2 例 TTP 患者报道如下。

1 临床资料

1.1 病例 1, 男, 51 岁, 体质量 60 kg, 因“发热 12 d, 皮肤出血点 6 d, 反应迟钝 1 d”入院。入院 12 d 前受凉后出现发热(37.8℃)、咽痛, 6 d 前发现双下肢散在出血点、躯干部皮肤散在淤斑, 入院当天清晨出现反应迟钝、懒言少语。查体: 轻度贫血貌, 反应迟钝、懒言, 双下肢皮肤见散在性出血点、躯干散在淤斑; 对光反射迟钝; 心、肺、腹未及明显异常; 右侧肢体肌力 3~4 级, 指鼻试验阳性, 病理征未引出。入院 2 h 后出现嗜睡、神志模糊、头晕乏力、恶心呕吐, 查体病理征可疑阳性。入院 4 h 出现烦躁不安, 谵妄, 大小便失禁, 巩膜轻度黄染, 尿色深如茶色。急诊颅脑 CT 无异常。急诊颅脑 MRI+MRA 结果疑似脑炎, 建议行增强扫描。白细胞(WBC) $6.81 \times 10^9/L$, 血红蛋白(Hb) 96 g/L, PLT $10 \times 10^9/L$, 中性粒细胞(NEUT%) 86.2%, 网织红细胞(Ret) $189.10 \times 10^9/L$; 乳酸脱氢酶(LDH) 1 014.7 IU/L; combos 阴性; 尿常规: 隐血 ++, RBC ++; 血涂片可见红细胞碎片; 骨髓细胞学示骨髓增生活跃巨系增生活跃, 伴成熟障碍。因本院暂无血管性血友病因子裂解蛋白酶(ADAMTS13)检测相关技术, 故该患者未能及时行 ADAMTS13 活性及抗体检测。

1.2 病例 2, 女, 58 岁, 体质量 50 kg, 主因“嗜睡 1 周, 神志不清 6 d, PLT 减少 1 d”入院。患者于入院前期 1 周无明显诱因出现精神萎靡、嗜睡, 呼之能正常应答, 入院 2 d 前起床后出现神志不清, 行为异常, 不穿衣服, 精神淡漠与烦躁交替, 不能说

话, 小便呈酱油色, 伴发热(38℃), 无咳嗽、流涕、呕吐、抽搐、呕吐白沫等, 入院急诊血常规提示 PLT $14 \times 10^9/L$, 头颅 MRI 示左侧颞叶皮层下小缺血灶, 神经内科会诊不排除颅内感染、代谢性脑病的可能。经血液科会诊考虑血栓性血小板减少性紫癜, 并收入血液科治疗。入院查体: 重度贫血貌, 平车推入病房, 神志模糊, 查体不合作, 全身皮肤黏膜黄染, 可见散在出血点, 巩膜黄染, 心、肺、腹未见异常, 神经系统查体未见异常。WBC $4.06 \times 10^9/L$, Hb 67 g/L, PLT $11 \times 10^9/L$; LDH 1 181.9 IU/L; combos 阴性; 血涂片易见盔形红细胞及红细胞碎片。骨髓细胞学检查提示增生性贫血, 血小板减少。该例患者考虑诊断 TTP 时, 建议行 ADAMTS13 相关检查, 因血液标本需送至外院且价格相对昂贵, 患者家属较犹豫而延误送检时间, 故在第 1 次 PE 后送检血液标本, 检测血清 ADAMTS13 活性 100%。

2 结果

根据《2012 版血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识》^[1], 2 例均临床诊断 TTP。2 例患者均予 PE 联合糖皮质激素、环磷酰胺(CTX)治疗。

2.1 病例 1 入院 10 h 即予输注新鲜冰冻血浆、静脉丙种球蛋白+甲基泼尼松龙、PE 等治疗。每天予以 PE 3 000 mL(50 mL/kg)联合激素治疗。患者于第 1 次 PE 后神经精神症状明显改善, 第 4 天因血源紧张暂停 PE 1 次并再次出现头痛、头晕、烦躁不安等神经精神症状。PE 至第 8 天, PLT 和 LDH 恢复正常, Hb 平稳, 之后隔天 1 次 PE 3 000 mL, 于第 23 天出院。出院后继续甲基泼尼松龙(24 mg/d)、CTX(100 mg/d)治疗, 持续 3 个月。出院后于江苏大学附属医院行 ADAMTS13 检测, ADAMTS 13 活性 100%。随访 10 个月无复发迹象, 根据《血液病诊断及疗效标准》^[2], 此例患者治愈。

2.2 病例 2 入院后即予以新鲜血浆 600 mL 输注。并立即 PE

(60 mL/kg)、激素(甲基泼尼松龙 120 mg d1~d5)治疗,PLT 呈上升,LDH 下降,第 3 天 LDH 接近正常。治疗第 6 天,患者出现幻觉,考虑激素副作用,激素减量至 60 mg,幻觉消失。治疗第 7 天,PLT $<100\times 10^9/L$,第 9 天 PLT $9\times 10^9/L$,考虑病情反复,将 PE 加大到 4 000 mL(80 mL/kg),并予以 CTX 0.2 g 治疗,第 12 天 PLT 上升,第 13 天 PLT $>100\times 10^9/L$,第 15 天 PE 2 000 mL(40 mL/kg),PLT $>100\times 10^9/L$,第 24 天 CTX 0.1 g 口服,第 26 天激素逐渐减量至 20 mg,第 29 天停止 PE 治疗。治疗中,患者持续呈中度贫血,于第 2 天、第 12 天予以去白细胞红细胞悬浮液 2 U 输注,贫血程度无明显改善,并呈小细胞贫血,考虑合并 α -珠蛋白生成障碍性贫血, α -珠蛋白生成障碍性贫血基因检查结果提示 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因缺失-sea 杂合。患者 PLT、Hb、网织红细胞、LDH 均正常,临床表现消失,于第 34 天出院。出院后继续 CTX 0.2 g,甲基泼尼松龙 20 mg 治疗,随访 4 个月,激素逐渐减量,血小板持续大于 $100\times 10^9/L$ 。

3 讨 论

目前 TTP 的主要发病机制涉及 ADAMTS13 活性缺乏或 ADAMTS13 自身抗体(抑制物)的产生,导致血管内皮细胞分泌的血管性血友病因子(vWF)不能被有效裂解,促进 PLT 的黏附与聚集并形成微血栓,PLT 消耗性减少继发出血,微血管管腔狭窄,RBC 破坏,受累组织器官损伤或功能障碍^[3]。

TTP 分为遗传性和获得性两种,后者根据有无原发病因分为特发性和继发性。遗传性 TTP 系 ADAMTS13 基因突变导致酶活性降低或缺乏所致,常在感染、应激或妊娠等诱发因素下发病。特发性 TTP 多因患者体内存在抗 ADAMTS13 自身抗体(抑制物),导致 ADAMTS13 活性降低或缺乏,是主要的临床类型(40%~77%)^[4]。继发性 TTP 系因感染、药物、肿瘤、自身免疫性疾病、造血干细胞移植等因素引发,发病机制复杂,预后不佳。

TTP 诊断主要以临床诊断为主,主要表现为 PLT 减少、微血管溶血、神经精神症状、发热、肾损害即 TTP 五联征。实际只要具备 TTP 临床表现、典型的血细胞及血液生化改变,且排除溶血性尿毒症(HUS)等疾病即可诊断。但因 HUS 与 TTP 在病因、发病机制和临床表现方面均有共同之处,越来越多的学者认为二者是同一疾病不同阶段的临床表现,可统称为 TTP/HUS 或血栓性微血管病(TMA)。但 HUS 以肾功能损害为主,ADAMTS13 仅轻微下降,而 TTP 以神经精神症状为主,且非典型 HUS 对于 PE 反应差。2 例患者均表现为血小板减少、微血管溶血性贫血、神经精神症状、发热四联表现,临床诊断 TTP 明确。第 1 例患者发病前有上呼吸道感染症状,不能明确上呼吸道感染是 TTP 的诱因还是 TTP 的临床症状,且上呼吸道感染症状控制后 TTP 未得到完全缓解。第 2 例患者 TTP 合并 α -珠蛋白生成障碍性贫血。 α -珠蛋白生成障碍性贫血是镰状细胞血红蛋白病(SCD)的一种亚型,有文献报道了 10 例 SCD 均出现了 TMA,予以 PE 治疗后 9 例持续缓解(随访 77 个月),1 例因单纯 SCD 死亡,1 例在 46 个月复发,再次 PE 后获得缓解。多篇文章^[5-7]也报道了 β -珠蛋白生成障碍性贫血患者出现继发性 TTP,另一篇文章报道 TTP 继发于血红蛋白 C 病。且一项研究^[8-9]发现 SCD 常伴高水平血小板凝集素-1(TSP-1),后者能抑制 ADAMTS13 活性,SCD 患者中 ADAMTS13 水平常低于检测下限。由此可考虑 SCD 为 TTP 诱因,病例 2 考虑继发于 α -珠蛋白生成障碍性贫血,但国内外相关研究报道比较少,需更多的临床资料统计研究。TTP 因不能有效降解 U-vWF 多聚体,导致血栓形成,刺激血管内皮细胞,会加重 SCD 病情,故 SCD 合并 TTP 者更应及时治疗。2 例患者均于 PE 后检测 ADAMTS13 活性及抑制物,不能完全呈现治疗前的水平,对于 TTP 分型意义受限。

PE 为 TTP 抢救和治疗的的首选方案,使 TTP 的生存率由早年的 10% 上升到 90%^[10-11]。PE 以新鲜冰冻血浆(FFP)为置换物,能纠正患者血浆中 ADAMTS13 酶的缺乏,去除自身抗体及导致内皮损失或 PLT 聚集的不利因素,迅速缓解症状。PE 应遵循早期、足量、联合原则,即一旦怀疑 TTP 即可进行 PE;血浆置换推荐 40~60 mL/kg,每天 1~2 次,待 PLT 恢复 $100\times 10^9/L$ 以上并持续 2~3 d、血管内溶血消失(Hb 稳定,血清 LDH 正常)、神经症状改善,再逐渐减少 PE 频率,直至疗程结束^[12];PE 同时可联合糖皮质激素、免疫抑制剂、抗血小板聚集药、利妥昔单抗等治疗。值得注意的是输注 PLT 可加重 TTP 微血栓形成,因此急性 TTP 是输注血小板的相对禁忌证,仅适用于致命性出血或颅内出血。在一项回顾性研究中^[13],14 例 TTP 在深静脉置管前接受血小板输注,41 例未接受血小板输注,血小板输注组中 6 例死亡(43%),未接受血小板输注组中 2 例死亡(5%)。虽然血小板输注组死亡率明显升高,但该作者并不明确死亡是否与血小板输注有明确的关系,建议在可预见血小板输注风险情况下可放弃血小板输注。但另一项回顾性试验^[14]表示 ADAMTS13 $<10\%$ 的 TTP 患者中接受血小板输注组与没接受血小板输注组相比,血小板输注组($n=23$)3 例死亡,3 例均合并其他危重疾病(急性白血病骨髓移植后 GVHD、HIV、肺部恶性肿瘤),且 3 例死亡原因均不是血栓事件,对照组($n=32$)1 例死亡;两组并发症发生率差异无统计学意义。该项研究认为血小板输注对 TTP 并无危害,但目前尚无随机对照试验来评估血小板输注的安全性。综上所述,如患者出现血小板严重低下、活动性出血或深静脉插管前可予以血小板输注。2 例患者在临床诊断 TTP 后立即予以 PE 治疗,神经精神症状迅速缓解,PLT 呈上升趋势,LDH 下降。病例 1 因血浆缺乏暂停 1 次 PE,患者再次出现神经精神症状,这强调了 PE 持续、足量的治疗原则;第 2 例患者开始 PE 60 mL/kg,PLT 上升后复降,PE 增量至 80 mL/kg 并联合 CTX 治疗,病情得到迅速控制,符合 TTP 病情反复的特点,并强调了 PE 足量及联合免疫制剂的重要性。2 例 PLT 分别在 PE 第 12 天、第 13 天恢复正常。2 例患者在 PE 前均先予以 FFP 输注,控制了病情进展,为 PE 取得时机。说明部分患者在无条件 PE 情况下可先予以 FFP 输注^[1]。近期有人提出去冷沉淀血浆(CPP)作为置换液和 FFP 有相同疗效^[15],一项单中心回顾性研究^[16]发现,虽然 CPP 拥有和 FFP 相同的 ADAMTS13,但以 CPP 为置换液的 PE 需要更长的置换时间及更多的 CPP,且出现更高的疾病恶化趋势,并不建议以 CPP 进行置换液作为 TTP 一线治疗。冷沉淀是 FFP 在 4 °C 溶解时不融的沉淀物,富含纤维蛋白原、FⅧ及血管性假血友病因子,故对 TTP 治疗无效。

TTP 复发率为 20%~50%,遗传性 TTP 及 ADAMTS13 活性小于 10%/自身抗体阳性的 TTP 患者易复发。在 PE 后需给予糖皮质激素/免疫抑制剂维持治疗或早期联合糖皮质激素/免疫抑制剂治疗以预防 TTP 复发。第 1 例患者 CR 后检测 ADAMTS13 活性 100%,甲基泼尼松龙、CTX 维持治疗 3 个月,随访 8 个月无复发迹象。近 10 年研究表示利妥昔单抗也可明显减少 TTP 的复发,同时减少 PE 次数,缩短获得缓解时间,益于长期生存。此 2 例病例均对 PE 联合激素/免疫抑制剂有明显疗效,且考虑 RTX 价格昂贵,不考虑联合 RTX 治疗。

TTP 是一组罕见的、危重、病死率高的微血管血栓出血综合征,及早诊断、及时、足量 PE 联合激素/免疫抑制剂可大大提高 TTP 治愈率。在严重血小板低下、活动性出血或深静脉置管时可考虑血小板输注。

参考文献

[1] 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.
- [2] 沈悌, 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 176-180.
- [3] Han-Mou T, Mojgan R, Zhou WH, et al. ADAMTS13-binding IgG are present in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Thromb Haemost*, 2006, 95(5): 886-892.
- [4] Kremer HJ, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2010, 115(8): 1500-1511.
- [5] Shome DK, Ramadorai P, Al-Ajmi A, et al. Thrombotic microangiopathy in sickle cell disease crisis[J]. *Annals Hematol*, 2013, 92(4): 509-515.
- [6] Vlachaki E, Agapidou N, Neokleous D, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura or immune thrombocytopenia in a sickle cell/ β + -thalassemia patient: A rare and challenging condition[J]. *Trans Aphere Sci*, 2014, 51(2): 175-177.
- [7] Gangemi AJ, Pickens PV. Coagulopathy and functional hyposplenism during an episode of thrombotic thrombocytopenic purpura in a HgbS/beta(+)-thalassemia patient[J]. *Clin Case Rep*, 2015, 3(7): 521-526.
- [8] Lee HE, Marder VJ, Logan LJ, et al. Life-threatening thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a patient with sickle cell-hemoglobin C disease[J]. *Annals Hematol*, 2003, 82(11): 702-704.
- [9] Novelli EM, Kato GJ, Hildesheim ME, et al. Thrombospondin-1 inhibits ADAMTS13 activity in sickle cell disease[J]. *Haematologica*, 2013, 98(11): 132-134.
- [10] Shepard KV, Fishleder AJ, Lucas FV, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura treated with plasma exchange or exchange transfusions[J]. *West J Med*, 1991, 154(4): 410-413.
- [11] 刘少君, 唐朝锋. 血栓性血小板减少性紫癜 8 例临床分析[J]. *临床血液学杂志*, 2001, 14(4): 153-154.
- [12] 朱德霞. 血栓性血小板减少性紫癜血浆置换治疗临床护理探讨[J]. *当代医学*, 2012, 18(35): 2-3.
- [13] Duffy SM, Coyle TE. Platelet transfusions and bleeding complications associated with plasma exchange catheter placement in patients with presumed thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Clin Apheresis*, 2013, 28(5): 356-358.
- [14] Otrrock ZK, Liu C, Grossman BJ. Platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Vox Sanguinis*, 2015, 109(2): 168-172.
- [15] Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies[J]. *British J Haematol*, 2012, 158(3): 323-335.
- [16] Stefanello B, Paula EV, Andrade OF, et al. Safety and efficacy of cryoprecipitate-poor plasma as a replacement fluid for therapeutic plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: A single center retrospective evaluation[J]. *J Clin Apheresis*, 2014, 29(6): 311-315.

(收稿日期: 2016-11-22 修回日期: 2017-01-26)

(上接第 1862 页)

达国家相比, 我国在创新型临床医学人才培养方面还存在较大的差距。因此, 要立足高远、放眼世界, 并根据时代发展的要求不断改革创新, 加强对创新型临床医学人才培养的探索和实践。只有这样, 才能持续推动临床医学向前发展, 中国才能早日跻身医学强国之列。

参考文献

- [1] 曾益新. 医学教育必须是精英教育[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(3): 1-3.
- [2] 冯泽永. 培养医学创新人才必须解决的三个重要问题[J]. *中华医学教育探索杂志*, 2011, 10(1): 103-106.
- [3] 国策, 任强, 许瑞卓. 高校创新人才培养刍议——由“钱学森之问”引发的思考[J]. *大学教育*, 2014(12): 9-10.
- [4] 黄钢, 张艳萍, 陆斌杰, 等. 创新型医学本科人才培养体系的构建与实践[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2012, 32(9): 1274-1276.
- [5] 雒国胜. 结合医学教育改革, 加强医学生创新能力的培养[J]. *新乡医学院学报*, 2013, 30(3): 236-237, 240.
- [6] 杨旻, 罗润, 徐灿华, 等. 理工与医学交叉对医学教育理念的启示[J]. *中国高等医学教育*, 2012(3): 18-20.
- [7] 马建辉, 冯友梅. 构建以器官系统为基础课程模式的实践与探索[J]. *中华医学教育杂志*, 2011, 31(2): 193-195.
- [8] 凌斌, 邓忠良, 唐全, 等. 器官系统课程在三年制临床医学专业教学中的效果评价[J]. *重庆医学*, 2016, 45(1): 137-138, 141.
- [9] 褚倩, 毛柏青, 舒涛, 等. 器官系统为中心的多学科联合医学教学和传统教学的初步比较研究[J]. *中国高等医学教育*, 2012(5): 64-65.
- [10] 刘本荣, 熊玉娟. PBL 教学也许是解决我国大学生科研思路欠缺的良方[J]. *临床医学工程*, 2012, 19(7): 1206-1208.
- [11] Oda Y, Onishi H, Sakemi T. Effectiveness of student tutors in problem-based learning of undergraduate medical education[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2014, 232(3): 223-227.
- [12] 杜补林, 李雪娜, 尹雅芙, 等. 以影像为中心、以问题为基础的核医学教学模式评价研究[J]. *重庆医学*, 2015, 44(11): 1570-1571.
- [13] 刘军, 陈生弟. PBL 教学在医学教育中的应用与前景[J]. *中国高等医学教育*, 2013, 26(4): 5-6.
- [14] Michalko M. Thinking like a genius eight strategies used by the supercreative, from aristotle and leonardo to einstein and edison[J]. *Futurist*, 1998, 32(4): 21-25.
- [15] Wang F, Wang Z, Tong Z, et al. A pilot study of autofluorescence in the diagnosis of pleural disease[J]. *Chest*, 2015, 147(5): 1395-1400.
- [16] 张静, 王璐. 医学生早期接触临床提升综合素质的探索与实践[J]. *中国高等医学教育*, 2014(12): 11-12.
- [17] 凌虹, 李妍, 张唯哲, 等. 通过早期科研训练培养医学生科学创新能力[J]. *基础医学教育*, 2011, 13(12): 1115-1117.

(收稿日期: 2016-11-25 修回日期: 2017-01-26)