探讨血浆置换在产后合并血栓性血小板减少性紫癜中的应用

Application of plasmapheresis in postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura

黄红梅,蒋天伦,赵树铭,黎儒青,陆 华,罗 阳,范娅涵 (第三军医大学西南医院输血科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨血浆置换(PE)在产后合并血栓性血小板减少性紫癜(TTP)中的应用时机及方法。**方法** 回顾分析我院利用血浆置换成功救治 1 例产后合并 TTP 患者的临床资料,查阅相关文献,总结分析血浆置换在产后合并 TTP 中的有效治疗时机及方法。**结果** 患者剖宫产术后经早期确诊产后合并 TTP,立即给予血浆置换并辅助其他抢救治疗,于术后第 7 天复查血小板(PLT)升至 110×10^9/L,痊愈出院,随访无复发。**结论** 产后合并 TTP,病情危重,死亡率高,易误诊或漏诊,应早期诊断并行血浆置换,降低死亡率,提高生存质量。

[关键词] 血浆置换;产后;血栓性血小板减少性紫癜;应用

[中图分类号] R457.1 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2015)06-0678-02

妊娠合并血小板减少是一种主要以凝血功能障碍以及出血为主要表现的出血性疾病,在孕妇中的发生率为 6.6% ~ 11.6%[1],是在妊娠期各种并发症中较为常见的一种。而产后合并血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的病例在临床中较为罕见,偶可发生在产后早期,具有发病急、病情重、进展快、漏诊率和病死率高等特点,发病机理复杂[2]。如果在产后误诊或得不到及时的治疗,则会导致不良的治疗后果。血浆置换(PE)已成为 TTP 患者的主要治疗方式,使用血浆置换,TTP 患者生存率从不足 10% 提升到接近 80%[3]。其主要原理是能去除患者血浆中炎性反应介质、补充患者所缺少的血浆因子,达到治疗血栓性血小板较少性紫癜的目的[4]。我科利用血浆置换成功治疗 1 例产后合并 TTP 患者,采用血浆置换、甲强龙激素治疗,并辅助抗感染、保肝退黄、补充白蛋白等维持内环境稳定等治疗,取得良好效果,现将相关治疗及处理经验报告如下,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者,女,27 岁,因停经 37 周,乏力 5 d,皮肤乏黄 3 d 入院,入院时查血小板(PLT) 102×10^9/L,入院当天考虑妊娠期急性脂肪肝,因病情危重行急诊手术,术后因患者妊娠脂肪肝,出现肝肾功能损伤严重、凝血功能障碍,病情恶化迅速,遂转 ICU 治疗。患者神志昏睡,抽血复查 PLT 急剧下降至 53×10^9/L,血红蛋白(Hb)降至 105 g/L,网织红细胞(Ret)% 3.9%、间接胆红素(IBIL) 72.17 μmol/L、肌酐(Scr) 193 μmol/L、血尿素氮(BUN) 22.6 mmol/L 及乳酸脱氢酶(LDH) 1 650 IU/L。

1.2 治疗方法

根据血液病诊断标准及患者临床表现,考虑为产后合并 TTP,立即给予血浆置换,甲强龙激素治疗,并辅助抗感染、保肝退黄、补充白蛋白等维持内环境稳定等抢救治疗。经患者肘静脉穿刺置管行血浆置换,采用血浆采集机(四川南格尔)、血浆分离耗材(四川南格尔 P-1000G)及枸橼酸钠抗凝剂,在密闭循环下进行血浆置换术。置换液采用乳酸林格氏液、滤白细胞血浆、羟已基淀粉、0.9% 氯化钠注射液或低右旋糖苷氨基酸注射液。置换前常规将 10% 葡糖糖酸钙 30 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中缓慢静滴。采集血流量为 40 ~ 50 mL/min,回输血流量为 40 ~ 60 mL/min,每次置换约 2 ~ 3 h。治疗期间全程使用心电监护仪监测患者生命体征,并随时根据血压调整置换速度及补液速度,保存出入平衡。予术后当天至术后 3 d 坚持每天血浆置换 2 次,每次置换出血浆 1 200 mL,术后第 4 天根据病情调整血浆置换每日 1 次,于术后第 7 天复查 PLT 升至 110×10^9/L,再次逐步将血浆置换调整为隔日 1 次。

1.3 疗效评定

参照张之南[5]主编的《血液病诊断标准及疗效标准》治愈需达到以下全部标准,并且持续 6 个月以上:①PLT 计数正常;②Hb 与 Ret 计数正常;③尿常规、BUN、Scr 与肾功能正常;④一切临床症状、体征消失;⑤其他异常表现消失。

2 结果

该患者确诊产后合并 TTP,立即给予血浆置换及其他辅助治疗。血浆置换期间,各项检验指标均有明显改善,临床症状也趋于好转,如 PLT、Hb 逐渐上升,于术后第 7 天复查 PLT 升至 110×10^9/L,Hb 升至 102 g/L;而 Ret、IBIL、血肌酐、尿素氮及 LDH 逐步下降至正常范围,最后痊愈出院,随访无复发。该患者血浆置换前后及置换期间各项生化指标的波动范围见表 1。

3 讨论

妊娠合并血小板减少是在妊娠期各种并发症中较为常见的一种,而产后合并 TTP 的病例在临床中较为罕见。主要临床表现为微血管性溶血性贫血、常伴有发热、血小板减少以及中枢神经系统症状、肾脏损害。1982年,有学者发现在TTP患者

doi:10.11659/jjssx.07E015113

[通讯作者] 蒋天伦,E-mail:jtianlun@139.com

[收稿日期] 2015-07-24 [修回日期] 2015-08-26

表 1 患者血浆置换的主要实验室检查

组别	血常规				生化指标			临床症状
	Ret(%)	Hb(g/L)	PLT(10^9/L)	IBIL(μmol/L)	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	LDH(IU/L)	
血浆置换前	3.9	105	53	72.17	193	15.8	1 650	神志昏睡、发热、无出血、无腹痛
血浆置换中	4.4 ~ 9.7	65 ~ 88	17 ~ 208	16.6 ~ 74.4	112.7 ~ 198.8	8.4 ~ 19.9	296.1 ~ 1 352	神志昏睡、发热、无出血、无腹痛
血浆置换后	2.81	102	245	10.6	45.6	8.3	177	神志清楚、精神食欲好、无发热

血浆中存在一种超大分子质量 vWF 多聚体(UL-vWF)[6]。1996 年 Furlan 等[7]找到了金属蛋白酶 AD-AMTS13(vWF-CP),它是一种水解血管性血友病因子(vWF)的分子。vWF-CP 存在于正常人血浆中,内皮细胞释放 UL-vWF 可被裂解,当 vWF-CP 的活性下降或者消失,导致过多的 UL-vWF 不能被裂解,可引起血小板在微循环中聚集,微血栓形成,当红细胞经过时发生破裂,从而导致微血管病性溶血,这是 TTP 的致病原因。在正常人群中 vWF-CP 活性 79% ~127%[8]。国外学者检测不同人群 vWF-CP 的活性:非妊娠妇女 101%,健康妊娠妇女 71%,TTP 患者小于 5%[9]。可见,产后合并 TTP 跟患者妊娠有关,因本组患者临床症状明显,TTP 确诊早,未进行 vWF-CP 的检测。有研究者[10]认为,50% ~75% 的患者表现三联征,肾脏损害和神经系统异常为 TTP 的终末期表现,早期血常规提示贫血、血小板减少、而 LDH 显著增高,就应考虑 TTP。许敏等[11]报道 TTP 患者的微血管性溶血性贫血的临床症状主要表现为 IBIL 和 Ret% 增高明显,LDH 和 D-二聚体明显升高可以作为 TTP 诊断的参考标准。本组患者产后复查血常规符合 TTP 诊断标准,立即给予 PE 治疗,并在治疗期间随时监测以上各项指标给予调整血浆置换的次数。

PE 是 TTP 治疗中的关键,因其不仅可在置换血浆过程中输入所缺乏的蛋白酶 vWF-CP,还能去除自身血浆中 vWF-CP 抗体[12]。有文献报道,未经及时治疗的 TTP 患者病死率高达 95% 以上,采用血浆置换治疗后,病死率降低到 8% ~30%[13]。Nikolaou 等[14]报道 1 例妊娠合并 TTP 患者,妊娠 37 周剖宫分娩一女婴 2 830 g,产后病情加重,PE 治疗 9 次后痊愈出院。许敏等[11]报道 12 例 TTP 患者坚持每天或隔天进行 PE 治疗,每次血浆置换量为 1 000 ~2 500 mL,血浆置换次数根据患者而定,待病情好转,血小板计数稳定上升后逐渐减少 PE 次数至停用。美国输血协会(AABB)建议 TTP 患者应每天进行血浆置换直到 PLT > 50×10^9/L,结合患者病情,可逐渐调整血浆置换次数,当 PLT > 100×10^9/L 以上,红细胞计数、血红蛋白回升及稳定时可以停止血浆置换[15]。本组患者也是在这样的治疗原则基础上进行治疗的,患者最后痊愈出院。

由此可见,产后患者出现 PLT、Hb 急剧减少时,应高度警惕是否合并有 TTP。则应严密检测其他生化指标,如血常规、肝、肾功能及凝血功能检测;有条件者,最好进行 vWF-CP 的检测。根据《血液病诊断标准》早期确诊 TTP,切勿误诊及漏诊。确诊后应早期介入血浆置换,同时联合激素、丙种球蛋白等其他药物辅助治疗,同时应在血浆置换期间动态监测各项血液指标,如 PLT、Hb、Ret% 、IBIL、Scr、BUN、LDH 等,并根据病情调整血浆置换次数,直至治愈。目前很多报道针对产后合并 TTP 的血浆置换治疗时机已明确,则应根据检测指标早期诊断并早期行血浆置换,至于血浆置换治疗的次数应因人而异,根据患者病情而定,直至血小板计数及各项指标恢复正常为止。

[参考文献]

[1] AI-Kouatly HB, Chasen ST, Kalish RB, et al. Causes of theombo-cytopenia triplet gestaions[J]. Am L Obstet Gynecol, 2003, 189(1): 177 - 180.

[2] 刘庆荣,王 欢,刘春华,等. 间接胆红素在血浆置换联合山莨菪碱治疗血栓性血小板减少性紫癜中的变化观察[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(6): 1017 - 1019.

[3] 王天红,程 澄,李映桃. 妊娠合并血栓性血小板减少性紫癜的研究进展[J]. 中国际妇产科学杂志, 2014, 41(6): 1017 - 1019.

[4] Crocco I, Franchini M, Garozzo G, et al. Adverse reactionsin bloodand apheresis donors: experience from two Italiantransfusion centres [J]. Blood Transfus, 2009, 7(1): 35.

[5] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 3 版. 北京:科学技术出版社, 1998: 285 - 289.

[6] Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually Large plasmafactor Ⅷ: von Willebrand factormultimers in chronic relapsing throm-botic thrombocytopenic purpura[J]. N Engl J Med, 1982, 307(2): 1432.

[7] Furlan M, Robles R, LA Mie B, et al. Partia purification andchar-acterization of a proteasa from human plasma cleaving von Wille-brand factor to fragments produced by invivo proteolysis[J]. Blood, 1996, 87(10): 4223.

[8] Zhou Z, jing H, Tao Z, et al. Effects of naturally occurring mutations in CUB-1 domain on synthesis, stability, and activity of ADAMTS-13[J]. Thromb Res, 2009, 124(3): 323 - 327.

[9] Lattuada A, Rossi E, Calzarossa C, et al. Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant wonmen with HELLP microangiopathic syndrome[J]. Haematologica, 2003, 88(9): 1029 - 1034.

[10] George JN. Evaluation and management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. J Intensive Care Med, 2007, 22(2): 82 - 91.

[11] 许 敏,邓东红,杨 杰,等. 血栓性血小板减少性紫癜 18 例临床分析[J]. 中国临床新医学, 2013, 6(5): 425 - 428.

[12] Murrin RJ, Murray JA. Thrombocytopenic purprua: aetiology, pathophysiology andtreatment[J]. Blood Rev, 2006, 20(1): 51.

[13] 郑昌成,吴竞生. 血栓性血小板减少性紫癜的诊治现状与进展[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(9): 645.

[14] Nikolaou M, Karakantza M, Adonakis G, et al. A case of severe ADAMTS13 deficiency presenting as thrombotic thrombocytopenic purprua in pregnancy[J]. Med Pregl, 2012, LXV(9/10): 436 - 439.

[15] 陈妙婵,蔡 葵,容伯芬. 血浆置换治疗血栓性血小板减少性紫癜的血液学指标及临床分析[J]. 广州医药, 2013, 44(1): 17 - 18.

(编辑:周小林)