经验交流 文章编号:0253-3626(2009)01-0114-04

血栓性微血管病 12 例临床分析

唐 琳,蔡 莹,李瑞雪,张 玲
(重庆医科大学附属第二医院肾内科,重庆 400010)

【摘 要】目的:了解血栓性微血管病(Thrombotic microangiopathy,TMA)的临床特征及治疗,以加深对该病的认识。方法:对我院 2004 年 10 月~2007 年 12 月诊断的 12 例 TMA 患者的类型、临床表现、治疗及预后进行回顾性分析。结果:患者主要临床表现为贫血(12/12),血小板计数减低(12/12),血清乳酸脱氢酶升高(12/12),肾脏损害(12/12);发热(5/12);精神或神经系统症状(7/12)。3 例行血浆置换治疗。1 例治愈,4 例好转,7 例死亡。结论:TMA 的病因复杂、病情危重,死亡率高,预后差,应根据 TMA 的类型选择不同的治疗方案以提高疗效、减少死亡率。

【关键词】血栓性微血管病;临床分析;诊断
【中国图书分类法分类号】R554 【文献标志码】B 【收稿日期】2008-02-26

The clinical analysis of 12 patients with thrombotic Microangiopathy

TANG Lin, et al
(*Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the clinical characteristics and treatment of thrombotic microangiopathy (TMA), to improve recognition of TMA. *Method*: Types, clinical and laboratory characteristics, treatment and prognoses of 12 patients with thrombotic microangiopathy admitted to our hospital between October 2004 and December 2007 were analyzed retrospectively. *Result*: The clinical manifestations were characterized by microangiopathic hemolytic anemia(12/12), thrombocytopenia(12/12), elevated serum LDH value(12/12), and renal lesion(12/12), fever(5/12), and neurological abnormalities or mental disorders(7/12). 3 patients were treated by plasma exchange therapy. 1 patient fully recovered, 4 patients took a turn for the better, and 7 patients died. *Conclusion*: TMA is a kind of severe acute syndrome with complicated pathenogenesis and high mortality. Management should depend on the type of TMA in order to improve curative efficacy and reduce mortality.

【Key words】Thrombotic Microangiopathy; Clinical studies; Diagnosis

血栓性微血管病(Thrombotic microangiopathy,TMA)是一组较少见的临床病理综合征,临床主要表现为微血管病性溶血性贫血,血小板减少以及微血栓形成[1];有的患者伴有急性肾功能不全,发热,精神、神经系统症状。常见的 TMA 主要为血栓性血小板减少性紫癜(Thrombocytopenic purpura,TTP)和溶血性尿毒症综合征(Hemolytic uremic syndrome,HUS)两大类,但是临床上常常不容易将二者区分开来。其它损伤微血管内皮细胞的疾病也可导致 TMA 的病理损伤特点,如系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征、硬皮病肾危相、恶性高血压、妊娠相关肾病(如严重先兆子痫/溶血性贫血、肝酶升高及血小板减少综合征等)、HIV 感染、肾移植、肿瘤和化疗后、放射以及一些药物(如口服避孕药、奎宁等)等。成人绝大部分 TMA 病因复杂,病情危重,预后极差。因此,本文回顾分析了我院 12 例临床和/或肾活检明确诊断的 TMA 患者的临床资料,为 TMA 的临床诊断和治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

2004 年 10 月~2007 年 12 月,我院共诊治 TMA 患者 12 例,其中男 4 例,女 8 例,年龄 20~72 岁,中位年龄 37.5 岁,男女比例 1∶2。12 例患者起病急或较急,2 例继发于妊娠(其中 1 例合并腹泻),2 例继发于腹泻,4 例继发于系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus,SLE),1 例继发于恶性高血压(原发性高血压),3 例无明确病因。

1.2 诊断标准

本研究的 TMA 患者按以下诊断标准纳入:(1)微血管病性溶血性贫血:病程中有血红蛋白下降,网织红细胞升高,外周血破碎红细胞计数阳性(外周血破碎红细胞计数 >2%),Coombs 试验阴性,乳酸脱氢酶(LDH)升高 >250 U/L。(2)病

作者介绍:唐 琳(1972-),女,副主任医师,博士,研究方向:肾小球疾病的发病机理。

程中有血小板下降[1]。

1.3 实验室检查

血细胞分析包括红细胞、血红蛋白、白细胞、血小板、网织红细胞、外周血破碎红细胞计数。生化检查包括直接胆红素、间接胆红素、尿素氮、肌酐、乳酸脱氢酶、转氨酶。免疫学检查包括抗双链 DNA 抗体、ENA 抗体谱、抗核抗体、免疫球蛋白、补体 C3、C4。其余检查包括结合珠蛋白、Coombs 试验。出凝血检查。骨髓细胞学检查。肾脏穿刺。

2 结 果

2.1 临床特点

主要表现为:12 例患者中有 5 例有发热表现,体温从 38.2℃~39.6℃不等。6 例皮肤黏膜淤点淤斑、1 例鼻衄、1 例阴道出血、2 例消化道出血、1 例颅内出血。5 例皮肤巩膜轻~中度黄染。7 例出现神经精神症状,主要表现为头痛、烦躁、谵妄、、抽搐、意识不清、昏迷。4 例患者出现恶心、呕吐、腹痛等消化系统症状。12 例患者均有不同程度肾脏损害。12 例患者具体临床表现见表 1。

2.2 实验室检查

血常规 12 例患者均有红细胞、血红蛋白(Hb)下降,血小板(PLT)下降,及网织红细胞(Ret)计数升高。RBC 中位数 1.98×10^{12} 个/L,Hb 中位数 60 g/L,PLt 中位数 25.5×10^{9} 个/L,Ret 中位数 3.85%。外周血破碎红细胞计数中位数 8.95%。生化检查:总胆红素(TBIL)升高,以间接胆红素(IBIL)升高为主,TBIL 中位数 33 mmol/L,IBIL 中位数 25.7 mmol/L。12 例患者血清乳酸脱氢酶(LDH)均升高,中位数 823.5 U/L。尿常规:12 例患者均出现蛋白尿,11 例患者出现红细胞尿。10 例血清尿素氮(BUN)升高,中位数 15.1 mmol/L,10 例血清肌酐(Scr)升高,中位数 197.6 μmol/L。7 例谷丙转氨酶和(或)谷草转氨酶升高。12 例患者 Coombs 试验均阴性。凝血检查:凝血酶时间、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、除 3 例延长外,余均正常,纤维蛋白原定量除 1 例下降外,余均正常。D -Dimer 均正常。免疫学检查:3 例抗双链 DNA 抗体(+);ENA 抗体谱:2 例抗 SSA 阳性,1 例抗 Sm 抗体阳性;3 例 ANA 阳性;5 例补体 C3 下降;2 例 IgG 升高。4 例骨髓穿刺示:红系增生明显、以中晚幼为主;巨核细胞增生,见较多成熟型组织细胞。3 例肾脏穿刺均为狼疮性肾炎合并血栓性微血管病,Ⅳ-G(A)。12 例患者部分实验室检查见表 2。

2.3 治疗及转归

12 例患者中 3 例采用血浆置换治疗。4 例 SLE 患者均给予糖皮质激素治疗,2 例给予糖皮质激素治疗同时加用环磷酰胺治疗,1 例给予糖皮质激素治疗同时加用骁悉治疗。1 例未找到病因患者给予糖皮质激素和环磷酰胺治疗。2 例行血液透析治疗。1 例给予终止妊娠治疗。1 例原发性恶性高血压患者给予 ACEI+CCB 治疗。给予以上治疗同时均给予对症支持等治疗。1 例治愈后随访至今未复发。4 例患者好转,其中 1 例发病 1 年后开始接受维持性血液净化治疗。2 例 SLE 患者目前仍接受糖皮质激素和细胞毒药物等治疗,1 例恶性高血压患者治疗 2 周后血肌酐降至 152 μmol/L,余实验室检查恢复正常,目前患者血肌酐恢复正常,仍接受控制血压等综合治疗。7 例患者死亡,其中 5 例死于多器官功能衰竭,1 例死于颅内出血,1 例死因不详。12 例患者其具体治疗方案及转归见表 3。

表 1 12 例 TMA 患者临床表现

病例	性别	年龄	病因	体温(℃)	神经精神症状	血液系统症状	肾脏损害
1	女	33	妊娠、腹泻	38.2	头痛、反应迟钝、神差	皮肤瘀斑、瘀点	有
2	女	42	无	39.3	神差、懒言	皮肤瘀斑、瘀点、消化道出血、颅内出血	有
3	女	28	妊娠	39.6	浅昏迷、抽搐	皮肤瘀斑、瘀点	有
4	女	43	腹泻	39.1	意识模糊、神志淡漠、昏迷	皮肤瘀斑、瘀点、消化道出血	有
5	男	72	腹泻	37.1	昏迷	消化道出血	有
6	男	45	无	38.9	神差、头痛	皮肤瘀斑、瘀点	有
7	男	62	无	36.8	无	无	有
8	女	20	SLE	37.0	无	无	有
9	女	29	SLE	36.7	意识模糊、烦躁、谵妄	皮肤瘀斑、鼻衄、阴道出血、	有
10	女	26	SLE	37.3	无	无	有
11	女	43	SLE	36.5	无	无	有
12	男	41	恶性高血压	36.3	无	无	有

表 2 12 例 TMA 患者部分实验室资料

病例	血常规			外周血涂片		尿常规		血液生化				LDH (U/L)
	RBC(10^{12}/L)	Hb (g/L)	Plt(10^9/L)	破碎红细胞 (%)	Ret (%)	蛋白	红细胞	BUN (mmol/L)	Scr(μmol/L)	TBIL (μmol/L)	IBIL (μmol/L)	
1	1.76	54	9	7.8	2.1	1+	3+	20.6	481	33.7	26.5	1070
2	2.16	58	3	13.4	4.4	3+	1+	24.8	203	198.3	117.8	1410
3	2.38	86	38	15.7	3.9	3+	1+	7.8	198	65.6	48.3	1168
4	1.56	53	21	6.7	6.2	3+	3+	15.8	273.6	189.2	145.7	1987
5	2.74	79	21	10.1	3.8	3+	2+	38.5	438.4	131	93.8	975
6	1.78	57	30	11.3	5.2	1+	无	8.4	125.3	173.1	134.4	672
7	1.06	33	9	17.6	4.1	2+	2+	16.8	197.1	32.3	24.9	410
8	2.5	70	69	4.3	3.7	3+	+3	14.4	150	23.7	14.1	375
9	1.77	54	9	12	4.6	3+	1+	31.3	285.9	31.4	17.3	2263
10	1.81	62	66	2.9	3.5	3+	3+	11.4	78.9	18.6	9.7	366
11	3.09	89	53	2.4	1.7	2+	2+	3.9	103.4	10.9	6.3	398
12	3.05	103	91	2.5	2.3	3+	1+	8.2	196	27.2	23.1	659

表 3 12 例 TMA 患者的治疗和转归

病例	激素和(或)细胞毒药物	其它治疗	预后	死亡原因
1	无	终止妊娠+血液透析+输红细胞+输血浆+抗感染	治愈随访 3 年未复发	
2	无	血浆置换+输红细胞+抗感染	死亡	颅内出血
3	无	输红细胞+输血浆+抗感染	死亡	多器官功能衰竭
4	无	输红细胞+输血浆+抗感染	无明显好转自动出院(随访死亡)	不祥
5	无	血液透析+输血浆	死亡	多器官功能衰竭
6	激素+环磷酰胺	血浆置换+输红细胞+抗感染	死亡	多器官功能衰竭
7	无	血浆置换+输红细胞+抗感染	死亡	多器官功能衰竭
8	激素+环磷酰胺	抗感染	好转	
9	激素	输红细胞+输血浆+抗感染	死亡	多器官功能衰竭
10	激素+环磷酰胺	输红细胞+抗感染	好转	
11	激素+骁悉	无	好转,发病 1 年后开始接受维持性血液净化治疗	
12	无	ACEI+CCB	好转	

3 讨 论

3.1 TMA 的临床诊断

TMA 即病理表现为微血管内皮损伤、管腔狭窄和微血栓形成的一组疾病。经典的 TMA 包括 TTP 和 HUS;其它的一些疾病如 SLE、恶性高血压、妊娠相关肾病等都能导致 TMA 的病理损伤，目前有学者建议将这类非经典的 TTP 和 HUS 称为继发性 TMA。TTP 主要临床表现为微血管性病性溶血性贫血、血小板减少、中枢神经系统损害、肾脏损害及发热。HUS 主要临床表现为微血管病性溶血性贫血、血小板减少及急性肾衰竭三联征。临床上 TTP 常以中枢神经系统受累为主,肾脏损害常较中枢神经系统受累为轻,而 HUS 以肾脏受损为主,但 TTP 与 HUS 临床表现常常难以区分,因此有部分学者称其为 TTP-HUS。本报道中前 7 例患者中有 2 例与妊娠有关,3 例与腹泻有关,但大便培养为阴性。7 例患者均有不同程度的肾脏损害,5 例有发热,6 例伴有精神神经系统受损表现。临床上难以截然区分这 7 例患者为 TTP 抑或 HUS,因此前 7 例患者临床诊断为 TTP-HUS。4 例临床确诊的 SLE,其中 3 例行肾脏穿刺,肾脏病理突出表现为内皮细胞病变合并微血栓形成,进一步确诊 TMA,因此这 4 例患者系继发于 SLE 的 TMA。例 12 为恶性高血压患者,排除继发因素如肾性、肾血管性、内分泌性因素等所致高血压,诊断原发性高血压,临床有典型的 TMA 表现,因此该患者为继发于恶性高血压的 TMA。TMA 临床表现不一,某些患者在起病时血常规并没有表现出贫血、血小板下降,有的患者贫血、血小板下降为一过性的,并且有时仅 1 次外周血涂片也不能发现有意义的破碎红细胞计数，因此需要动态观察血红蛋白、血小板及外周破碎红细胞计数,以免造成误诊、

漏诊。

3.2 TMA 的发病机理、治疗

尽管 TMA 的病因和发病机制多种多样,但最终均表现为微血管内皮细胞受损,损伤的内皮细胞激活局部凝血系统和血小板,形成微血栓[2],从而导致多脏器损伤、微血管病性溶血性贫血及血小板下降。

经典的 TTP 和 HUS 的病因及发病机制并不完全清楚。目前认为 TTP 发病机制为:内皮细胞损伤导致超大分子血管性血友病因子(ULvWF)多聚体释放,同时患者存在 vWF 裂解酶缺乏,导致血小板黏附聚集、形成微血栓[3]。vWF 裂解酶是一种蛋白酶,被命名为 ADAMTS-13(A disintegrin and metallioprotease with thrombospondin domins)。遗传性TTP 由于 ADAMTS-13 基因突变,患者血浆中 ADAMTS 13 水平下降,不能正常降解 ULvWF 多聚体,导致发病。部分获得性 TTP 患者血浆中存在 ADAMTS13 的自身抗体,中和或抑制了 ADAMTS13 的活性,引起发病。因此 TTP 的微血栓主要由 vWF 和血小板组成。而 HUS 发病是由于细菌毒素直接损伤内皮细胞(如大肠杆菌 *E.Coli* O157:H7 所致 HUS)、或者细菌毒素产生的酶间接导致内皮细胞损伤(如肺炎链球菌所致 HUS)、或补体异常等因素所致。如部分患者存在补体 H 因子、MCP、I 因子突变或存在 H 因子自身抗体。由于补体异常,导致补体旁路途径的过渡活化,形成膜攻击复合物,损伤内皮细胞,从而引起血小板粘附和聚集,形成微血栓。因此 HUS 的微血栓的主要成分为纤维蛋白。由于肾脏存在大量 H 因子的负电荷结合区,所以 HUS 患者的肾脏损伤往往很重[4]。经典的 TTP 和 HUS 应根据各种不同的发病机制制定个体化的治疗方案,有的对症治疗可以缓解,如大肠杆菌 *E.Coli* O157:H7 感染所致 D+HUS;部分患者需要及时行血浆置换、输注血浆,如 H 因子或 ADAMTS13 水平下降或存在其抗体的患者,部分患者在血浆置换的基础上还可试用大剂量激素冲击治疗或加用细胞毒药物抑制免疫。本报道中 7 例 TTP-HUS 患者 3 例行血浆置换,其中 1例同时给予激素加细胞毒药物,但是 3 例均死亡。其余 4 例给予输注血浆等对症治疗,3 例死亡,1 例给予同时终止妊娠等治疗,存活至今未复发。由此可见经典的 TTP-HUS 病情凶险,预后极差。

SLE 伴发 TMA 的发病机制尚不十分清楚。目前认为多种因素参与其发生过程:自身抗体、免疫复合物可以损伤血管内皮细胞,可能会引起 TMA;部分 SLE 伴 TMA 患者可能与 ADAMTS-13 缺陷或活性降低有关[5];部分 SLE 患者出现 TMA 可能与磷脂抗体介导的内皮细胞损害、血管内凝血有关[6]。治疗上给予激素冲击、免疫剂抑制剂抑制自身抗体的产生,同时联合血浆置换或免疫吸附清除自身抗体,多数 SLE 患者的 TMA 症状可得到缓解,但 SLE 合并 TMA 的患者病情重、长期预后较差[7,8]。本报道中 4 例 SLE 患者均给予激素或激素加细胞毒药物治疗。其中 1 例确诊 SLE 合并 TMA 后 4 d 死亡,1 例确诊后 1 年开始接受维持性血液净化治疗至今。

继发于恶性高血压的 TMA 是由于患者急剧升高的血压引起小动脉和毛细血管切应力增加,使血管内皮细胞受损,同时增多的缩血管物质如肾素、血管紧张素等损伤内皮细胞,血管内皮细胞损伤导致释放的组织蛋白酶 G,进而激活血小板和内皮细胞分泌 vWF 增加。促使血小板、白细胞在血管壁黏附,成微血栓,导致 TMA。因此例 12 的治疗上给予 ACEI+CCB 类药物,进行控制血压、降低肾素-血管紧张素活性,保护血管内皮细胞治疗。目前该患者病情明显缓解,继续给予控制血压治疗。

其它因素导致的 TMA 发病机制不尽相同,但是最终均导致微血管内皮细胞损伤、管腔狭窄和微血栓形成,从而引起多脏器功能损伤。TMA 是一组较少见的危重疾病,并且临床表现多样,起病时常常分散就诊于各个科室,经常造成漏诊、误诊,因此临床上应引起重视,做到能尽早确诊该病及其病因,并针对不同病因制定合适的治疗方案。

参 考 文 献

[1] Moake J L.Thrombotic Microangiopathy[J]. N Engl J Med, 2002,347(8):589-600.

[2] Pisoni R,Ruggenenti P,Remuzzi G.Thrombotic microangiopathies including hemolytic-uremic syndrome[M]. 2nd ed. Edinburgh:Mosby. 2003:413-424.

[3] Lich t C,Stapenhorst L,Simon T,et al.Two novel ADAMST3 gene mutations in thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome(TTP/HUS)[J]. Kidney Int,2004,66(3):955-958.

[4] Noris M,Remuzzi G.Hemolytic uremic syndrome[J]. J Am Soc Nephrol,2005,16(4):1035-1050.

[5] Tsai H M.The molecular biology of thrombotic microangiopathy [J]. Kidney Int,2006,70(1):16-23.

[6] Atsumi T,Khamashta M A,Haworth R S,et al.Arterial disease and thrombosis in the antiphospholipid syndrome:A pathogenic role for endothelin 1[J]. Arthritis Rheum,1998,41(5):800-807.

[7] Bridoux F,Vrtovsnik F,Noel C,et al.Renal thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus:clinical correlations and long term renal survival[J]. Nephrol Dial Transplant,1998,13(2): 298-304.

[8] 李忠俊,卢丰春,滕本秀.血浆置换治疗血栓性血小板减少性紫癜的临床研究[J]. 重庆医学,2007,36(17):1728-1743.

(责任编辑:冉明会)