

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.010

## 不同诱因致获得性血栓性血小板减少性紫癜 20 例临床研究

王吉刚,周凡,刘彦琴,刘景华,白颖,张海婷,孟广晗,佟丹江,李敏燕  
(沈阳军区总医院血液科,沈阳 110016)

**[摘要]** **目的** 通过分析获得性血栓性血小板减少性紫癜(TTP)患者的临床资料,提高对TTP的认识。**方法** 回顾性分析20例获得性TTP患者的临床特征、实验室检查、治疗策略及转归。**结果** 20例获得性TTP患者中,16例有诱发因素,包括:自身免疫功能异常、系统性红斑狼疮、抗磷脂抗体综合征、病毒感染、细菌感染、药物、淋巴瘤及异基因造血干细胞移植。初诊时仅5例(25%)表现为典型“五联”征,18例患者(90%)伴血小板减少,14例(70%)伴微血管病性溶血性贫血,17例(85%)伴神经精神症状,15例(75%)伴发热,8例(40%)伴肾功能不全。16例(80%)网织红细胞百分比升高,18例(90%)检出破碎红细胞,其中3例同时检出小球形红细胞;20例(100%)患者乳酸脱氢酶均升高。20例患者均接受了以血浆疗法(血浆置换或/和血浆输注)为主的治疗,其中9例患者接受了糖皮质激素治疗,2例患者接受了环磷酰胺治疗,2例接受人免疫球蛋白治疗,4例患者接受小剂量利妥昔单抗治疗(100 mg 每周1次,连用4次)。11例(55%)患者完全缓解,3例(15%)患者部分缓解,总有效率为70%;4例(15%)患者死亡,治疗有效的14例患者中3例(21%)复发。**结论** TTP诊断依赖临床资料的综合分析,早期诊断和以血浆疗法为主要手段的早期治疗可改善患者的预后。

**[关键词]** 紫癜,血栓性血小板减少性;血浆置换;干细胞**[中图分类号]** R552**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)08-1037-03**Clinical study on 20 cases of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura caused by different inducements**Wang Jigang, Zhou Fan, Liu Yanqin, Liu Jinghua, Bai Ying, Zhang Haiting, Meng Guanghan, Tong Danjiang, Li Minyan  
(Department of Hematology, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang Liaoning 110016, China)

**[Abstract]** **Objective** To enhance the recognition of thrombotic thrombocytopenic purpura(TTP) by analyzing the clinical data of acquired TTP. **Methods** The clinical features, laboratory detection, treatment strategy and outcome of 20 patients with acquired TTP were retrospectively analyzed. **Results** Among 20 patients with acquired TTP, 16 cases had the inducing factors, including abnormal autoimmune, systemic lupus erythematosus(SLE), antiphospholipid antibody syndrome(APS), viral infection, bacterial infection, medication, lymphoma and allogenic hematopoietic stem cell transplantation. When the patients were diagnosed firstly, only 5 cases(25%) had typical pentalogy of TTP, 18 cases(90%) were complicated with thrombocytopenia, 14 cases(70%) were complicated with microangiopathic hemolytic anemia, 17 cases(85%) with neurologic abnormalities, 15 cases(75%) fever and 8 cases(40%) with renal insufficiency. Sixteen cases(80%) had high percentage of reticulocytes, the schistocytes were detected in the peripheral blood smears of 18 cases, among them microspherocytes were simultaneously detected in 3 cases. Twenty cases had high level of lactate dehydrogenase. All the cases received the therapy of plasmatherapy (plasma exchange and/or plasma infusion) as the principal thing, among them 9 cases received the glucocorticoid therapy, 2 cases received the cytoxan therapy, 2 cases received the human immune globulin therapy and 4 cases received the low-dose rituximab therapy(100 mg, once per week, for consecutive 4 times). Eleven cases(55%) reached complete remission(CR), 3(15%) cases got partial remission(PR) and 4(15%) cases died. The total effective rate was 70%. Three cases(21%) out of 14 effective cases relapsed. **Conclusion** The diagnosis of TTP is based on the comprehensive analysis of clinical data. Early diagnosis and early treatment of plasmatherapy as the main means can improve the prognosis of patients with TTP.

**[Key words]** purpura; thrombotic thrombocytopenic; plasma exchange; stem cells

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是血栓性微血管病(thrombotic microangiopathies, TMA)的一种亚型,因起病急骤,病情严重,累及多个系统与器官,预后极差,是临床少见的内科急重症<sup>[1]</sup>。其典型临床表现为血小板减少、微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia, MAHA)、神经精神症状、发热及肾功能不全“五联”征<sup>[2]</sup>。TTP是一大组异质性疾病,根据其病因、发病机制等不同,将其分为先天性(congenital TTP)及获得性(acquired TTP)两大类,而获得性TTP又分为特发性(idiopathic TTP)及继发性(secondary TTP),临床上继发TTP的

常见原因有自身免疫性疾病、恶性肿瘤、感染、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、骨髓移植、药物(口服避孕药、噻氯匹定、氯吡格雷、环孢素A及丝裂霉素C)及妊娠等<sup>[3]</sup>。TTP临床表现无特异性,诊断无特异指标或金标准,因此,TTP的诊断是临床性诊断,且容易误诊或漏诊。笔者对2008年1月至2014年11月本院收治的20例获得性TTP患者的临床特征、治疗策略及转归进行回顾性分析,报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 本组20例获得性TTP患者均为初治,按照张之南《血液病诊断及疗效评价标准》(第3版)进行诊断,其中

男 8 例,女 12 例,年龄 16~90 岁,中位年龄 57 岁。

**1.2 实验室检查** 所有患者均进行血液分析、网织红细胞、乳酸脱氢酶(LDH)、外周血片破碎红细胞计数、直接抗人球蛋白实验、胆红素、血清肌酐、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、HIV、梅毒、类风湿因子、抗核抗体谱、抗磷脂抗体、血浆游离血红蛋白、凝血象、尿常规、骨髓涂片检查,部分患者进行脑 CT/MRI 检查。诊治过程中动态观察患者血小板(PLT)计数、血红蛋白(Hb)浓度、LDH、血肌酐(Cr)、总胆红素(TBIL)及外周血破碎红细胞计数等的变化。血小板恢复时间定义为从接受有效治疗至血小板计数达正常水平( $>100 \times 10^9/L$ )并至少维持 3 d 的时间。LDH 恢复时间定义为从接受有效治疗至 LDH 达正常水平( $100 \sim 225 U/L$ )并至少维持 3 d 的时间。破碎红细胞计数恢复定义为至少 3 次外周血未检出破碎红细胞。

**1.3 疗效评价** 分完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)及无效 3 类。根据既往文献<sup>[4]</sup> CR 定义为:PLT、Hb 恢复正常或稳定于起病前水平,同时伴随 LDH 降至  $250 U/L$  以下,或 TTP 导致的急性症状(事件)缓解,以上情况均持续 1 个月以上;PR 定义为患者临床症状和/或检验指标有改善,但不能达到以上标准,包括缓解持续时间不足 1 个月者。不满足以上任何标准者认为治疗无效。总有效率=完全缓解率+部分缓解率。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

**2.1.1 病因分析** 20 例获得性 TTP 患者均急性起病,16 例有诱发因素,其中 6 例(30%)自身免疫异常、1 例(5%)系统性红斑狼疮(SLE)、1 例抗磷脂抗体综合征(5%),氯吡格雷诱发 2 例(10%)、异基因造血干细胞移植相关性 TTP 2 例(10%)、严重细菌感染诱发 1 例(5%)、重型带状疱疹病毒感染诱发 1 例(5%)、流行性出血热诱发 1 例(5%)、外周 T 细胞淋巴瘤诱发 1 例(5%),其他 4 例(20%)无明显诱因。

**2.1.2 临床表现** 20 例获得性 TTP 患者首发症状包括单发或同时出现发热、出血、乏力、神经精神症状,在有效治疗前上述表现呈进行性加重或相继出现。初诊时 5 例(25%)表现为典型“五联”征,18 例患者(90%)伴血小板减少,其中 8 例(40%)有不同程度出血,主要表现为皮肤紫癜和淤斑、牙龈出血、球结膜出血及消化道出血等;14 例(70%)伴微血管病性溶血性贫血;17 例(85%)伴神经精神症状;15 例(75%)伴发热;8 例(40%)伴肾功能不全;10 例(50%)患者皮肤和巩膜黄染。

### 2.2 实验室检查

**2.2.1 血细胞分析及血涂片检查** 20 例 TTP 患者初诊时 Hb 中位数为  $86 (39 \sim 137) g/L$ ,血小板中位数为  $15 (3 \sim 236) \times 10^9/L$ , $PLT < 30 \times 10^9/L$  者占 70%(14/20);网织红细胞百分比升高 16 例(80%),中位数为 3.50%(0.51%~25.34%),20 例患者初诊时均行外周血涂片检查,18 例(90%)检出破碎红细胞,中位数为 3.0%(1.0%~9.0%),其中病例 5、11 及 13 同时检出小球形红细胞,比例分别为 30%、9%及 2%。

**2.2.2 生化检查** 20 例 TTP 患者初诊时 15 例(75%)总胆红素升高,总胆红素中位数为  $36 \mu mol/L (14.2 \sim 125.2 \mu mol/L)$ ,8 例(40%)肌酐升高,肌酐中位数为  $89 \mu mol/L (55 \sim 359.1 \mu mol/L)$ ,20 例(100%)乳酸脱氢酶均升高,乳酸脱氢酶中位数为  $996 U/L (277 \sim 11\ 312 U/L)$ 。

**2.2.3 溶血及凝血功能检查** 20 例 TTP 患者中,仅 1 例(病

例 15, SLE 伴发 TTP) 直接抗人球蛋白实验阳性,其余病例均为阴性。初诊时凝血检查多为轻度异常,其中 16 例患者 D-D 二聚体轻度升高,14 例患者 FDP 轻度升高,8 例患者纤维蛋白原轻度增高。

**2.2.4 骨髓象检查** 20 例患者均表现为增生性骨髓象,红系增生活跃,以中、晚幼红细胞为主,巨核细胞数目增多或正常,但伴有成熟障碍。

**2.3 治疗** 诱因明确的患者均给予针对原发病的治疗,对于造血干细胞移植相关的 TTP 使用环孢霉素 A 的患者给予换药处理。20 例患者均接受了以血浆输注(plasma infusion, PI)或血浆置换(plasma exchange, PE)为主的血浆疗法,其中 3 例患者进行了 PE,置换次数为 1 次,置换血浆量为  $2\ 400 \sim 2\ 800 mL$ ,包括该 3 例患者在内 20 例患者均接受了分次 PI,累积血浆输注量为  $400 \sim 2\ 600 mL$ ,其中病例 8 及病例 9 仅接受 1 次新鲜冰冻血浆输注即放弃治疗出院。辅助治疗方面,9 例患者接受了糖皮质激素治疗(甲基泼尼松龙  $80 mg/d$  或地塞米松注射液  $10 \sim 20 mg/d$ ,病情稳定后减量并改口服泼尼松维持治疗),2 例患者接受了环磷酰胺治疗(环磷酰胺每次  $400 \sim 800 mg$ ,每周 1 次,共 2~4 次),2 例接受人免疫球蛋白治疗( $0.4 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ,连用 3~5 d),4 例接受小剂量利妥昔单抗治疗( $100 mg$  每周 1 次,连用 4 次)。

**2.4 随访结果** 经上述治疗,11 例(55%)患者在治疗后 3~7 d 达 CR,3 例(15%)患者达 PR,总有效率为 70%;4 例(15%)患者死亡,其中病例 8 及病例 9 放弃治疗于院外死亡。治疗有效的 14 例患者中 3 例(21%)随访 4~9 个月出现疾病复发,但复发后再次输注新鲜冰冻血浆或血浆置换仍有效。

## 3 讨论

近年来,对于 TTP 发病机制的研究取得重大进展,超大分子 VWF 多聚体(UL-VWF)的发现、裂解 UL-VWF 蛋白酶的成功分离,并克隆出裂解 UL-VWF 蛋白酶基因,最终命名为 ADAMTS-13。至此,得以从分子水平解析 TTP 的发病机制,即 ADAMTS-13 缺陷是 TTP 发病的主要病理机制。当 ADAMTS-13 缺陷时 UL-VWF 不能被正常裂解,血液循环中出现大量 UL-VWF,导致微血管内广泛血栓形成,继发消耗性血小板减少并发多脏器功能受损<sup>[1]</sup>。根据引起 ADAMTS-13 缺陷的病因,TTP 又分为遗传性及获得性 TTP 两大类,其中约 5% 的 TTP 患者 ADAMTS-13 活性减低是由遗传因素所致,包括:基因的缺失、插入、无义突变、错义突变、内含子突变等<sup>[5]</sup>。根据有无继发因素,又可将获得性 TTP 进一步分为特发性 TTP 和继发性 TTP<sup>[2]</sup>,约 95% 的 TTP 患者 ADAMTS-13 活性减低是继发于感染、肿瘤、自身免疫性疾病、妊娠、药物及造血干细胞移植等,由患者体内产生针对 ADAMTS-13 的抗体所致,且大多数抗体为 IgG4 型。笔者观察的 20 例患者中,16 例有诱发因素,包括:自身免疫异常、系统性红斑狼疮、抗磷脂抗体综合征、病毒感染、细菌感染、药物、淋巴瘤及异基因造血干细胞移植。

由于 TTP 无特异指标或金标准,目前 TTP 的诊断是临床性诊断。其典型临床表现“五联征”包括血小板减少、微血管病性溶血性贫血、神经精神症状、肾损害和发热,而只有前 3 项者为“三联征”<sup>[2]</sup>。本组病例初诊时仅 25% 的患者表现为典型“五联”征,90% 的患者血小板减少,70% 的患者贫血,但随着病情进展会相继出现上述征象或原有征象进行性加重。因此,笔

者认为,一旦患者出现原因未明的小血小板减少、微血管性溶血时即应考虑 TTP,并密切观察临床变化,不失时机的反复检验、检查,对 TTP 诊断实属必需。

血小板减少和微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia,MAHA)是 TTP 诊断必备的两项指标,而血片中发现破碎红细胞是极为重要的佐证。因为其他微血管病甚至心脏和大血管异常、严重烧伤等也可并存破碎红细胞,而少数反复发作的 TTP 患者始终未能在外周血片中找到破碎红细胞<sup>[6]</sup>,因此,确定 MAHA 时破碎红细胞比例尚存在一定的争议。本研究 20 例患者中,18 例查见破碎红细胞,最低比例为 1%,其中 18 例破碎红细胞阳性患者中有 3 例外周血观察到不同数量的小球形红细胞,最高达 30%,且该 3 例患者均病变较重,但治疗缓解后小球形红细胞随破碎红细胞一起消退。在查阅的 TTP 相关文献中,未发现关于该现象的报道及解释。分析原因可能与红细胞被白色血栓中的纤维网机械性切割导致红细胞膜部分缺失,因表面积丢失超过体积,红细胞不能维系正常形态而变形为小球形红细胞。因此,TTP 时外周血出现的小球形红细胞实质上可能是变形的破碎红细胞。Burns 等<sup>[7]</sup>研究发现,TTP 患者破碎红细胞出现率为 1.0%~18.4%,尽管慢性肾病、先兆子痫及机械性瓣膜病患者 80%以上会出现破碎红细胞,但破碎红细胞比例均小于 0.05%,因此,外周血片中发现破碎红细胞大于 1%则强烈提示 TTP。本研究病例 20 患者系氯吡格雷诱发的 TTP,也是本组病例中微血管病性溶血最重的患者,尿液呈酱油色,乳酸脱氢酶达 11 312 U/L,并随即出现肌酐快速上升,即表现为溶血性尿毒症综合征,但外周血破碎红细胞始终为阴性。尽管 HUS 病理基础与治疗几乎与 TTP 无异,二者可一并归入血栓性微血管病中,统称为 TTP/HUS 综合征,但 HUS 病变主要局限于肾脏,以尿毒症为突出表现,所以外周血片中破碎红细胞较少。此外,HUS 患者少有发热与神经精神症状,预后一般较好,少数患者不经血浆置换也可治愈<sup>[8]</sup>。

TTP 的治疗包括血浆疗法(包括 PE 和 PI)、糖皮质激素、免疫抑制剂和利妥昔单抗等。目前,PE 仍是 TTP 治疗的首选疗法,其意义在于去除患者体内的 vWF 多聚体和 ADAMTS-13 自身抗体,同时提供新的正常的 ADAMTS-13。PE 可使 TTP 的病死率由原来的 80%~90%降至 10%~20%<sup>[8]</sup>。本研究中所有患者均接受血浆疗法,结果 4 例(15%)患者死亡,与国外文献报道的结果相近。基于 TTP 的发病机制及 PE 治疗原理,ADAMTS-13 活性的检测对于评估 TTP 病情、预示复发、指导治疗具有重要意义<sup>[9]</sup>。但研究<sup>[10]</sup>证实临床中仅 2/3 左右的 TTP 患者在初诊时可检测到 ADAMTS-13 活性的减低,因此 ADAMTS-13 活性的检测不能作为诊断 TTP 的敏感指标。另外在部分患者疾病复发时 ADAMTS-13 活性正常的同时 ADAMTS-13 抗体检测为阳性<sup>[11]</sup>。因此主张 ADAMTS-13 活性及抗体的联合检测。因本院暂未开展 ADAMTS-13 活性及抗体的检测,本研究的 20 例患者均未进行 ADAMTS-13 活性的检测。

一般认为,PE/PI 治疗联合应用激素、免疫抑制剂可降低死亡率<sup>[12]</sup>,本研究中 9 例患者联合了糖皮质激素、2 例患者联合了环磷酰胺治疗,但免疫抑制剂选择、药物剂量及使用时机有待更大规模的临床研究证实。另外,本研究中 4 例患者给予利妥昔单抗治疗,旨在通过抑制 B 淋巴细胞产生 ADAMTS-13

抗体,并抑制抗原递呈细胞向活化的 T 细胞递呈抗原,从而减少复发<sup>[5]</sup>。目前文献多采用标准剂量方案,即利妥昔单抗每周 375 mg/m<sup>2</sup>,连用 4 周<sup>[13-14]</sup>。该方案系借鉴利妥昔单抗治疗淋巴瘤的方案,但 TTP 患者的 B 细胞数量远少于淋巴瘤患者。鉴于小剂量利妥昔单抗(每周 100 mg/m<sup>2</sup>,连用 4 周)治疗免疫性血小板减少性紫癜取得了与标准剂量相近的疗效,且更具安全性<sup>[15]</sup>,为此,本研究选用小剂量利妥昔单抗联合血浆疗法治疗了 4 例 TTP 患者,结果均获完全缓解,且该 4 例患者在随访期内均未复发,但血浆疗法联合小剂量利妥昔单抗能否减少 TTP 复发,还有待于大宗临床研究证实。鉴于利妥昔单抗可被血浆置换清除,所以需注意的是,利妥昔单抗应用后至少 12 h 方能进行血浆置换<sup>[16]</sup>。

总之,由于 TTP 临床表现不特异,无诊断的特异指标,对 TTP 患者及早作出诊断,并给予血浆疗法及辅助治疗是改善患者预后的关键。

## 参考文献

- [1] Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Int J Hematol*, 2010, 91(1): 1-19.
- [2] Jiang HH, An XJ, Li Y, et al. Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus; a literature review of 105 cases from 1999 to 2011[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(3): 419-427.
- [3] 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): 645-648.
- [4] Thompson CE, Damon LE, Ries CA, et al. Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic[J]. *Blood*, 1992, 80(8): 1890-1895.
- [5] Kyttaar VC. Targeting B cells in severe thrombotic thrombocytopenic purpura—a road to cure[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(1): 317-318.
- [6] Daram SR, Philipneri M, Puri N, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura without schistocytes on the peripheral blood smear[J]. *South Med J*, 2005, 98(3): 392-395.
- [7] Burns ER, Lou Y. Morphological diagnosis of the thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Am J Hematol*, 2004, 75(1): 18-21.
- [8] Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome[J]. *Br J of Hematol*, 2014, 164(6): 759-766.
- [9] Yang SB, Jin M, Lin SL, et al. ADAMTS13 activity and antigen during therapy and follow-up of patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: correlation with clinical outcome[J]. *Haematol Hematol J*, 2011, 96(10): 1521-1527.
- [10] Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, et al. Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan; a report from the Southern Network on Adverse Reactions(SONAR)[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(6): 896-898. (下转第 1042 页)

计分析 WD 患者中此 3 项指标的差异,结果显示:年龄小于或等于 20 岁 WD 患者的 CP、Cu 下降幅度及 24-Cu 上升幅度的范围明显高于年龄大于 20 岁的患者;汉族 WD 患者的 CP、Cu 下降幅度的范围及 24-Cu 上升幅度范围明显大于壮族患者;同时不同临床类型间的 CP、Cu、24-Cu 存在差别,血清 Cu 则以神经型下降最为明显,而尿 24-Cu 则以肝型升高最为明显。由此可见年龄、民族、临床分型这些因素均对肝脏中的铜代谢有一定的影响,但具体机制还需进一步的研究证明,同时这对以后临床中诊断治疗中也具有帮助。

WD 患者的典型神经系统、肝脏的影像学变化在 2008 年医学会颁布的肝豆状核变形指南中并未指出。本文的结果表明神经型患者病变部位较广泛(以大脑灰质核团处较多见)且多为对称性分布;其次肝脏 B 超均有一定程度的病变,肝型 WD 明显重于非肝型。神经型患者的头颅 MRI 病变情况与 Litwin<sup>[5]</sup>、徐慧<sup>[9]</sup>、王振波<sup>[10]</sup>、Yue 等<sup>[11]</sup>的研究基本一致,均有较典型的影像表现。11 例患者的临床症状与 MRI 显示的脑部病变部位基本一致,具有相关性,齐旭红<sup>[1]</sup>、黎规典等<sup>[12]</sup>也有过类似报道,临床中再结合血、尿铜及铜蓝蛋白等实验室检查对于 WD 不难做出诊断。22 例 WD 患者的腹部 B 超结果与胡纪源<sup>[13]</sup>、Akhan<sup>[14]</sup>、丁楠楠等<sup>[15]</sup>研究结果相符,由此说明:腹部 B 超对诊断 WD 患者具有一定价值。

综上所述,肝豆状核变性虽是一种遗传性疾病,ATP7B 基因突变导致的铜代谢异常是其致病的根本原因但并不是影响 WD 的唯一因素,年龄、性别、民族等因素对其发病及其临床表现有不同程度的影响,具体机制值得进一步探索和研究。

## 参考文献

- [1] 齐旭红,毕冬梅,康群凤,等.肝豆状核变性颅脑 MRI 表现与临床相关分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2014,12(1):30-32.
- [2] 齐俊英,宋世会,邢铭友,等.42 例肝豆状核变性的临床分析[J].中华肝脏病杂志,2006,14(7):548-549.
- [3] 王宇,赵新颜,欧晓娟,等.30 例肝豆状核变性病例的临床分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2010,19(9):864-867.
- [4] Ala A, waker AP, Asthkan K, et al. Wilson's disease[J].

Lancet,2007,369(9559):397-408.

- [5] Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A, et al. The effect of gender on brain MRI pathology in Wilson's disease[J]. Metabolic Brain Disease, 2013, 28(1): 69-75.
- [6] 谷绍娟. 肝豆状核变性遗传和致病机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [7] Merle U, Schaefer M, Fenci P, et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study[J]. Gut, 2007, 56(1): 115-120.
- [8] Fenu M, Liggi M, Demelia E, et al. Kayser-Fleischer ring in Wilson's disease: a cohort study[J]. Eur J Int Med, 2012, 23(6): 150-156.
- [9] 徐慧, 薛鹏. 肝豆状核变性的颅脑 3.0T MRI 诊断[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(20): 85-86.
- [10] 王振波, 刘彬, 刘含秋, 等. 成年人肝豆状核变性的颅脑 MRI 表现[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2014, 12(5): 37-39.
- [11] Yue SW, Guo H, Zhang YG, et al. The clinical value of computer tomographic angiography for the diagnosis and therapeutic planning of patients with pulmonary sequestration[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2013, 43(5): 946-951.
- [12] 黎规典, 徐萍, 周香雪. 肝豆状核变性头部 MRI 表现及其与临床症状相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(8): 731-733.
- [13] 胡纪源, 洪铭范, 苏增锋, 等. 1 200 例肝豆状核变性的肝脾胆肾声像图表现及临床研究[J]. 中国临床神经科学, 2003, 11(2): 161-165.
- [14] Akhan O, Akpınar E, Karcaakincaba M, et al. Imaging findings of liver involvement of Wilson's disease[J]. Eur J Radiol, 2009, 69(1): 147-155.
- [15] 丁楠楠, 株连捷, 郑长青. 肝豆状核变性 36 例临床分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(4): 390-391.

(收稿日期:2015-09-28 修回日期:2015-12-09)

(上接第 1039 页)

- [11] Froehlich-Zahnd R, George JN, Vesely SK, et al. Evidence for a role of anti-ADAMTS13 autoantibodies despite normal ADAMTS13 activity in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Haematol Hematol J, 2012, 97(2): 297-303.
- [12] George JN. Corticosteroids and rituximab as adjunctive treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Am J Hematol, 2012, 87(1): 88-91.
- [13] 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.

- [14] Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives [J]. J Blood Med, 2014, 5(1): 15-23.
- [15] Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia [J]. Eur J Haematol, 2010, 85(4): 329-334.
- [16] Caramazza D, Quintini G, Abbene I, et al. Rituximab for managing relapsing or refractory patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome [J]. Blood Transfusion, 2010, 8(3): 203-210.

(收稿日期:2015-09-22 修回日期:2015-11-27)