

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.01.020

血浆置换联合激素、免疫抑制剂对血栓性血小板减少性紫癜患者的临床疗效分析

赵燕¹,郝玉贵²,刘继国³

(1. 山东省枣庄市中心血站输血研究科 277101; 2. 山东省枣庄市立医院急诊科 277101;
3. 山东省枣庄市妇幼保健院输血科 277101)

[摘要] **目的** 分析血浆置换(PE)联合激素、免疫抑制剂对血栓性血小板减少性紫癜(TTP)患者血常规和生化指标的影响。**方法** 选择2012年1月至2017年1月枣庄市中心血站接诊的18例TTP患者进行研究,分为观察组和对照组,每组9例。对照组给予PE治疗,观察组在PE治疗基础上联合激素、免疫抑制剂治疗,比较两组患者治疗前后的临床疗效。**结果** 观察组和对照组临床疗效总有效率分别为100.00%、88.88%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组血红蛋白(Hb)和血小板(PLT)水平较治疗前均升高,组内治疗前后Hb和PLT水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组Hb和PLT水平均高于对照组($P<0.05$)。治疗后两组乳酸脱氢酶(LDH)、总胆红素(TBIL)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)和直接胆红素(dBIL)水平较治疗前均下降,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组各生化指标水平均低于对照组($P<0.05$)。**结论** PE联合激素、免疫抑制剂治疗可显著提高TTP患者的临床疗效。

[关键词] 血浆置换;激素替代疗法;免疫抑制剂;紫癜,血栓性血小板减少性

[中图法分类号] R331.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)01-0080-03

The clinical effects of plasma exchange combined with hormone and immunosuppressor in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura

ZHAO Yan¹, HAO Yugu², LIU Jiguo³

(1. Department of Blood Transfusion Research Section, Zaozhuang City Center Blood Station, Zaozhuang, Shandong 277101, China; 2. Department of Emergency, Zaozhuang Municipal Hospital, Zaozhuang, Shandong 277101, China; 3. Department of Blood Transfusion, Maternal and Child Health Care of Zaozhuang, Zaozhuang, Shandong 277101, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the effects of plasma exchange (PE) combined with hormones and immunosuppressive agents on blood routine and biochemical indexes in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). **Methods** From January 2012 to January 2017, 18 patients with TTP in our hospital were selected and divided into observation group and control group with 9 cases in each group. Patients in the control group were treated with PE, while patients in the observation group were treated with PE combined with hormones and immunosuppressive agents. The clinical effects before and after treatment were compared and analyzed. **Results** The total effective rate of the observation group and the control group was 100.00% and 88.88%, respectively. There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of Hb and PT in both groups were increased, and there was a significant difference before and after treatment ($P<0.05$), and the levels of Hb and PT in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of LDH, TBIL, BUN, Scr and dBIL biochemical indicators in the two groups decreased, and the levels of biochemical indicators in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** PE combined with hormone and immunosuppressor can significantly improve the clinical effects of TTP patients.

[Key words] plasma exchange; hormone replacement therapy; immunosuppressive agents; purpura, thrombotic thrombocytopenic

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是临床上较为罕见的一种血栓性微血管疾病,统计数据显示,年发病率仅为 0.003 7%^[1]。临床表现为发热、血小板减少、精神神经症状、肾损害和微血管病性溶血性贫血等,发病原因不详,发病特点为起病急,病情复杂,且具有较高病死率^[2-3]。目前,临床针对该疾病的主要治疗手段为血浆置换(plasmapheresis, PE),其显著提高了临床治疗效果,极大改善了 TTP 患者预后。除了 PE 治疗外,激素和免疫抑制剂也是临床上 TTP 主要治疗方法之一。本研究选择 18 例 TTP 患者,通过 PE 联合激素、免疫抑制剂进行治疗,分析对患者血常规和生化指标的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2017 年 1 月枣庄市中心血站接诊的 18 例 TTP 患者为研究对象,分为观察组和对照组,每组各 9 例。纳入标准:(1)符合 TTP 诊断标准^[4];(2)出现不同程度 TTP 临床症状者;(3)知情同意本项研究。排除标准:(1)高血压患者;(2)精神疾病者;(3)肝肾功能严重障碍者。9 例对照组患者中,男 4 例,女 5 例;年龄 31~43 岁,平均(36.46±3.48)岁;病程 7~21 d,平均(12.25±4.21)d。9 例研究组患者中,男 3 例,女 6 例;年龄 32~45 岁,平均(36.52±3.37)岁;病程 7~21 d,平均(12.21±4.25)d。两组患者性别、年龄和病程一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对照组患者给予 PE 治疗,采用血细胞分离机(型号:COM. TEC,生产厂家:费森尤斯集团)将血细胞进行分离,ACD-A 抗凝剂抗凝,新鲜冰冻血浆平衡液为置换液,置换量以患者体质量为依据(40 mL/kg)。第 1 周血浆置换频率为每天 1 次,第 2 周血浆置换频率为 2 d 1 次。观察组在 PE 治疗基础上联合激素、免疫抑制剂进行治疗,在 PE 结束前或结束后立即输注新鲜冰冻血浆,并联合激素、免疫抑制剂对患者进行治疗。给予肾上腺皮质激素和免疫抑制剂,50 mg/d 甲基泼尼松龙和环孢素 A,连续治疗 3 d。两组患者进行 PE 置换时,为防止出现柠檬酸钠中毒,均给予 10%葡萄糖酸钙(规格:0.5 g,生产批号:20141205,生产厂家:承德燕峰药业有限责任公司)治疗,30 mL/d。

1.3 观察指标 临床疗效评价标准:参照《血液病诊断及疗效标准》^[4],根据患者治疗后血小板(platelet, PLT)水平和临床症状改善情况,评价 TTP 患者临床疗效。完全缓解-治疗后,PLT $\geq 150 \times 10^9$ /L,临床症状显著改善;好转,PLT $\geq 50 \times 10^9$ /L~ $< 150 \times 10^9$ /L,PLT 增加幅度大于 100%,临床症状改善不明显;

无效-治疗后,PLT $< 50 \times 10^9$ /L,PLT 增加幅度小于 100%,临床症状出现恶化。总有效率=(总病例数-无效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。血常规指标:血红蛋白(hemoglobin, Hb)和 PLT。生化指标:乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)和直接胆红素(direct bilirubin, dBIL)。分别抽取患者治疗前后清晨空腹静脉血 5 mL,经离心机分离后,储存备用。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效总有效率为 100.00%,对照组临床疗效总有效率为 88.88%,两组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.059$, $P = 0.304$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	完全缓解	好转	无效	总有效率
对照组	4(44.44)	4(44.44)	1(11.12)	8(88.88)
观察组	6(66.67)	3(33.33)	0(0.00)	9(100.00)

2.2 两组患者治疗前后血常规指标比较 两组患者治疗前 Hb 和 PLT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组 Hb 和 PLT 水平均升高,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组 Hb 和 PLT 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血常规指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	观察组
Hb(g/L)		
治疗前	56.36±6.21 ^a	56.46±6.28 ^{ab}
治疗后	75.23±12.63 ^a	89.67±14.54 ^{ab}
PLT($\times 10^9$ /L)		
治疗前	16.05±3.45 ^a	16.14±3.24 ^{ab}
治疗后	154.63±34.13 ^a	185.49±25.53 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与本组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较

2.3 两组患者治疗前后生化指标比较 两组患者治疗前的 LDH、TBIL、BUN、Scr 和 dBIL 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者的 LDH、TBIL、BUN、Scr 和 dBIL 水平均下降,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组各生化指标水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后生化指标比较分析 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LDH(U/L)	35.13±3.15	24.16±2.14 ^a	35.25±3.08	14.25±2.04 ^{ab}
TBIL(μ mol/L)	625.41±72.13	241.25±45.12 ^a	615.42±75.42	180.42±51.45 ^{ab}
BUN(mmol/L)	11.23±1.42	8.42±1.13 ^a	10.87±1.64	7.12±0.67 ^{ab}
Scr(μ mol/L)	841.53±25.41	241.35±30.12 ^a	836.45±27.15	121.31±31.14 ^{ab}
dBIL(mmol/L)	42.13±9.13	22.54±5.14 ^a	41.76±9.72	15.43±4.57 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与本组治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

3 讨 论

TTP 是临床罕见的以神经系统损害为症状的综合征, 具有发病急, 病情复杂, 病情进展迅速等特点^[5]。发病原因及发病机制目前尚不确定, 有研究指出, 其可能的致病因素有感染、遗传、肿瘤、妊娠等^[6]。相关报道指出, 血管性血友病因子裂解酶在 TTP 患者血管内皮细胞受损后大量产生, 并与血小板结合, 从而导致微血管血栓^[7-8]。PE 是目前公认的 TTP 最为有效的治疗方法, 治疗原理主要是通过大量新鲜血浆的输注, 恢复 TTP 患者血浆中前列环素正常水平, 从而增强血浆中抗氧化剂的抗氧化能力, 达到抑制血小板聚集活性和释放血管性血友病因子的目的^[9-11]。因此, PE 具有快速治疗 TTP 的功效。在其他辅助治疗手段中, 肾上腺皮质激素和免疫抑制剂应用较为广泛, 抗体产生得到有效抑制, 血小板破坏显著减小, 同时患者的临床症状和体征可得到明显改善^[12]。

本文选择 TTP 患者作为研究对象, 分析 PE 联合激素、免疫抑制剂对其血常规和生化指标的影响。结果显示, 在 PE 治疗基础上联合激素、免疫抑制剂进行治疗的患者临床疗效总有效率为 100.00%, 高于仅给予 PE 治疗的患者(88.88%)。国内外研究均将 PLT 水平的变化作为 TTP 疗效判断的重要指标, 结合本研究分析, 在 PE 治疗基础上联合激素、免疫抑制剂进行治疗的患者, 治疗后的 Hb 和 PLT 水平均升高, 且高于单独给予 PE 治疗的患者。这主要在于, PE 治疗过程中提供的凝血因子, 将大量异常受体、外周循环中潜在的有毒物质或免疫复合物清除, 减少了 PLT 破坏, PLT 计数提高^[13]。同时, PE 可显著改善患者微血管溶血, Hb 水平升高。同时在激素和免疫抑制剂的辅助下, PLT 破坏显著减小, 这均符合临床实践结果和理论研究^[14]。

还有研究显示, LDH、TBIL、BUN、Scr 和 dBIL 水平的变化在 TTP 患者病情评估中具有一定的意义^[15-16]。结合本研究分析, 在 PE 治疗基础上联合激素、免疫抑制剂进行治疗的患者, 治疗后的 LDH、TBIL、BUN、Scr 和 dBIL 生化指标水平均下降, 且均

低于单独给予 PE 治疗的患者。激素、免疫抑制剂治疗可减少血管性血友病因子裂解酶的产生, 提高 TTP 患者的治疗效果。

综上, PE 联合激素、免疫抑制剂治疗可显著提高 TTP 患者的临床疗效, 改善血常规和生化指标水平, 具有一定临床应用价值。

参考文献

- [1] 孙玉梅. 妊娠合并血栓性血小板减少性紫癜 6 例临床治疗分析[J]. 山东医药, 2017, 57(26): 63-65.
- [2] ABEYSUNDARA P K, ATHUKORALA I, DALPAT-ADU K P, et al. Rare presentation of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: jejunal stricture[J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2017, 11(4): 293-295.
- [3] GEYS L, ROOSE E, SCROYEN I, et al. Platelet rescue by macrophage depletion in obese ADAMTS-13-deficient mice at risk of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(1): 150-163.
- [4] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 176-180.
- [5] LI A, KHALIGHI P R, WU Q, et al. External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(1): 164-169.
- [6] 王艳, 张敬宇, 牛志云, 等. 血栓性血小板减少性紫癜 14 例临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(2): 407-411.
- [7] CATALAND S R, KOURLAS P J, YANG S, et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Blood Adv, 2017, 1(23): 2075-2082.
- [8] 潘玉夏, 杨琳, 田金满, 等. 获得性血栓性血小板减少性紫癜 16 例临床分析[J]. 中国全科医学, 2015, 18(33): 4119-4122.
- [9] SCULLY M, HIBBARD C, EWENSTEIN B. Recombinant ADAMTS 13 in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Oncoscience, 2017, 4(11): 160-161.
- [10] 余洪艳, 杨桂玲. 血浆置换联合药物治疗(下转第 86 页)

因,一是 1%利多卡因阻滞时间短(有效时间 45 min 左右);二是 SGB 盲探穿刺术,无法做到完美的成功率。本次研究中使用的是低浓度 0.2%的盐酸罗哌卡因,它是长效酰胺类局麻药,中枢神经毒性和心脏毒性较低,神经阻滞时间长(有效阻滞时间 4~5 h),相对调控神经时间也延长,效果令人满意^[9];而且使用超声引导,避免盲穿损伤周围重要组织,尤其对于肥胖和畸形及脖子短等较难穿刺的患者和盲探式穿刺法比较,具有无法比拟的优越性,成功率高,并发症较少^[14]。使用上述方法治疗失眠症,临床总有效率较高,安全性高,患者依从性好,满意度高,具有较高的应用价值,值得推广使用。

虽然经治疗后患者睡眠情况有不同程度改善,但值得关注的是给予艾司唑仑治疗的患者有药物抵抗现象,两组患者存在不同程度的对失眠问题认知的负性优势观念,对疗效好坏与否的远期结果可能影响较大,在今后的临床诊疗中同时从心理卫生层面对失眠症患者进行认知干预,纠正其负性优势观念,可以利用生物学干预方法,再结合认知行为治疗等方法,使其更符合当今医学模式的发展要求^[15]。

参考文献

- [1] SHAHIN M, AHMED B, TMAR-BEN HAMIDA S, et al. Deep learning and insomnia: assisting clinicians with their diagnosis[J]. IEEE J Bio Health, 2017, 41: 33-38.
- [2] MORIN C M, BENCA R. Chronic insomnia[J]. Lancet, 2012, 379: 1129-1141.
- [3] MALLICK. B N S SINGH, A SINGH. mechanism of no-radrenalineinduced stimulation of Na-K ATPase activity in the rat brain: implications on REM sleep deprivation-induced increase in brain excitability[J]. Cell Biochem, 2010, 336(1): 3-16.

(上接第 82 页)

- 血栓性血小板减少性紫癜 2 例报道[J]. 重庆医学, 2017, 46(13): 1870-1872.
- [11] GEORGE J N, SANDLER S A, STANKIEWICZ J. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange: the Jehovah's Witness experience[J]. Blood Advances, 2017, 1(24): 2161-2165.
- [12] 谭栩, 陈建斌, 杨泽松, 等. 血栓性血小板减少性紫癜临床分析[J]. 激光杂志, 2014, 35(3): 73-75.
- [13] 徐焕铭, 樊华. 血栓性血小板减少性紫癜诊治现状及展望[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(2): 99-103.
- [14] GEORGE J N. The importance of clinical judgment for

- [4] 高存友, 甘景梨, 李东河, 等. 应激相关失眠症的易患性与心率变异性及血浆皮质醇水平的关系[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 26(3): 163-165.
- [5] 王娇, 林海. 超声引导下星状神经节阻滞研究进展[J]. 实用疼痛学杂志, 2016, 12(1): 68-72.
- [6] VEQAR Z, HUSSAIN M E. Validity and reliability of insomnia severity index and its correlation with pittsburgh sleep quality index in poor sleepers among Indian university students[J]. Int J Adolesc Med Health, 2017, 25: 16-18.
- [7] ABDI S, YANG Z. A novel technique for experimental stellate ganglion block in rats[J]. Anesth Analg, 2005, 101(2): 561-565.
- [8] 郎海丽, 徐国海. 星状神经节阻滞在治疗内分泌疾病的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(1): 96-98.
- [9] 辛广科, 黄凯歌, 陈娜娜, 等. 星状神经节阻滞治疗躯体障碍综合征的疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(10): 792-793.
- [10] 刘小立, 柳顺锁, 王孝文, 等. 星状神经节阻滞疗法[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2016: 59-63.
- [11] 吴宇博. 神经阻滞治疗失眠症对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2006, 16(4): 223-224.
- [12] 卢光, 易晓斌, 陶蔚, 等. 星状神经节阻滞技术的临床应用[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(1): 56-59.
- [13] 云叔伟, 赵秋鹤, 曹新宇, 等. 星状神经节阻滞结合头针治疗原发性顽固失眠症的效果[J]. 实用疼痛学杂志, 2014, 10(3): 190-193.
- [14] 赵凯洋. 超声引导下星状神经节阻滞与传统盲法对比研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
- [15] 任志洪, 谢菲, 余香莲, 等. 失眠的自助式认知行为治疗元分析: 疗效、影响因素及证据评价[J]. 心理科学进展, 2016, 24(2): 173-195.

(收稿日期: 2018-05-24 修回日期: 2018-08-07)

the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Transfusion, 2017, 57(11): 2558-2561.

- [15] 袁湘宇, 张影莉, 唐文彬, 等. 膜式血浆分离器血浆置换联合激素及免疫抑制剂治疗血栓性血小板减少性紫癜的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(14): 76-79.
- [16] ROMÃO DE SOUZA V, BEATRIZ CAVALCANTE DE OLIVEIRA A, MARIA VANDERLEI A, et al. Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: a case report[J]. J Med Case Rep, 2018, 12(1): 15.

(收稿日期: 2018-06-04 修回日期: 2018-08-17)