

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.24.037

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211025.1846.062.html\(2021-10-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211025.1846.062.html(2021-10-26))

以咳嗽气促为首表现的血栓性血小板减少性紫癜 1 例报道并文献复习*

孙哲, 曹洋[△]

(广州中医药大学第一附属医院肿瘤中心 510405)

[关键词] 咳嗽; 气促; 贫血; 血栓性血小板减少性紫癜

[中图分类号] R554.6

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2021)24-4311-04

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是以广泛微血管血栓形成、血小板减少和微血管病性溶血为特征的一种比较罕见的微血管出血综合征,临床上主要表现为三联征或五联征,其中三联征是血小板减少、溶血性贫血和中枢神经系统症状,五联征是在三联征的基础上出现发热和肾功能损害^[1]。TTP起病急,病情十分凶险,病死率非常高,临床表现复杂多变,极易和其他内科系统疾病混淆,而造成漏诊或误诊。故收集1例以咳嗽气促为首发症状的TTP患者的临床资料并进行相关文献复习,以期提高临床医师对本病的认识而做到早期诊断及治疗,提高治愈率,降低病死率。

1 临床资料

患者,男,53岁,因“反复咳嗽气促2月余,加重伴全身黄染10余天”于2019年12月30日就诊于本院。2个多月前患者出现咳嗽伴咯黄白色黏痰,时有气促,且夜间更明显,至当地诊所治疗(具体不详),效果欠佳,后于当地医院就诊,血细胞分析:白细胞(WBC) $8.92 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) 111 g/L,胸片提示支气管炎,予以氨溴索、茶碱缓释片、马来酸氯苯那敏片等对症治疗症状缓解不明显。12月20日自服咳特灵、阿莫西林后开始出现身黄、目黄、小便黄伴气促加重,未予以重视。患者于12月30日被家属发现意识丧失倒在地上,持续时间不详,口角可见白沫,全身冷汗,无角弓反张,无手脚抽搐,约10 min后苏醒,遂送至当地医院急诊,急查血细胞分析:WBC $17.48 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(NEU%)44.1%,Hb 75 g/L,血小板(PLT) $22 \times 10^9/L$ 。心肌酶5项:肌酸激酶(CK) 230 U/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB) 28.73 U/L,乳酸脱氢酶(LDH) 105 U/L,羟丁酸脱氢酶(HBDH) 518 U/L,心肌肌钙蛋白I(cTnI)未见异常,氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP) 2.581 pg/mL,生化:总胆红素(TB) 110.63 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素(DB)

15.08 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素(IB) 95.55 $\mu\text{mol/L}$,LDH 1 003 U/L,血糖(Glu) 14.68 mmol/L。予以吸氧、扩张支气管等对症治疗后,症状缓解不明显,遂转入本院急诊。患者当时意识清醒,精神较差,呼吸困难,咳嗽咳痰,无发热,无双下肢水肿等不适,血压 117/67 mm Hg,心率每分钟 111 次,体温 37℃,呼吸每分钟 22 次,血氧饱和度(SpO₂) 89%,急查血细胞分析:WBC $15.56 \times 10^9/L$,NEU% 78%,Hb 74 g/L,PLT $19 \times 10^9/L$ 。B型脑钠肽(BNP) 269.8 pg/mL,肌酐(Crea) 115 U mol/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 72 U/L, TB 117.6 $\mu\text{mol/L}$, DB 15.4 $\mu\text{mol/L}$, IB 102.2 $\mu\text{mol/L}$, CK-MB 61 U/L, LDH 1 417 U/L, HBDH 578 U/L, TCO₂: 18.2 mmol/L。血气组合: pH 7.451, 氧分压(PO₂) 72.8 mm Hg, 二氧化碳分压(PCO₂) 26.1 mm Hg, 乳酸(Lac) 3.22 mmol/L, TCO₂ 18.6 mmol/L。B型脑钠肽(BNP) 269.8 pg/mL, 超敏肌钙蛋白 I 0.87 ng/mL, 感染 8 项未见异常。行胸和上腹部 CT 平扫:考虑支气管炎或细支气管炎,右上肺胸膜下磨玻璃结节,炎性结节可能大,上纵隔散在淋巴结。予以吸氧、头孢曲松钠抗感染、化痰等对症治疗后气促较前稍缓解,遂于2019年12月30日16:00收入本院普内病区:患者意识清醒,精神较差,咳嗽,咯黄白色黏痰,头晕、气促、端坐呼吸,目黄、身黄、小便黄,全身疲乏,全身散在淤点,双下肢水肿,无恶寒发热,无头痛,无胸闷胸痛,无恶心呕吐,无腹痛腹泻,无呕血、牙龈出血、便血等不适,小便引流管在位,引出浓茶色尿液,大便正常,近期体重未见明显变化。查体:急性面容,强迫坐位,语音清晰,查体合作,对答切题;全身黄染,全身皮肤散在淤点;全身浅表淋巴结无肿大。巩膜黄染,双瞳孔同圆等大;左 D=2.5 mm,右 D=2.5 mm,对光反射灵敏,瞳孔调节反射正常;双肺呼吸音粗,双肺未闻及明显干、湿性啰音;神经系统检查未见明显异常。家属诉

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81973815);广东省自然科学基金项目(2017A030313886);广东省中医药局课题(20201107)。作者

简介:孙哲(1989-),医师,在读博士研究生,主要从事中西医结合诊疗恶性肿瘤的临床与基础研究。△ 通信作者,E-mail:。

患者既往体健,否认输血史,否认家族性遗传病史,否认肿瘤疾病史,其配偶及其子女均体健。

入科后血液分析:WBC $16.53 \times 10^9/L$ 、NEU $10.00 \times 10^9/L$ 、Hb 71g/L、PLT $20 \times 10^9/L$;降钙素原(PCT) 0.40 ng/mL;血气组合:pH 7.497、 PO_2 59.9 mm Hg、 PCO_2 24.8 mm Hg、Lac 3.47 mmol/L;DIC 组合:纤维蛋白降解产物(FDP) 29.8 $\mu\text{g/mL}$ 、活化部分凝血酶时间(APTT) 22.8 s、凝血酶原时间(PT) 13.9 s、血浆 D-二聚体 6.23 mg/L、3P 试验阳性;生化 8 项:尿素 8.55 mmol/L、 TCO_2 16.6 mmol/L、Crea 118 $\mu\text{mol/L}$;心梗定量 2 项:超敏肌钙蛋白 I 2.010 ng/mL、肌红蛋白 172.9 ng/mL;心肌酶 5 项:CK 358 U/L、CK-MB 55 U/L、LDH 1834 U/L;尿常规:红细胞数 57 个/ μL 、白细胞数 7 个/ μL 、红细胞数(高倍视野)10.25 HPF、尿胆原正常、尿胆红素阴性及尿含铁血黄素定性试验阴性。2020 年 1 月 1 日检验结果:葡萄糖 6 磷酸脱氢酶测定 4 544 U/L;细胞形态:白细胞总数增多,分类见中性杆状核 5%,中性分叶核 63%,淋巴细胞 26%,单核细胞 6%;见有核红细胞 10 个;成熟红细胞大小不等,见盔形、泪滴状、靶形、破碎、嗜多色性等红细胞,血小板减少;ENA 抗体谱:抗核抗体阳性颗粒型 1:100,胞质颗粒型 1:100;溶血 4 项、自身免疫性溶血、血管炎 3 项未见异常。诊断考虑:(1)黄疸查因(溶血性黄疸?);(2)呼吸困难查因(肺部感染?);(3)血小板减少(查因)。治疗上予以哌拉西林钠他唑巴坦钠静滴抗感染,甲泼尼龙、人免疫球蛋白静滴冲击、血小板支持及护胃、补液支持等治疗。2020 年 1 月 1 日 23:30 患者开始出现烦躁,进行性意识障碍,后因抢救无效死亡。

2 讨 论

本例患者以反复咳嗽气促为首发症状,入院前曾有一过性意识改变、贫血、血小板减少,且胸片和胸部 CT 未见大面积感染病灶,不伴有其他内科系统症状,辅助检查缺乏特异性。临床医生对 TTP 缺乏足够的认识,早期诊断考虑呼吸系统疾病,但结合后期辅助检查结果仍提示疑似 TTP:血小板减少;后期又出现意识障碍,烦躁等意识改变;急性血管内溶血(黄疸明显增高且以间接胆红素为主),外周血涂片见破碎红细胞,符合血栓性微血管溶血;肾脏一过性损害(尿隐血阳性,Crea 118 $\mu\text{mol/L}$)。这就告诫临床医师:当出现“三联征”或者即使没有中枢神经系统症状时,且存在其他系统疾病无法解释的血小板减少和溶血性贫血时,应高度怀疑 TTP,并尽早完善外周血涂片、LDH、网织红细胞、间接胆红素和血管性血友病因子裂解酶 13(ADAMTS13)活性及其抑制物测定等相关检查^[2-6],并尽早行血浆置换联合激素治疗。还需要指出的是,临床上即使暂时缺乏 TTP 诊断性检查时,可根据患者的病情危重情况,在充分与患者家属沟通

的情况下,应先拟诊 TTP 并及时开始治疗,避免误诊和漏诊。

TTP 是一种比较罕见的血栓性疾病,病理特点为广泛的微血管血栓形成的同时伴有内皮细胞过度增生,使肾脏、脑、心脏等受累脏器功能损伤,好发年龄在 10~40 岁,男女比例约 1:2^[7]。遗传性 TTP 较为罕见,临床上 80% 的 TTP 为获得性 TTP,多数病因不明,少数继发于自身免疫性疾病、妊娠、感染、药物、肿瘤或造血干细胞移植等^[8-10]。TTP 起病急骤,病情较重,进展迅速,一旦漏诊、误诊而没有及时治疗,病死率可达 90% 以上^[11],经积极血浆置换治疗,病死率可下降至 15% 以下^[12]。故早期明确诊断和及时治疗是改善预后的主要措施。临床上约有 60% 的患者会以意识改变为首发症状,也有患者仅出现三联征,所以,目前 TTP 的诊断尚无金标准。依据典型五联征虽可做出诊断,但疾病早期并无五联征,往往出现五联征时提示疾病已进展至晚期,错过了最佳治疗时机。研究发现,血小板减少和微血管病性溶血性贫血是早期最重要的两条诊断标准。TTP 的主要发病机制与 ADAMTS13 活性降低或突变和血管内皮细胞损伤密切相关。通常情况下,ADAMTS13 能特异性裂解血管损伤部位及血管内皮细胞表面的血友病因子(von willebrand factor, vWF),从而抑制血小板聚集,防止血栓形成^[13-14]。如果 ADAMTS13 活性降低或者缺乏,造成过多的 vWF 多聚体因无法裂解而在血液循环中大量堆积,血小板大量聚集,导致血管内广泛血栓形成,使多器官功能受损而引起 TTP。另外,内皮细胞是合成和分泌 vWF 的主要场所,血管内皮细胞受损后大量 vWF 入血,而血液循环中缺乏 ADAMTS13 裂解 vWF 而导致了 TTP 发生。虽然 ADAMTS13 活性小于 10% 在 2015 年被纳入 TTP 的临床诊断标准^[15],但随着研究的深入,发现血液中 ADAMTS13 活性测定仅是诊断 TTP 的重要辅助指标,并不是唯一标准,所以即使其活性在正常范围内也不能完全排除 TTP 的可能。另外 ADAMTS13 小于 10% 也可见于败血症、新生儿术后、肝硬化及其他微血管病性溶血如 Evans 综合征、子痫和弥散性血管内凝血(DIC)等疾病^[16],所以目前仅依据血浆 ADAMTS13 活性测定来诊断 TTP 仍然是有缺陷的。因此诊断 TTP 主要是根据患者的临床症状和体征,结合 ADAMTS13 活性及其他检验指标,并排除其他血栓性微血管病。此外早期 LDH 比间接胆红素更能反映溶血病情,更利于早期诊断,同时 LDH 升高和血小板下降严重程度可反映 TTP 患者的严重程度,也是衡量 TTP 患者疗效的重要指标^[17]。因为随着病情好转 LDH 下降比间接胆红素更敏感,一旦病情出现恶化,LDH 会很快回升,所以 LDH 比间接胆红素更能反映出 TTP 患者的病情严重程度,因此检测 LDH 有

利于早期诊断、评估病情及预后。

虽然近年来医学技术飞速发展,但血浆输注和血浆置换仍然是目前 TTP 治疗的主要手段,其中血浆置换是 TTP 的首选疗法^[18-20]。因为血浆置换能清除 TTP 患者体内的 vWF 多聚体及 ADAMTS13 抗体,可迅速提高患者体内 ADAMTS13 水平,改善体内 ADAMTS13 活性,进而明显降低病死率^[21]。虽然血浆置换很大改善了 TTP 患者的预后,但是血液制品价格不菲,同时反复大量的血浆置换可能刺激机体产生其他未知的自身抗体。因此目前,重组人 ADAMTS13 (recombinant human ADAMTS13, rADAMTS13)在动物实验中已经得到验证,可有效提高 ADAMTS13 缺陷的小鼠体内的 ADAMTS13 水平,并且即使在 vWF 干预下仍不会导致小鼠发生 TTP^[22]。另外,研究发现血浆置换或者输注 rADAMTS13 对于遗传性 TTP 患者疗效较好,但对继发性 TTP 患者效果不佳,主要是血浆置换疗法不能从根本上提高患者体内的 ADAMTS13 活性,而导致体内微血栓持续不断地生成。因此有研究者建议在血浆置换的同时予以免疫抑制剂冲击治疗,如甲泼尼龙或地塞米松;对于 ADAMTS13 抑制剂阳性的 TTP 患者,可辅助长春新碱或其他免疫抑制剂进行治疗,抑制体内抗体产生;另外也有研究者发现可用 B 细胞抗体(利妥昔单抗)来去除 TTP 患者体内的 ADAMTS13 自身抗体,从而治疗 TTP。同时也有文献表明,对于难治性和复发性 TTP,使用利妥昔单抗可减少患者体内 ADAMTS13 抗体的生成,增强 ADAMTS13 活性,减少复发^[23]。此外还有一些靶向药如 ALX-0681(商品名 Caplacizumab)已进入 II 期临床试验阶段^[24],血小板 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂安非博肽(Anfibatide)也已获批用于治疗 TTP 患者^[25]。此外有学者研究发现对疑似和确诊 TTP 病例,输注血小板需十分谨慎,因为血小板输注为 TTP 的绝对禁忌证,其可加重血小板血栓的形成^[26],所以仅在出现危及生命的严重出血时才考虑输注。该例患者经激素、静脉输注免疫球蛋白治疗后可能因为输注血小板病情加重死亡。此外,TTP 患者虽然痊愈,但仍需定期监测血小板与 ADAMTS13 活性,以防复发。

目前对 TTP 的诊断治疗和研究已取得很大进步,但患者的临床表现不明显,仍易误诊失治,导致病情延误,这就要求临床医生拓宽思维和视野,从整体视角思考疾病的诊断,形成广泛又具体的临床思维体系,还要提高早期识别 TTP 的能力、加强对 TTP 的认识、及时采用合适的治疗方案和准确评估患者的预后。

参考文献

[1] ELESSA D, TALBOT A, LOMBION N, et al.

Development of thrombotic thrombocytopenic purpura during lenalidomide therapy: three new cases and review of literature [J]. *Br J Haematol*, 2019, 188(2): 338-340.

- [2] STALEY E M, CAO W, PHAM H P, et al. Clinical factors and biomarkers predicting outcome in patients with immunemediated thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Haematologica*, 2019, 104(1): 166-175.
- [3] GEORGE J N, AL-NOURI Z L. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes [J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, 1: 604-609.
- [4] ROGERS H J, ALLEN C, LICHTIN A E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: the role of ADAMTS13 [J]. *Cleve Clin J Med*, 2016, 83(8): 597-603.
- [5] 兰晓曦, 惠吴函, 孙婉玲. 七例血栓性血小板减少性紫癜临床特点 [J]. *北京医学*, 2019, 41(9): 808-810.
- [6] BARROWS B D, TERUYA J. Use of the ADAMTS13 activity assay improved the accuracy and efficiency of the diagnosis and treatment of suspected acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 138: 546-549.
- [7] PREVEL R, ROUBAUD-BAUDRON C, GOURLAIN S, et al. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura in older patients: prognosis and long-term survival [J]. *Blood*, 2019, 134(24): 2209-2217.
- [8] KREMER H J, GEORGE J N. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(4): 394-395.
- [9] PIKOVSKY O, ARAFAT M, OVADIA H, et al. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in a large cohort of patients carrying a novel mutation in ADAMTS13 gene [J]. *Thromb Res*, 2019, 185: 167-170.
- [10] SUI J, CAO W, HALKIDIS K, et al. Longitudinal assessments of plasma ADAMTS13 biomarkers predict recurrence of immune thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(24): 4177-4186.
- [11] MIGUEL R, ISABEL T, TERESA F, et al. Reviewing thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment in a portuguese hospi-

- tal[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 71: 95-97.
- [12] 贺阳, 金钧, 王俊, 等. 获得性血栓性血小板减少性紫癜患者的临床特征分析[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(36): 4460-4464.
- [13] 马珍妮, 凌婧, 阮长耿, 等. ADAMTS13 和血管性血友病因子在血栓性血小板减少性紫癜中的作用[J]. *中国血液流变学杂志*, 2016, 26(4): 493-499.
- [14] ZHENG X L. ADAMTS13 and von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Annu Rev Med*, 2015(66): 211-225.
- [15] SADLER J E. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *ASH Education Program Book*, 2015(1): 631-636.
- [16] SARIG G. ADAMTS-13 in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies [J]. *Rambam Maimonides Med J*, 2014, 5(4): e0026.
- [17] TOMLINSON R, YAXLEY J. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma [J]. *Pathology*, 2018, 50(7): 776-777.
- [18] SUZUKI H, NAKATSUKA Y, YASUDA R, et al. Dose-dependent inhibitory effects of cilostazol delayed cerebral infarction after Aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(4): 381-388.
- [19] 周桂红. 高压氧早期综合治疗对颅脑外伤病人免疫功能及预后的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2018, 43(7): 877-881.
- [20] 唐菊香. 探讨舒适护理干预对人工全膝关节置换术后患者肢体功能恢复的影响[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(31): 311-312.
- [21] SCULLY M, CATALAN D S, COPPO P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(2): 312-322.
- [22] SCHIVIZ A, WUERSCH K, PISKERNIK C, et al. A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura; correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13 [J]. *Blood*, 2012, 119(25): 6128-6135.
- [23] PAGE E E, KREMER H J, TERRELL D R, et al. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2016, 127(24): 3092-3094.
- [24] PEYVANDI F, CALLEWAERT T F. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(25): 2497-2498.
- [25] PEYVANDI F, SCULLY M, KREMER HOVINGA JA, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations, and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(7): 1448-1452.
- [26] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 304-377.

(收稿日期: 2021-03-11 修回日期: 2021-10-18)

• 短篇及病例报道 •

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2021.24.038

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210726.1741.009.html> (2021-07-27)

肝细胞癌并发感染误诊为肝脓肿 1 例报道及文献复习*

赵陇成¹, 吴帆^{1△}, 冷雷²

(暨南大学医学院附属广州红十字会医院: 1. 肝胆外科; 2. 病理科, 广州 510220)

[关键词] 肝细胞癌; 肝脓肿; 感染; 误诊

[中图分类号] R604

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2021)24-4314-04

肝细胞癌简称为肝癌, 是肝脏最常见的恶性肿瘤, 因早期无明显的临床症状, 发现时多以中、晚期为

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81974442); 广东省自然科学基金项目(2020A1515010799)。 作者简介: 赵陇成(1997-), 在读硕士研究生, 主要从事肝癌的诊治研究。 △ 通信作者, E-mail: wufan7911@ext.jnu.edu.cn。