

血栓性血小板减少性紫癜患者的临床特征及预后评价

许琳蔚 陶红芳 苏永忠*

汕头大学医学院第一附属医院血液一区, 广东汕头 515041

摘要 目的:总结血栓性血小板减少性紫癜(TTP)患者的临床特征、治疗方式并分析其对预后的影响。方法:回顾性分析 38 例 TTP 患者的临床资料,按是否存活分为生存组和死亡组,比较 2 组患者的临床特征差异,治疗方式分为 3 种:支持治疗(成分输血、静脉免疫球蛋白等)、血浆置换、美罗华/硼替佐米联合血浆置换,利用 Kaplan-Meier 法比较不同治疗方式对预后的影响,并使用 Cox 回归模型分析对生存有独立影响的因素。结果:38 例患者中,男性 20 例(52.6%),女性 18 例(47.4%),平均年龄(47.7 ± 17.5)岁,存活及死亡各 19 例(50%)。生存组患者的年龄较死亡组小($P=0.03$)。不同治疗方式对生存时间影响存在显著性差异($P=0.004$),血浆置换组及美罗华/硼替佐米联合血浆置换组疗效明显优于单纯支持治疗组($P=0.034$, $P=0.008$),而前 2 组间疗效比较,差异无统计学意义($P=0.48$)。Cox 回归模型结果表明,不同的治疗方式、乳酸脱氢酶水平可作为预后的独立预测因子。结论:以血浆置换为基础的治疗方式能够显著提高 TTP 患者的生存率,年龄较大或乳酸脱氢酶增高患者预后较差。

关键词 血栓性血小板减少性紫癜;血浆置换;乳酸脱氢酶

中图分类号 R558+.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220406

Clinical characteristics and prognostic evaluation of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura XU Lin-wei, TAO Hong-fang, SU Yong-zhong*. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou Guangdong 515041, China

Corresponding author: SU Yong-zhong, Email: suyzst@126.com

Abstract Objective: To analyze the influence of clinical characteristics and treatment methods on prognosis of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Methods: The clinical data of 38 TTP patients were retrospectively analyzed. There were three treatment options: supportive treatment (blood component transfusion and intravenous immunoglobulin); plasma exchange; plasma exchange in combination with Rituximab/Bortezomib. The differences in clinical features between survival and death groups were compared. Kaplan-Meier method was used to compare the effects of treatment methods on prognosis, and Cox regression model was used to predict the independent prognostic factors for survival. Results: Among 38 TTP patients, 20 (52.6%) were males and 18 (47.4%) were females, with an average age of 47.7 ± 17.5 years. There were 19 survivors and 19 deaths. The average age of patients in the survival group was younger than in the death group ($P=0.03$). There were significant differences in survival time among different treatment regimens ($P=0.004$). There was significant difference between plasma exchange group or combined group and supportive group ($P=0.034$, $P=0.008$), but there was no significant difference between plasma exchange group and combined group ($P=0.48$). Cox regression model showed that different treatment regimens and lactate dehydrogenase (LDH) were independent prognostic factors. Conclusion: Treatment based on plasmapheresis can significantly improve the survival rate of TTP patients. The TTP patients with older age or higher LDH had a poor prognosis.

Key words Thrombotic thrombocytopenic purpura; Plasma exchange; Lactate dehydrogenase

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种极少见的微血栓疾病,进展迅速,病死率极高^[1]。TTP 分为遗传性 TTP 及免疫性 TTP^[2]。本研究探讨 TTP 患者的临床特征、预后影响因素并进行生存分析。

资料与方法

一般资料 收集 2010 年 1 月-2021 年 10 月在汕头大学医学院第一附属医院诊断为 TTP 的患者 38 例(男 20,女 18),平均年龄 $47.7(18 \sim 78)$ 岁,中

位年龄为 46.5 岁。所有患者均为免疫性 TTP。纳入标准:①临床表现为微血管病性溶血性贫血、血小板减少、精神神经症状、肾脏损害、发热等症状。②具有典型的血细胞计数改变和血液生化改变;如贫血及血小板计数降低,外周血涂片见破碎红细胞 $> 1\%$,血清乳酸脱氢酶(LDH)升高,凝血功能正常。③检测血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS13)的活性轻度或明显降低。排除标准:遗传性 TTP 患者,溶血尿毒综合征、EVANS 综合征及弥漫性血管内凝血的患者。

* 通信作者:苏永忠, E-mail: suyzst@126.com, 广东省汕头市长平路 57 号

方法 收集所有患者一般资料、实验室指标及治疗方式。一般资料包括患者的性别、年龄、既往身体状态(是否存在结缔组织病、肿瘤放化疗病史、近期手术创伤史、感染)、起病是否有精神症状及发热、治疗后并发症。实验室指标包括血常规、网织红细胞、普拉斯米克(PLASMIC)评分、肾功能、胆红素、LDH、外周血破碎红细胞、ADAMTS13 酶的活性。当考虑 TTP 诊断时即抽取患者外周血,运用 vWF73-Frets 方法测定 ADAMTS13 裂解酶活性。PLASMIC 评分用于预测 ADAMTS13 酶活性 <10% 的可能性,特异性较高^[3],其积分系统包括以下:如符合条件,每一项记 1 分,①血小板计数(PLT) <30 × 10⁹/L;②溶血表现(网织红细胞计数 >2.5%,检测不到结合珠蛋白,间接胆红素 >34.2 μmol/L);③无活动性肿瘤;④无器官移植或干细胞移植;⑤红细胞平均体积 <90 fL;⑥凝血酶原时间(PT)的国际标准化比值(international normalized ratio,INR) <1.5;⑦肌酐 <176.8 μmol/L。关于预测 ADAMTS13 活性 <10%,PLASMIC 评分 6~7 分,其敏感度为 83%^[4],诊断 TTP 的特异性为 88%。此方法优于临床判断,5 分可能提示该患者为药物引起的血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy,TMA)、弥散性血管内凝血、溶血尿毒综合征诊断可能性更大。0~4 分,提示 ADAMTS13 活性不可能 <10%,其特异性为 99%。对未检测 ADAMTS13 酶活性的患者,PLASMIC 评分有助于临床诊断。所有的患者均使用大剂量激素治疗,治疗方式包括以下 3 组:支持治疗组(成分输血、静脉免疫球蛋白等)、血浆置换组、美罗华/硼替佐米联合血浆置换组。本研究对象均知情同意,研究符合《赫尔辛基宣言》原则。

统计学分析 使用 SPSS 20.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两样本间采用两独立样本 *t* 检验,多样本间采用单因素方差分析(One-Way ANOVA);计数资料采用 χ^2 检验;生存分析采用 Ka-

plan-Meier 法,多组间生存分析比较采用 log-rank 检验。用 Cox 回归模型预测对生存时间有独立影响的因素。以 *P* <0.05 为差异有统计学意义。

结 果

临床特征 38 例患者(男 20,女 18),年龄 20~78 岁,平均(47.7 ± 17.5)岁,存活及死亡各 19 例(50%),最长随访时间 10 年,复发率 7.9%。存活患者中有 1 例反复发作,美罗华联合血浆置换治疗后可完全缓解,目前随访 7 年余。死亡患者中,有 2 例初次确诊 TTP,治疗后疾病缓解,复发后死亡。所有患者均为免疫性 TTP,其中特发性 24 例(63.2%),合并结缔组织病 11 例(28.9%),肿瘤相关 1 例(2.6%),感染相关 2 例(5.2%)。

实验室资料 所有患者中,起病时无精神症状 10 例(26.3%),癫痫发作 20 例(52.6%),脑部微血栓形成 4 例(10.5%),昏迷 4 例(10.5%),发热 6 例(15.8%),出现肾损害的患者中尿蛋白阳性 4 例(10.5%),肌酐升高 13 例(34.2%)。并发三联征 28 例(73.7%),五联征 3 例(7.9%)。起病时白细胞计数(WBC)(9.5 ± 4.6) × 10⁹/L,血红蛋白(Hb)(72 ± 23.7) g/L,PLT (16 ± 14.2) × 10⁹/L,网织红细胞(5.84 ± 4.31)%,总胆红素(54.8 ± 38.3) μmol/L,间接胆红素(41.5 ± 25.7) μmol/L,LDH (1 216 ± 686.7) U/L,外周血破碎红细胞 9.7% ± 7.4%。生存与死亡 2 组患者基本资料比较,见表 1。

所有患者治疗过程中血浆置换平均 3.6(0~15)次,血小板恢复正常的时间为 11.8(4~31) d,生存的患者中,血浆置换平均次数为 4.7 次,远超过死亡组的 1.6 均次,只进行血浆置换治疗者 5 例(26.3%),仅进行支持治疗者 7 例(36.8%),应用血浆置换联合美罗华/硼替佐米治疗共 7 例(36.8%)。死亡组患者中,只进行血浆置换者 2 例(10.5%),支持治疗者 16 例(84.2%),血浆置换联

表 1 生存组与死亡组临床特征分析

项目	生存组	死亡组	<i>P</i> 值
男[例(%)]	10 (52.6)	10 (52.6)	1.00
年龄 >60 岁[例(%)]	3 (15.8)	9 (47.4)	0.03
白细胞(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	8.55 ± 4.10	10.48 ± 5.15	0.21
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	69.42 ± 21.49	74.63 ± 26.14	0.51
PLT(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	15.84 ± 13.01	16.53 ± 15.60	0.88
癫痫/昏迷[例(%)]	15 (78.9)	13 (68.4)	0.46
发热[例(%)]	3 (15.8)	5 (26.3)	—
蛋白尿[例(%)]	2 (10.5)	2 (10.5)	—
肌酐 >176.8 μmol/L[例(%)]	4 (21.1)	9 (47.4)	—

合美罗华 1 例(5.3%)。

个案临床资料 本研究中 1 例患者是 29 岁的孕妇,孕 16 周时因“面色苍白、牙龈渗血”入院,查血 WBC $1.74 \times 10^9/L$, Hb 72 g/L, PLT $4 \times 10^9/L$, ADAMTS13 酶活性 1.04% (70% ~ 120%), 酶的抑制物阳性, 抗核抗体:1:320 + ,ANA 谱:SS-A(+), Ro-52(+);Coombs(+),尿蛋白(++) ,补体下降, 诊断系统性红斑狼疮合并 TTP,予大剂量激素、血浆置换等治疗后血象恢复出院,患者院外自行停药激素,未复诊,1 个月后病情复发,再次入院时出现五联征,疾病快速进展,3 d 后死亡。

另 1 例患者女,42 岁,自 2013 年 9 月确诊 TTP,予激素、血浆置换等治疗后疾病缓解。2016 年 4 月 TTP 复发,予激素、血浆置换、美罗华(100 mg/周 $\times$ 6 次)治疗后再次缓解,2018 年 8 月复查 PLT $70 \times 10^9/L$, 检测 ADAMTS13 酶活性 $< 5\%$, 予美罗华(100 mg/周 $\times$ 6 次)治疗后缓解。2020 年 12 月疾病再次复发(PLT $7 \times 10^9/L$),ADAMTS13 酶活性 0%, 酶抑制物阳性,再次予美罗华治疗后缓解,整个治疗期间 ANA 谱持续阴性,ANA 定性正常范围,目前随访存活。

PLASMIC 评分 PLASMIC 评分 6 ~ 7 分,预测 ADAMTS13 活性 $< 10\%$,敏感度较高,优于临床判断。38 例患者中,1 例(2.6%)评分为 4 分,4 例(10.5%)评分为 5 分,13 例(34.2%)为 6 分,20 例(52.6%)为 7 分,16 例未检测 ADAMTS13 酶活性的患者中 12 例(75%)评分为 6 ~ 7 分,见表 2。

表 2 PLASMIC 评分[例(%)]

PLASMIC 评分(分)	生存组 (n=19)	死亡组 (n=19)	ADAMTS13 已检测 (n=22)	ADAMTS13 未检测 (n=16)
4	0	1 (5.3)	0	1 (6.3)
5	1 (5.3)	3 (15.8)	1 (4.5)	3 (18.8)
6	7 (36.8)	6 (31.6)	7 (31.8)	6 (37.5)
7	11 (57.9)	9 (47.4)	14 (63.6)	6 (37.5)

ADAMTS13 酶活性的检测结果 38 例患者中,共有 22 例(57.9%)检测了 ADAMTS13 酶活性,14 例(63.6%)酶活性 $< 5\%$, 6 例(27.3%)酶活性在 5% ~ 10% 之间,另有 2 例(9.1%)酶活性 $> 10\%$,分别为 11% 及 28%。未进行检测的 16 例患者中,有 12 例因为疾病快速进展,短时间内死亡;另 4 例患者初诊时就诊于血液科之外其他科室,未能引起足够的重视。

生存分析 所有患者中位生存时间 53.5 d, 3 年总生存率为 48.9%。将所有患者分为生存组和

死亡组,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,不同治疗方案对生存时间影响存在显著性差异($P = 0.004$),见图 1,血浆置换组及美罗华/硼替佐米联合血浆置换组疗效明显优于单纯支持治疗组($P = 0.034$, $P = 0.008$),而前 2 组间疗效无显著性差异($P = 0.48$)。影响 TTP 生存预后的相关因素利用 Cox 回归模型进行逐步筛选,结果不同的治疗方式、LDH 水平可作为预后的独立预测因子(P 均 < 0.05),见表 3。

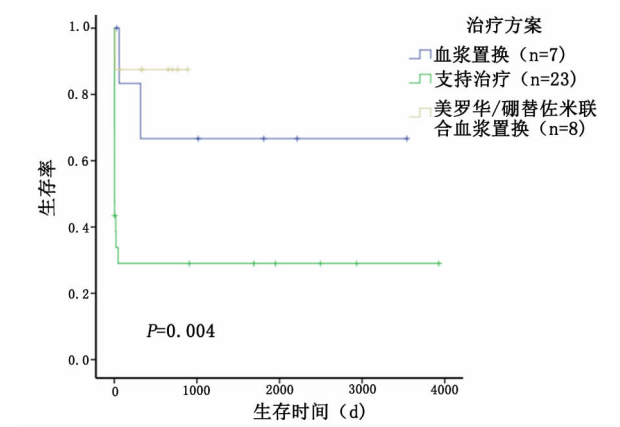


图 1 Kaplan-Meier 法比较不同治疗方法对生存时间的影响

表 3 Cox 回归模型预测 TTP 的预后

预测因子	HR 值	95% CI	P 值
治疗方法	19.943	2.113 ~ 118.192	0.009
LDH	1.002	1.001 ~ 1.003	0.000
精神症状	1.601	0.863 ~ 2.967	0.135

并发症分析 有 3 例患者 1 年内出现治疗相关并发症,1 例播散性带状疱疹,1 例治疗相关肺结核,1 例病毒性脑炎,均已完全治愈。

讨论

TTP 典型的临床表现为微血管病性溶血性贫血,血小板减少,发热,精神神经症状及肾损害,然而起病时典型五联征并不多见^[5]。目前发病病因暂不完全明确,可能与感染、肿瘤、药物、妊娠、自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮)^[6]、遗传^[7]及造血干细胞移植^[8]等因素有关。其发病机制是因为 ADAMTS13 酶活性下降,从而无法切割血浆中的超大大血管性血友病因子多聚体,导致血小板大量聚集,消耗性减少,微循环中广泛的微血栓形成。这些富含血小板和 VWF 的微血栓使得血小板大量消耗而减少,导致红细胞机械性损伤、变性甚至破裂,引发微血管病性溶血和发热。其次血栓还会停留于肾脏和神经系统导致相应组织器官缺血性改变,严重者甚

至可导致多脏器功能衰竭^[9, 10]。

血浆置换联合糖皮质激素类药物治疗是目前TTP的基础治疗,可使TTP的死亡率从90%下降至10%~20%^[11~14],但仍有对血浆置换及激素不敏感或疾病快速进展的患者,如何在诊断时通过相关临床指标发现此类患者至关重要。本研究通过Cox回归模型发现不同治疗方式和LDH水平可作为独立预后预测因子。红细胞被破坏后其内富含的LDH释放入血,因此LDH可评估体内溶血的程度,高LDH预示着更大的死亡风险^[15],这与康辉强等^[16]所报道的结论相似。另有报道,高龄与肾功能损害也是影响TTP患者预后的重要因素^[17, 18],这与本研究死亡组患者年龄偏大相符合,也有研究认为异常的INR、PLASMIC < 6分是TTP独立预后影响因素^[19]。PLASMIC评分作为区分TTP及其他血栓性微血管病的有效工具,积分6~7则为高危组,积分5为中危组,积分0~4为低危组^[20],对于高危及中危组患者,无需等待ADAMTS13活性的结果,立即启动血浆置换及糖皮质激素的治疗^[6],对于低危组患者,则需结合临床症状及其他实验室检查进一步明确诊断。

关于TTP的治疗,Cid等^[21]推崇CASPERI疗法,包括Caplacizumab单抗、皮质类固醇、血浆置换、美罗华治疗。血浆置换在TTP确诊后应尽早进行,甚至可提前至确诊后4~8 h,血浆置换的量应从去除1.5倍血浆体积开始,当临床症状及指标趋于稳定时,可下降至1倍血浆体积,且最好每天或者隔日1次直至临床症状消失及 $PLT > 150 \times 10^9/L$ ^[13]。血浆置换虽可挽救患者的生命,仍有20%~50%患者易复发,免疫抑制剂如美罗华、硼替佐米甚至其他细胞毒类药物如环孢素、长春新碱、环磷酰胺通过诱导B细胞和浆细胞的凋亡抑制自身抗体的产生,从而消耗ADAMTS13抗体,可以降低TTP的复发率^[22]。Cuker等^[23]报告美罗华组比标准治疗组的复发率下降30%,美罗华可以快速清除抗体,延缓疾病的进展,预防复发^[24]。因此对于存在影响预后高危因素的患者,需尽早使用美罗华/硼替佐米等免疫抑制药物减少复发可能。

美罗华的使用剂量不同研究中心不尽相同, Ma等^[25]应用 $100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{周})$ 共4周的方法,而Watanabe等^[26]认为合并免疫性疾病的TTP不容易缓解,美罗华在诊断之后2周内以 $375 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{周})$ 共4周的疗法可以获得很好的疗效。部分对美罗华反应差的患者,可以选择硼替佐米^[27, 28],而硼替佐

米使用剂量从 $1.3 \sim 1 \text{ mg}/\text{m}^2$ ^[29],使用时间从d 1、4、8、11到d 1、8、15、22不等^[30]。美罗华、硼替佐米等药物是否需要维持、维持的剂量与时间,目前仍需进一步的临床研究。

近年,TTP的治疗获得了一些新进展,比如重组ADAMTS13的替代治疗、相关基因治疗、免疫抑制新药及抑制VWF与血小板结合的治疗^[31],如Caplacizumab(卡普利珠单抗)、N-乙酰半胱氨酸, Caplacizumab作为一种新型的纳米体药物,通过结合VWF因子,阻止血小板与VWF的粘附,作用显著^[32],平均可以在3 d让血小板快速恢复正常^[33, 34],甚至可不依赖于血浆置换的进行,但价格非常昂贵,且具有非常明显的出血倾向,在部分欧洲国家已经成为TTP的标准化治疗^[35]。

妊娠相关TTP治疗仍首选血浆置换及糖皮质激素,疾病缓解期间需每周或每两周进行血浆置换,且整个妊娠期间需密切监测ADAMTS13酶活性及血常规^[14]。对于既往曾确诊TTP的妇女,妊娠前3个月如ADAMTS13酶活性<25%,则TTP复发的风险增加2.9倍^[36],如ADAMTS13酶活性重度减少(<10%),可选择美罗华干预,但需在应用后6~12个月淋巴细胞正常后怀孕^[37]。

Scully等^[13]认为20%~50%的患者治疗后复发,那么如何在五联征或三联征出现之前尽早预测复发至关重要。目前不少研究仍认为ADAMTS13活性及抑制物的检测是较为有效的手段,当ADAMTS13酶活性<10%甚至<5%,复发的风险明显增加,此时应建议尽早使用美罗华/硼替佐米等药物使ADAMTS13酶活性恢复正常。

综上所述,TTP起病较急,进展迅速,死亡率较高,年龄、肾功能损害、LDH等都是影响预后的因素,血浆置换是TTP治疗的基石,美罗华、硼替佐米、基因治疗或其他免疫抑制剂新药的应用可以极大降低复发率,快速让血小板恢复正常。对于合并高危因素的患者,及时应用血浆置换、激素及免疫抑制剂是最优选择。由于本研究是单中心回顾性研究,样本量较少,相关结论仍需进一步的研究补充和证实。

参考文献

- 1 李惠平,卢鸿基,陶兢兢,等.以脑梗死起病的血栓性血小板减少性紫癜1例并文献复习[J].内科急危重症杂志,2020,26(2):173-176.
- 2 中华医学会血液学分会血栓与止血学组.血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国指南(2022年版)[J].中华血液学杂志,2022,43(1):7-12.

(下转第293页)

- 14 Smeets NJL, Fijnheer R, Sebastian S, et al. Secondary thrombotic microangiopathy with severely reduced ADAMTS13 activity in a patient with Capnocytophaga canimorsus sepsis: a case report [J]. *Transfusion*, 2018, 58(10): 2426-2429.
- 15 衡军锋, 严洁, 赵益明, 等. vWF 和 ADAMTS13 活性对脓毒症患者早期预后评估的意义[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(10): 871-875.
- 16 Hou PC, Filbin MR, Wang H, et al. Endothelial Permeability and Hemostasis in Septic Shock: Results From the ProCESS Trial [J]. *Chest*, 2017, 152(1): 22-31.
- 17 Stahl K, Schmidt JJ, Seeliger B, et al. Effect of therapeutic plasma exchange on endothelial activation and coagulation-related parameters in septic shock [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 71.
- 18 Hou Y, Wang XF, Lang ZQ, et al. Adiponectin alleviates blood hypercoagulability via inhibiting endothelial cell apoptosis induced by oxidative stress in septic rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21(10): 1013-1019.
- 19 Vasileiadis I, Politou M, Dimopoulos S, et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13 impact on the outcome of Staphylococcus aureus sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(3): 722-731.
- 21 Martin K, Borgel D, Lerolle N, et al. Decreased ADAMTS-13 (A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) is associated with a poor prognosis in sepsis-induced organ failure [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(10): 2375-2382.

(2020-09-30 收稿 2022-07-20 修回)

(上接第 288 页)

- 3 Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study [J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(4): e157-e164.
- 4 Martin S, McGinnis E, Smith T. Indicators differentiating thrombotic thrombocytopenic purpura from other thrombotic microangiopathies in a canadian apheresis referral center [J]. *Am J Clin Pathol*, 2021, 156(6): 1103-1112.
- 5 Bendapudi PK, Li A, Hamdan A, et al. Impact of severe ADAMTS13 deficiency on clinical presentation and outcomes in patients with thrombotic microangiopathies: the experience of the Harvard TMA Research Collaborative [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(5): 836-844.
- 6 潘玉夏, 王鸿雁, 尚银涛, 等. 12 例系统性红斑狼疮相关性血栓性血小板减少性紫癜临床分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(4): 1147-1150.
- 7 Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives [J]. *J Blood Med*, 2014, 5(5): 15-23.
- 8 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识(2012 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 11: 983-984.
- 9 Bittencourt CE, Ha JP, Maitta RW. Correction: re-examination of 30-Day survival and relapse rates in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131384.
- 10 Chapin J, Weksler B, Magro C, et al. Eculizumab in the treatment of refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Br J Haematol*, 2012, 157(6): 772-774.
- 11 石茂静, 高伟波, 黄文凤, 等. 61 例血栓性血小板减少性紫癜患者的临床分析 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2021, 53(1): 210-214.
- 12 贾茜, 何杨, 阮长耿. 获得性血栓性血小板减少性紫癜的研究进展 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(4): 1230-1234.
- 13 Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies [J]. *Br J Haematol*, 2012, 158(3): 323-335.
- 14 Scully M, Starke R, Lee R, et al. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2006, 17(6): 459-463.
- 15 Cohen J, Brecher M, Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *J Clin Apher*, 1998, 13(1): 16-19.
- 16 康辉强. 44 例血栓性血小板减少性紫癜的临床特征及预后因素分析 [D]. 南昌大学, 2020.
- 17 Jiang H, An X, 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.
- 18 Dervenoulas J, Tsigotis P, Bolas G, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS): treatment outcome, relapses, prognostic factors. A single-center experience of 48 cases [J]. *Ann Hematol*, 2000, 79(2): 66-72.
- 19 何阳阳. 40 例血栓性血小板减少性紫癜临床特征和预后因素分析 [D]. 南昌大学, 2021.
- 20 岳道远, 王旭, 张辉, 等. 3 例血栓性血小板减少性紫癜临床分析及普拉斯米克评分的应用 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(2): 165-168.
- 21 Cid J, Pérez-Valencia AI, Torrente M, et al. Successful management of three patients with autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura with paradigm-changing therapy: Caplacizumab, steroids, plasma exchange, rituximab, and intravenous immunoglobulins (CASPER1) [J]. *Transfus Apher Sci*, 2021, 60(1): 103011.
- 22 Gómez-Seguí I, Pascual Izquierdo C, de la Rubia Comos J. Best practices and recommendations for drug regimens and plasma exchange for immune thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Expert Rev Hematol*, 2021, 14(8): 707-719.
- 23 Cuker A. Adjuvant rituximab to prevent TTP relapse [J]. *Blood*, 2016, 127(24): 2952-2953.
- 24 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.
- 25 Ma W, Bai W, Wu X, et al. Successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus with combination of plasma exchange and low-dose rituximab [J]. *Lupus*, 2020, 29(14): 1961-1967.
- 26 Watanabe A, Shiseki M, Oishi M, et al. Successful rituximab treatment in thrombotic thrombocytopenic purpura patients complicated by other autoimmune disorders: two case reports [J]. *Intern Med*, 2021, 60(17): 2859-2862.
- 27 Maschan A, Petrova U, Kalinina I, et al. Bortezomib induces long-term remission in children with immune thrombotic thrombocytopenic purpura, refractory to plasma exchange glucocorticoids and rituximab: A report on two cases [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, (68): e28818.
- 28 Shortt J, Oh DH, Opat SS. ADAMTS13 antibody depletion by bortezomib in thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(1): 90-92.
- 29 Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, et al. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Br J Haematol*, 2016, 173(5): 779-785.
- 30 Eskazan AE. Bortezomib therapy in patients with relapsed/refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(11): 1751-1756.
- 31 王夕妍, 杨仁池. 血栓性血小板减少性紫癜治疗新进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2019(12): 1055-1059.
- 32 Hanlon A, Metjian A. Caplacizumab in adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Ther Adv Hematol*, 2020, 11, 2040620720902904.
- 33 Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(6): 511-522.
- 34 Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 335-346.
- 35 Zheng XL. The standard of care for immune thrombotic thrombocytopenic purpura today [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(8): 1864-1871.
- 36 Ferrari B, Maino A, Lotta LA, et al. Pregnancy complications in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a case-control study [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9(2): 193.
- 37 Savignano C, Rinaldi C, De Angelis V. Pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura: Practical issues for patient management [J]. *Transfus Apher Sci*, 2015, 53(3): 262-268.

(2022-06-07 收稿 2022-08-08 修回)