

糖皮质激素联合利妥昔单抗治疗 1 例原发性血小板增多症合并获得性血友病 A 的体会并文献复习

张星 魏婷 李庆山

暨南大学附属广州红十字会医院血液科, 广东广州 510220

关键词 原发性血小板增多症; 获得性血友病 A; 免疫抑制治疗

中图分类号 R558⁺.3 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjjwzzzz20250119

原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)是起源于造血干细胞异常克隆性增殖、以巨核系过度增殖为主要特点的血液系统肿瘤性疾病。获得性血友病 A(acquired he-mophilia A, AHA)是一种由体内抗凝血因子 VIII(FVIII)自身抗体引起 FVIII 活性(FVIII:C)降低的获得性出血性疾病。AHA 临床少见,年发病率约 1.5/百万,男女均可发病,约 50% 患者合并血液肿瘤、实体肿瘤、自身免疫系统疾病等。ET 合并获得性血友病 A 是一种罕见的关联疾病。至目前,仅国外有 2 例 ET 合并 AHA 相关病案报道^[1,2]。本文报道 1 例 ET 合并 AHA 病例,并复习相关文献,对 ET 合并 AHA 的临床诊治进行探讨。

患者男,84 岁,体重 48 kg,2013 年 5 月 21 日体检发现血小板计数增高,多次复查血小板波动在 $(777 \sim 1018) \times 10^9/L$,经骨髓象及活检、流式、JAK2/V617F 基因、染色体等检查,确诊 ET,予口服羟基脲 0.5 g,1 次/d,血小板计数波动在 $(373 \sim 544) \times 10^9/L$ 。糖尿病史 1 年,否认家族性血友病史。患者于 2023 年 11 月 21 日因“发现四肢多处瘀斑 12 h”就诊暨南大学附属广州红十字会医院急诊科,后收治血液内科。

体格检查:左上肢、右前臂、双手背、左大腿内侧及右小腿大片瘀斑伴水肿,伴有轻压痛。实验室检验:血常规示白细胞 $12.9 \times 10^9/L$,血红蛋白 47.0 g/L,血小板 $508.0 \times 10^9/L$ 。尿隐血阴性、粪便隐血阴性。肝肾功能、电解质、甲状腺功能均正常。钾 3.9 mmol/L,钠 136.0 mmol/L,葡萄糖 9.9 mmol/L,肌酐 $71.0 \mu\text{mol/L}$,尿酸 $275.0 \mu\text{mol/L}$,肾小球滤过率估计值 82.0 mL/min ,丙氨酸转氨酶 13.5 U/L ,总胆红素 $41.1 \mu\text{mol/L}$,直接胆红素 $16.6 \mu\text{mol/L}$,乳酸脱氢酶 326.0 U/L ,C 反应蛋白 76.6 mg/L 。自身抗体:抗核抗体、抗 SCL-70 阴性、抗 JO-1 抗体、抗 U1RNP、抗 Sm 抗体、抗 ssb、抗 SSA/Ro60、抗 SSA/Ro52、着丝点蛋白 B、双链 DNA(dsDNA)、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体、核糖体 P 蛋白抗体均为阴性。抗甲状腺球蛋白抗体 15.9 KIU/L ,抗甲状腺过氧化物酶抗体 $< 9 \text{ KIU/L}$ 。抗“O” 60.1 IU/mL ,补体 C3 0.8 g/L ,补体 C4 0.2 g/L ,IgG 15.5 g/L ,IgA 2.7 g/L ,IgM 0.7 g/L ,类风湿因子 $< 20.0 \text{ IU/mL}$ 。凝血功能示凝血酶原时间 11.70 s ,活化部分凝血活酶时间(APTT) 82.6 s ,凝血酶时间 14.6 s ,纤维蛋白原 3.62 g/L ,D-二聚体 $6350 \mu\text{g/L}$ 。蛋白

C 96.0%,蛋白 S 86.8%。凝血因子 VIII 活性 0.1%,FVIII 抑制物滴度 22.8 BU ,vWF 活性 156.9,血管性血友病因子抗原 249.70,vWF 抗原/vWF 活性 1.59。APTT 混合血浆纠正试验:部分凝血活酶时间 105.1 s ,正常混合血浆 APTT 36.1 s ,APTT 即刻纠正 57.7 s ,温育 2 h 后 APTT 纠正 79.7 s ,温浴后 APTT 延长至 22 s 。未检出狼疮抗凝物。既往骨髓活检示符合血小板增多症骨髓象;送检穿刺组织未见上皮源性肿瘤细胞,未见原始细胞。JKA2/V617F 基因突变(+)。BCA/ABL/MPL/CARL 基因定性均阴性。腹部 B 超示无肝脾肿大。头颅 CT 示颅内未见出血。

诊断过程:根据 AHA 诊治中国指南(2021 年版)^[3],患者无家族出血史、非自幼起病,APTT 纠正试验无法纠正、其它内源途径凝血因子(FIX、FXI、FXII)活性正常、未检出狼疮抗凝物,排除血友病 A 伴抑制物、其他获得性凝血因子缺乏症、狼疮抗凝物,患者符合 AHA 诊断标准,结合既往血液病病史,至此明确诊断为 ET 合并 AHA。治疗给予白眉蛇毒、酚磺乙胺止血、输注新鲜冰冻血浆共计 1 400 mL 改善凝血功能、输注红细胞 3 U 改善贫血。泼尼松 40 mg,1 次/d 治疗凝血因子抑制物、羟基脲降血小板等,随后患者全身皮肤瘀斑逐渐消退,病情好转后出院,2023 年 12 月 15 日因“再发瘀斑 1d”入院。患者右前臂屈侧及手背大片瘀斑,长约 26.5 cm,右大腿内侧皮肤大片瘀斑伴皮下水肿,见图 1A、B。因患者接受泼尼松 40 mg/d 治疗 5 d 后复查 vWF 活性、VIII 因子抑制物滴度未见明显好转,且 12 d 后再发大片出血,为进一步清除 FVIII 抑制物,采取糖皮质激素(泼尼松 40 mg,1 次/d,6 周后逐渐减停)联合利妥昔单抗(600 mg,1 次/周 $\times 4$ 周,2023 年 12 月 18 日首剂)治疗,4 次利妥昔单抗治疗后患者出血症状和体征较前缓解,表现为瘀斑处颜色较前略淡,右前臂肿胀较前减轻,屈指、屈臂灵活度增加,右大腿瘀斑明显消退,APTT 降至 69.9 s ,FVIII:C 活性增至 0.7%,FVIII 抑制物滴度降至 2.64 BU 。患者病情好转出院,继续泼尼松维持剂量 10 mg/d ,至 2024 年 1 月 25 日停药,4 个月(2024 年 5 月 30 日)复查血小板 $500 \times 10^9/L$,APTT 29.5 s ,FVIII:C 活性 78.7%,FVIII 抑制物滴度 1.06 BU ,此 4 项指标演变图分别见图 2。随访至 2024 年 8 月 25 日,患者已停药 7 月,无再发出血,见图 1C、D。

基金项目:广州市卫生健康科技项目(20231A010019);广东省自然科学基金(2022A1515012652)

通信作者:李庆山,E-mail:drliqingshang@126.com,广东省广州市海珠区同福中路 396 号

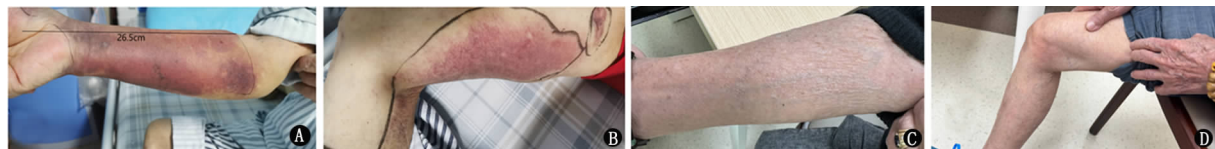


图1 患者右侧肢体出血处治疗前后对比图(Ⓐ治疗前右前臂屈侧大片瘀斑;Ⓑ治疗前右大腿内侧皮肤瘀斑伴皮下水肿;Ⓒ停药8个月后右前臂屈侧皮肤未见出血;Ⓓ停药8个月后右大腿内侧皮肤未见出血)

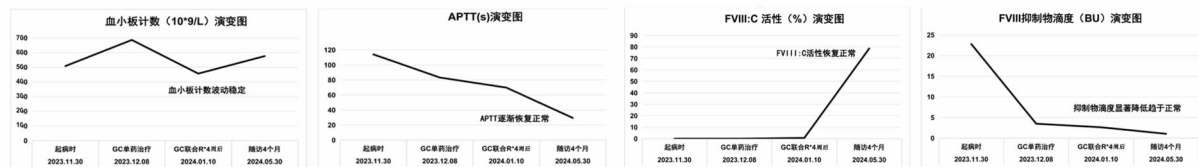


图2 4项指标治疗前、后演变图

讨论 AHA 是患者体内产生 FVIII 自身抗体导致的以自发性出血为表现的一种凝血障碍性疾病^[4-6]。欧洲获得性血友病登记处的数据显示, AHA 的发病率约为 1.5/100 万, 男女均可发病, 其发病率随年龄增长而增加, 20~40 岁的育龄期女性及 61~80 老年男性发病率更高^[7], 在中国获得性血友病登记处的结果显示其死亡率为 6.7%^[8]。该病主要特点为患者非自幼起病、无家族遗传性、既往无出血史的患者短期内突然出现自发性出血, 部分患者在外伤、手术或侵入性操作时出现异常出血。AHA 患者的出血部位存在异质性, 以皮肤黏膜、鼻腔、牙龈、肌肉关节、消化道出血多见, 其发生致残或致命性出血的风险高达 69.5%^[6]。目前病因尚不明确, 约 50% 患者的发病与自身免疫性疾病、肿瘤性疾病、产后体内产生自身抗体、感染、某些药物等有关^[9-11]。实验室筛查可见孤立性 APTT 延长、纠正试验示 APTT 不能被纠正、FVIII:C 降低等特点^[3], 本例患者上述凝血检查异常。

ET 是一种骨髓增殖性肿瘤, 临床表现为血小板数量异常增多、肝脾肿大、血栓形成及出血倾向^[12], 是一种克隆性造血干细胞疾病, 常见 3 个驱动突变基因分别为 JAK2、MPL 和 CALR^[13]。ET 患者最常见并发症为血栓形成和出血^[14], 出血 (3.6%~7.3%) 比血栓 (10.3%~25%) 少见^[15]。既往研究显示, 引起 ET 患者出血的机制可能与以下 4 点有关: ①凝血功能异常, 如凝血因子 VIII、IX、XI、XII 活性减低致 APTT 延长、血管性血友病因子 (vWF) 缺乏, 增加出血风险; ②血小板功能障碍, 粘附、聚集功能减低, 释放功能异常^[16]; ③抗血栓、抗血小板聚集和抗凝药物的应用^[17]; ④血栓形成、梗死破裂。

本例患者血小板计数持续 $>450 \times 10^9/L$, 骨髓活检显示巨核细胞增生明显, 以成熟的、大巨核细胞增生为主, 检测到 JAK2/V617F 基因突变阳性, 根据 2016 年 WHO 关于 ET 的诊断标准^[13] 及 ET 诊断与治疗中国专家共识^[18], 此患者符合 ET 的诊断。其 ET 病史半年, 血小板波动在 $(315 \sim 546) \times 10^9/L$, 无新脑血管栓塞病史, 无血友病家族史, 既往无出血史, 否认近期外伤史, 无肝素等抗凝剂使用史, 此次以

突发四肢皮肤广泛、散在瘀斑伴水肿为首发表现, 凝血功能提示单一 APTT 显著延长, APTT 混合血浆纠正试验提示不能被纠正, 全套凝血因子活性检测示: FVIII:C 活性显著减低至 0.1%, 进一步检测 FVIII 抑制物定量高达 22.8 BU, 狼疮抗凝物 (LA) 阴性。当 PT、TT 均正常, APTT 时间孤立延长, 且与正常人血浆等比例混合后无法被纠正, FVIII:C 活性低于 50%, FVIII 抑制物滴度 $>0.6 \text{ BU/mL}$, 狼疮抗凝物阴性时, AHA 即可被确诊^[19]。结合患者 ET 病史, 明确诊断为 ET 合并 AHA。

在血液肿瘤性疾病中, AHA 主要与淋巴组织增生性疾病相关^[20, 21]。早前关于获得性 VIII 因子抑制物与髓系肿瘤的相关报道非常少见。Sallah 等^[20] 对 8 例血液恶性肿瘤合并 AHA 患者进行了系列报道, 其中包括骨髓纤维化、淋巴瘤、骨髓瘤等病例。近年来, 有少数学者对 ET 合并获得性凝血因子减少进行了病案报道^[12, 22, 23]。Kremyanskaya 等^[1] 于 2011 年首次报道 1 例 JAK2 阳性 ET 合并 AHA 的 74 岁女性患者, 主要表现为双上肢前臂弥散性瘀斑, 伴水肿、压痛, 右手指、手腕疼痛导致活动受限被评估为右前臂筋膜室综合征, APTT 66.5 s、血小板 $1000 \times 10^9/L$, FVIII:C 4%, FVIII 抑制物滴度 5.8 BU/mL。接受凝血酶原复合物 (aPCC)、FVIII 抑制剂旁路途径药物、筋膜切开术缓解筋膜室综合征治疗, 服用泼尼松 60 mg/d, 其 FVIII:C 于 3 d 内升高至 12%, 5 周内上升至 158%, 泼尼松剂量逐渐减少。Mori 等^[24] 报道第 2 例 ET 合并 AHA 的案例, 先后予羟基脲、白消安、红细胞、新鲜冰冻血浆治疗, 后出现脑出血、休克、多器官功能衰竭, 最终死亡。之后检查结果回报 FVIII:C 低至 1%, FVIII 抑制物高达 17 BU/mL, 尸检未发现 ET 转化为白血病或骨髓纤维化的证据。

本例患者接受羟基脲降血小板、输注新鲜冰冻血浆止血、输注红细胞改善贫血、口服泼尼松治疗后四肢瘀斑逐渐消散, 但 12 d 后再次发病, 且四肢皮肤瘀斑范围增大、皮下水肿形成, 伴有肘关节、腕关节、手指活动部分受限等情况, 予泼尼松联合利妥昔单抗二线方案清除 FVIII 抑制物处理后, 如图 1、2 所示, 患者出血完全消退、APTT 逐渐恢复至正常,

FVIII:C 活性逐渐回升, FVIII 抑制物滴度显著回落趋于正常。无不良反应发生, 泼尼松逐渐减停并随访 7 个月, 末次随访日期为 2024 年 8 月 25 日, 患者无再复发, 病情稳定。

ET 合并 AHA 的机制尚不完全清楚, 可能与 ET 患者体内产生抗 FVIII 的自身抗体有关。FVIII 抗体主要结合于 FVIII 轻链 C2 区和重链 A2 区^[25], 通过与 C2 区特异性氨基酸序列结合、阻断 FVIII 的磷脂反应区域达到抑制 FVIII:C 作用。VIII 因子与自身 FVIII 抗体结合通过抗原抗体反应形成免疫复合物使 VIII 因子失活, FVIII:C 降低继而出现凝血功能异常、严重出血。AHA 的治疗基本原则为: 控制原发病、积极止血、尽早启动清除 FVIII 抑制物的免疫抑制治疗 (immunosuppressive therapy, IST) 和预防治疗。本例患者确诊 ET 后服用羟基豚控制原发病处于相对稳定阶段, 确诊合并 AHA 后立即通过输注血浆预防发生严重出血, 通过及时的止血治疗, 避免发生骨髓腔综合征。对于深部肌肉组织出血、器官出血或多部位出血者建议选择包括重组活化人凝血因子 VII(rFVIIa) 和 aPCC 在内的旁路途径药物进行止血治疗^[3]。近年来, 关于双特异性单克隆抗体艾美赛珠单抗治疗 AHA 的报道越来越多, 但由于其血药浓度达峰时间长, 只能用于预防出血而非治疗急性出血^[26]。由于 AHA 起病急、病情重、致残致死率高, 一旦确诊应立即采取 IST 以清除 FVIII 抑制物, 恢复 FVIII:C 活性。IST 一线方案包括糖皮质激素 (GC) 单药、糖皮质激素联合环磷酰胺 (CTX)、糖皮质激素联合利妥昔单抗 (rituximab, RTX)^[3]。一线治疗 3~5 周后复查抑制物滴度未见明显下降或 FVIII:C 较基线无明显上升时考虑给予二线治疗。对于 GC 单药患者, 二线治疗可加用 CTX 或 RTX。一线、二线治疗均无效时, 可考虑其他免疫抑制剂, 如长春新碱、环孢素 A、他克莫司等^[27], 此类药物可抑制 T、B 淋巴细胞过度活化^[28], 可能抑制 FVIII 抗体生成。利妥昔单抗作为第一代人鼠嵌合性单克隆抗体, 靶向 CD20 并诱导 B 细胞耗竭^[29], 虽然利妥昔单抗时代不仅可显著改善 B 细胞淋巴瘤的预后, 但是对于罕见原发性肾上腺高级别的 B 淋巴瘤也显示出显著的疗效^[30], 本例中, 其与 CD20 抗原结合后通过抗体依赖和补体依赖细胞的细胞毒作用促使 B 细胞溶解, 进而清除体内 CD20+B 细胞, 从而抑制 FVIII 抗体生成。最新国际指南推荐 RTX 联合 GC 方案一线治疗预后不良 AHA 患者^[31]。多项研究^[31-33]报道其 CR 率高达 64%~91%。一项多中心、开放标签、非劣效性随机对照试验中, 与 CTX 联合 GC 方案相比, 单剂量 RTX (375 mg/m² once) 联合 GC 方案具有抑制物转阴的中位时间、达到 CR 的时间、抑制物滴度下降 50% 的时间更短的优势, 而在继发感染、二次肿瘤发生率等安全性方面两者无明显差异^[29]。法国一项前瞻性随机试验中, 纳入了 108 例新诊断 AHA 患者, 分别接受了 CTX 联合 GC 方案或 RTX (375 mg/m², 1 次/周 × 4 周) 联合 GC 方案治疗, 结果表明, 2 组具有相似的疗效和安全性^[34]。

本例患者 ET 病情稳定, 羟基豚维持治疗下血小板计数稳定, 合并 AHA 后未导致原发病进展。确诊后常规使用泼尼松治疗后曾有缓解趋势, 但很快症状再次复发, 回顾其起

病时 FVIII:C < 1% 且抑制物滴度 > 20 BU/mL 的数据, IST 疗效归为不良组, 根据 AHA 诊断与治疗中国指南 (2021 年版)^[3], 给予患者 GC 联合利妥昔单抗 (375 mg/m², 1 次/周 × 4 周) 治疗后疗效显著, 疾病完全缓解, 获益至今无再复发。

参考文献

- 1 Kremyanskaya M, Aledort L. Acquired hemophilia: we now see it with myeloproliferative neoplasms [J]. Am J Hematol, 2011, 86 (3): 329-330.
- 2 Mori N, Totsuka K, Ishimori N, et al. Acquired hemophilia A in a patient with essential thrombocythemia [J]. Acta Haematol-basel, 2012, 127 (3): 170-172.
- 3 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 获得性血友病 A 诊断与治疗中国指南 (2021 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42 (793-799).
- 4 Kannan K, Girija T, Gurusamy SK, et al. Acquired haemophilia [J]. J Assoc Physicians India, 2020, 68 (11): 72.
- 5 Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice [J]. Eur J Haematol, 2015, 95 Suppl 81 (null): 36-44.
- 6 Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry [J]. Blood, 2012, 120 (1): 39-46.
- 7 Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia a: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10 (4): 622-631.
- 8 Sun B, Xue F, Feng Y, et al. Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China [J]. Brit J Haematol, 2019, 187 (5): 653-665.
- 9 Pai M. Acquired Hemophilia A [J]. Hematol Oncol Clin N, 2021, 35 (6): 1131-1142.
- 10 Esteves Pereira M, Bocksrucker C, Kremer Hovinga JA, et al. Immuno-adsorption for the treat-ment of acquired hemophilia; new observational data, systematic review, and meta analysis [J]. Transfus Med Rev, 2021, 35 (2): 125-134.
- 11 Jalowiec KA, Andres M, Taleghani BM, et al. Acquired hemophilia A and plasma cell neoplasms: a case report and review of the literature [J]. J Med Case Rep, 2020, 14 (1): 206.
- 12 Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diag-nosis, risk-stratification and management [J]. Am J Hematol, 2020, 95 (12): 1599-1613.
- 13 Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127 (20): 2391-2405.
- 14 Yoshimitsu M, Hachiman M, Uchida Y, et al. Essential thrombocytosis attributed to JAK2-T875N germline mutation [J]. Int J Hematol, 2019, 110 (5): 584-590.
- 15 Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia [J]. Brit J Haematol, 2005, 128 (3): 275-290.
- 16 Chen X, Cao L, Feng H, et al. Successive development of ischemic stroke and hemorrhagic stroke in a patient with essential thrombocythemia: a case report [J]. J Int Med Res, 2021, 49 (1): 300060520987718.
- 17 Kempen PM. Essential thrombocytosis and labor epidural placement while on aspirin: assessing hemorrhagic risks: a case report [J]. A Case Rep, 2017, 9 (6): 172-174.

18 中华医学会血液学分会白血淋巴瘤学组. 原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016,37(833-836).

19 Mazzucconi MG, Baldacci E, Ferretti A, et al. Acquired haemophilia a; an intriguing disease[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2020, 12(1):e2020045.

20 Sallah S, Nguyen NP, Abdallah JM, et al. Acquired hemophilia in patients with hematologic malignancies [J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(5):730-734.

21 Franchini M, Targher G, Manzato F, et al. Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology: a systematic review[J]. Crit Rev Oncol Hemat, 2008, 66(3):194-199.

22 Yang L, Wang Y, Zhou J, et al. Identification of genetic defects underlying FXII deficiency in four unrelated Chinese patients [J]. Acta Haematol-Basel, 2016, 135(4):238-240.

23 Barg AA, Toren A, Tamary H, et al. Essential thrombocythemia a retrospective case series [J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67(5):e28183.

24 Imashuku S, Kudo N, Kubo K, et al. Rituximab for managing acquired hemophilia A in a case of chronic neutrophilic leukemia with the JAK2 kinase V617F mutation[J]. J Blood Med, 2012, 3(null):157-161.

25 Fulcher CA, de Graaf Mahoney S, Roberts JR, et al. Localization of human factor FVIII inhibitor epitopes to two polypeptide fragments [J]. P Natl Acad Sci USA, 1985, 82(22):7728-7732.

26 Ahmed F, Kasianchik M, Moreno A, et al. Emicizumab for acquired hemophilia A: Report of two cases and dosing strategies [J]. EJH-aem, 2024, 5(2):387-391.

27 Tiede A, Hofbauer CJ, Werwitzke S, et al. Anti-factor VIII IgA as a potential marker of poor prognosis in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study[J]. Blood, 2016, 127(19):2289-2297.

28 王英, 刘源, 石桂秀. 结缔组织病伴免疫性血小板减少症的诊断治疗进展[J]. 内科急危重症杂志, 2024, 30(2):104-108, 121.

29 Wang P, Zhou R, Xue F, et al. Single-dose rituximab plus glucocorticoid versus cyclophosphamide plus glucocorticoid in patients with newly diagnosed acquired hemophilia A: a multicenter, open-label, randomized noninferiority trial[J]. Am J Hematol, 2024, 99(1):28-37.

30 涂静, 李婷, 魏东. 双侧肾上腺原发性非霍奇金淋巴瘤 1 例[J]. 内科急危重症杂志, 2024, 30(2):181-182.

31 Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A [J]. Haematol hematol J, 2020, 105(7):1791-1801.

32 Schep SJ, van Dijk WEM, Beckers EAM, et al. Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year dutch cohort study[J]. Am J Hematol, 2021, 96(1):51-59.

33 Lindahl R, Nummi V, Lehtinen A E, et al. Acquired haemophilia A in four north European countries: survey of 181 patients [J]. Brit J Haematol, 2023, 201(2):326-333.

34 Lévesque H, Viallard J F, Houivet E, et al. Cyclophosphamide vs rituximab for eradicating inhibitors in acquired hemophilia A: a randomized trial in 108 patients[J]. Thromb Res, 2024, 237(null):79-87.

(2024-10-08 收稿 2024-12-12 修回)

(上接第 86 页)

28 Liu LM, Liang DY, Ye CG, et al. The U1l/UT system mediates upregulation of proinflammatory cytokines through p38 MAPK and NF-κB pathways in LPS-stimulated Kupffer cells [J]. PLoS ONE, 2015, 10(3):e0121383.

29 孙鑫波, 刘朝东. MIP-1α 与 MMP-9 在免疫炎症反应中作用及其关系研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(05):474-477.

30 Wang F, Zhang Y, Li J, et al. The pathogenesis and therapeutic strategies of heat stroke-induced liver injury[J]. Crit Care, 2022, 26(1):1-10.

31 Gonda R L, Garlena RA, Stronach B. Drosophila heat shock response requires the JNK pathway and phosphorylation of mixed lineage kinase at a conserved serine-proline motif [J]. PLoS ONE, 2012, 7(7):e42369.

32 Chen XJ, Tang ZZ, Zhu GG, et al. JNK signaling is required for the MIP 1α associated regulation of Kupffer cells in the heat stroke response[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3):2389-2396.

33 Tsai YC, Lam KK, Peng YJ, et al. Heat shock protein 70 and AMP-activated protein kinase contribute to 17-DMAG-dependent protection against heat stroke[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(10):1889-1897.

34 Ding L, Chen X, Xu X, et al. PARP1 Suppresses the Transcription of PD-L1 by Poly (ADP-Ribosyl) ating STAT3 [J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(1):136-149.

35 Shen B, Mei M, Pu Y, et al. Necrostatin-1 attenuates renal ischemia and reperfusion injury via meditation of HIF-1α/mir-26a/TRPC6/PARP1 signaling[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 17(1):701-713.

36 Zhang J, Ma Y, Wei X, et al. Remifentanyl protects against lipopolysaccharide-induced inflammation through PARP-1/NF-κB signaling pathway[J]. MediatInflamm, 2019, 2019(1):3013716.

37 El-Hamoly T, Hajnády Z, Nagy-Pénczes M, et al. Poly (ADP-Ribose) polymerase 1 promotes inflammation and fibrosis in a mouse model of chronic pancreatitis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7):3593.

38 Ichai P, Laurent-Bellue A, Camus C, et al. Liver transplantation in patients with liver failure related to exertional heatstroke[J]. J Hepatol, 2019, 70(3):431-439.

39 倪啸晓, 刘志锋, 谢秋幼, 等. 中暑脑损伤机制及高压氧治疗作用的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(6):572-576.

40 Chen KJ, Chen TH, Sue YM, et al. High-volume plasma exchange in a patient with acute liver failure due to non-exertional heat stroke in a sauna [J]. J clin Apheresis, 2014, 29(5):281-283.

41 Lu B, Li MQ, Cheng SL. Clinical effectiveness of continuous blood purification in combination with ulinastatin in treating thermoplegia [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(22):3464-3467.

42 Iba T, Connors JM, Levi M, et al. Heatstroke-induced coagulopathy: Biomarkers, mechanistic insights, and patient management[J]. EclinicalMedicine, 2022, 44(1):101276.

43 Kobayashi K, Mimuro S, Sato T, et al. Dexmedetomidine preserves the endothelial glycocalyx and improves survival in a rat heatstroke model [J]. J Anesth, 2018, 32(1):880-885.

44 Bi X, Deising A, Frenette C. Acute liver failure from exertional heatstroke can result in excellent long-term survival with liver transplantation [J]. Hepatology, 2020, 71(3):1122-1123.

(2024-02-22 收稿 2024-12-15 修回)