



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.018

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.018

• 病例报告 •

硼替佐米治疗复发/难治性血栓性血小板减少性紫癜一例

高慧 徐文君 张英豪 徐启璐 夏炳森

[关键词] 复发/难治性血栓性血小板减少性紫癜; 血管性血友病因子裂解蛋白酶活性; 硼替佐米

[中图分类号] R554+.6 [文献标识码] B

患者,男,76岁,因“诊断为血栓性血小板减少性紫癜1年,鼻腔出血伴全身乏力3日”于2020年7月11日收入潍坊市人民医院血液科。3日前患者出现鼻腔出血,伴全身乏力,无发热、头晕、头痛、视物模糊、血尿等,自行口服“牛黄解毒片”效果不佳,于当地医院查血常规示PLT计数 $10 \times 10^9/L$ ( $100 \sim 300 \times 10^9/L$ ,括号内为正常参考值范围,以下相同)。为进一步诊断来我院就诊。既往史:1年前患者因皮肤紫癜并烦躁不安就诊于我院,确诊为血栓性血小板减少性紫癜(TTP)后予激素、血浆置换(TPE)、环磷酰胺(CTX)、利妥昔单抗(RTX)治疗,出院后PLT计数稳定在 $170 \times 10^9/L$ 左右。冠心病2年,不规律服药,具体不详;2型糖尿病2年,应用“谷赖胰岛素7U三餐前注射,甘精胰岛素16U睡前1次”,空腹血糖控制在 $7 \sim 8 \text{ mmol/L}$ 。个人史:吸烟史50年,每日30支,已戒烟1年。无相关家族遗传病史。入院体格检查:T $36^\circ\text{C}$ ,P 100次/分,R 19次/分,Bp 150/72 mmHg。身高170 cm,体重80 kg,体表面积 $1.90 \text{ m}^2$ 。神志清楚,精神可,皮肤黏膜少量出血点,心肺腹体格检查大致正常。辅助检查:实验室检查:Hb 119 g/L( $120 \sim 160 \text{ g/L}$ ),PLT计数 $7 \times 10^9/L$ ,网织红细胞百分比4.05%( $0.50\% \sim 1.50\%$ ),网织红细胞绝对值 $0.1597 \times 10^{12}/L$ ( $0.0240 \sim 0.0840 \times 10^{12}/L$ ),凝血酶原时间14.2S( $8.8 \sim 13.8 \text{ S}$ ),D-二聚体 $2220 \text{ ng/ml}$ ( $0 \sim 2000 \text{ ng/ml}$ ),红细胞沉降率 $54 \text{ mm/h}$ ( $0 \sim 15 \text{ mm/h}$ ),乳酸脱氢酶(LDH)670 U/L( $103 \sim 198 \text{ U/L}$ ),凝血酶原国际标准化比值、间接胆红素、尿素氮、肌酐检查结果均正常;尿常规示尿红细胞+++;抗核抗体谱示抗核抗体1:100阳性、核型核颗粒型、胞浆颗粒型,抗U1-snRNP抗体弱阳性;抗中性粒细胞胞浆抗体、抗心磷脂抗体、抗 $\beta_2$ 糖蛋白1抗体、TORCH、EB病毒、巨细胞病毒、呼吸道病原体、Coombs试验结果均为阴性。颅脑CT检查示腔隙性脑梗;肺部CT检查示双肺间质性纤维化、双上肺炎症;心电图、肝胆胰脾肾彩色超声检查均正常。患者既往有TTP病史,成人血栓性微血管快速筛查(PLASMIC)评分7分,考虑TTP复发可能性大,病情严重且进展快,遂转入重症医学科,立予TPE 2400~3200 ml/d及甲泼尼龙(MP)40 mg/次、每日2次、丙种球蛋白30 g/d、头孢他啶静脉注射抗感染治疗。血管性血友病因

子裂解蛋白酶(ADAMTS13)相关检查示ADAMTS13活性1.88%( $70.00\% \sim 120.00\%$ , $<10.00\%$ 提示严重缺乏),ADAMTS13抑制物滴度0.63 BU( $0 \sim 0.60 \text{ BU}$ ),明确为TTP复发,治疗第6日PLT计数升至 $58 \times 10^9/L$ ,转入血液内科。TPE频率调整为隔日1次,期间PLT计数最高升至 $68 \times 10^9/L$ ,治疗第9日PLT计数呈下降趋势,于治疗第13、22日予RTX( $375 \text{ mg/m}^2/\text{周}$ , $700 \text{ mg/周}$ )共两次治疗。期间长春地辛(VDS)2 mg/次静脉注射2次,TPE频率调整为每日1次,PLT水平维持在 $10 \sim 24 \times 10^9/L$ ,遂于治疗第28、31、35、38、53日分别使用硼替佐米(BTZ, $1.3 \text{ mg/m}^2$ , $2.4 \text{ mg}$ )皮下注射治疗后,PLT计数升高至 $82 \times 10^9/L$ ,复查ADAMTS13活性69.4%,ADAMTS13抑制物滴度0 BU。治疗第54日PLT计数回升至 $82 \times 10^9/L$ 后出院。TPE治疗期间Hb、PLT、LDH水平变化及MP、RTX、VDS、CTX使用情况见图1。出院诊断:1.复发TTP;2.肺炎 肺间质纤维化;3.2型糖尿病;4.冠状动脉粥样硬化性心脏病 高血压病(I级,高危)5.腔隙性脑梗。出院后第1个月、3个月分别电话随访,患者于当地医院监测PLT计数持续上升并稳定在 $150 \times 10^9/L$ 左右。

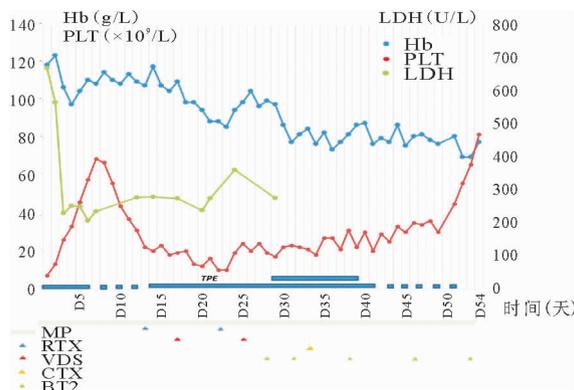


图1 Hb、PLT计数、LDH在TPE治疗中的变化

讨论

TTP是一种罕见的血栓性微血管性疾病,主要以微血管病性溶血性贫血、PLT计数减少、神经精神症状的三联征或加上肾脏损害和发热的五联征为特征。TTP是血液疾病中的一种危重症,治疗后TTP复发率约为30%,多出现在疾病首次发作后1年内<sup>[1]</sup>。本例患者为TTP第1次复发,应用激素、TPE先后联合RTX、CTX、VDS等可治疗,PLT计数升高后再次下降,无明显回

作者单位:261000 山东潍坊,潍坊医学院(高慧、张英豪、徐启璐);潍坊市人民医院血液科(徐文君、夏炳森)  
通讯作者:夏炳森,E-mail:xiabinsen2008@163.com

升趋势,后接受 BTZ 治疗,PLT 计数回升。国外有使用 BTZ 治疗复发/难治性 TTP 的散在报道,国内鲜见报道。Yates 等<sup>[2]</sup>报道了 1 例复发 8 次的 TTP 患者,在出现 RTX 耐药性后应用 BTZ 治疗,ADAMTS13 活性持续上升且未检测到抑制物。Eskazan<sup>[3]</sup>发现 12 例患者应用 BTZ 前均接受过 RTX 治疗,其中 6 例应用 BTZ 同时继续接受 RTX 治疗,11 例在急性发作期存活并保持缓解状态,证明 BTZ 在复发/难治性 TTP 患者中有一定疗效。复发/难治性 TTP 患者应用利妥昔未缓解主要考虑为 RTX 与 CD20<sup>+</sup> B 淋巴细胞结合直接破坏 B 淋巴细胞,但对浆细胞无用,以致其继续产生抗体,延缓 ADAMTS13 活性的恢复。

BTZ 是第一个被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的蛋白酶体抑制剂,目前只正式批准用于多发性骨髓瘤及复发/难治性套细胞淋巴瘤,近年也被应用于治疗 TTP。BTZ 一方面通过细胞周期阻滞和凋亡消除自身反应性 B 淋巴细胞和浆细胞,降低抗体水平,提高 ADAMTS13 活性;另一方面通过抑制自身抗原呈递的树突状细胞的激活,进而减少活化 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的生成,减轻自身免疫作用<sup>[5]</sup>。BTZ 在治疗 TTP 中获得了一定疗效,但并不能将全部获益归于它,不能排除 RTX 联合 BTZ 的共同疗效,但可确定 BTZ 可能缩短 PLT 反应时间并增加 ADAMTS13 活性,具体机制还需更多的数据进一步研究。

除本例患者应用的治疗方法外,近些年随着对 TTP 机制的进一步研究,用于治疗 TTP 的药物越来越多。这些药物包括:(1)N-乙酰半胱氨酸:能够降解超大血管性血友病因子(vWF)多聚体并抑制 vWF 依赖 PLT 活化,对于治疗 TTP 有一定获益<sup>[5]</sup>;(2)重组 ADAMTS13:中和内源性 ADAMTS13 抑制物,恢复自身 ADAMTS13 活性<sup>[6]</sup>;(3)Caplacizumab:是首个由 FDA 在 2019 年批准上市的纳米抗体药物,能够靶向作用于 VWF 的 A1 结构域

并阻断 VWF 多聚体与 PLT 的相互作用,从而降低 vWF 介导的 PLT 黏附和 PLT 消耗,有效抑制血栓形成<sup>[7]</sup>;(4)安非博肽:是一种 PLT 血小板膜糖蛋白(GP)Ib 受体拮抗剂,通过抑制 PLT-vWF 聚合形成,抑制血栓形成,但在人体的有效性需进一步研究<sup>[8]</sup>。

综上所述,BTZ 治疗本例复发/难治性 TTP 患者是获益的,尤其是应用激素、TPE、RTX 治疗效果不佳时。但因 TTP 发病率低,复发/难治性 TTP 病例数量更少,小型案例分析居多,需更多样本数据进一步总结研究。

## 参 考 文 献

- [1] 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专家共识(2012 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11):983-984.
- [2] Yates S, Matevosyan K, Rutherford C, et al. Bortezomib for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report[J]. Transfusion, 2014, 54(8):2064-2067.
- [3] Eskazan AE. Bortezomib therapy in patients with relapsed/refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Ann Hematol, 2016, 95(11):1751-1756.
- [4] 王科, 苏梅芳, 王萌, 等. 硼替佐米不同给药途径治疗多发性骨髓瘤的疗效及其与周围神经病变的相关分析[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(12):846-847.
- [5] 高丽丽, 黄美娟, 邓金牛, 等. N-乙酰半胱氨酸治疗血栓性血小板减少性紫癜一例[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(9):716-718.
- [6] Roose E, Joly BS. Current and Future Perspectives on ADAMTS13 and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura[J]. Hamostaseologie, 2020, 40(3):322-336.
- [7] 李蓉蓉, 白秋江. 首个治疗成年获得性血栓性血小板减少性紫癜的纳米抗体药物 caplacizumab[J]. 中国药师, 2020, 23(3):520-523.
- [8] Dane K, Chaturvedi S. Beyond plasma exchange: novel therapies for thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 18(1):539-547.

(收稿日期:2021-10-11)

(本文编辑:余晓曼)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.019

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.019

## · 病例报告 ·

# 急性肺栓塞合并卵圆孔未闭并发脑梗死一例

余丽娟 程愿玲 雷雨蒙 金志刚

[关键词] 急性肺栓塞; 溶栓; 卵圆孔未闭; 脑梗死

[中图分类号] R563.5;R743.3 [文献标识码] B

患者,女,77岁,因“呼吸困难3小时”于2020年9月29日10点5分由120救护车送至我院急诊科就诊。患者3小时前无诱因出现呼吸困难,伴胸闷、心慌、气促,活动后加重。急查心电图提示心房颤动,为进一步诊治收入我科。既往史:高血压病1级2年余;持续性心房颤动1年余,未规范服药。体格检

查:T 36.5℃,P 98次/分,R 20次/分,Bp 130/82 mmHg,脉搏氧饱和度(SpO<sub>2</sub>) 85%。神志清楚,唇稍绀,双肺呼吸音粗,未闻及啰音,HR 114次/分,律不齐,双下肢水肿且右下肢明显,余无异常。入院后辅助检查:血气分析:pH 7.50(7.35~7.45,括号内为正常参考值范围,以下相同),动脉血二氧化碳分压 30 mmHg(35~48 mmHg),动脉血氧分压 37.0 mmHg(83.0~108.0 mmHg),乳酸 2.3 mmol/L(0.5~2.2 mmol/L),动脉血氧饱和度 77.0%(95.0%~98.0%);D-二聚体 3.97 mg/L(0~0.55 mg/L),活化部分凝血活酶时间 18.1 s(21.0~36.5 s);N末端B型利钠肽原 7 190 pg/ml(<500 pg/ml);高敏肌钙蛋白 I、肌红蛋白、肌酸

基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会联合基金资助项目(WJ2018H0036);武汉市卫生健康委员会科研项目(WG19C01)

作者单位:430065 武汉,武汉科技大学附属华润武钢总医院(余丽娟、程愿玲、雷雨蒙、金志刚);武汉科技大学医学院(余丽娟)

通讯作者:金志刚,E-mail:jinzhihgang@crmedical.hk