

1 例胰腺炎合并血栓性血小板减少性紫癜病例分析及文献复习

Case analysis and literature review of a patient with pancreatitis and thrombotic thrombocytopenic purpura

李松¹(Li Song), 汤庆¹(Tang Qing), 黄铭¹(Huang Ming), 唐宁¹(Tang Ning)*

陈俊昆¹(Chen Junkun), 向旭¹(Xiang Xu), 胡松²(Hu Song)

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 武汉 430030;

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科, 武汉 430030;

1. Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China;

2. Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

摘要: 临床上胰腺炎合并血栓性血小板减少性紫癜(TTP)病例较为少见,笔者通过对一例临床病例的回顾及文献复习,明确这类疾病的诊治要点及相关鉴别性实验室检查。当临床表现为胰腺炎合并血小板重度减少时,应进行外周血形态学检查,外周血如果出现裂红细胞,且凝血常规检查不能完全排除弥散性血管内凝血(DIC)时,应及时送检血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS13)活性、抑制物测定排查TTP。对于确诊胰腺炎合并获得性TTP者,除了常规支持治疗外,尽早给予血浆置换、免疫抑制治疗能够显著改善患者结局。

关键词: 裂红细胞;血栓性血小板减少性紫癜;急性胰腺炎

[中图分类号]R554.6

[文献标识码]A

[文章编号]1009-6213(2024)01-0023-05

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.01.005

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)系由多种因素引起胰酶的异常激活,引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死,以胰腺局部炎症反应为主要特征的疾病,是临床上常见的急腹症之一^[1]。该病虽多为轻症,但也有少部分会发展为重症,更严重者常伴有感染性休克乃至多脏器功能障碍,故及时准确地判定病况十分重要。血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)为一种微血管性血栓溶血综合征,常以体内血小板聚集,外周血中出现大量裂红细胞为主要特征。发病率约6/100万人^[2],其临床表现不具特异性,鉴别比较困难,该病起病急、进展快、病情凶险,如得不到有效治疗,死亡率高达90%,因表现为血小板减少,如盲目输注血小板制剂有可能加重血栓形成并造成严重后果^[3]。目前,国内外以急性胰腺炎为首发症状的TTP报道甚少,部分临床医生对此病缺乏认识,容易错失最佳治疗时机。在此,我们

报告1例抢救成功的急性胰腺炎导致的TTP案例,以增强对该病的诊疗认识。本研究已获得患者知情同意,且符合赫尔基辛宣言,不会增加患者痛苦。

1 临床资料

患者女,58岁,因3天前大量进食油脂食物后出现腹痛、腹胀不适,为上腹部胀痛,伴恶心、呕吐不适,呕吐物为非咖啡色、非血性内容物,伴低热,至外院住院就诊,外院诊断为“急性胆源性胰腺炎”,予以胃肠减压、护胃、抑酸对症治疗,效果不佳,遂至我院急诊,以“急性胰腺炎”收入我院消化内科。既往体健。体格检查:体温36.3℃,脉搏78次/min,呼吸20次/min,血压150/93 mmHg,神志清楚,急性病容,腹部膨隆,上腹部压痛明显,无反跳痛,麦菲氏征阳性,肠鸣音2次/min,其余查体无特殊。急诊血常规和生化指标:白细胞(WBC)10.06×10⁹/L,

* 通讯作者:唐宁, E-mail:tonyjesus@126.com

中性粒细胞 (NEU#) $8.70 \times 10^9/L$, 红细胞 (RBC) $3.27 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 (Hb) 109 g/L, 血小板 (PLT) $5.0 \times 10^9/L$, 谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 162 U/L, 谷草转氨酶 (glutamic oxaloacetic transaminase, AST) 107 U/L, 总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 116.4 $\mu\text{mol}/L$, 直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL) 52.2 $\mu\text{mol}/L$, 脂肪酶 (lipase, LIP) 434.9 U/L, 胰淀粉酶 (pancreatic amylase, AMY-P) 349 U/L, 凝血四项基本正常, D-二聚体 26.86 $\mu\text{g}/\text{mL}$ FEU。

入院后完善相关检验检查, 超声检查诊断为: 胆囊胆汁淤积; 胰腺增厚, 边缘毛糙, 回声不均, 胰周积液 (胰腺炎可能)。实验室主要指标如表 1 所示, 其他筛查实验指标如下: 血培养阴性, 降钙素原 0.45 ng/mL, 尿隐血 3+, 尿蛋白 2+, 结合珠蛋白降低 (<0.06 g/L), 游离血红蛋白增高 (209.3 mg/L), 直接

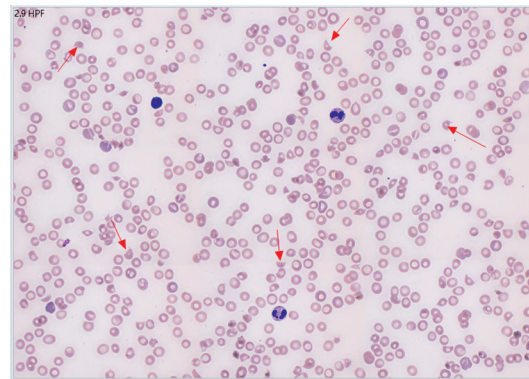
表 1 实验室检测主要指标

检验项目	结果	参考区间
WBC($\times 10^9/L$)	9.67	3.5~9.5
Hb(g/L)	99	115~150
PLT($\times 10^9/L$)	4.0	125~350
ALT(U/L)	139	≤ 33
AST(U/L)	93	≤ 32
TBIL($\mu\text{mol}/L$)	101.1	≤ 21
DBIL($\mu\text{mol}/L$)	53.9	≤ 8
LDH(U/L)	1 205	135~214
肌酐(CR)($\mu\text{mol}/L$)	42	45~84
尿素(UN)($\mu\text{mol}/L$)	5.20	2.6~7.5
LIP(U/L)	270.6	IU/L
AMY-P(U/L)	267	13~53
HsCRP(mg/L)	>320	<1.0
高敏肌钙蛋白 HsTNI(pg/mL)	191.4	<15.6
裂红细胞(%)	>3	<1
DD($\mu\text{g}/\text{mL}$ FEU)	26.41	<0.5
ADAMTS13 活性(%)	8	65~135
ADAMTS13 抑制物	阳性	阴性

注: WBC: 白细胞计数; Hb: 血红蛋白; PLT: 血小板计数; ALT 谷丙转氨酶; AST 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; LDH: 乳酸脱氢酶; LIP: 脂肪酶; AMY-P: 胰淀粉酶; HsCRP: 超敏 C 反应蛋白; DD: D-二聚体; FEU: 将 D-二聚体的量用降解前纤维蛋白原分子的量来表达, 用 FEU 表达的 D-二聚体的量相当于用 DDU 表达的 1.7 倍, D-二聚体参考值: 0~0.55mg/L FEU; ADAMTS13: 一种具有血小板反应蛋白 1 型基序的解聚蛋白样金属蛋白酶结构域, 成员 13

抗人球蛋白实验结果阴性, 血小板自身抗体阴性; 免疫全套阴性。诊断为急性重症胰腺炎合并血栓性血小板减少性紫癜。

患者入院后主要治疗: ①血浆置换 4 次; ②激素治疗 (地塞米松 5 mg, 9 d); ③哌拉西林、比阿培南抗感染治疗; ④输血治疗; ⑤禁食水、补液、抑酸、抑酶、营养支持、器官功能支持及对症治疗。2023 年 04 月 12 日患者病情稳定好转后出院, 后在门诊多次复查, 均正常。具体见表 2



注: 血小板罕见, 裂红细胞 (刺形、盔形、三角形、扭转形) 易见 ($>3\%$)

图 1 外周血涂片

2 讨论

急性胰腺炎的典型症状为急性发作的持续性上腹部剧烈疼痛, 常向背部放射, 伴有腹胀、恶心、呕吐, 且呕吐后疼痛不缓解, 严重脱水和老年病人可出现精神状态改变^[4]。患者来我院时持续性腹痛超过 48 h, 脂肪酶高于正常上限值 3 倍以上, 腹部超声检查提示胰腺炎, 据此可知患者此时已是急性重症胰腺炎。另一方面, TTP 的临床表现以微血管溶血性贫血、血小板减少和神经精神症状为主的“三联征”多见, 但 35% 以上患者没有神经精神症状^[2], 本例患者具备微血管溶血性贫血、血小板减少等 TTP 的早期临床表现, 也有肾脏的损害 (蛋白尿、血尿), 但未发现明显的神经精神症状, 不是典型的三联征, 故单凭临床表现很难对 TTP 做出准确的诊断。

TTP 是一种由血管性血友病因子裂解酶即 ADMATS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13, ADAMTS13) 活性重度降低引起的血栓性微血管病, 其病理特征

表2 实验室相关检查情况

日期	WBC ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	ADAMTS13 活性(%)	LDH (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	LIP (U/L)	AMY-P (U/L)	HsCRP (mg/L)	PT (s)	FIB (g/L)	APTT (s)	TT (s)	DD ($\mu\text{g/mL}$ FEU)	ADAMTS13 抑制物
2023/3/21	9.67	4	99	8	1 205	101.1	53.9	270.6	267	>320	11.5	4.28	30.9	17.7	26.41	阳性
2023/3/22	9.44	5	85	/	/	/	/	/	/	/	10.6	4.45	29.5	16.9	29.12	/
2023/3/24	13.46	7	62	/	759	54.9	26.2	69.8	36	97.2	/	/	/	/	/	/
2023/3/25	20.33	4	69	8	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
2023/3/26	30.27	10	64	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
2023/3/28	22.31	53	58	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
2023/3/30	9.46	97	75	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
2023/3/31	6.85	101	73	11.5	479	42.5	23.2	122.7	65	29.5	/	/	/	/	/	/
2023/4/3	3.83	109	80	/	367	34.9	19.1	109.8	70	10.4	11.5	2	27.3	16.5	18.16	/
2023/4/6	3.02	97	88	18	320	22.8	11.9	121.5	84	/	/	/	/	/	/	阴性
2023/4/11	2.02	106	92	29.3	/	/	/	86.3	54	/	/	/	/	/	/	阴性
2023/4/19	3.32	145	106	/	241	17.8	11.6	70	39	/	/	/	/	/	/	/
2023/6/9	5.65	147	134	/	211	17.6	10.4	25.1	/	/	/	/	/	/	/	/
2023/6/15	4.32	151	122	/	219	10.7	5	/	/	/	11.3	2.9	33.1	15.1	1	/

注:WBC:白细胞计数;PLT:血小板计数;Hb:血红蛋白;ADAMTS13:一种具有血小板反应蛋白1型基序的解聚蛋白样金属蛋白酶结构域,成员13酶;LDH:乳酸脱氢酶;TBIL:总胆红素;DBIL:直接胆红素;LIP:脂肪酶;AMY-P:胰淀粉酶;HsCRP:超敏C反应蛋白;PT:凝血酶原时间;FIB:纤维蛋白原;APTT:活化部分凝血活酶时间;TT:凝血酶时间;DD:D二聚体;FEU:将D-二聚体的量用降解前纤维蛋白原分子的量来表达,用FEU表达的D-二聚体的量相当于用DDU表达的1.7倍,D-二聚体参考值:0~0.55 mg/L FEU

为微血管内出现富含血小板的血栓,引起血小板减少及血管病性溶血性贫血^[5]。根据病因,TTP分为遗传性TTP和获得性TTP,遗传性TTP由ADAMTS13编码基因遗传性突变引起,获得性TTP常由针对ADAMTS13的自身抗体引起。获得性TTP的治疗应予血浆置换联合糖皮质激素及利妥昔单抗^[6]。

TTP患者中发生急性胰腺炎较为常见,但急性胰腺炎导致的TTP少见报道。本文中,患者3d前腹痛因未缓解来我院就诊,此时血小板已明显下降,不能完全排除TTP导致的急性胰腺炎。但急性胰腺炎介导的TTP与急性胰腺炎发生的间隔时间也较短,其中位数为3d。本例患者既往体健、有胆道梗阻和暴饮暴食的因素前提,且患者4月6日测得ADAMTS13活性18%,抑制物为阴性,4月11日测得ADAMTS13活性29.3%,抑制物为阴性,此时患者血小板已经接近正常低值,显示治疗有效。患者经过治疗缓解胰腺炎的症状阻止其进展,同时血浆置换清除了部分抑制物抗体,故本病例为急性胰腺炎介

导的TTP可能性较大。

Metlapalli Venkata Sravanthi等^[7]认为急性胰腺炎介导TTP的机制可能是:急性胰腺炎因胰酶的活化引起全身炎症反应,刺激血浆中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)和白介素-8(IL-8)等细胞因子大量释放,这些促炎细胞因子参与了内皮损伤,引起血管内皮细胞大量释放vWF进入血浆,诱导血小板活化和聚集。当降解多聚体的vWF裂解蛋白酶ADAMTS13的活性下降时,多聚体不能被有效降解,血小板聚集在末梢动脉和毛细血管内形成广泛血小板血栓。另一方面,患者体内的胆道梗阻和微血管血栓,也会造成胰腺供血不足和循环障碍,参与了急性胰腺炎的进展,这就更加剧了体内的微循环障碍。陈茗榆等^[8]发现炎症因子可能抑制ADAMTS13活性:炎症因子IL-6抑制ADAMTS13在剪切应力下对超大vWF多聚体(UL-vWF)弦的切割,而炎症因子IL-8和TNF- α 刺激UL-vWF的释放。有研究表明,IL-6和IL-8在胰腺炎发作3d后到达峰值^[9-11],本研究未对细胞因子等炎

症因子进行监测,这是本研究的不足之处。此外,McDonald V 等^[12]报道胰腺酶也可能导致 ADAMTS13 的降解,导致聚合体降解减少并进入血浆引发血小板活化聚集和血栓的形成。

急性胰腺炎介导的 TTP,通常在确诊急性胰腺炎后 1~13 d 内(中位时间为 3 d)发生典型的 TTP 症状^[7],本例患者在胰腺炎发病 3 d 后确诊 TTP,ADAMTS13 活性低至 8%,其缺乏与胰腺炎进展可能是相辅相成、相互作用的。一方面胰腺炎的发生造成血管内皮损伤、导致 ADAMTS13 的消耗,形成微血栓,同时 ADAMTS13 缺乏所致的微血栓形成又可导致胰腺供血不足、使胰腺炎病情加重。

急性胰腺炎导致的 TTP 除了具备胰腺炎的典型症状外,还会出现微血管病性溶血性贫血、低血小板、精神神经症状(烦躁、嗜睡),肾脏损害(血尿)等症状,实验室检查中还会发现血红蛋白和血小板进行性降低,外周血出现裂红细胞等。有文献报道,8 例胰腺炎导致的 TTP 病人中有 7 例预后都较好^[7-8,10-11,13-16];4 例使用血浆置换加激素治疗,2 例用了血浆置换治疗,这 6 例均在 2 至 3 周内好转出院,另外 1 例血浆置换加激素治疗无效,换用利妥昔单抗后好转,住院时长达 6~7 周,最终发现是难治性 TTP;只有 1 例在入院 14 d 时因消化道大出血而死亡。本例患者在得到及时诊断后,经血浆置换和激素治疗后好转出院。

需注意的是,急性胰腺炎发展到重症,并伴有多器官功能障碍甚至弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)时也会出现血小板大幅降低,外周血发现裂红细胞等,这就需要对两者进行鉴别,本例患者尽管 DIC 评分勉强满足 ISTH 或 CDSS 评分标准,但凝血四项基本正常,患者也缺乏出血表现,而微血栓表现可归因于 TTP 和胆道梗阻,因此 DIC 可能性相对较小。

当临床上高度怀疑 TTP 时接诊医生应及时寻找病因,在将其归因于急性胰腺炎之前,必须进行广泛的病因学评估,排除自身免疫性疾病、感染、艾滋病、药物等因素。此外,值得一提的是,本例患者确诊 TTP 后,临床医生在发病早期对其紧急进行了大量血浆置换和适时的激素治疗以尽快纠正微小血管血栓形成趋势,减少了对全身重要器官的损伤,直到患者血小板正常化连续 2 d,包括 LDH 等实验室参数的正常化。

3 结论

急性胰腺炎和 TTP 都是临床急症,它们的快速诊断和治疗都非常重要,必须时刻保持警惕。当临床医生怀疑为 TTP 时,应及时送检 ADAMTS13 活性和抑制物,以排除 TTP,避免误诊漏诊。同时作为检验人员,当我们在临床遇到血小板极度减低,外周血中也发现了裂红细胞时,更需要与临床医生做好密切沟通和联系,协助医生作出快速准确的诊断,让病人获得及时且适当的治疗。

作者贡献声明 李松负责资料搜集、论文撰写;汤庆负责论文格式指导;黄铭负责外周血形态学指导;唐宁负责思路整理、论文修改;陈俊昆负责论文后期疾病鉴别诊断修改;向旭负责现病史修改;胡松负责现病史及治疗方案提炼修改

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 黎灵萍,李浩,赵庆珠,等. MPV、NLR、PTX-3 联合检测在判断急性胰腺炎患者病情和预后的临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志,2023,15(6):977-980.
- [2] 王学峰,吴竞生,胡豫,等. 临床出血与血栓性疾病[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:586-590.
- [3] 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.
- [4] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. 浙江实用医学,2021,26(6):511-519+535.
- [5] 孙瑞雪,李娜,韩冬冬,等. 血栓性血小板减少性紫癜的临床特点及预后[J]. 协和医学杂志,2018,9(02):154-159.
- [6] 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.
- [7] Venkata MS, Sharmil KS, Nishant S, et al. A rare case of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura triggered by acute pancreatitis[J]. Cureus, 2020, 12(6):e8477.
- [8] 陈茗榆,冯淑芬,韦宏成. 急性胰腺炎相关血栓性血小板减少性紫癜 1 例[J]. 胃肠病学,2020,25(1):63-64.
- [9] Thachil J. Lessons from acute pancreatitis-induced thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Eur J Intern Med. 2009, 20(8):739-743.

- [10] Wang CH, Jin HF, Liu WG, et al. Acute pancreatitis-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(12):3808-3813.
- [11] 张悦, 李华. 急性胰腺炎相关血栓性血小板减少性紫癜 1例报告[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(05):454-456.
- [12] McDonald V, Laffan M, Benjamin S, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura precipitated by acute pancreatitis: a report of seven cases from a regional UK TTP registry [J]. *Br J Haematol*, 2009, 144(3):430-433.
- [13] Hill KM, Moorman D, Mack J, et al. A case of acute pancreatitis - induced microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 49(1):159-163.
- [14] Bekele E, Shiferaw B, Sokolova A, et al. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura following acute pancreatitis [J]. *J Acute Dis*, 2016, 5(5):434-436.
- [15] Chaudhry MS, Saweirs MW. Thrombotic thrombocytopenic purpura precipitated by acute pancreatitis [J]. *Transfus Apher Sci*, 2011, 45(2):143-147.
- [16] Muñiz EA, Barbee RW. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) presenting as pancreatitis [J]. *J Emerg Med*, 2003, 24(4):407-411.

(收稿日期:2023-09-01)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)