

ADAMTS13 和血栓症

王学文

(南京军区南京总医院, 江苏南京 210002)

[摘 要] ADAMTS13 亦即血管性血友病因子裂解蛋白酶(vWF-CP)不仅造成 TTP 的微循环障碍并形成多种病理改变。已确定肝星状细胞是 ADAMTS13 主要产生部位,该酶活性与其基质 vWF 抗原量的不均衡状态与急慢性肝功能不全、造血干细胞移植后的肝静脉闭塞症(VOD)、肝移植后早期移植功能不全、重症急性胰腺炎、急性心肌梗塞以及肾、脑循环障碍性病等病变的发病机制,其研究已取得新的进展。

[关键词] ADAMTS13;肝星状细胞;血栓形成;微循环障碍;多器官衰竭

中图分类号: R558.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-271X(2009)03-0230-05

ADAMTS13 即具 I 型凝血酶敏感蛋白模体的解整体蛋白域和金属蛋白酶域(a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motif 13),亦即血管性血友病因子裂解蛋白酶(vWF-CP)。因与血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的发病有关而引人瞩目^[1-10]。TTP 以微血管病溶血性贫血、血小板减少、肾功能损害、发热和波动性神经精神损害为其特征性五联征。脑、肾、肝、心、肾上腺等多脏器微血管内形成血小板血栓为全身性重危疾病。与 TTP 临床征象酷似的溶血性尿毒症综合征(HUS)为具前述 3 个征象的症候群,两者均包括在血栓性微血管病(TMA)的病理学范畴之内而以同一疾病来描述^[3-7]。

1998 年建立了 ADAMTS13 活性的测定方法, TTP 患者该酶活性显著减少居多,而 HUS 该酶活性正常,以此作为两者的鉴别指标^[3-7]。本文作 TTP 概述,并复习 ADAMTS13 的产生细胞和最近进行的肝、胰和心脏疾患血浆 ADAMTS13 活性的动态变化及其临床意义。

1 TTP 的发病机制和病因

血管内皮细胞具有防止和促进血小板血栓形成的机能,其均衡则能保持血液流动性,该种均衡遭受破坏的结果,最终引起 TTP 发病^[4-7]。TTP 以血管内皮细胞损害和血管内血小板聚集为主因。血管性血友病因子(vWF)由血管内皮细胞产生,释放入血的超高分子量 vWF 多聚体(unusually large vWF multimer, ULvWFM)在微动脉内腔受高切变应力的作用而伸展、活化,引起强的血小板聚集^[4-7]。在该种伸

展 UL-vWFM 上的 A2 区切断 Tyr842-Met843 肽结合的酶是 ADAMTS13,为含亚铅的金属蛋白酶,正常血浆浓度约为 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$,血浆半衰期为 2~3 天。若该酶的活性显著减低而不能切断 UL-vWFM,继之血小板聚集亢进,而引起微循环障碍,最终导致 TTP^[5-7]。

据该酶活性将 TTP 分为遗传性缺陷的先天性(Upshaw-Schulman 综合征)和后天性两大类,后者的基础疾患可分为特发性、药物、结缔组织病、恶性肿瘤、造血干细胞移植、妊娠及获得性免疫缺陷综合征等感染性疾患并发而引起的继发性 TTP。特发性和由噻氯匹定等引起的药物性 TTP 患者 ADAMTS13 活性显著减低,能检出该酶自身抗体的较多^[6-9],为“典型”TTP,而由恶性肿瘤和造血干细胞移植引起的 TTP,ADAMTS13 减低不显著,未检出抑制物的为“非典型”TTP,其他结缔组织病和妊娠引起的 TTP“典型”、“非典型”的病例均存在称之为中间型。据报道获得性 TTP 患者 65%^[11]~73%^[12]能检出自身抗体^[13]。

2 产生 ADAMTS13 的细胞

2001 年由 Northern 印迹法(DNA 印迹法)发现仅在肝脏检出 ADAMTS13,显示 mRNA 信号的全长为 4.6kb^[2]。Uemura 等^[14]试验测定肝脏内产生 ADAMTS13 的细胞,制成对 ADAMTS13 的两种单抗(A10 和 C7)用 C 型慢性肝炎冰冻肝组织切片行免疫染色的结果,见到与杂交检出树枝状 ADAMTS13-mRNA 的信号,共聚焦激光显微镜观察 A10 单抗与标记活化的肝星状细胞的 α 肌动蛋白(actin)抗体二重染色的结果,两者完全一致地证明 ADAMTS13

作者简介:王学文(1940-),男,江苏无锡人,主任医师,教授,从事临床血液学研究。

由 HSC 产生。HSC 承担维生素 A 的贮存、肝纤维生成和窦状隙内微循环血流调节的作用。HSC 存在于 Disse 腔内与内皮细胞相毗邻。经鉴定 vWF 抗原是 ADAMTS13 的基质由窦状隙毛细血管内皮细胞所产生,在肝疾患时 ADAMTS13 的动态变化与其意义引起关注和兴趣。最近报道血小板、肾脏的足细胞(podocyte)和血管内皮细胞均产生 ADAMTS13。

3 肝功能不全促进血栓形成

慢性肝功能不全时出现血小板减少、凝血纤溶系异常和 DIC 等,由于凝血、纤溶系统的均衡失调易形成血栓或导致出血^[15]。其中易血栓的现象见于肝硬化尸检病例多脏器内高比例的血栓形成,接受肝移植的末期肝功不全患者肝静脉和门脉内高频率的血栓形成,肝硬化进展的患者门脉血栓出现率高等,显示末期肝功能不全存在高凝状态。在急性肝功能不全,Rake 等在暴发性肝炎的肝组织中证明窦状隙内存在纤维蛋白血栓。此外,肝硬化和暴发性肝炎患者血中 vWF 抗原显著增加,组织学显示肝细胞坏死后纤维化、瘢痕部位 vWF 抗原呈强表达。在损害肝的窦状隙内皮细胞过剩的产生 ADAMTS13 基质的 vWF 抗原,提示肝损害时 ADAMTS13 与基质的不平衡。

4 肝疾患 ADAMTS13 的动态变化与临床意义

4.1 慢性肝疾患 ADAMTS13 活性的测定 到目前为止肝硬化患者 ADAMTS13 活性测定仍采用胶原结合活性测定,该法不太敏感。Furlan 等报道从 1999 年起采用 vWF 多聚体的琼脂糖凝胶电泳法(Furlan 等改良法)。2006 年 Kato 等开发 ADAMTS13 活性测定的简便而敏感的 act-ELISA 试剂盒。采用 act-ELISA 法筛选与 vWF 多聚体法测定并用。分析慢性肝炎 33 例、肝硬化 105 例,两法测得的 ADAMTS13 活性值呈良好相关。慢性肝炎、肝硬化从 Child A 到 Child C 随病情进展呈显著减低^[11]。Child C 型中 5 例酶活性显著减低(<3%),其中 1 例是 TTP 合并 C 型肝硬化。act-ELISA 法测定的 ADAMTS13 抗原与该酶活性呈良性相关,抗原与活性同样地随病情严重度而变异。ADAMTS13 活性与肝的贮备功能、贫血、血小板减少、脾肿大、肾功能损害和炎症反应的程度相关。多变量分析显示肝疾患的重症度(Child 积分)和脾肿大的程度为该酶活性减低相关的独立因子^[16]。

ADAMTS13 的基质 vWF 抗原,慢性肝炎患者 vWF 抗原较健康人增加 2.5 倍,肝硬化约增加 3~5 倍,Child C 型中也有比健康人高 10 倍的病例。反

映活化的 vWF 抗原量的 vWF 瑞斯托霉素辅因子(vWF:RCo)肝硬化患者比健康人约增加 2 倍,酶/基质比(vWF:RCo/ADAMTS13 活性比)在健康人为 1.0,肝硬化 Child A 1.6,Child B 5.0,Child C 16.8 增加,进展期肝硬化 ADAMTS13 活性与 vWF 抗原量呈高度的不平衡状态^[16]。

有关 ADAMTS13 活性减低的机制其中 ADAMTS13 抑制物的研究结果,ADAMTS13 活性减低(<50%)的 49 例 24 例(57.1%)检出抑制物,合并 TTP 的病例抑制物活性 2.0BU/ml,酶活性高度低下(<3%)的病例除 3.0BU/ml 的 2 例之外,均为 0.5~1.0 BU/ml 的低值^[16]。其次 ADAMTS13 的 IgG 抗体的有无经 western blot 的分析结果,仅 ADAMTS13 活性高度低下(<3%)的 5 例检出 IgG 抗体,因此明了由对该酶的自身抗体(IgG 抑制物)引起酶活性显著减低^[16]。ADAMTS13 活性中度~轻度减低的病例其原因尚未明了,认为由于肝功能不全肝星状细胞 ADAMTS13 产生减低、为处理产生过剩的 vWF 抗原该酶的消耗等、炎性细胞因子等和是否存在 IgG 抑制物以外的活性抑制因子,今后需作进一步阐明。

4.2 酒精性肝炎 ADAMTS13 活性 酒精性肝炎,尤其重症酒精性肝炎(SAH),类似于暴发性肝炎,合并肝性脑病、肺炎、急性肾功能不全、消化道出血等的多脏器功能不全,大多 1 个月之内死亡为预后不良的疾患。其原因为肝网状内皮系统功能不全和肠管的通透性增加引发的内毒素血症,导致多种细胞因子血症、全身炎症反应和微循环障碍,以致肝功能不全和多脏器功能不全。Uemura 等^[17]和 Matsuyama 等^[18]测定酒精性肝炎(AH)和 SAH(生存 2 例、死亡 3 例)患者血浆 ADAMTS13 活性,入院时比健康人显著为低。SAH 患者比 AH 和肝硬化患者(Child A 5 例、Child B 3 例、Child C 2 例)呈低值,尤其合并多脏器功能不全的死亡病例该酶活性显著减低。与健康人相比,vWF 抗原 AH 和 SAH 分别增加 4 倍和 8 倍,vWF 抗原/ADAMTS13 活性比 AH 和 SAH 分别约增加 10 倍和 100 倍,尤其 SAH 死亡病例呈显著增高。与血小板最富反应的 UL-vWFM 分别在 SAH 和 AH 的 4/5 例和 5/9 例检出。生存病例恢复期 ADAMTS13 活性上升,vWF 抗原减低,SAH 死亡病例未见该酶活性上升,vWF 抗原则呈持续高值。ADAMTS13 活性的低下与肝贮备功能减低、炎症反应增强及肾损害的程度有关,vWF 抗原的增加与血小板减少和贫血的程度有关,该酶和其基质的不平衡与酒精性肝炎的病情进展和重症程度密切相关

关,提示有作为预后指标的可能性^[17-18]。

在 AH 该酶活性减低的机制尚不明,最近已报道 IL-6 对 ADAMTS13 的抑制作用,IL-8、TNF α 增强 UL-vWFM 的释放,炎性细胞因子和 ADAMTS13 变化相关已引起重视。AH 患者这些细胞因子增加,特别是 TNF α 、IL-8 与 AH 的重症度相关,在死亡病例则显著增加。今后有必要对细胞因子与 ADAMTS13 活性、该酶抑制物有无的相关性研究。包括暴发性肝炎的急性肝功能不全患者测定的 ADAMTS13 活性与 SAH 患者该酶活性基本示同样的变化。

4.3 造血干细胞移植并发静脉闭塞性疾病(VOD)与 ADAMTS13 活性 造血干细胞移植(SCT)后的 VOD 通常发生在移植后的一个月之内,黄疸、痛性肝肿大和腹水为致死性并发症,组织学上以中心静脉周围的肝细胞坏死,窦状隙周围纤维化和中心静脉的闭塞为特征。本症的发病机制认为与 SCT 前施行的强力化疗、放射治疗所引起的窦状隙内皮细胞损害导致的中心静脉周围的循环障碍有关。

Park 等^[19]报道 SCT 前后作血浆 ADAMTS13 活性测定,VOD 合并组 12%~32%,非合并组为 57%~78%,VOD 合并组比非 VOD 组显著减低,已有报道该酶活性的低下可作为 VOD 发病的预测因子。在移植前进行 ADAMTS13 补充治疗,预防投与新鲜冰冻血浆(FFP)组($n=59$ 例)未见 VOD 发病,未投与组 FFP($n=173$)14 例(7.3%, $P<0.05$)发生 VOD,FFP 的预防投与抑制 VOD 发病已在多中心随机试验阐明^[20]。

Matsumoto 等^[20]报道 VOD 发生的典型病例,女性,53 岁。SCT 后第 14 天诊断为 VOD。ADAMTS13 活性从移植前到移植后第 7 天从 67% 减到 30%,vWF 抗原从 64% 增至 396%,vWF 抗原/ADAMTS13 活性比由 1.0 上升至 13。vWFM 在移植前和移植当日通常中-高分子量 vWFM 缺如,移植第 7 天出现 UL-vWFM。另 1 例 53 岁,男性。在 SCT 后第 28 天 VOD 发病。ADAMTS13 活性从移植当日到移植后第 28 天从 51% 减至 32%,vWF 抗原从 101% 增至 234%,vWF 抗原/ADAMTS13 活性比从 2.0 上升至 7.3。vWFM 与前例同样。认为 vWF 抗原增加和 ADAMTS13 活性减低与 VOD 的发病有关。由于未检出 ADAMTS13 抑制物,推测正是由于移植前强力的化疗和全身放射治疗窦状隙内皮细胞高度受损的结果,抑制 vWF 产生,移植后窦状隙内皮细胞修复,从而 vWF 产生增高。而且,假如存在充足的 ADAMTS13 足以切断产生亢进的 vWF 可避免 VOD 的发病,推测 ADAMTS13 活性相对不足正是引起 VOD

发病的原因。

4.4 活体肝移植时 ADAMTS13 活性 TMA 作为各种脏器移植后的致死性并发症而受重视。不管 TMA 的有无,肝移植后早期(1 周以内)出现血小板减少,而高度血小板减少的病例显示移植后预后不良。亦即,推测血小板减少与缺血再回流障碍和急性排斥等植活功能不全密切相关。这样的移植功能不全与血管内皮细胞损害、缺血再回流后向肝窦状隙内皮细胞的血小板粘附以及在窦状隙内皮细胞发现的 vWF 抗原量密切相关,移植后早期的血小板减少和移植功能不全的机制还未解明。

Ko 等^[21]报道 3 例活体肝移植病例血浆 ADAMTS13 活性的动态变化研究,其中 1 例 27 岁,男性,Budd-Chiari 综合征。移植前血小板数 $83 \times 10^9/L$,移植后第 7 天为 $25 \times 10^9/L$ 。ADAMTS13 活性从移植前 108% 到移植后第 7 日 $<3\%$ 的显著减少。移植第一天考虑由于缺血的再回流障碍见到 ALT 增高,一旦示低下倾向于第 7 天重新上升考虑急性排斥。vWF 抗原移植后第 7 天轻度增加,移植第 1 天检出 UL-vWFM,直到 2~4 天示减低倾向,第 7 天再度检出。从 ADAMTS13 活性和 UL-vWFM 的动态变化考虑由于 TMA 引起血小板减少,大量的 FFP 输注的结果 ADAMTS13 活性上升到 12%,第 28 天同水平维持。此时,ADAMTS13 抑制物还未检出。因急性排斥投与甲基泼尼松龙,血小板缓慢增加,移植第 20 天回复到 $90 \times 10^9/L$ 。vWF 抗原以后缓慢地增加移植第 21 天达 368%,同时 ALT 再度上升,怀疑第 2 次的急性排斥。UL-vWFM 从移植的第 11 天再度出现持续直到第 30 天。再次投与甲强龙,ALT 急速减低,血小板缓慢增加移植第 30 天达 $199 \times 10^9/L$ 。ADAMTS13 活性亦缓慢上升至出院时回复到 50%,vWF 抗原亦趋正常。其余 2 例活体肝移植病例也基本呈同样的过程。该例的活体肝移植后早期的血小板减少,认为由于 ADAMTS13 活性显著减低的 TMA 状态,该酶活性和 vWF 抗原的动态变化在肝移植后早期移植功能不全的早期诊断和决定适切的治疗方针上认为是有用的标记。

5 重症急性胰腺炎 ADAMTS13 活性的变化

急性胰腺炎通常以轻度~中度炎症开始,10%~20% 移行为重症急性胰腺炎(SAP)。SAP 为急剧的胰组织坏死所引起,并出现全身炎症反应,多脏器功能不全的高发生率是预后不良的疾患。急性胰腺炎病程中发生 TTP 的病例相继有报道,胰缺血、灌流障碍为重要的发病原因之一^[22]。急性胰腺炎的重症化,通常在诊断急性胰腺炎后 48 小时之内,重

症程度包含年龄、肥胖程度、多脏器功能不全的有无等的 Ranson 积分、APACHEII 积分作为评价和判定急性胰腺炎重症程度的标准,尚无简便的重症化指标作为 SAP 早期诊断的标记。

Morioka 等报道 SAP13 例(生存 11 例,死亡 2 例)的血浆 ADAMTS13 活性测定,SAP 生存的病例第 1 病日 37%,第 2 病日 32% 达最低值后缓缓回升,死亡病例在第 1~2 病日显著减低为 10%~15%。合并多脏器功能不全的病例该酶活性 17% 示显著减低,而非合并的病例酶活性为 40%。入院后 48 小时内 ADAMTS13 活性的最低值 28%,vWF 抗原的最高值为 423%,vWF 抗原/ADAMTS13 活性比(正常为 1.0)显著增高为 20.8。ADAMTS13 活性低下者 APACHE-II 积分上升,与血浆 IL-6 和 IL-8 上升密切相关。尤其出现与血小板最富反应性的 UL-vWFM,ADAMTS13 活性高度低下的病例高率检出高度低钙血症、酸中毒合并高细胞因子血症^[23]。以上显示 ADAMTS13 活性的显著减低,vWF 抗原的显著增高和 UL-vWFM 的出现,有可能作为与 SAP 成因有关的一种早期诊断和预后指标。

6 缺血性心脏病与 ADAMTS13 活性

急性心肌梗塞(AMI)由于冠状动脉急剧闭塞所致,vWF 依存性的切变应力引起血小板聚集作为冠状动脉血栓形成的初期阶段,为触发 AMI 的重要因子。vWF 抗原为血管内皮细胞损害的标记于 AML 急性期上升,为 AMI 的预后和再发指标。最近,外周血 vWF 抗原/ADAMTS13 活性比 AMI 比狭心症示高值,该酶与基质的不平衡已报道为 AMI 后出现心血管发作的危险因子^[24]。Hori 等 AMI 发病时从大腿静脉、大动脉干、冠状静脉窦 3 个部位采血,比较冠状动脉介入(PCI)前后和慢性期 vWF 抗原和 ADAMTS13 活性测定的结果,PCI 前 3 个部位的 vWF 抗原同样的增加,PCI 后呈慢性期相同的低水平,ADAMTS13 活性急性期和慢性期未见差别。vWF 抗原/ADAMTS13 活性比在 PCI 前比健康人示高值。这些结果反映 AMI 发病时不仅冠状循环乃至全身循环血液中亦呈高凝状态,该酶活性与基质的不平衡可能成为 AMI 发病的危险因子。

7 肾疾患与 ADAMTS13 活性

TTP 时见到全身多脏器内血小板血栓的形成,尤其肾脏是 TTP 重要靶脏器之一,肾微动脉见到多数的血小板血栓形成。Manea 等^[25]报道在正常肾皮质和 TTP 患者肾小球体足细胞产生 ADAMTS13,从足细胞由来的 ADAMTS13 对 TTP 相伴的肾微循

环障碍局部起保护作用。此外,败血症诱发的 DIC 血浆 ADAMTS13 活性低下,该酶活性 < 健康人的 20% 组比 > 20% 组合并肾损害的比率高。呈重度 ADAMTS13 活性低下患者其败血症诱发的 DIC 涉及肾功能损害的发病。败血症 ADAMTS13 活性显著减低,由于检出 UL-vWFM,ADAMTS13 活性低下成为败血症多脏器功能不全的一个成因^[26]。Uemura 等^[16]指出肝硬变末期合并肝肾综合征的病例比非合并的病例 ADAMTS13 活性显著减低。肾损害与 ADAMTS13 活性减低的发生机制有进一步研究的必要。

8 脑疾患与 ADAMTS13 活性

TTP 时脑微动脉、毛细血管内腔见到高比率的血小板血栓,5 联征之一为波动性精神神经障碍,脑梗塞和广泛脑出血的病例亦成为死因之一。TTP 的精神神经症状表现为一过性头痛、痉挛、发作性意识消失、从四肢麻痹到昏睡等^[27],未见明显的血小板减少和溶血性贫血,突然的眩晕发作和视力障碍亦为初发症状。

9 小结

ADAMTS13 与 TTP 发病的相关已引起关注,自从确定肝星细胞系它主要产生部位以来,该酶活性与其基质 vWF 抗原量的不平衡状态与慢性和急性肝功能不全、造血干细胞移植后的 VOD、肝移植后早期移植物功能不全、重症急性胰腺炎和急性心肌梗塞等的发病机制和病情进展的有关研究取得进展。未来尤需阐明在这些疾患 ADAMTS13 活性的临床意义,可能关系到新的治疗策略的开拓。

参考文献

- [1] Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS13 gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Nature*, 2001, 413(6855): 488-494.
- [2] Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(44): 41059-41163.
- [3] George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(18): 1927-1935.
- [4] Moake JL. Thrombotic microangiopathies[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(8): 589-600.
- [5] Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H, et al. von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome[J]. *Int J Hematol*, 2002, 75(1): 25-34.
- [6] 王学文. 血栓性血小板减少性紫癜-溶血性尿毒症综合征的发病机制和病理生理学进展[J]. *诊断学理论与实践*, 2006, 5(2): 175-179.

- [7] 王学文. 血栓性血小板减少性紫癜的发病机理和诊断及治疗进展[J]. 东南国防医药, 2004, 6(3): 238-240.
 - [8] Doldan-Silvero A, Acevedo-Gadea C, Habib C, et al. ADAMTS13 activity and inhibitor[J]. Am J Hematol, 2008, 83(10): 811-814.
 - [9] Dong L, Chandrasekaran V, Zhou W, et al. Evolution of ADAMTS13 antibodies in a fatal case of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Am J Hematol, 2008, 83(10): 815-817.
 - [10] Ann Knovich M, Lawson HL, Burke HM, et al. Rapid quantitative assay of ADAMTS13 activity on an automated coagulation analyzer: Clinical applications and comparison with immunoblot method[J]. Am J Hematol, 2008, 83(8): 654-656.
 - [11] 藤村吉博. TTPとHUS[J]. 医学のあゆみ, 2003, 206(1): 101-104.
 - [12] 松本雅则, 八木秀男, 藤村吉博. vWF-cleaving protease/ADAMTS-13[J]. 臨床血液, 2003, 44(3): 60-68.
 - [13] Doldan-Silvero A, Acevedo-Gadea C, Habib C, et al. ADAMTS13 activity and inhibitor[J]. Am J Hematol, 2008, 83(10): 811-814.
 - [14] Uemura M, Tatsumi K, Matsumoto M, et al. Localization of ADAMTS13 to the stellate cells of human liver[J]. Blood, 2005, 106(3): 922-924.
 - [15] Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Coagulation disorders in liver disease[J]. Semin Liver Dis, 2002, 22(1): 83-96.
 - [16] Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, et al. Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis[J]. Thromb Haemost, 2008, 99(6): 1019-1029.
 - [17] Uemura M, Matsuyama T, Ishikawa M, et al. Decreased activity of plasma ADAMTS13 may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2005, 29(12 Suppl): 264S-271S.
 - [18] Matsuyama T, Uemura M, Ishikawa M, et al. Increased von Willebrand factor over decreased ADAMTS13 activity may contribute to the development of liver disturbance and multiorgan failure in patients with alcoholic hepatitis[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2007, 31(1 Suppl): S27-S35.
 - [19] Park YD, Yasui M, Yoshimoto T, et al. Changes in hemostatic parameters in hepatic veno-occlusive disease following bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 1997, 19(9): 915-920.
 - [20] Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, et al. Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 40(3): 251-259.
 - [21] Ko S, Okano E, Kanehiro H, et al. Plasma ADAMTS13 activity may predict early adverse events in living donor liver transplantation: observations in 3 cases[J]. Liver Transpl, 2006, 12(5): 859-869.
 - [22] Swisher KK, Doan JT, Vesely SK, et al. Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports[J]. Haematologica, 2007, 92(7): 936-943.
 - [23] Morioka C, Uemura M, Matsuyama T, et al. Plasma ADAMTS13 activity parallels the APACHEII score, reflecting an early prognostic indicator for patients with severe acute pancreatitis[J]. Scand J Gastroenterol, 2008, 26(1): 1-10.
 - [24] Kaikita K, Soejima K, Matsukawa M, et al. Reduced von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in acute myocardial infarction[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(11): 2490-2493.
 - [25] Manea M, Kristoffersson A, Schneppenheim R, et al. Podocytes express ADAMTS13 in normal renal cortex and in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol, 2007, 138(4): 651-662.
 - [26] Bockmeyer CL, Claus RA, Budde U, et al. Inflammation-associated ADAMTS13 deficiency promotes formation of ultra-large von Willebrand factor[J]. Haematologica, 2008, 93(1): 137-140.
 - [27] Austin S, Cohen H, Losseff N. Haematology and neurology[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(3): 334-341.
- (收稿日期: 2008-12-26; 修回日期: 2009-02-24)
- (本文编辑: 潘雪飞)

(上接第229页)线检查提示肺部多发结节、空洞、气胸和胸腔积液(多为胸膜下病灶破裂所致)。无特异性血清学肿瘤标记物, 诊断有赖于活检之病理学证据。其治疗策略是: 孤立病灶多以手术切除, 而多发和转移病灶则以放疗化疗等综合治疗, 但其疗效不佳^[1-6]。

本例病因不明。有报告氯乙烯可致肝血管内皮肉瘤^[7]。根据患者职业史, 推测其病因可能与长期吸入化学涂料中的某种化学物质有关。

参考文献

- [1] Patel AM, Ryu JH. Angiosarcoma in the lung[J]. Chest, 1993, 103(6): 1531-1535.
 - [2] Patsios D, Perrot M, Tsao MS, et al. Epithelioid angiosarcoma of the lung: a rare late complication of lucite plomage[J]. Bri J Radi, 2006, 79(938): 36-39.
 - [3] 申政磊, 毛文文, 张维. 血管内皮肉瘤75例回顾分析[J]. 疑难病杂志, 2007, 6(8): 469-471.
 - [4] Yang WT, Hennessy BT, Dryden MJ, et al. Mammary angiosarcoma: imaging findings in 24 patients[J]. Radiology, 2007, 242(3): 725-734.
 - [5] 宋振龙, 柴新, 刘玉地, 等. 肺血管内皮肉瘤1例报告[J]. 中国罕见病杂志, 1996, 3(1): 41.
 - [6] Tateishi U, Hasegawa T, Kusumoto M, et al. Metastatic angiosarcoma of the lung: spectrum of CT findings[J]. AJR, 2003, 180(6): 1671-1674.
 - [7] 王雪艳. 氯乙烯与肝血管内皮肉瘤[J]. 职业与健康, 1999, 15(12): 8-9.
- (收稿日期: 2008-10-13; 修回日期: 2008-12-09)
- (本文编辑: 黄攸生)