

诊疗经验

肝素诱导血小板减少导致多器官栓塞

中国人民解放军武汉总医院 周佳 杨慧 孙艺 杨长亮 张治平*, 武汉 430070

关键词 肝素; 血小板减少; 血栓形成

中图分类号 R558+.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180226

肝素诱导血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)是由肝素引起、免疫介导的并发症。以血小板减少和血栓形成为主要特征。HIT通常出现一过性高凝状态,增加了动脉和静脉血栓栓塞的风险^[1]。本文报道1例HIT导致的下肢、脑、肝、脾、肾等多个部位和器官血栓栓塞病例。

患者男,48岁。因“胸闷、喘气6d,加重8h”入院。患者6天前突发胸闷,伴全身乏力、出汗,持续2h后胸闷减轻,在当地治疗(具体不详),病情不见好转,并出现劳力性胸闷、喘气,呼吸困难逐渐加重,伴双下肢水肿。8h前因频繁咳嗽,呼吸困难,不能平卧就诊。急诊以“急性广泛前壁心肌梗死”收入院。既往史:高血压病史4年,血压最高200/100 mmHg,未正规治疗及监测血压;高脂血症及脂肪肝5年,未治疗。

体格检查:T 36.5℃,P 122次/min,R 20次/min,BP 96/74 mmHg,神志清楚,表情淡漠,皮肤湿冷,双侧中下肺可闻及湿性啰音,心界向左扩大,心率122次/min,心律齐,心尖部可闻及3/6收缩期杂音,向左腋下传导。腹软,腹部无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及,双下肢轻度水肿,双侧足背动脉搏动对称。神经系统检查未见异常。心电图示窦性心动过速, $V_1 \sim V_6$ 、I、aVL导联Q波形成。心脏彩色多普勒超声:左心扩大(左室前后径6.0 cm),前间隔、左室前壁及左室下壁运动幅度减低,二尖瓣中度返流,三尖瓣轻度返流,左室射血分数28%,心包少量积液。肌钙蛋白I:16.398 ng/mL(正常值范围0~0.04 ng/mL);NT-proBNP 5998 pg/mL(正常值范围0~400 pg/mL);血常规示:WBC $12.48 \times 10^9/L$,Hb 134 g/L,PLT $197 \times 10^9/L$;肝肾功能正常。诊断:①冠状动脉粥样硬化性心脏病 急性广泛前壁心肌梗死 心功能Ⅲ级(Killip分级);②高血压病3级极高危组。

入院给予拜阿司匹林 300 mg,氯吡格雷 600 mg

口服,床旁置入主动脉球囊泵辅助循环。肝素钠10 000 U加入0.9% NaCl注射液50 mL以10 U/h微量泵静脉泵入,根据APTT结果调整肝素剂量。急诊冠状动脉造影检查显示双支病变,前降支近中段狭窄95%;右冠状动脉第一屈曲部狭窄60%,在前降支病变处植入一枚药物支架。肝素治疗第1 d PLT $197 \times 10^9/L$,第6 d为 $96 \times 10^9/L$,第12 d降至 $42 \times 10^9/L$;D-二聚体 $1.633 \mu g/mL$ 。患者出现右脚趾皮肤花斑、疼痛,随后出现腹部压痛,血小板第4因子(platelet factor 4, PF4)抗体测定 $7.1 U/mL$ (0~1 U/mL),为强阳性;双下肢动脉增强CT血管造影显示:右侧足背动脉中远段闭塞,未见侧枝供血;右侧胫后动脉远段局限性闭塞,考虑血栓栓塞所致,见图1。头部CT平扫提示:双侧基底节区、双侧半卵圆中心、小脑多发、腔隙性脑梗死,部分为陈旧性病灶,见图2。主动脉增强CT血管造影显示:肝脏、脾脏、双肾多处栓塞,见图3。考虑肝素诱导血小板减少症伴血栓形成综合征导致多器官栓塞。停用肝素,改为阿加曲班抗凝治疗 $6d[2 \mu g/(kg \cdot min)]$ 连续静脉滴注,调节APTT至初始值的1.5~3倍($< 100 s$),PLT回升,停用肝素后第5、7 d PLT分别为 $86.2 \times 10^9/L$ 、 $120.1 \times 10^9/L$,血小板恢复正常范围后加用华法令抗凝,INR > 4 持续2 d,停用阿加曲班。患者脚趾颜色恢复正常,无腹胀、腹痛等症状;四肢血管超声及腹部血管超声检查未见异常。患者住院4周病情好转出院。随访半年病情恢复良好,血常规、肝、肾功能等检查正常。

PLT减少达50%,第12 d PLT降到最低,并出现右下肢、脑、肝、脾、肾等多个部位和器官血栓栓塞并发症,应考虑HIT伴血栓形成综合征。

讨论

HIT通常发生于肝素治疗后的5~14 d,临床表现多样,有30%~75%的患者可能发展为血小板减少性血栓并发症^[2]。典型的HIT有一个特定的发

* 通信作者:张治平, E-mail: blyynk@sohu.com



图1 双下肢动脉增强 CT 血管造影

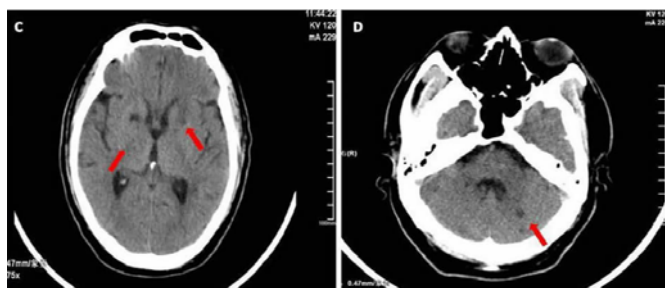


图2 头部 CT 平扫



图3 主动脉增强 CT 血管造影

病过程：肝素暴露的第 4 d 抗体生成，第 6 d PLT 开始下降，第 8 d PLT 减少 50% 以上，第 10 d 血栓形成^[3,4]。本例患者肝素抗凝治疗第 6 d PLT 减少达 50%，第 12 d PLT 降到最低，并出现右下肢、脑、肝、脾、肾等多个部位和器官血栓栓塞并发症，应考虑 HIT 伴血栓形成综合征。

在临床上，HIT 可分为两种类型，患者在接受肝素治疗的最初 48 ~ 72 h 可能出现血小板减少，但无临床症状，可在几天内血小板自行恢复正常，属非免疫介导的肝素-血小板反应，称为 HIT I 型。其潜在机制是肝素与血小板直接相互作用引起血小板的轻度聚集及“扣押”，造成一过性血小板轻微减少为主要特征。HIT I 型是一种良性反应，发生血栓栓塞和出血的风险相对较低，通常不需要中断肝素治疗，PLT 可自行恢复正常^[5]。由免疫介导产生肝素-血小板因子 4 (heparin-platelet factor 4, H-PF4) 复合物抗体而引起的血小板减少，称为 HIT II 型。HIT II 型的发病机制涉及 H-PF4 复合物的形成。血小板第 4 因子 (PF4) 是由巨核细胞合成的，通常储存于血小板 α 颗粒内。血小板被激活后储存于血小板 α 颗粒

内的 PF4 被释放出来，PF4 的 C 端含高浓度的赖氨酸残基带正电荷，而肝素是一类带有负电荷的糖胺聚糖类^[6]，带大量负电荷的肝素分子与带正电荷 PF4 的 C 端赖氨酸残基四聚体高亲和力结合，形成 H-PF4 复合物，使肝素失去活性，这是体内灭活肝素的途径之一^[7]。肝素和 PF4 本身都不是抗原，但形成 H-PF4 复合物后，使 PF4 构象改变，暴露出多个新的抗原表位，触发机体免疫反应，产生肝素依赖性免疫球蛋白（主要为 IgG，少数是 IgA 或 IgM），即 HIT 抗体，该抗体直接与 H-PF4 作用形成 H-PF4-IgG 循环免疫复合物。该免疫复合物结合到血小板膜受体上激活血小板，使活化的血小板进一步释放 PF4，形成瀑布样级联反应，引起血小板大量激活、聚集，血小板数量下降。激活的血小板膜囊泡释放具有促凝作用的微颗粒，同时，免疫复合物也可刺激单核细胞，促使其释放组织因子，两者激活凝血系统，凝血酶生成增加，引起血小板的聚集和血栓形成，最终形成高凝状态^[8~10]。

HIT 的临床诊断主要基于临床和血清学特征。HIT II 型临床诊断主要依据：①肝素治疗后血小板 $< 50 \times 10^9 / L$ ；②停用肝素后血小板恢复；③可并发血栓栓塞性疾病；④实验室检查证实存在肝素依赖性血小板抗体；⑤除外其他血小板减少的原因，如感染、药物及自身免疫性血小板减少症^[11,12]。本例患者接受肝素治疗后，血小板减少，并出现脑、肝、脾、双肾、右下肢等多器官动脉栓塞，实验室检查 PF4 抗体测定强阳性，诊断 HIT 伴血栓形成综合征明确。对于类似高度怀疑或确诊为 HIT 的患者，如不及时处理，随时可危及生命。应立即停用肝素，并同时给予全量的另一种抗凝药。替代抗凝剂的选择原则是不会产生 HIT 抗体或与 HIT 抗体交叉反应，并且对预防或治疗血栓安全有效。可用的抗凝药包括直接凝血酶抑制剂与 Xa 因子抑制剂。该患者确诊 HIT 后及时停用肝素，改阿加曲班抗凝治疗，血小板恢复正常，再改华法令抗凝治疗，同时患者因冠状动脉支架植入术后予拜阿司匹林 + 氯吡格雷口服抗血小板聚集治疗，最终逆转了病情，避免了病情进一步的恶化。

参考文献

- Greinacher A, Farnier B, Kroll H, et al. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients[J]. *Thromb Haemost*, 2005, 94(1): 132-135.
- 范庆坤, 陈晓英, 刘彬, 等. 肝素诱导性血小板减少症 41 例临床分

- 析[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(1): 18-22.
- 3 Newman PM, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation[J]. *Blood*, 2000, 96(1): 182-187.
 - 4 Cosmi Benilde. Current management of heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Expert Rev Hematol*, 2015, 8(6): 837-849.
 - 5 Sakr Y. Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: an overview[J]. *Crit Care*, 2011, 15(2): 211.
 - 6 LaMuraglia GM, Houbballah R, Laposata M. The identification and management of heparin-induced thrombocytopenia in the vascular patient[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(2): 562-570.
 - 7 程京华, 闵煜榕, 彭永平, 等. PCI 术后发生肝素诱导血小板减少症并下肢静脉血栓形成及脑出血[J]. *临床误诊误治*, 2017, 30(1): 69-72.
 - 8 Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: A comprehensive clinical review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(21): 2519-2532.
 - 9 Kam T, Alexander M. Drug-induced immune thrombocytopenia[J]. *J Pharm Pract*, 2014, 27(5): 430-439.
 - 10 赵永强. 肝素诱导的血小板减少症诊断与治疗常见问题[J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(5): 366-368.
 - 11 范庆坤, 张真路. 肝素诱导性血小板减少症诊疗策略[J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(6): 410-414.
 - 12 Hassell K. The management of patients with heparin-induced thrombocytopenia who require anticoagulant therapy[J]. *Chest*, 2005, 127(2 Suppl): 1S-8S.

(2017-04-27 收稿 2017-12-11 修回)

(上接第 154 页)

分化功能。相关文献显示,地西他滨用于急性髓系白血病患者一线治疗期间的效果显著,尤其对于应答率高而缓解率低的患者的疗效满意^[10]。G-CSF 具有促进白血病细胞转入增殖 S 期,其中地西他滨有助于增强 G-CSF 的作用。同时,地西他滨有助于增强白血病细胞对 Ara-C 的活性,促进 Ara-C 药理作用的发挥。复发难治型急性髓系白血病患者即使获得完全缓解,但可能具有较高的复发风险。通过改善化疗缓解率,延长总生存时间、无复发生存时间、提高长期生存率与降低长期病死率以期达到化疗的最终目的。本研究结果显示,地西他滨联合 FLAG 方案治疗后,患者总生存时间与无复发时间明显长于 FLAG 方案治疗患者,远期生存率明显高于 FLAG 方案治疗患者,远期病死率明显低于 FLAG 方案治疗患者,两者比较差异具有显著性,提示联合化疗方案有助于延长患者生存时间,提高远期生存率。

参考文献

- 1 王利军, 丁洁, 朱成英, 等. FLAG 方案治疗难治复发急性髓系白血病的临床研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(1): 19-24.
- 2 Law KB, Chang KM, Hamzah NA, et al. Fludarabine, high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (FLAG) as consolidation chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective cohort study[J]. 2017, 25(1): 42-45.
- 3 中华医学会血液学分会. 急性髓系白血病(复发难治性)中国诊疗指南(2011 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(12): 887-888.
- 4 刘红艳, 冉昌丽, 王海燕, 等. 三氧化二砷联合化疗治疗急性早幼粒细胞白血病的疗效观察[J]. *内科急危重症杂志*, 2012, 18(3): 161-162.
- 5 Liu Q, Fei XM. Clinical efficacy of decitabine combined with modified CAG regimen for relapse/refractory acute myeloid leukemia with AML1-ETO[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2016, 24(5): 1334-1338.
- 6 Wang LJ, Ding J, Zhu CY, et al. Clinic outcome of FLAG regimen treating patients with refractory and relapse acute myeloid leukemia[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2016, 24(1): 19-24.
- 7 余丹, 张念, 易雪, 等. FLAG 和 MEA 方案治疗难治复发性急性髓系白血病疗效分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(11): 1076-1077.
- 8 Guolo F, Minetto P, Clavio M, et al. High feasibility and antileukemic efficacy of fludarabine, cytarabine, and idarubicin (FLAI) induction followed by risk oriented consolidation: A critical review of a 10 year, single center experience in younger, non M3 AML patients[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(8): 755.
- 9 Batty N, Wiles S, Kabalan M, et al. Decitabine is more cost effective than standard conventional induction therapy in elderly acute myeloid leukemia patients[J]. *Blood*, 2013, 122(21): 3698-3711.
- 10 Vaughn JE, Othus M, Powell MA, et al. Resource utilization and safety of outpatient management following intensive induction or salvage chemotherapy for acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: a nonrandomized clinical comparative analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(8): 1-8.

(2017-03-21 收稿 2017-10-26 修回)