

# 以血栓形成为主要表现的免疫性血小板减少症 2 例报道及文献复习

河北工程大学附属医院 李卫敏 李丽 杨俊超 于艳芳 杨一飞<sup>1\*</sup>, 邯郸 056002

**关键词** 免疫; 风湿; 血小板减少; 血栓; 治疗

**中图分类号** R558<sup>+</sup>.2

**文献标识码** A

**DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210219

免疫性血小板减少症(imune thrombocytopenia, ITP)是血液科常见的出血性疾病之一,以出血为主要表现,合并血栓形成者少见,治疗难度及风险明显增加。本文报道 2 例以血栓形成为主要表现的 ITP 并复习相关文献。

## 病例资料

**病例 1** 患者女,60 岁,因诊断为“ITP”7 年,皮肤出血点 2 d 于 2018 年 11 月 27 日入院。既往有“高血压”病史 12 年,无糖尿病、肝炎等病史。7 年前无明显诱因下出现全身皮肤、口腔黏膜出血,就诊于河北工程大学附属医院,入院时左足无疼痛及异常体征,查血小板计数(PLT)  $0 \times 10^9/L$ 、血红蛋白(Hb) 111 g/L、白细胞(WBC)  $5.03 \times 10^9/L$ ;凝血四项:PT 13.80 s、FIB 2.25 g/L、APTT 47.80 s、TT 17 s;自身抗体(包括抗核抗体、抗 Sm 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 SSA 及抗 SSB 抗体等)、抗 CCP 抗体(抗环瓜氨酸抗体)、抗磷脂抗体均阴性;外周血涂片:未见变形红细胞及红细胞碎片;骨髓象示巨核细胞增生(全片共见巨核细胞 112 个,其中分类 27 个,幼稚型 2 个,颗粒型 23 个,裸核 2 个,血小板少见)并成熟受阻,排除其他疾病后,诊断为“原发 ITP(重症)”,给予糖皮质激素冲击、血小板输注及静脉滴注免疫球蛋白大剂量冲击治疗,PLT 恢复正常后出院,后因皮肤、口腔黏膜等出血多次住院治疗,经糖皮质激素、静脉滴注免疫球蛋白大剂量冲击、血小板输注及重组人血小板生成素(rhTPO)等治疗,PLT 最高可达  $177 \times 10^9/L$ 。5 年前无明显诱因出现左下肢疼痛伴口腔黏膜出血再次住院。体检:全身皮肤黏膜可见较多出血点、片状瘀斑,全身浅表淋巴结未触及,口腔黏膜可见较大血疱,牙龈少量渗血。心肺正常,肝脾未触及。左侧全足坏疽,表面有白膜形成,自左足部至左踝部以上约 10 cm 表面皮肤冰凉,左侧膝关节下约

5 cm 处红肿热,未触及足背动脉搏动。5 年前入院时查血 PLT  $2 \times 10^9/L$ 、Hb 115 g/L、WBC  $17 \times 10^9/L$ 、D-二聚体:6.62 mg/L、纤维蛋白原 3.85 g/L,抗 CCP 抗体、抗磷脂抗体阴性,自身抗体全套仍阴性,双下肢动静脉彩超显示:①左侧股总动脉近端、足背动脉闭塞;②右侧股静脉中远段血栓;③左侧股总静脉血栓。诊断:①原发 ITP(重症);②左侧股总动脉近端、足背动脉栓塞;③右侧股静脉中远段、左侧股总静脉血栓形成;④左足部坏疽;⑤高血压病 3 级(极高危)。经糖皮质激素及静脉滴注免疫球蛋白冲击联合 rhTPO 治疗后 PLT 逐渐恢复正常,行左下肢膝关节下约 10 cm 处截肢术,术后口服达那唑等药物,PLT 维持在  $(20 \sim 30) \times 10^9/L$ 。7 个月前因肉眼血尿于 2018 年 4 月 20 日再次入院,即查 PLT  $3 \times 10^9/L$ 、Hb 118 g/L、WBC  $3.65 \times 10^9/L$ 、D-二聚体 18.12 mg/L、纤维蛋白原 2.13 g/L,双下肢动静脉彩超:左侧股总动脉及股浅动脉管腔内径变细,内膜不均匀增厚,可见断续血流信号,余血管未见异常,考虑左侧股动脉粥样硬化并血流速度减低;抗 CCP 抗体、抗磷脂抗体阴性;抗人球蛋白试验:多特异性抗球蛋白试验阳性,单抗 C3 试验阳性;自身抗体:抗核抗体阳性,抗 RO/SSA(60KDa)阳性,抗 RO/SSA(52KDa)阳性,多次复查抗核抗体、抗 RO/SSA(60KDa)、抗 RO/SSA(52KDa)均阳性,在糖皮质激素、静脉滴注免疫球蛋白、rhTPO 等治疗基础上加用免疫抑制剂治疗,PLT 升高至  $50 \times 10^9/L$  以上后出院。本次无明显诱因再次出现皮肤出血点于 2018 年 11 月 27 日入院,入院后查血 PLT  $8 \times 10^9/L$ 、Hb 124 g/L、WBC  $8.29 \times 10^9/L$ 、D-二聚体 5.54 mg/L、纤维蛋白原 2.13 g/L,住院期间 D-二聚体水平最高至 9.15 mg/L;双下肢动静脉彩超:左侧股动脉、腘动脉内膜增厚,左侧腘动脉远端血栓可能。诊断:①难治性原发 ITP;②干燥综合征(Sjögren syndrome, SS);③高血压 3 级(极高危);④左侧股动脉及腘动脉粥样硬化;⑤左侧腘动脉远端血栓;⑥左下肢膝关节下 10 cm

<sup>1</sup> 河北工程大学临床医学院

\* 通信作者:杨一飞, E-mail: yfyfjw@126.com

处截技术后。本次入院后经糖皮质激素、静脉滴注免疫球蛋白、rhTPO、艾曲波帕、达那唑提升血小板,雷帕霉素调节免疫等治疗,PLT曾一度升至正常范围后逐渐下降,维持至 $50 \times 10^9/L$ 以上后出院。出院后口服雷帕霉素、羟氯喹等药物,门诊随诊PLT维持在( $16 \sim 35$ ) $\times 10^9/L$ ,未见出血征象及血栓再次发生。

病例2 患者女,56岁,因诊断为“ITP”5年,间断牙龈出血3d于2019年1月8日入院。既往有“2型糖尿病”病史10年;“外伤后脑出血、右下肢骨折”保守治疗后2年半。5年前无明确诱因出现皮肤、口鼻黏膜出血入院,当时双下肢无肿胀及疼痛,查血PLT $2 \times 10^9/L$ 、Hb 110 g/L、WBC  $6.08 \times 10^9/L$ 、D-二聚体0.37 mg/L、纤维蛋白原3.09 g/L,血小板Ⅱb/Ⅲa抗体阳性,抗核抗体阳性,抗CCP抗体、抗磷脂抗体、肿瘤标记物未见异常。外周血涂片:未见变形红细胞及红细胞碎片,骨髓象示巨核细胞增生(全片共见巨核细胞420个,其中分类25个,幼稚型2个,颗粒型22个,裸核1个,血小板少见)并巨核细胞形成血小板障碍。诊断:①原发ITP;②2型糖尿病。给予糖皮质激素及对症止血治疗后出血停止,但PLT上升不明显,加用免疫抑制剂环磷酰胺,PLT上升至 $20 \times 10^9/L$ 后出院,出院后多次查D-二聚体3~6 mg/L,纤维蛋白原在正常范围,自身抗体(包括抗核抗体、抗Sm抗体、抗dsDNA抗体、抗SSA及抗SSB抗体等)、抗CCP抗体、抗磷脂抗体阴性。一年前因口鼻黏膜出血及右下肢肿胀再次入院体检:全身皮肤黏膜可见散在瘀点、瘀斑,直径最大者约4 cm,双下肢满布出血点,右下肢肿胀明显。全身浅表淋巴结未触及。心肺正常,肝脾未触及。一年前入院时查血PLT $1 \times 10^9/L$ 、Hb 126 g/L、WBC  $6.07 \times 10^9/L$ 、D-二聚体0.2 mg/L、纤维蛋白原2.26 g/L,双下肢动静脉彩超显示:右下肢股静脉、股浅静脉及腘静脉内可见高回声充填,其内可见不连续血流信号,双下肢动脉未见明显异常。诊断:①原发IPT;②右下肢股静脉、股浅静脉及腘静脉血栓形成;③2型糖尿病。给予糖皮质激素冲击、血小板输注及rhTPO联合免疫抑制剂治疗,PLT升至 $50 \times 10^9/L$ 以上后,给予低分子肝素钙5 000 IU 1次/d,皮下注射9 d,右下肢肿胀逐渐减轻,复查双下肢动静脉彩超示右下肢股静脉血栓缩小及血流部分再通,好转出院,出院后口服小剂量糖皮质激素,门诊复查PLT( $30 \sim 50$ ) $\times 10^9/L$ 。本次因牙龈出血、皮肤黏膜出血点、右下肢肿胀3d于2019年1月8日再次入院。体检:双下肢皮肤黏膜可见散在暗红色出血点,右下肢肿胀。心肺

腹未见异常。查血PLT $2 \times 10^9/L$ 、Hb 110 g/L、WBC  $6.08 \times 10^9/L$ 、D-二聚体0.37 mg/L、纤维蛋白原2.06 g/L,复查自身抗体、抗CCP抗体、抗磷脂抗体均阴性;双下肢动静脉彩超:双侧股总动脉、股深动脉、股浅动脉、腘动脉、胫前动脉、胫后动脉内膜不均匀增厚,未见明显斑块,右侧股浅静脉管腔内可见高回声,可见条状血流信号。诊断:①原发IPT;②右下肢股浅静脉血栓形成;③双下肢动脉粥样硬化;④2型糖尿病。给予泼尼松片、咖啡酸片、达那唑等药物口服及其他对症支持治疗3 d,PLT逐渐升高,复查PLT $48 \times 10^9/L$ ,建议PLT平稳后予改善微循环、抗凝等治疗,患者拒绝并自动出院。

## 讨 论

血小板减少症包括原发性和继发性两大类。继发性血小板减少症常由其他疾病或治疗引起,如严重感染、自身免疫性疾病、淋巴增殖性疾病、传染性疾病、输血、药物等<sup>[1]</sup>,其中需警惕乙二胺四乙酸(EDTA)所致假性血小板减少<sup>[2]</sup>。结合病例1和2临床表现、骨髓象及其他检查结果,2例患者无溶血性贫血、神经精神症状等表现,除外血栓性血小板减少性紫癜,抗磷脂综合征及血栓相关疾病,故ITP诊断明确。病例1患者ITP初诊时多次查自身抗体阴性,发病2年后多次查抗核抗体、抗RO/SSA(60KDa)、抗RO/SSA(52KDa)阳性,提示存在风湿免疫系统疾病如SS的可能。但考虑到SS疾病本身的特点,误诊率高,很多患者发病多年后自身抗体才可能转化为阳性,SS可出现血小板减少,根据该患者临床表现及相关检查考虑ITP合并风湿免疫性疾病。但因该患者口干、眼干等症状不典型,初诊时未进行腮腺造影、活检等检查,ITP与风湿免疫病发生先后不易确定。这提示我们ITP从初诊起应定期行风湿免疫性疾病相关检查,及早发现相关疾病。

诊治ITP时首要关注出血表现,严重的颅内出血和/或内脏出血是ITP最大的临床风险,PLT $< 20 \times 10^9/L$ 时出血严重,但出血严重程度并不一定与血小板减少数量成正比,有些患者血PLT $> 20 \times 10^9/L$ 时有出血,PLT很低时却无明显出血表现或出血不严重<sup>[3]</sup>。

ITP患者PLT低时出血风险高,同时也是血栓前状态,其出血和血栓风险并存,是血栓形成的高风险人群,有研究报道其血栓发生率约8%<sup>[4]</sup>。病例1因下肢血栓形成、坏疽而截肢,截肢后2年再发下肢动脉血栓,病例2有静脉血栓形成。近年来ITP发

生血栓的病例报道逐渐增多<sup>[5,6]</sup>,据丹麦一项研究发现,ITP 静脉血栓栓塞的发生率为 2.04%<sup>[7]</sup>,但其血栓形成原因及机制尚不明确。有文献报道可能与内膜损伤及血小板破坏时产生的血小板微粒相关<sup>[8]</sup>,其与动脉血栓相关性更大,但近年血小板与静脉血栓的关系逐步被探索<sup>[9]</sup>,而以往认为炎症、血液高凝状态、血流缓慢是静脉血栓的主要机制。长期大剂量应用糖皮质激素,部分 ITP 可由细菌、病毒感染诱发,因细菌、病毒产生的毒素、免疫复合物在某些情况下可导致静脉血栓的形成<sup>[10]</sup>,也可能与应用 rhTPO、艾曲波帕等药物相关,但无循证学依据<sup>[11]</sup>。有文献报道,发病后经过多次治疗( $\geq 3$  次)是 ITP 合并血栓形成的独立危险因素<sup>[12]</sup>。故 ITP 应定期行 D-二聚体、纤维蛋白原、动静脉彩超等血栓相关检查,尤其对于多次复发的患者。当 D-二聚体及纤维蛋白原水平均明显升高时,提示血液呈高凝状态,应警惕血栓形成的风险。国内多例风湿免疫病发生血栓的报道提示 ITP 合并风湿免疫性疾病,血栓形成风险进一步增高,更应动态监测血栓相关指标,及早防范血栓形成可能<sup>[13]</sup>。

根据《ITP 诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)》<sup>[14]</sup>,在患者  $PLT < 10 \times 10^9/L$ ,发生严重出血或出血风险时需采取紧急措施,将  $PLT$  提升至安全范围,包括大剂量糖皮质激素、静脉滴注免疫球蛋白、血小板输注、促血小板生成药物、止血及抗纤溶治疗等,必要时可加用免疫抑制剂。其中抗纤溶药物包括止血环酸、6-氨基己酸,但对此类血栓形成风险高者抗纤溶药应慎用,以免增加血栓形成概率。其  $PLT$  控制在  $(50 \sim 100) \times 10^9/L$  最佳,但临床上我们一般达到  $30 \times 10^9/L$  以上即可认为安全,而不必达到正常水平以上<sup>[15]</sup>。存在血栓高风险患者,在病情允许情况下可应用肝素类药物。应用糖皮质激素、静脉滴注免疫球蛋白等是形成血栓的高危因素,尤其合并自身免疫性疾病时,血栓形成风险增加,应加以预防。在诊治过程中应经常注意观察患者下肢血管等血栓形成的高危部位,并注意询问患者自述表现,及时发现血栓形成及部位等,合理选择抗凝、抗栓等治疗手段。

血小板减少合并血栓形成的治疗不同于血小板数量和功能正常及凝血功能正常者。何时启动改善微循环、抗凝、溶栓治疗及放置滤器预防肺栓塞等的治疗时机,目前尚无明确的指南及规范可寻。有专家认为在  $PLT \geq 40 \times 10^9/L$  时可启动适当的抗凝治疗<sup>[7]</sup>,也有人建议  $PLT \geq 50 \times 10^9/L$  时予抗凝治疗。

在面临血小板减少合并血栓形成患者时,应做到个体化治疗,依据抢救生命第一的原则,优选对最危及生命的治疗,如以出血为主时以止血、升高血小板为主, $PLT$  达到安全水平,并在平稳状态下详细评估出血风险后可适当予改善微循环预防血栓形成治疗。当  $PLT$  达到安全水平,并在平稳状态下,而血栓危及生命时则优选抗凝、溶栓等治疗,如为新发血栓,在监测生命体征情况下,可予抗凝治疗。抗凝治疗可优选低分子肝素类药物。曾有研究发现对慢性无明显活动性出血的 ITP 患者,小剂量肝素可增强 TPO 刺激巨核细胞增殖的作用,两者连用可减少 rhTPO 的使用剂量。但肝素可增加出血风险,出现肝素诱导的血小板减少症,其典型血小板减少发生在应用后 5 ~ 14d,血小板降至正常范围以下或较基础值下降 50%,导致出血和/或血栓形成<sup>[16]</sup>,而低分子肝素类较肝素类出血风险降低,安全性更好<sup>[17]</sup>,但是在使用过程中仍需监测血小板计数及凝血指标。

#### 参考文献

- Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, et al. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia [J]. Front Immunol, 2018, 9: 880.
- 常立功,任继欣,吴连杰,等. 对血小板计数假性减低结果的原因分析及预防[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(11): 1485-1486.
- 吕明恩,李洋,吕翠翠,等. 原发免疫性血小板减少症患者出血风险与血小板活化的相关性分析[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1): 33-38.
- Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia (ITP) [J]. Blood, 2017, 129(21): 2829-2835.
- 张新华,徐彪,宋森花,等. 原发性血小板减少症合并血栓栓塞 3 例报告并文献复习[J]. 华南国防医学杂志, 2018, 32(12): 860-863.
- 张文曦. 原发免疫性血小板减少症并急性肺栓塞 1 例并文献复习[J]. 江苏医药, 2018, 44(2): 230-232.
- Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2013, 27(3): 495-520.
- Hindi Z, Onteddu N, Ching CA, et al. Vertebral Artery Thrombosis in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura [J]. Case Rep Hematol, 2017, 2017: 3184346.
- 宋伟,明章银. 血小板在静脉血栓形成及诊断中的作用研究进展[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(7): 889-892.
- 高玲. 特发性血小板减少性紫癜合并血栓形成的 7 例临床分析[D]. 吉林大学, 2005.
- 黄月婷,刘晓帆,付荣凤,等. 艾曲泊帕治疗成人原发免疫性血小板减少症的临床分析[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(1): 16-19 + 23.
- 李瑞花,段永涛,刘接班,等. 原发免疫性血小板减少症合并血栓形成的危险因素研究[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(2): 229-230 + 233.
- 顾蔚,张鲁勤. 炎症因子与免疫性血栓的相关性研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(23): 4605-4609.
- 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少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(2): 89-93.
- 胡兰,喻雕,周泽平,等. 难治性原发免疫性血小板减少症的治疗进展[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(3): 337-339.
- 周佳,杨慧,孙艺,等. 肝素诱导血小板减少导致多器官栓塞[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(2): 169-171.
- Samuelson Bannow BR, Lee AYY, Khorana AA, et al. Management of anticoagulation for cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: A systematic review [J]. Res Pract Thromb Haemost, 2018, 2(4): 664-669.

(2019-08-14 收稿 2020-03-12 修回)