

- mized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004)[J]. Ann Oncol, 2012, 23: 2619-2626.
- [11] Ruers T, Coevorden F van, Pierie J, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): interim results of a randomised phase II study of the EORTC - NCRI CCSG - ALM Intergroup 40004 (CLOCC)[J]. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2008, 26: 4012.
- [12] 赵明, 王健鹏, 吴沛宏, 等. 射频消融治疗结直肠癌肝转移及其预后因素分析[J]. 中华医学杂志, 2010, 90: 1587-1592.
- [13] Di Bartolomeo M, Maggi C, Ricchini F, et al. Bevacizumab treatment in the elderly patient with metastatic colorectal cancer[J]. Clin Interv Aging, 2015, 10: 127-133.
- [14] Heinemann V, Von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15: 1065-1075.
- (收稿日期: 2015-07-20)
(本文编辑: 俞瑞纲)

·病例报告 Case report·

肝素诱发血小板减少症1例

刘超, 张庆辉, 吴刚, 韩新巍, 宋丽娜

【关键词】 肝素; 血小板减少; 血栓; 介入治疗

中图分类号: R528.1 文献标志码: D 文章编号: 1008-794X(2016)-02-0133-03

Heparin-induced thrombocytopenia: report of one case LIU Chao, ZHANG Qing-hui, WU Gang, HAN Xin-wei, SONG Li-na. Department of Intervention, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: HAN Xin-wei, E-mail: hanxinwei2006@163.com

【Key words】 heparin; thrombocytopenia; thrombosis; interventional therapy (J Intervent Radiol, 2016, 25: 133-135)

肝素是预防及治疗血栓形成性疾病最常应用的药物之一,其少见但严重的并发症是血小板减少,即肝素诱发的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)。HIT以血小板减少合并或不合并动静脉血栓形成为主要特征,具有较高的致残率及致死率,临床中应给予足够的认识及重视。本文通过回顾病例并对相关文献进行复习,希望能够引起广大介入医师的关注,以免误诊、延误治疗。

1 临床资料

患者女,43岁,因“右下肢肿胀伴疼痛3个月,胸痛、胸闷6 d”以“①急性肺栓塞②下肢深静脉血栓形成(DVT)”由当地医院转入我院。入院体检:心率75次/min,呼吸24次/min,双

肺可闻及干湿啰音,右下肢压凹性水肿。实验室检查:血小板(PLT)计数 $121 \times 10^9/L$ [参考范围: $(100 \sim 300) \times 10^9/L$], 凝血酶原时间(PT)34 s (参考范围: 9.6 s~14 s), 国际正常化比值(INR)1.9 (参考范围: 0.8~1.2), D-二聚体 $8.20 \mu g/ml$ (参考范围: $0 \sim 0.3 \mu g/ml$)。肺动脉CTA: 右肺上、下动脉及左肺上、下动脉管腔内均可见多发不规则低密度充盈缺损,提示两肺多发栓塞。下肢彩色多普勒超声(超声)示: 右侧股总静脉至胫后静脉血栓形成。心脏彩超: 右心大,三尖瓣中量返流,肺动脉高压(53 mmHg)。于入院后第3天行“下腔静脉、右下肢深静脉造影,肺动脉造影搅拌溶栓及下腔静脉滤器置入并右下肢深静脉留管术”,术后常规应用低分子肝素、华法林、尿激酶等抗凝溶栓。入院后第7天复查: PLT $93 \times 10^9/L$, PT 41.70 s, INR 3.6, D-二聚体 $5.40 \mu g/ml$ 。此时患者血小板已有下降趋势,但并未引起我们的重视,考虑到INR值已经超过目标值高限,我们还是停用了低分子肝素。第9天再次复查, PLT $45 \times 10^9/L$, PT 34.60 s, INR 3.16, D-二聚体 $1.027 \mu g/ml$ 。患者胸

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.02.010

作者单位: 450052 郑州大学第一附属医院介入科

通信作者: 韩新巍 E-mail: hanxinwei2006@163.com

痛、胸闷、右下肢肿胀症状已较入院时明显好转。遗憾的是,我们仍把患者血小板降低的原因简单归结为消耗及华法林的反应。第16天复查:PLT $58 \times 10^9/L$, PT 28.40 s, APTT 70.10 s, INR 2.63。此时患者症状基本消退、血小板计数已回升,因某些原因患者拒绝取出滤器,给予院外口服华法林,并监测 INR 值。

出院 25 d 后,患者左下肢出现肿胀,于当地医院查 D-二聚体 $30.62 \mu g/ml$,彩超提示左下肢 DVT,经低分子肝素(5 000 u,每12小时1次)抗凝1 d 效果不佳转至我院。入院体检:左下肢压凹性水肿,左下肢皮肤可见散在瘀斑。实验室检查示:PLT $24 \times 10^9/L$, PT 25.40 s, INR 2.31, APTT 76.50 s, D-二聚体 $3.62 \mu g/ml$ 。彩超提示下腔静脉滤器远端血栓形成。急诊行“下腔静脉造影、左下肢深静脉造影并留管溶栓术”,术后给予尿激酶溶栓、华法林抗凝治疗。再入院第8天患者出现血尿,实验室检查:PLT $40 \times 10^9/L$, PT 36.70 s, APTT 96.40 s, INR 3.17, D-二聚体 $3.62 \mu g/ml$,考虑是华法林过量所致,遂停止抗凝治疗。第14天患者左下肢再次血栓形成,再次应用低分子肝素、华法林抗凝,相关科室会诊后于第15天行实验室检查:PLT $19 \times 10^9/L$, HIT 抗体(+),“4Ts”评分7分。HIT 得以确诊,立即停用肝素制剂、输注2单位血小板,并改用利伐沙班(10 mg/d)抗凝。患者病情得以改善、血小板计数逐渐回升至正常,并于第24天治愈出院。

2 讨论

HIT 是指在应用肝素过程中或近期使用肝素时发生的以血小板减少为突出表现,伴或不伴血栓形成的高凝状态。高亚明等^[1]研究197例使用肝素制剂的患者,报道 HIT 总的发生率为3.0%。国外文献报道 HIT 的发病率为0.5%~5%^[2-5],不同文献间数据相差较大,造成这一差异的可能原因包括:①所应用的肝素剂型不同。普通肝素诱导 HIT 的绝对风险高于低分子肝素(二者相比为1%~5%和0.1%~1%),这可能与两者相对分子质量间存在差异有关。已有研究表明:相对分子量越大、肝素链长度越长, HIT 的发生率越高;②给药途径不同;③对血小板计数减少的定义不同;④对 HIT 的认识程度不同。

根据血小板减少发生的时间,可将 HIT 分为经典型、急性型、迟发型。经典的 HIT 多发生于应用肝素后5~14 d,此型最多,约占70%。25%~30%患者为急性型 HIT,即应用肝素后24 h 内出现的血小板计数骤降。目前其发生机制见解不一:既往认为与免疫记忆有关,目前学者多认为是循环血中残余的大量 HIT 抗体所致^[3]。迟发型 HIT 则见于停用肝素后数日,

此型发生率较低,为3%~5%。根据 HIT 严重程度及是否免疫介导的不同,可分为2型: I 型相对常见,为非免疫介导型,该型血小板计数下降程度低(通常血小板计数仍 $>100 \times 10^9/L$)、持续时间短,临床多无明显症状,一般无需处理。其发生机制可能是肝素分子与血小板表面的 $\alpha II b \beta 3$ 受体结合,进而引起血小板的聚集^[6]。 II 型即免疫介导型,其发生率低、血小板减少明显,甚至合并动静脉血栓形成,需要及时干预。其发生机制可能是肝素与存在于血小板 α -颗粒、血小板及内皮细胞表面的血小板因子4(PF4)结合,使 PF4 构象发生改变,新的抗原决定簇得以暴露,使 PF4 获得免疫原性并进而刺激机体产生肝素-PF4 抗体,即 HIT 抗体^[7]。一方面, HIT 抗体与血小板上的受体结合后,激活血小板,并促使其释放凝血酶原微粒,使得血小板消耗增加,从而导致血小板计数的降低^[3]。另一方面,凝血酶原微粒的释放使凝血酶生成增加,同时抗原抗体复合物可与单核细胞发生作用,使后者释放组织因子,进而使机体处于高凝状态^[8]。

合并血栓形成的 HIT 又称为 HIT 并血栓形成综合征(HIT and thrombosis syndrome, HITTS)。患者动、静脉系统均可见血栓形成,静脉系统血栓的发生部位最常见于下肢深静脉和肺动脉,其次为颅内静脉窦、上肢深静脉等;动脉血栓可见于冠状动脉、脑动脉、肾动脉及肠系膜动脉等处。一旦发生 HITTS,患者预后相对较差,即使停药后血栓发生率仍可高达38%~76%,病死率甚至可达到20%~30%。

目前 HIT 的诊断依赖于典型的临床表现及实验室检查。常用的 HIT 诊断标准是:①在使用肝素5~14 d 内发生的血小板下降30%~50%,或总数 $<150 \times 10^9/L$ 者(我国应为 $<100 \times 10^9/L$);②实验室检查诊断 HIT 者;③停用肝素后血小板计数5~7 d 内基本恢复正常者;④排除其他原因引起的血小板下降;⑤伴或不伴血栓形成^[9]。对于临床中可疑发生 HIT 的病例,我们可以应用“4Ts”评分系统(表1)。对其风险进行量化评分,分值 >6 分者高度提示 HIT^[10]。实验室检查包括功能试验及免疫检测 HIT 抗体等,检查方法不同,各有利弊:功能试验灵敏度和特异度均 $>90\%$,是诊断 HIT 的金标准,但技术要求高、操作复杂、成本高,且其中的¹⁴C-血清素释放试验(SRA 试验)耗时、具有放射性,不利于临床中推广应用;免疫检测法(如:ELISA、PaGIA 等)简单、快速、实验结果直观可见,灵敏度高,但有一定的假阳性率^[11]。需要指出的是,肝素-PF4 抗体与 HIT 发生风险无直接关系,并非抗体阳性者一定发生 HIT,其原因可能与患者网状内皮系统可以有效清除循环中被覆抗体的血小板有关^[3]。

表1 HIT 的 4Ts 评分

血小板下降程度	血小板下降发生时间	血栓及其他并发症	其他引起血小板下降的原因	评分
下降 $<30\%$ 或下降 $10 \times 10^9/L$	≤ 1 d,近期未使用肝素	无	证据明确	0
下降 30%~50% 或下降 $(10-19) \times 10^9/L$	>10 d 或未知(过去 30~100 d 内曾使用肝素)	进展或再发的隐匿性血栓,皮肤红斑病变	可能	1
下降 $>50\%$ 或下降 $(20-100) \times 10^9/L$	5~10 d 内发生或 ≤ 1 d(过去 30 d 内曾使用肝素)	明确血栓、皮肤坏死	无证据	2

注:0~3 分,轻度可疑;4~5 分,中度可疑;6~8 分,高度可疑

美国胸科医师协会(ACCP)推荐的HIT的治疗原则是尽早停用各种类型的肝素制剂,同时积极采取其他有效的替代抗凝治疗。达纳肝素已经过随机临床试验被证实对合并静脉血栓形成的HIT治疗有效,但体内可与HIT抗体发生交叉反应^[12]。阿加曲班是可逆的直接凝血酶抑制剂(direct thrombin inhibitor, DTI),是美国FDA批准的唯一的用于HIT的预防及治疗的抗凝药物。已有研究证实阿加曲班可以明显降低HIT患者的不良事件发生率,如截肢、新发血栓、血栓栓塞、血栓引起的死亡等,不良反应少^[13-14]。阿加曲班不经肾脏代谢,ACCP已推荐其为HIT及肾功能不全患者发生HIT时的首选^[3,15]。来匹卢定是非可逆的DTI,长期或反复使用可诱导机体产生抗体,其临床应用受到了一定限制。其他可用于HIT治疗的药物还有重组水蛭素、比伐卢定、磺达肝癸钠等。关于何时停止替代抗凝治疗,ACCP建议血小板计数 $>150 \times 10^9/L$,或者至少在 $100 \times 10^9/L$ 以上时,可以考虑逐渐加用Vit K拮抗剂,在与替代抗凝治疗重叠5 d,血小板计数稳定且INR在2.0~3.0,2 d后方可停止。需要特别指出的是,华法林可以抑制蛋白C、蛋白S的羧化,降低患者体内二者水平,反而有助于血栓生成,增加了血栓并发症风险;此外,单独应用华法林拮抗剂治疗HIT时,静脉性肢体坏疽及皮肤坏死的发生率达到5%~20%,因此不建议早期应用^[10,16]。

血浆置换可以快速清除循环中的HIT抗体,理论上是急性重症HIT的有效治疗措施。Iluonakhamhe等^[17]报道1例血浆置换成功治疗急性颅内出血合并HIT患者,并认为是HIT抗凝禁忌时的有效治疗选择。

血小板输注治疗HIT存在争议。Warkentin等^[18]观察发现输血小板24~48 h内并未能使患者体内血小板计数增加,并且发生新的血栓事件,因此认为HIT患者忌行血小板输注治疗。Hopkins等^[19]则认为输血小板治疗HIT可能是安全有效的,并报道了4例合并出血症状的HIT患者经输血小板治疗后3例获得了明显的止血效果。与血浆置换一样,其相关研究报道较少,应用前需谨慎评价其风险及收益。

综上所述,HIT是抗凝治疗中的严重并发症,累及心、脑、肾上腺等重要脏器时,将给患者带来严重甚至致命的影响。因此,早期诊断是改善预后及降低其他并发症发生危险的关键。新型抗凝药物在替代治疗中扮演着重要角色,但仍需进一步深入研究。相信在我们的关注及探索中,HIT的诊治将更加适宜、科学、合理。

[参 考 文 献]

- [1] 高亚明, 赵永强, 王书杰. 肝素诱导的血小板减少症发病率及其抗体阳性率调查[J]. 中华内科杂志, 2013, 52: 734-736.
- [2] 田玉龙, 张曦彤. 下肢深静脉血栓介入治疗发生肝素诱导血小板减少伴血栓形成综合征一例[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 53-54.
- [3] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141: e495S-e530S.
- [4] Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, et al. An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients[J]. Arch Intern Med, 2003, 163: 2518-2524.
- [5] Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis[J]. Blood, 2005, 106: 2710-2715.
- [6] Januzzi J, Jang IK. Fundamental concepts in the pathobiology of heparin-induced thrombocytopenia[J]. J Thromb Thrombolysis, 2000, 10: 7-11.
- [7] Kreimann M, Brandt S, Krauel K, et al. Binding of anti-platelet factor 4/heparin antibodies depends on the thermodynamics of conformational changes in platelet factor 4[J]. Blood, 2014, 124: 2442-2449.
- [8] Hopper JL, Treloar SA, de Klerk NH, et al. Australian twin registry: a nationally funded resource for medical and scientific research, incorporating match and WATCH[J]. Twin Res Hum Genet, 2006, 9: 707-711.
- [9] Krzych LJ, Nowacka E, Knapik P. Heparin-induced thrombocytopenia[J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2015, 47: 63-76.
- [10] Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management[J]. Br J Haematol, 2003, 121: 535-555.
- [11] Otis SA, Zehnder JL. Heparin-induced thrombocytopenia: current status and diagnostic challenges[J]. Am J Hematol, 2010, 85: 700-706.
- [12] 斯晓燕, 赵永强. 肝素诱导的血小板减少症[J]. 中华内科杂志, 2008, 47: 71-72.
- [13] Vo QA, Lin JK, Tong LM. Efficacy and safety of argatroban and bivalirudine in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia[J]. Ann Pharmacother, 2015, 49: 178-184.
- [14] Grouzi E. Update on argatroban for the prophylaxis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia type II[J]. J Blood Med, 2014, 5: 131-141.
- [15] 王 钰, 施万印. 抗凝、抗血小板及溶栓药物的合理应用[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 76-81.
- [16] 王勇德, 孙中华, 钟明惠, 等. 肝素诱导血小板减少症一例的循证治疗[J]. 中华内科杂志, 2007, 46: 678-680.
- [17] Iluonakhamhe E, Ibekwe O, Samuel S, et al. Plasmapheresis may be an option in urgent management of heparin-induced thrombocytopenia in the setting of acute intracerebral hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2015, 22: 140-145.
- [18] Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)[J]. Chest, 2008, 133: 340S-380S.
- [19] Hopkins CK, Goldfinger D. Platelet transfusions in heparin-induced thrombocytopenia: a report of four cases and review of the literature[J]. Transfusion, 2008, 48: 2128-2132.

(收稿日期:2015-03-31)

(本文编辑:俞瑞纲)