

## · 心脏介入 Cardiac intervention ·

## 先天性心脏病介入封堵术后血小板减少及影响因素

张 坡, 朱鲜阳, 张端珍, 王琦光, 韩秀敏, 盛晓棠, 崔春生

**【摘要】 目的** 探讨常见先天性心脏病介入封堵术后血小板减少发生率及影响因素。**方法** 2011 年 2 月至 2015 年 5 月采用经皮介入封堵术治疗 204 例先天性心脏病患者, 术前及术后 2 d 作常规血液检查, 了解血小板计数变化。**结果** 204 例患者中女 146 例 (71.6%), 男 58 例 (28.4%), 平均年龄  $(18.2 \pm 16.8)$  岁; 动脉导管未闭 (PDA) 80 例 (39.2%), 室间隔缺损 (VSD) 72 例 (35.3%), 房间隔缺损 (ASD) 52 例 (25.5%)。介入封堵术后血小板计数减少率为  $(8.69 \pm 21.86)\%$  ( $-91.6\% \sim 85.8\%$ ); 7 例 (3.4%) 血小板计数减少至  $(50 \sim 100) \times 10^9/L$ , 2 例 (1.0%)  $< 50 \times 10^9/L$ ; 49 例 (24.0%) 血小板计数下降  $\leq 10\%$ , 84 例 (41.2%) 下降  $10\% \sim 50\%$ , 8 例 (3.9%) 下降  $> 50\%$ 。术后血小板计数为  $(226 \pm 79) \times 10^9/L$ , 较术前  $(250 \pm 73) \times 10^9/L$  明显降低 ( $P < 0.01$ ); PDA、ASD 术后血小板计数均较术前降低 ( $P < 0.01$ ), VSD 术后虽较术前降低, 但未达到统计学差异 ( $P = 0.131$ )。Logistic 回归分析发现 PDA 术后血小板减少的独立危险因素是封堵术前血小板计数 ( $OR = 1.009, 95\% CI 1.001 \sim 1.08, P = 0.036$ ) 和封堵器直径 ( $OR = 1.257, 95\% CI 1.069 \sim 1.478, P = 0.006$ )。**结论** 血小板减少是先天性心脏病介入封堵术后短期内常见并发症, PDA 封堵器直径  $\geq 14$  mm 和 ASD 封堵器直径  $> 20$  mm 较易发生血小板减少。

**【关键词】** 血小板减少; 动脉导管未闭; 室间隔缺损; 房间隔缺损; 介入封堵治疗

中图分类号: R541.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2016)-06-0483-04

**Thrombocytopenia occurring after percutaneous transcatheter closure of congenital heart defects and its related factors** ZHANG Po, ZHU Xian-yang, ZHANG Duan-zhen, WANG Qi-guang, HAN Xiu-min, SHENG Xiao-tang, CUI Chun-sheng. Department of Congenital Heart Diseases, Cardiovascular Research Institute of PLA, General Hospital of Shenyang Military Area Command, Shenyang, Liaoning Province 110016, China

Corresponding author: ZHU Xian-yang, E-mail: xyangz2011@163.com

**Corresponding author:** ZHU Xian-yang, E-mail: xyangz2011@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the incidence of thrombocytopenia occurring after percutaneous transcatheter occlusion of congenital heart defects, including patent ductus arteriosus (PDA), ventricular septal defect (VSD) and atrial septal defect (ASD), and to discuss its related factors. **Methods** A total of 204 patients with congenital heart disease, who received percutaneous transcatheter occlusion treatment during the period from February 2011 to May 2015, were enrolled in this study. Routine blood tests were performed before and 2 days after the treatment to observe the changes of platelet count. **Results** The 204 patients included 146 females (71.6%) and 58 males (28.4%), with a mean age of  $(18.2 \pm 16.8)$  years old. Pathologically, PDA was diagnosed in 80 patients (39.2%), VSD in 72 patients (35.3%) and ASD in 52 patients (25.5%). The postoperative reduction rate of platelet count was  $(8.69 \pm 21.86)\%$ , ranging from  $-91.6\%$  to  $85.8\%$ . In 7 patients (3.4%) the platelet count reduced to  $50 \sim 100 \times 10^9/L$ , in 2 patients (1.0%) the platelet count reduced to  $< 50 \times 10^9/L$ , in 49 patients (24.0%) the reduction of platelet count was  $\leq 10\%$ , and in 84 patients (41.2%) the reduction of platelet count was  $10\% \sim 50\%$ , and in 8 patients (3.9%) the reduction of platelet count was  $> 50\%$ . Postoperative platelet count was  $(226 \pm 79) \times 10^9/L$ , which was statistically significant lower than the preoperative platelet count of  $(250 \pm 73) \times 10^9/L$  ( $P < 0.01$ ). In patients with PDA or ASD, the postoperative platelet counts were significantly decreased when compared with the preoperative data ( $P < 0.01$ ).

In patients with VSD, the postoperative platelet counts were lower than preoperative ones, but the differences were not statistically significant ( $P=0.131$ ). Logistic regression analysis showed that the independent risk factors related to postoperative thrombocytopenia in patients with PDA were the preoperative platelet count ( $OR=1.009$ , 95%CI: 1.001–1.018,  $P=0.036$ ) and the diameter of the occluder used ( $OR=1.257$ , 95%CI: 1.069–1.478,  $P=0.006$ ). **Conclusion** Thrombocytopenia is a common complication that occurs in short term after percutaneous transcatheter occlusion of congenital heart defects. When the occluder diameter  $\geq 14$  mm is used in treating PDA or the occluder diameter  $>20$  mm is used in treating ASD, the postoperative thrombocytopenia is more easy to happen. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 483-486)

**【Key words】** thrombocytopenia; patent ductus arteriosus; ventricular septal defect; atrial septal defect; percutaneous transcatheter occlusion

经皮介入封堵术具有创伤小、痛苦少、术后恢复快、住院时间短、疗效可靠等优点,已替代传统外科手术成为许多先天性心脏病首选治疗手段<sup>[1]</sup>。80%以上房间隔缺损(ASD)、室间隔缺损(VSD),几乎所有动脉导管未闭(PDA)均可通过经皮介入封堵术治疗。我国每年完成先天性心脏病介入封堵术 26 000 余例。随着介入治疗患者数日益增多及随访深入,一些既往未重视的并发症逐渐被认识。有报道 PDA 封堵术后出现严重血小板计数减少<sup>[2]</sup>,原因不明<sup>[3]</sup>。为阐明介入封堵术对血小板计数的影响,我们检测 ASD、VSD 患者介入封堵术前后血小板变化,并与 PDA 患者作比较。现将检测结果报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究人群

收集 2011 年 2 月至 2015 年 5 月在沈阳军区总医院接受经皮介入封堵术治疗的单纯 PDA、ASD、VSD 患者。入选标准:符合中国先天性心脏病介入治疗专家共识推荐的介入封堵术适应证患者;排除标准:伴发需外科手术的其它畸形;基线血小板计数  $<100 \times 10^9/L$ ;有普通肝素或低分子肝素应用史;有抗凝或抗血小板药物应用史。所有入选患者均签署介入封堵治疗知情同意书,本研究得到我院伦理委员会批准。

### 1.2 数据收集和定义

术前常规作血液分析、肝肾功能、凝血功能等化验检查,心电图、胸部 X 线和超声心动图检查。患者入院后查血小板计数,1~2 d 后作介入封堵术,术后 2 d 常规作血液分析检查。血小板计数减少率 = (血小板计数基线值 - 术后血小板计数) / 血小板计数基线值  $\times 100$ 。血小板计数定义:I 类,血小板计数不减少(增加或不变);II 类,血小板计数轻度减少( $\leq 10\%$ );III 类,血小板计数中度减少( $>10\% \sim \leq 50\%$ );IV 类,血小板计数重度减少( $>50\%$ )。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。所有正态分布计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,非正态分布计量资料以中位数(最小值、最大值)表示,计数资料以绝对值或百分率表示。自身前后对照资料用配对  $t$  检验,两组计量资料间比较用未配对  $t$  检验,3 组及以上计量资料间比较用单因素方差分析,计数资料用卡方检验,独立危险因素筛选用 Logistic 似然比逐步回归分析。

## 2 结果

共纳入 204 例先天性心脏病患者,其中女 146 例(71.6%),男 58 例(28.4%),平均年龄( $18.2 \pm 16.8$ )岁;身高( $135.5 \pm 29.0$ )cm (65~190 cm),体重( $38.4 \pm 21.2$ )kg (6~115 kg),体表面积( $1.17 \pm 0.44$ )m<sup>2</sup>(0.32~2.47 m<sup>2</sup>);介入封堵术中肝素用量为 80 U/kg。所有患者中 PDA 80 例(39.2%),VSD 72 例(35.3%),ASD 52 例(25.5%)(表 1)。

介入封堵术前后血小板计数变化见表 2。介入封堵术后所有患者血小板计数减少绝对数为( $24 \pm 55$ ) $\times 10^9/L$ ( $-251 \times 10^9/L \sim 259 \times 10^9/L$ ),血小板计数减少率为( $8.69 \pm 21.86$ )%( $-91.6\% \sim 85.8\%$ ),血小板计数减少总发生率为 69.1%(141 例),PDA、VSD、ASD 组患者血小板计数减少总发生率分别为 67.6%(54 例)、59.7%(43 例)、84.6%(44 例)。7 例(3.4%)血小板计数绝对数降至  $100 \times 10^9/L$  以下,均为 PDA 组患者,其中 2 例(22.2%)减少至  $<50 \times 10^9/L$ ,ASD、VSD 组无一例  $<100 \times 10^9/L$ 。配对样本  $t$  检验显示,术后血小板计数为( $226 \pm 79$ ) $\times 10^9/L$ ,较术前( $250 \pm 73$ ) $\times 10^9/L$  明显降低( $P < 0.01$ )。分组配对检验发现,PDA、ASD 术后血小板计数均较术前降低( $P < 0.01$ ),VSD 术后虽较术前降低,但未达到统计学差异( $P=0.131$ )。10 例血小板计数 IV 类 PDA 患者所用封堵器直径为 18~24 mm,1 例血小板计数 IV

表 1 患者基线资料

参数	PDA (n=80)	VSD (n=72)	ASD (n=52)
男/例 (%)	17 (21.3)	28 (38.9)	13 (25.0)
年龄/岁	17.5±17.1 <sup>a</sup>	12.2±12.2	27.3±18.2 <sup>b</sup>
身高/cm	129.5±30.7	129.6±26.3	153.1±22.8 <sup>b</sup>
体重/kg	35.6±20.2	32.7±19.5	50.9±20.3 <sup>b</sup>
体表面积/m <sup>2</sup>	1.09±0.44	1.06±0.40	1.43±0.39 <sup>b</sup>
国际标准化比值	0.94±0.07	0.93±0.09	0.93±0.08
红细胞计数/(×10 <sup>12</sup> /L)	4.38±0.46	4.46±0.35	4.42±0.37
血红蛋白/(g/L)	126.29±12.61	125.88±18.53	135.35±14.59 <sup>b</sup>

注:<sup>a</sup>PDA 组与 VSD 组相比, $P<0.05$ ;<sup>b</sup>ASD 组与 PDA 组、VSD 组相比, $P<0.01$

表 2 介入封堵术前后血小板计数变化

参数	PDA (n=80)	VSD (n=72)	ASD (n=52)	合计 (n=204)
封堵前血小板计数/(×10 <sup>9</sup> /L)	241±69	269±71 <sup>a</sup>	236±77	250±73
封堵后血小板计数/(×10 <sup>9</sup> /L)	216±79	259±78 <sup>a</sup>	196±63	226±79
血小板计数减少绝对数/(×10 <sup>9</sup> /L)	26±58	10±56	40±41 <sup>b</sup>	24±55
血小板计数减少率/(×10 <sup>9</sup> /L)	10.38±23.61 <sup>c</sup>	2.15±22.57	15.52±13.89 <sup>b</sup>	8.69±21.86
血小板计数 I 类/例 (%)	26 (32.5)	29 (40.3)	8 (15.4)	63 (30.9)
II 类/例 (%)	25 (31.3)	16 (22.2)	9 (17.3)	49 (24.0)
III 类/例 (%)	22 (27.5)	27 (37.5)	34 (65.4)	84 (41.2)
IV 类/例 (%)	7 (8.8)	0 (0)	1 (1.9)	8 (3.9)

注:<sup>a</sup>VSD 组与 ASD 组、PDA 组相比, $P<0.05$ ;<sup>b</sup>VSD 组与 ASD 组相比, $P<0.01$ ;<sup>c</sup>VSD 组与 PDA 组相比, $P<0.05$

类 ASD 患者所用封堵器直径为 38 mm。PDA 患者术后血小板计数减少率,在使用封堵器直径为  $\geq 14$  mm 时为  $(22.00\pm 26.34)\%$ , $<14$  mm 时为  $(1.33\pm 16.53)\%$ ,差异有统计学意义 ( $P<0.01$ );ASD 患者术后血小板计数减少率,在使用封堵器直径为  $>20$  mm 时为  $(19.08\pm 13.10)\%$ , $\leq 20$  mm 时为  $(11.37\pm 13.89)\%$ ,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

采用二分类非条件多变量 Logistic 回归法对性别、年龄、缺损直径、术前血小板计数、封堵器直径等因素作多元回归分析,筛选出术前血小板计数 ( $OR=1.009$ ,95%  $CI$  1.001~1.018, $P=0.036$ )、封堵器直径 ( $OR=1.257$ ,95%  $CI$  1.069~1.478, $P=0.006$ ) 为 PDA 患者术后血小板计数减少的危险因素,其回归方程为血小板计数减少  $=0.009\times$  封堵前血小板计数  $+0.229\times$  封堵器直径  $-4.443$ ;ASD、VSD 患者术后血小板计数减少危险因素均与性别、年龄、缺损直径、术前血小板计数、封堵器直径无关 ( $P>0.05$ )。

术后所有患者均未发生出血事件,经控制血压、卧床休息等治疗,血小板计数均恢复正常。

### 3 讨论

经导管介入封堵术后主要并发症包括残余分流

所致机械性溶血<sup>[4]</sup>、封堵器移位脱落所致肺动脉或体动脉栓塞<sup>[5]</sup>、感染<sup>[6]</sup>、股动脉假性动脉瘤<sup>[7]</sup>或股动静脉瘘<sup>[8]</sup>、血小板减少<sup>[9-10]</sup>。随着先天性心脏病介入封堵手术量不断增加,术后血小板减少日益受到临床关注。

一般认为,经导管介入治疗相关血小板减少的主要机制是肝素诱导的血小板减少症 (HIT)。I 型 HIT 为短暂和轻微的血小板计数下降,由血小板聚集引起,随着肝素继续应用,血小板计数很快恢复正常;II 型 HIT 为抗体介导的血小板减少,患者易出现血栓形成。II 型 HIT 多见于成人,儿童也可发生,多发生于肝素治疗后 5~10 d,抗体激活血小板,增加血栓形成风险<sup>[10]</sup>。对临床怀疑 HIT 者,有研究推荐检测血清血小板因子 IV-肝素复合物抗体,其阴性预测值很高,可排除诊断<sup>[11]</sup>。

HIT 发生率取决于多种因素,如肝素种类、应用剂量和时间,不同人群等。患者多有肝素,尤其是普通肝素应用史。通常牛肝素诱导的 HIT 发生率比猪肝素高,普通肝素诱导的 HIT 发生率比低分子肝素高,经历手术患者 HIT 发生率比单纯药物治疗患者高<sup>[12]</sup>。普通肝素应用患者、低分子肝素应用患者 HIT 发生率分别为 4.8%、0.6%<sup>[13]</sup>。心脏外科术后成人、

儿童 HIT 发生率分别为 1%<sup>[14]</sup>、1.3%<sup>[15]</sup>, 未行外科手术患者应用肝素后 HIT 发生率为 0.3%~0.8%<sup>[16]</sup>。

有研究认为 PDA 封堵术后血小板减少与封堵器中涤纶片成分聚酯纤维过敏、大封堵器致血小板机械损伤和消耗、残余分流致血小板机械破坏、肺动脉高压有关<sup>[3]</sup>。我们在前期临床观察中发现, 大封堵器致血小板机械损伤和消耗超过了血小板再生能力, 可能是 PDA 患者封堵术后血小板急速减少的原因<sup>[17]</sup>。本研究发现, PDA、VSD、ASD 患者封堵术后血小板减少发生率分别为 67.6%、59.7%、84.6%, 总发生率为 69.1%, 远高于文献报道的 HIT 发生率, 且多发生于肝素应用后第 2 天, 与典型 HIT 不同, 故 HIT 并不能完全解释先天性心脏病介入封堵术后血小板减少现象; 所有患者均以轻、中度血小板减少为主, 中度血小板减少发生率高于轻度血小板减少, 重度血小板减少患者几乎全部发生于 PDA 封堵术后, ASD 封堵术后仅出现 1 例, 但术后血小板计数绝对数  $>100 \times 10^9/L$ , 无临床出血风险, VSD 封堵术后无一例出现重度血小板减少, 考虑为该组所有患者术中肝素用量大致相当 (80 U/kg), 操作过程和操作时间亦无明显差异, 且均无肝素和抗血小板药物应用史的缘故, 提示 PDA、VSD、ASD 封堵术后血小板减少的原因并非 HIT; 由于所有患者外周血红细胞和血红蛋白均无明显下降, 无血红蛋白尿发生, 亦不支持机械溶血伴发血小板减少; 多变量 Logistic 回归分析筛选出 PDA 封堵术后血小板减少的危险因素是封堵术前血小板计数 ( $OR = 1.009, 95\% CI 1.001 \sim 1.018, P = 0.036$ )、封堵器直径 ( $OR = 1.257, 95\% CI 1.069 \sim 1.478, P = 0.006$ ), 提示术前基线血小板计数越低, 封堵器直径越大, 发生血小板减少危险性越大; 但 ASD、VSD 封堵术后血小板减少危险因素与性别、年龄、缺损直径、术前血小板计数、封堵器直径无关。

本研究结果提示, PDA 封堵器直径  $\geq 14$  mm 和 ASD 封堵器直径  $>20$  mm 较易发生血小板减少; 对这些患者, 术后第 2 天应常规作血液分析检查, 及早发现、及时处理血小板减少, 以避免产生严重并发症。

#### [参考文献]

- [1] 中国医师协会儿科医师分会先天性心脏病专家委员会, 中华医学会儿科学分会心血管学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童常见先天性心脏病介入治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53: 17-24.
- [2] 廖祁伟, 张伟华, 光雪峰, 等. 动脉导管未闭介入封堵术后血小板减少的相关因素分析[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41: 229-232.
- [3] 田野, 刘晓桥, 张 萍, 等. 动脉导管未闭介入封堵术后血小板急剧减少三例[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40: 340-341.
- [4] Smolka G, Pysz P, Jasinski M, et al. Multiplug paravalvular leak closure using Amplatzer Vascular Plugs III: a prospective registry[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2016, 87: 478-487.
- [5] 中国医师协会心血管内科分会先心病工作委员会. 常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识——三、动脉导管未闭的介入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 172-176.
- [6] Karacelik M, Oztürk P, Doyurgan O, et al. A complication following the transcatheter closure of a muscular ventricular septal defect[J]. J Tehran Heart Cent, 2015, 10: 149-151.
- [7] Stone PA, Campbell JE, Aburahma AF. Femoral pseudoaneurysms after percutaneous access[J]. J Vasc Surg, 2014, 60: 1359-1366.
- [8] Dubner S, Hadid C, Azocar D, et al. Radiofrequency catheter ablation of frequent premature ventricular contractions using ARRAY multi-electrode balloon catheter[J]. Cardiol J, 2016, 23: 17-22.
- [9] Bovet J, De Maistre E, Bejot Y, et al. Are myeloproliferative neoplasms a risk factor for heparin-induced thrombocytopenia?[J]. Br J Haematol, 2015 [Epub ahead of print]
- [10] Bito S, Miyata S, Migita K, et al. Mechanical prophylaxis is a heparin-independent risk for anti-platelet factor 4/heparin antibody formation after orthopedic surgery[J]. Blood, 2016, 127: 1036-1043.
- [11] Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia[J]. N Engl J Med, 2006, 355: 809-817.
- [12] Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. Chest, 2004, 126(3 Suppl): 311S-337S.
- [13] 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.
- [14] Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia[J]. Blood, 2000, 96: 1703-1708.
- [15] Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 76: 2121-2131.
- [16] Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study[J]. Blood, 2003, 101: 2955-2959.
- [17] Zhang P, Zhu XY. Severe thrombocytopenia complicating transcatheter occlusion of a patent ductus arteriosus[J]. J Invasive Cardiol, 2013, 25: E88-E92.

(收稿日期: 2015-11-20)

(本文编辑: 边 伟)