

## · 专 论 Special comment ·

## 肝素诱导性血小板减少症相关研究进展

张培蕾, 周 耕, 程永德

**【摘要】** 肝素诱导性血小板减少症(HIT)是一种少见的危急性、免疫性普通肝素或低分子肝素引起的并发症。HIT 在接受肝素治疗患者中的发病率为 0.6%~5%,尤其是对心血管手术或介入治疗患者危害很大,是目前临床研究热点。本文就 HIT 发病机制、流行病学、临床评估和治疗等方面研究进展作一简要综述。

**【关键词】** 肝素诱导性血小板减少症; 流行病学; 临床评估; 治疗; 腔内介入  
中图分类号:R558.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-05-0385-05

**Research advances in heparin-induced thrombocytopenia** ZHANG Peilei, ZHOU Geng, CHENG Yongde.  
Department of Interventional Radiology, Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University,  
Shanghai 200233, China

Corresponding author: CHENG Yongde, E-mail: yongdech@163.com

**【Abstract】** Clinically, heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is an uncommon but serious disease, which is induced by the use of immune unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin. The overall incidence of HIT is about 0.6%–5.0%. Nevertheless, in clinical practice it is profoundly dangerous, especially for patients who are receiving cardiovascular surgery or interventional therapy. At present, HIT is a hot clinical research subject. This paper aims to make a brief review about HIT pathogenesis, epidemiology, clinical evaluation and treatment, etc. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 385-389)

**【Key words】** heparin-induced thrombocytopenia; epidemiology; clinical evaluation; therapy; endovascular intervention

肝素诱导性血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)是一种少见的危急性、免疫性普通肝素或低分子肝素引起的并发症,其形成的血栓呈多病灶,可发生于动、静脉和血管植入物等处,造成肺栓塞、肠系膜动脉栓塞、缺血性下肢坏死、急性心肌梗死及脑梗死等<sup>[1]</sup>,死亡率和截肢率分别达 20%~30%和 9%<sup>[2]</sup>。本文就 HIT 发病机制、流行病学、临床评估和治疗等方面研究进展作一简要综述。

## 1 HIT 发病机制

肝素类似物进入血液后,与血小板因子Ⅳ(PF4)结合,形成 PF4/肝素复合物,表达新的抗原决

定簇,并与 IgG 抗体结合。该复合物能通过与血小板、单核细胞和中性粒细胞表面 Fcγ 受体(FcγR)结合使其活化,引起血小板微颗粒释放、纤维蛋白原表面受体上调及血小板聚集,大量血小板被消耗,从而使血栓形成,发生 HIT。

人体内 FcγR 分为 FcγR I、FcγR II 和 FcγR III。FcγR I 主要存在于单核细胞和巨噬细胞膜表面; FcγR II 广泛表达于几乎所有骨髓细胞表面,有 FcγR II a、II b 等异型; FcγR III a 表达于巨噬细胞、肥大细胞及自然杀伤细胞表面, FcγR III b 仅在中性粒细胞表面表达。FcγR II 和 FcγR III 均存在等位基因及功能多态性。有研究表明,血小板表面 FcγR II a 在 276 位等位基因对应的氨基酸为 QQ,或 326 位等位基因对应的氨基酸为 RR 时,与 PF4/肝素复合物 IgG 抗体结合,使血小板活化作用增强,被清除增加,且在 131 位等位基因对应的氨基酸为 RR 时,

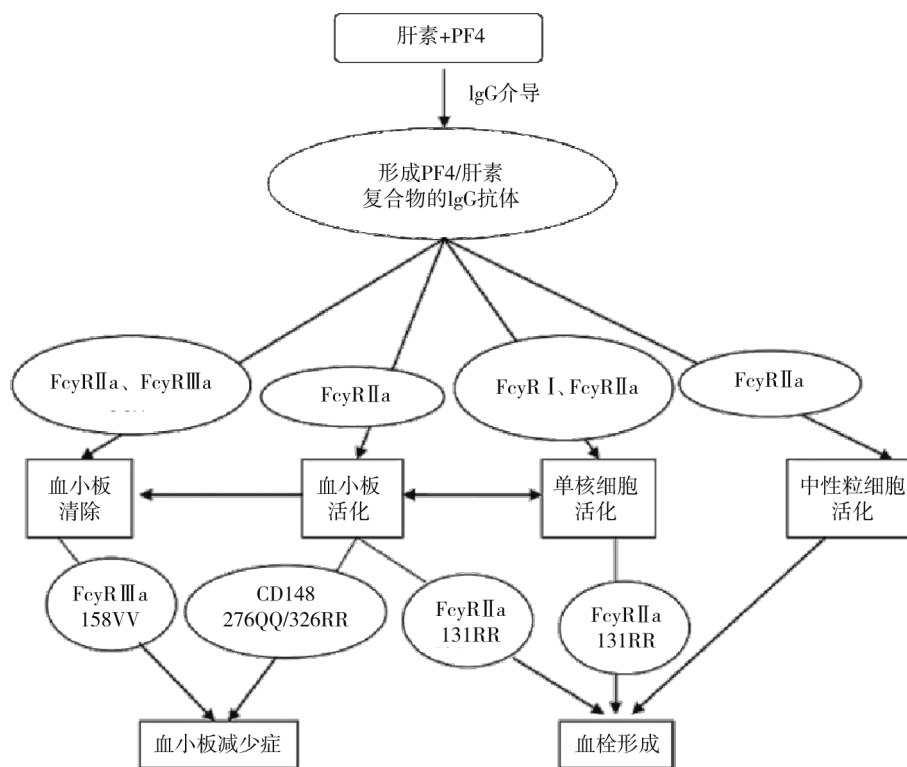
DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.05.001

作者单位: 200233 上海交通大学附属第六人民医院放射介入科(张培蕾、周 耕);解放军第 85 医院放射科(程永德)

通信作者: 程永德 E-mail: yongdech@163.com

与 PF4/肝素复合物 IgG 抗体结合,使单核细胞活化作用增强,明显促进血栓形成;PF4/肝素复合物 IgG 抗体还可与血小板表面 FcγR IIIa 结合,促进血小板清除,在 FcγR IIIa158 位等位基因对应的氨基酸为 VV 时,这种作用增强<sup>[3]</sup>。可见,FcγR II 和 FcγR III 等

位基因多态性在促进 HIT 发病中意义重大。此外,CD148 作为一种表达在细胞表面的酪氨酸磷酸酶,能影响 FcγR IIa 功能,增加 HIT 易感性。中性粒细胞表面 FcγR IIa 也可与 PF4/肝素复合物 IgG 抗体结合,促进血栓形成,参与 HIT 发病<sup>[3]</sup>(图 1)。



V:缬氨酸;Q:精氨酸;R:谷氨酰胺 PF4/肝素复合物 IgG 抗体与血小板、单核细胞和中性粒细胞表面 FcγR 结合使血小板、单核细胞和中性粒细胞活化,引起血小板减少和血栓形成,可诱发 HIT。等位基因 FcγR IIa131RR、276QQ/326RR 和 FcγR IIIa 158VV 能促进血小板减少和血栓形成,是 HIT 易感因素;CD148 影响 FcγR IIa 功能,也成为 HIT 易感因素

图 1 FcγR 在 HIT 发病中的作用

## 2 流行病学特点

前瞻性研究发现,普通肝素和/或低分子量肝素治疗患者中 HIT 发病率为 0.6%~5%<sup>[4]</sup>,且与药物和患者个体差异均有关系。HIT 发病率因素中普通肝素>低分子量肝素>磺达肝素;牛源性肝素>猪源性肝素;静脉内注射肝素>皮下注射肝素;治疗剂量下普通肝素、低分子量肝素诱发 HIT 比例分别为 1.5%、1.2%<sup>[5]</sup>;预防剂量下普通肝素、低分子量肝素诱发 HIT 比例分别为 3%、1%<sup>[6]</sup>。心脏疾病手术后、布-加综合征及病情危重患者接触肝素类似物后更易发生 HIT,具体原因不明确,但此类患者血小板活化水平和 PF4 水平增加。布-加综合征患者肝素治疗后 HIT 发病率可达 28.1%<sup>[7-8]</sup>。有研究报道,抗 PF4/肝素复合物抗体浓度每增加一单位,30 d 内发生血栓事件风险增加 1.9 倍<sup>[9]</sup>。目前临床研究结

果存在局限性,尚需大型临床随机对照试验深入研究。

## 3 临床评估

HIT 一般分急性发作型、典型型和迟发型。典型型 HIT 占 60%,肝素应用后 5~10 d 发生血小板降低;急性发作型占 30%,肝素应用后立即出现血小板降低,可由 3 个月内应用过肝素、体内残存抗体引起;迟发型 HIT 在平均治疗 9.2 d 后起病,症状可在 3 周左右发生。

### 3.1 4T 评分

4T 评分是临床评估罹患 HIT 可能的最常用工具,主要评估:①有无血小板减少;②血小板减少时间;③是否存在血栓形成;④有无其它导致血小板减少的病因。Meta 分析显示,4T 评分 0~3 分患者

罹患 HIT 可能性为 0.2%, 4~5 分为 14%, 6~8 分为 64%, 该方法有很高的阴性预测值(99.8%)。尽管如此, 4T 评分并不能用于确诊 HIT。近期一项设计良好的前瞻性临床研究显示, 4T 评分诊断 HIT 灵敏度较低于之前报道, 且不同医师或观察者测得的分值一致性有限( $K=0.43$ , 95%CI: 0.29~0.57); 4T 评分 $\leq 3$ 分(HIT 可能性低)不足以排除 HIT<sup>[10]</sup>。

### 3.2 HIT 专家意见概率评分

由于 4T 评分存在局限性, 有学者提出 HIT 专家意见概率(HIT expert probability, HEP)评分。HEP 评分纳入了更多临床指标<sup>[11]</sup>, 如血小板计数下降程度、下降时间、最小计数、血栓、皮肤坏死、急性全身性反应、出血以及有无其它血小板减少诱因, 每项指标评分在-3~+3 之间。研究显示, HEP 评分结果在观察者间一致性较高, 阴性预测值及阳性预测值与 4T 评分相当。然而, HEP 评分系统较为复杂、耗时, 具有明显的应用局限性。

### 3.3 其它评分方法

Messmore 等<sup>[12]</sup>报道一种简单的 HIT 评分方法, 将 HIT 可能性分为 0(低)及 1(可能)。该评分基于有无 HIT 典型症状, 并不根据实验室检查(除血小板计数)结果, 可有效排除 HIT 阴性患者。

### 3.4 实验室检查

HIT 实验室检查(表 1), 包括检测 PF4/肝素复合物的酶联免疫吸附试验(ELISA)、检测洗涤血小板功能的 5-羟色胺释放试验(SRA)和肝素诱导血小板活化试验(HIPA)等。ELISA 对 PF4/肝素复合物灵敏度很高, 但特异度不高, 检查周期较长。SRA、HIPA 是 HIT 诊断金标准, 但对实验室要求很高, 目前仅少数实验室能够检测。有报道显示, PF4 依赖 P-选择素表达试验(PEA)和血小板微粒试验(PMA)可用于诊断 HIT, 且相对简单快捷<sup>[13]</sup>。另有文献报道, 通过免疫层析诊断试纸<sup>[14]</sup>和化学发光法检测 Fc $\gamma$ R IIa 蛋白水解产物<sup>[15]</sup>。

表 1 HIT 实验室检查方法特点

检测项目	检测材料	检测标准	优点	不足
富血小板血浆检测				
血小板聚集试验(PAT)	血浆、富血小板血浆、肝素	血小板聚集	操作简便	灵敏度较低
洗涤血小板功能检测				
5-羟色胺释放试验(SRA)	血浆、放射性碳元素、标记的洗涤血小板、肝素	放射性碳元素标记的血清素从血小板中释放	灵敏度及特异度高	放射性、费用高、复杂、时间长
肝素诱导血小板活化试验(HIPA)	血浆、洗涤血小板、肝素	血小板聚集	特异度高	操作复杂
抗原检测				
酶联免疫吸附试验(ELISA)	血浆、涂有 PF4/肝素复合物的微孔粒	出现肝素依赖抗体	敏感度高、快捷	特异度一般
微粒凝胶免疫试验	血浆、涂有 PF4/肝素复合物的微球、凝胶	红色聚集的微球不能通过凝胶	敏感度高、速度快	特异度一般
免疫层析诊断试验	血浆、涂有 IgG 抗体的测试条	测试条显色	快速(<15 min), 裸眼观察	尚待明确

## 4 治疗

临床上 HIT 分 I 型和 II 型。I 型占 10%~30%, 有轻度血小板减少, 血小板计数可自行恢复, 无需特殊治疗; II 型具潜在致命性, 应立即干预治疗。HIT 治疗主要是停用肝素, 采用非肝素抗凝药物, 如来匹卢定(lepirudin)、比伐卢定(bivalirudin)、磺达肝素(fondaparinux)、达那肝素(danaparoid)、利伐沙班(rivaroxaban)和阿加曲班(argatroban)等<sup>[12-20]</sup>, 严密监测患者临床指征和血小板计数(图 2)。阿加曲班是目前比较安全的 HIT 治疗药物<sup>[21]</sup>。然而, 最近的成本效用分析显示, 磺达肝素治疗疑似 HIT 患者的效费比最高<sup>[22]</sup>。

美国胸科医师协会(ACCP)静脉血栓栓塞治疗最新指南提出: 若 HIT 患者肝素应用风险 $>1\%$ , 应自给予肝素第 4 日至第 14 日, 每 2~3 日检测一次

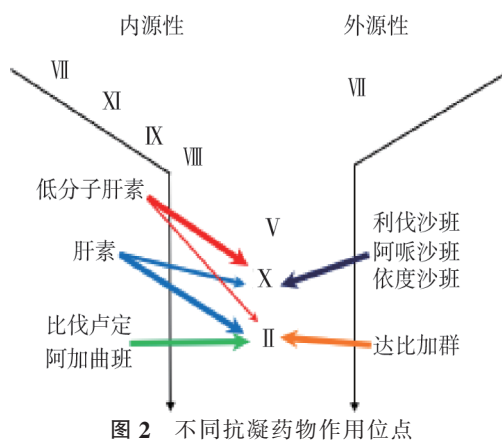


图 2 不同抗凝药物作用位点

血小板计数; 对 HIT 血栓患者, 若不考虑药物价格及可获得性, 建议用非肝素药物如来匹卢定、阿加曲班、达那肝素抗凝, 肾功能正常者用阿加曲班、来匹卢定和达那肝素, 肾功能不全者用阿加曲班, 严

重血小板减少伴出血者输注血小板;对无血栓 HIT 患者,建议用阿加曲班、来匹卢定和达那肝素;血小板计数为  $150 \times 10^9/L$  以下时,不建议用维生素 K 拮抗剂;对急性 HIT 患者(HIT 抗体阳性),建议用比伐卢定,并推迟择期手术,其中冠状动脉介入手术患者应选择比伐卢定或阿加曲班;对有 HIT 史但肝素抗体阴性需外科手术患者,可短期应用肝素<sup>[23]</sup>。此外,血小板输注、血浆置换和肝素再暴露疗法,也在一些患者中取得了疗效。HIT 治疗复杂,个体化差异明显。

国内外文献报道 HIT 多发生于透析、心血管外科手术患者,但越来越多研究报道也可发生于心血管、脑血管和外周血管介入治疗过程。HIT 抗体可留存 3~4 个月,期间再次给予肝素可明显加剧 HIT 发生发展。有学者认为,HIT 是经皮冠状动脉介入治疗过程中冠状动脉支架内急性血栓形成的重要原因之一。冠状动脉旁路移植术患者 HIT 抗体检出率可高达 1/5<sup>[24]</sup>,且 50%以上心室辅助装置植入术后患者中可检出抗 PF4/肝素复合物抗体。这些患者均有较高的血栓事件风险,尤其是缺血性脑卒中风险,风险比达 3.8( $P=0.043$ )<sup>[25]</sup>。经导管主动脉瓣植入术是主动脉狭窄患者,尤其是不能外科手术及手术高风险患者的替代治疗方案。此类患者发生 HIT 时给予阿加曲班治疗安全有效<sup>[26-27]</sup>。此外,HIT 是脑血管介入手术罕见并发症<sup>[28]</sup>。有研究报道颈内动脉瘤栓塞治疗中发生 HIT 及动脉栓塞<sup>[29]</sup>,也有报道 HIT 能导致颈动脉支架内急性闭塞<sup>[30]</sup>。另有研究报道下肢血管植入含肝素载药支架后发生急性支架内闭塞,并诊断为 HIT<sup>[31]</sup>。Canaud 等<sup>[32]</sup>报道腹主动脉瘤支架植入术后发生 HIT 及支架内血栓栓塞。田玉龙等<sup>[33]</sup>报道下肢深静脉血栓介入治疗后发生 HIT 伴血栓形成。Kasirajan<sup>[34]</sup>报道 27 例患者植入含肝素载药支架后出现 HIT。

目前,鱼精蛋白作为肝素拮抗剂在介入手术中有广泛应用。最近研究显示,鱼精蛋白与肝素组成的多分子复合物可导致术后免疫反应,诱发血栓事件;抗鱼精蛋白/肝素复合物抗体与抗 PF4/肝素复合物抗体有多个相似特征,此类免疫反应较 HIT 发生早,多在术后 5 d 内,其机制尚不明确<sup>[35]</sup>。HIT 研究对于介入治疗预后具有积极意义。

## 5 结语

临床上 HIT 发生率较低,但危害大,发病机制仍不明确,及时有效地作出诊断和治疗十分重要。

HIT 临床诊断率高,但仍存在假阳性和假阴性情况,使部分患者受到过度治疗或不能及时治疗。此外,HIT 治疗药物及手段有限,还需探索更有效的针对性药物及措施。

## [参考文献]

- [1] Dasararaju R, Singh N, Mehta A. Heparin induced thrombocytopenia: review[J]. Expert Rev Hematol, 2013, 6: 419-428.
- [2] Lovecchio F. Heparin-induced thrombocytopenia[J]. Clin Toxicol (Phila), 2014, 52: 579-583.
- [3] Rollin J, Pouplard C, Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia: Focus on Fcγ receptors[J]. Thromb Haemost, 2016, 116: 799-805.
- [4] Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study[J]. Blood, 2005, 106: 3049-3054.
- [5] Stein PD, Hull RD, Matta F, et al. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism[J]. Am J Med, 2009, 122: 919-930.
- [6] 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.
- [7] Zaman S, Wiebe S, Bernal W, et al. Increased prevalence of heparin-induced thrombocytopenia in patients with Budd-Chiari syndrome: a retrospective analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28: 967-971.
- [8] 刘超,张庆辉,吴刚,等.肝素诱发血小板减少症 1 例[J].介入放射学杂志,2016,25: 133-135.
- [9] Baroletti S, Hurwitz S, Conti NA, et al. Thrombosis in suspected heparin-induced thrombocytopenia occurs more often with high antibody levels[J]. Am J Med, 2012, 125: 44-49.
- [10] Linkins LA, Bates SM, Lee AY, et al. Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study[J]. Blood, 2015, 126: 597-603.
- [11] Cuker A, Arepally G, Crowther MA, et al. The HIT expert probability (HEP) score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8: 2642-2650.
- [12] Messmore HL, Fabbrini N, Bird ML, et al. Simple scoring system for early management of heparin-induced thrombocytopenia[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2011, 17: 197-201.
- [13] Padmanabhan A, Jones CG, Curtis BR, et al. A novel PF4-dependent platelet activation assay identifies patients likely to have heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis[J]. Chest, 2016, 150: 506-515.
- [14] Sachs UJ, von Hesberg J, Santoso S, et al. Evaluation of a new nanoparticle-based lateral-flow immunoassay for the exclusion of



- heparin-induced thrombocytopenia (HIT)[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106: 1197-1202.
- [15] Nazi I, Arnold DM, Smith JW, et al. FcγRIIIa proteolysis as a diagnostic biomarker for heparin-induced thrombocytopenia[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11: 1146-1153.
- [16] 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: 132-135.
- [17] 梁晓东, 王子亮, 李天晓, 等. 替罗非班诱导重度血小板减少伴贫血 1 例[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25: 580-581.
- [18] Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in 2011: an epidemic of overdiagnosis[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106: 993-994.
- [19] Cardenas GA, Deitcher SR. Risk of anaphylaxis after reexposure to intravenous lepirudin in patients with current or past heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80: 491-493.
- [20] Tardy-Poncet B, Wolf M, Lasne D, et al. Danaparoid cross-reactivity with heparin-induced thrombocytopenia antibodies: report of 12 cases[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35: 1449-1453.
- [21] Tardy-Poncet B, Nguyen P, Thiranos JC, et al. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 396.
- [22] Aljabri A, Huckleberry Y, Karnes JH, et al. Cost-effectiveness of anticoagulants for suspected heparin-induced thrombocytopenia in the United States[J]. *Blood*, 2016, 128: 3043-3051.
- [23] 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(2 Suppl): e495S-e530S.
- [24] Al-Lamee RK, Gerber RT, Kooner JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) as an unusual cause of acute stent thrombosis[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31: 613.
- [25] Koster A, Sanger S, Hansen R, et al. Prevalence and persistence of heparin/platelet factor 4 antibodies in patients with heparin coated and noncoated ventricular assist devices[J]. *ASAIO J*, 2000, 46: 319-322.
- [26] Naganuma T, Mitomo S, Kin N, et al. Successful anticoagulation using argatroban during transcatheter aortic valve implantation in a patient with heparin-induced thrombocytopenia[J]. *AA Case Rep*, 2016, 7: 158-160.
- [27] Devesa-Cordero C, Sousa-Casasnovas I, Martinez-Selles M, et al. Lethal heparin-induced thrombocytopenia after transfemoral aortic valve implantation[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223: 95-97.
- [28] Lee SK, Willinsky R, Terbrugge K. Dural sinus thrombosis complicated with heparin induced thrombocytopenia and thrombosis (HITT)[J]. *Interv Neuroradiol*, 2002, 8: 77-80.
- [29] van Sambeek MR, Segeren CM, van Dijk LC, et al. Endovascular repair of an extracranial internal carotid artery aneurysm complicated by heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis [J]. *J Endovasc Ther*, 2000, 7: 353-358.
- [30] Stotts G, Skinner C, Code C, et al. Acute stent occlusion due to heparin induced thrombocytopenia and thrombosis during carotid artery stenting[J]. *J Neurointerv Surg*, 2012, 4: e34.
- [31] Blas JV, Carsten CG 3rd, Gray BH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with a heparin-bonded stent graft[J]. *Ann Vasc Surg*, 2016, 33: 227.e1-e4.
- [32] Canaud L, Hireche K, Marty-Ane C, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with abdominal aortic stent-graft acute thrombosis [J]. *Ann Vasc Surg*, 2013, 27: 801.e5-801.e7.
- [33] 田玉龙, 张曦彤. 下肢深静脉血栓介入治疗发生肝素诱发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.
- [34] Kasirajan K. Outcomes after heparin-induced thrombocytopenia in patients with propaten vascular grafts[J]. *Ann Vasc Surg*, 2012, 26: 802-808.
- [35] Bakchoul T, Jouni R, Warkentin TE. Protamine(heparin)-induced thrombocytopenia: a review of the serological and clinical features associated with anti-protamine/heparin antibodies[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14: 1685-1695.

(收稿日期:2016-01-17)

(本文编辑:边 皓)