

· 论著 ·

肝素诱导的重度血小板减少症并咯血1例

陈团团^{1,2} 陈斌¹ 谢宗贵^{1,*} 邓海辉¹ 招伟成¹ 庞富文¹ 何健¹ 童光东²

1.广州中医药大学第四临床医学院深圳市中医院介入科 (广东 深圳 518033)

2.广州中医药大学第四临床医学院深圳市中医院肝病科 (广东 深圳 518033)

【摘要】目的 肝素诱导的血小板减少症(HIT)是应用肝素后出现的一种罕见的、较为严重的药物不良反应。使用肝素后患者出现HIT的发病率约为0.2%，一般在肝素使用后5~14天开始，血栓栓塞形成等并发症风险明显增加。方法 本文分析1例下肢动脉闭塞患者在使用低分子肝素治疗过程中多次出现血小板减少的临床资料，并结合相关文献进行复习，结果 分析HIT的发病机制、临床特征、诊断依据及防治措施。结论 通过整个诊疗过程，明确抗凝方案选择。

【关键词】血小板减少；肝素；肝素诱导血小板减少；治疗

【中图分类号】R322.4+7

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.01.003

Heparin-Induced Severe Thrombocytopenia with Hemoptysis: A Case Report

CHEN Tuan-tuan^{1,2}, CHEN Bin¹, XIE Zong-gui^{1,*}, DENG Hai-hui¹, ZHAO Wei-cheng¹, PANG Fu-wen¹, HE Jian¹, TONG Guang-dong².

1.Department of Interventional Radiology, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, ShenZhen 518033, Guangdong Province, China

2.Department of Hepatology, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, ShenZhen 518033, Guangdong Province, China

Abstract: Objective Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a rare and serious adverse drug reaction after heparin administration. The incidence of HIT in patients after heparin treatment is about 0.2%. Generally, the risk of thromboembolism and other complications increases significantly from 5 to 14 days after heparin treatment. **Methods** The clinical data of a case of thrombocytopenia in patients with lower extremity arterial occlusion treated with low molecular weight heparin were analyzed, and the related literatures were reviewed. **Results** The pathogenesis, clinical characteristics, diagnostic basis and prevention and treatment measures of HIT were analyzed. **Conclusion** Through the whole process of diagnosis and treatment, the choice of anticoagulation program is clear.

Keyword: Hrombocytopenia;Heparin;Heparin-Induced Thrombocytopenia;Treatment

肝素诱导的血小板减少(Heparin induced thrombocytopenia, HIT)是一种严重的并发症，可发生在患者暴露于任何形式或数量的肝素产品^[1]，血小板计数下降和高凝状态是HIT的特征。经历HIT的患者也可能发生与发病率和死亡率相关的血栓栓塞并发症^[2]。典型的临床表现为血小板计数下降至 $150 \times 10^9/L$ 以下或者较用药前下降50%以上，血小板计数减少一般发生在肝素治疗后的5~14天，而停用肝素后血小板计数一般在1周后恢复正常^[3]。肝素和低分子肝素在临床中使用较为广泛，而低分子肝素诱导的血小板减少症相对较少。现将深圳市中医院经治1例肝素诱导的重度血小板减少并咯血的患者诊治过程报道如下。

1 资料与方法

1.1 病历资料 患者，男，80岁，以“右足溃破不愈3周”为主诉于2021年12月26日入院。3周前患者无明显诱因出现右足背及足趾皮肤破溃，伴双下肢皮肤温变凉，足背部麻木、感觉异常。2021年12月25日于当地医院就诊查下肢动脉CTA报告示：“1.双侧下肢动脉粥样硬化，两侧髂总动脉、髂内动脉、股动脉、双侧腘动脉、右侧胫后动脉近段多发轻度狭窄；2.右侧胫前动脉近段细小、显影淡，中远段闭塞；3.右侧胫后动脉中远段闭塞；4.左侧胫前动脉近段节段性重度狭窄或闭塞，中远段细小、显影淡；5.左侧腓动脉近中段细小、显影淡，远端闭塞”，为求进一步治疗至我院介入与血管科住院治疗。患者既往体健。2015年于外院行“右侧股骨内固定和左侧髌关节置换术”，现恢复良好。否认高血压、糖尿病、冠心病、肾病史。否认药物、食物过敏史。入院查体：体温 $36.3^{\circ}C$ ，脉搏80次/分，呼吸20次/分，血压162/93mmHg。神志清楚，双下肢肌肉萎缩，皮肤干燥、弹性差，肤温变凉，双侧足背部轻度凹陷性水肿；右足背及足趾多处皮肤破溃不愈、右足拇指末端肤色变暗，左足背皮肤亦可见少许破溃，破溃处可见红

肿、无渗液；双侧Homans征及Neuhof征阴性，双侧股动脉搏动可触及，未扪及明显双侧足背动脉及足底动脉搏动。

入院后辅助检查(2021年12月26日) 血常规和超敏C反应蛋白：白细胞 $14.07 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞 $12.55 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞% 89.3%，血红蛋白103g/L，血小板 $399 \times 10^9/L$ 、超敏CRP 13.94mg/L；降钙素原：0.097ng/mL；ABO和Rh血型：A型 阳性；凝血5项：纤维蛋白原4.58g/L，D-二聚体0.82mg/L；血清IgG4抗体：1447mg/L；血沉：26.2mm/h；肝功能、肾功3项、心肌酶3项、风湿3项、肿瘤标志物、甲功3项、抗人球蛋白试验、血细胞形态、ANA谱、抗核抗体(1:320)、ANCA、 β_2 糖蛋白1抗体、狼疮抗凝物、蛋白C活性、蛋白S活性、血管炎3项、抗dsDNA定量、抗心磷脂：未见明显异常。常规十五导联心电图：1.窦性心律，2.频发房性早搏，3.偶发室性早搏，4.ST-T改变。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 ①介入诊疗；②抗血小板聚集：阿司匹林肠溶片100mg po qd；③抗凝：依诺肝素钠注射液0.4mL H q12h；④调脂稳斑：阿托伐他汀钙片20mg po qd；⑤抗感染：注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5g ivgtt q12h；⑥改善循环；⑦抑酸护胃。

2 结果

患者于2021年12月26日行“双下肢动脉造影术+右下肢动脉成形术”。2022年1月4日复查血常规：血红蛋白100g/L，血小板 $286 \times 10^9/L$ ；D-二聚体2.97mg/L。2022年1月5日行“左下肢动脉造影术+左下肢动脉球囊扩张术+动脉溶栓术”，术中全程肝素化并使用尿激酶10万单位，术后左股动脉留置鞘管尿激酶溶栓治疗以防止介入术后斑块脱落形成血栓。2022年1月6日19:10拔除动脉鞘管，后20:30患者突发胸闷心慌，意识清晰，咳鲜红色血痰，量约10mL，无头晕呕吐、无寒战发热，心电监护示：血压130/91mmHg，心率89次/分，血氧饱和度95%，急查血常规示：

【第一作者】陈团团，男，硕士研究生在读，主要研究方向：中医药防治慢性肝病的研究和肿瘤血管介入方向。E-mail: ttchen_zyy@163.com

【通讯作者】谢宗贵，男，主任医师，主要研究方向：肿瘤介入与血管疾病。E-mail: docxiezhonggui@163.com

血红蛋白 75g/L, 血小板 $2 \times 10^9/L$; 凝血4项、肾功能正常。双下肢动静脉彩超示: 左侧腓静脉血栓形成。胸部CT平扫示: 双肺炎症, 左侧少量胸腔积液; 肺气肿; 心影增大, 冠脉及大血管硬化。血管CT增强扫描(肺动脉)提示: 肺动脉主干及双侧肺动脉干增粗, 考虑肺动脉高压。肺气肿; 双肺间质性改变, 未除外肺泡出血可能。予停用依诺肝素钠注射液、阿司匹林肠溶片, 以血凝酶止血、输血小板10U、浓缩红细胞2U; 2022年1月7日00:40患者再次咯鲜红色血痰, 量不多。复查血常规: 血红蛋白 93g/L, 血小板 $9 \times 10^9/L$; D-二聚体 1.69mg/L, 再次输血小板10U; 患者病情危重, 于2022-01-07转入重症监护室进一步治疗, 初步考虑肝素诱导的血小板减少症, 开始服用利伐沙班片 10mg qd抗凝等治疗方案, 后患者间断少量咯血。2022年1月8日09:18复查血常规: 血红蛋白 75g/L, 血小板 $4 \times 10^9/L$; 超敏CRP 12.79mg/L; 血小板自身抗体: 阴性; 凝血功能正常。患者无明显出血倾向, 密切监测。2022年1月8日10:56复查血细胞形态+血常规: 中性分叶核粒细胞 79.0%, 血红蛋白 75g/L, 血小板 $2 \times 10^9/L$, 予输血小板10U、去白红细胞悬浮红细胞1U, 继续观察。2022年1月8日16:39复查血常规: 血红蛋白 74g/L, 血小板 $36 \times 10^9/L$ 。2022年1月9日复查血常规: 白细胞 $10.30 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $8.07 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 78.4%, 超敏CRP 30.70mg/L, 血红蛋白 74g/L, 血小板 $15 \times 10^9/L$; 2022年1月10日复查血常规: 白细胞 $11.10 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $8.49 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 76.4%, 超敏CRP 38.34mg/L, 血红蛋白 85g/L, 血小板 $143 \times 10^9/L$ 。继续注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染治疗。2022年1月11日查血常规: 血小板: $243 \times 10^9/L$, 血小板恢复正常转至呼吸科进一步治疗肺部感染。2022年1月11日至2022年1月18日血小板处于正常范围。后患者肺部感染好转, 于2022年1月18日转至外科治疗足趾破溃, 2022年1月18日查血小板: $219 \times 10^9/L$, 超敏CRP 9.53mg/L, PCT 0.093ng/mL。2022-01-21患者间断出现鼻出血, 查血常规: 血红蛋白 98g/L, 血小板 $25 \times 10^9/L$, D-二聚体 0.9mg/L, 经询问得知外科护士于2022年1月19日至2022年1月21日使用肝素钠封管注射液封管静脉留置针, 立即停用肝素封管, 2022-01-22血小板升至 $87 \times 10^9/L$; 2022年1月28日血小板升至 $337 \times 10^9/L$, 后一直处于正常水平。后分别于2022年2月15日、2022年3月9日分别行“左下肢动脉造影术+左下肢动脉成形术(球囊扩张)”和“左足慢性溃疡修复术+神经肌腱探查+截趾术(6个)”加之内科等治疗后, 原发疾病较前好转出院。2022年3月16日门诊复查血常规: 血小板 $245 \times 10^9/L$ 。

3 讨论

3.1 本患者是一名老年男性, 诊断为“下肢动脉硬化闭塞症”。该患者在使用抗凝、抗血小板、降脂、抗感染等治疗后第12天出现重度血小板减少, 症状表现为咯血。影像学检查肺动脉CTA提示: 双肺间质性改变, 未除外肺泡出血可能; 双下肢动静脉彩超示: 左侧腓静脉血栓形成。在查阅相关文献后, 所用药物包括注射用哌拉西林钠舒巴坦钠^[4]、阿司匹林肠溶片^[5]都有文献报道会导致血小板减少。2022年1月7日第一次在停用低分子肝素、阿司匹林肠溶片后, 改用利伐沙班抗凝治疗, 血小板计数逐渐恢复正常, 后加用阿司匹林肠溶片后, 血小板计数保持正常, 2022年1月19日至2022年1月21日期间护士使用少量肝素钠封管注射液封管时, 患者出现鼻出血症状, 复查血小板降至 $25 \times 10^9/L$, 在避免肝素暴露后, 继续使用注射用哌拉西林钠舒巴坦钠抗感染、阿司匹林肠溶片抗板的情况下, 患者血小板仍升至正常水平。因此血小板减少与肝素暴露有明确相关性, 无关剂量大小。同时患者于2022年2月25日行第3次介入治疗术中使用比伐卢定代替肝素抗凝治疗和2022年3月9日行1次外科手术。HIT的发生率在手术患者中较高, 这可能是与机械干预和损伤导致血小板活化和PF4活性增加有关^[6]。

3.2 HIT是指患者暴露于肝素后出现的血小板计数减少 HIT分为I型和II型。I型HIT也称为肝素相关的血小板减少症(heparin-associated thrombocytopenia, HAT), 是一种非免疫介导反应, I型HIT比II型更常见, 最早可在治疗第一天发生, 不良反应少, 没有任何并发症, 即使继续使用肝素, 血小板计数也会自动恢复正常^[7-8], 不伴随血栓事件^[9]的增加。

3.3 II型HIT是一种免疫、抗体介导的反应 由于抗体的形成需要时间, 这种反应通常发生在接受肝素5~14天后。然而, 如果患者在过去的100天内接触过肝素, 抗体可能会留在体内, 导致这种反应在再次暴露于肝素的第一天就表现出来。这是一种非常严重的反应, 会导致高凝状态, 并可能导致危及生命的并发症^[7-8]。高

达50%的患者出现血栓栓塞并发症, 死亡率高达30%^[6, 10, 11]。血小板激活和凝血系统激活可引起动脉和静脉的血栓形成或栓塞, HIT与其他药物引起的血小板减少导致出血的并发症不同, HIT最常见的并发症是深静脉血栓形成(DVT), 肺栓塞(PE), 或皮肤坏死, 这些并发症的风险在前10天内最高^[12]。而HIT发生出血的事件比较罕见, 对于活动性出血或出血风险高的患者输注血小板是可行的, 但对于低出血风险的HIT患者, 不建议输注血小板^[13]。本例患者出现咯血的症状, 伴随早期血小板骤减($2 \times 10^9/L$), 血红蛋白显著下降, 考虑活动性出血可能, 输注血小板是获益的。

II型HIT按血小板出现下降的速率分为3型 经典型(最常见, 一般发生于用药后的5~15天后出现血小板计数下降)、快速型(既往有肝素接触史, 常发生于给药后24h内出现血小板计数下降)、迟发型(最少见, 见于停药后3周内出现血小板计数下降)^[14]。4T评分系统是目前对疑似HIT患者进行临床危险度分层的最常用的评分方法, 它由4个要素构成: 血小板减少的数量特征(thrombocytopenia)、血小板减少的时间特征(timing of the fall in platelet count)、血栓形成类型(thrombosis)及有无其他导致血小板减少的原因(other causes for thrombocytopenia)。4项评分相加, ≤ 3 分为低度可能, 4~5分为中度可能, ≥ 6 分为高度可能^[15]。本例患者4T评分为7分, 充分考虑HIT的诊断。实验室诊断包括:(1)免疫性检测:酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA):抗PF4/肝素抗体, 其灵敏度高, 但缺乏特异性^[16]; (2)血小板功能性检测:是诊断HIT的“金标准”^[17], 但技术要求高。本院缺乏HIT的实验室检测条件, 因此HIT的诊断主要基于4T评分系统。治疗措施: (1)停止使用所有形式的肝素, 包括肝素冲洗、肝素包被导管和透析液中的肝素^[18]。对于使用华法林的患者, 应保留华法林, 并使用植二酮(维生素K)以补充蛋白质C和S的储存^[19]; (2)应用其他抗凝药物, 常用阿加曲班、比伐卢定、磺达肝癸钠、达纳帕罗、或直接口服抗凝剂(如利伐沙班)^[13]。本例患者的处理规程使用利伐沙班和比伐卢定, 疗效肯定。

综上所述, 临床上使用肝素或低分子肝素时须详细询问病史, 警惕HIT的发生, 避免发生血栓栓塞或出血等严重并发症。因此在肝素抗凝过程中应密切监测血小板计数, 以尽早发现血小板计数的变化。一旦怀疑HIT, 应考虑立即停用肝素, 根据病情及时更改抗凝方案, 必须加用非肝素类药物替代抗凝治疗。此例患者出现了咯血, 同时伴有静脉血栓形成, 病情十分凶险, 需要紧急做出决断。本文展现了整个诊断、治疗和预后的过程, 以资临床借鉴。

参考文献

- [1] Hogan M, Berger J. S. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management [J]. Vasc Med, 2020, 25 (2): 160-173.
- [2] Nicolas D, Nicolas S, Hodgins A, et al. Heparin induced thrombocytopenia [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [3] 许俊堂, 李为民, 门剑龙, 等. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识 (2017) [J]. 中华医学杂志, 2018, 98 (6): 408-417.
- [4] Alzahrani M, Alrumayh I, Alhamad F, et al. Rapid onset severe thrombocytopenia following reexposure to piperacillin-tazobactam: report of two cases and review of the literature [J]. Platelets, 2018, 29 (6): 628-631.
- [5] 沈晓岚, 赵萍, 沈晨昱. 280例药源性血小板减少症调查与分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21 (8): 1007-1009+1013.
- [6] Solanki J, Shenoy S, Downs E, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery [J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 31 (3): 335-344.
- [7] Nonaka T, Harada M, Sumi M, et al. A case of heparin-induced thrombocytopenia that developed in the therapeutic course of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. Case Rep Rheumatol, 2019: 2724304.
- [8] Bloom M B, Johnson J, Volod O, et al. Improved prediction of HIT in the SICU using an improved model of the Warkentin 4-T system 3-T [J]. Am J Surg, 2020, 219 (1): 54-57.
- [9] Lanzarotti S, Weigelt J. A. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. Surg Clin North Am, 2012, 92 (6): 1559-1572.
- [10] Gallo T, Curry S C, Padilla-Jones A, et al. A computerized scoring system to improve assessment of heparin-induced thrombocytopenia risk [J]. J Thromb Haemost, 2019, 17 (2): 383-388.
- [11] Stoll F, Gödde M, Leo A, et al. Characterization of hospitalized cardiovascular patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia [J]. Clinical cardiology, 2018, 41 (12): 1521-1526.
- [12] Fathi M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Identification and treatment pathways [J]. Glob Cardiol Sci Pract, 2018 (2): 15.
- [13] Cuker A, Arepally G M, Chong B H, et al. American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2018, 2 (22): 3360-3392.
- [14] Linkins L A, Dans A L, Moores L K, 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.
- [15] Marucci R, Berteotti M, Gori A M, et al. Heparin induced thrombocytopenia: position paper from the Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISTET) [J]. Blood Transfus, 2021, 19 (1): 14-23.
- [16] Balci N C, Yuruk Z O, Zeybek A, et al. Acute effect of scapular proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) techniques and classic exercises in adhesive capsulitis: a randomized controlled trial [J]. J Phys Ther Sci, 2016, 28 (4): 1219-1227.
- [17] Johnson R D, Valore A, Villaminar A, et al. Sagittal balance and pelvic parameters—a paradigm shift in spinal surgery [J]. J Clin Neurosci, 2013, 20 (2): 191-196.
- [18] Ahmed I, Mejeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update [J]. Postgrad Med J, 2007, 83 (983): 575-582.
- [19] Guo Q, Lou Y, Liu L, et al. How can I manage thrombocytopenia in hemodialysis patient? A Review [J]. Ther Apher Dial, 2020, 24 (4): 352-360.

(收稿日期: 2022-04-17)

(校对编辑: 阮 靖)