

血液净化并发肝素诱导的血小板减少症临床观察

卿国忠,尹建亚,张克娜,李 霖

(南华大学急诊医学教研室 南华大学附属第一医院急诊部,湖南 衡阳 421001)

摘要: **目的** 观察血液净化中肝素诱导的血小板减少症(HIT)发生及治疗情况,以为其临床治疗提供指导。**方法** 选择行血液灌流(HP)患者341例,连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)患者32例,复合人工肾(CVVH+HP)患者5例,均给予普通肝素抗凝,观察HIT发生率、发生时间,检测治疗前后血小板的数量、凝血功能,观察出血情况、恢复时间和治疗效果。**结果** HP患者中7例在治疗4~36 h后发生HIT(发生率2.05%),血小板最低 $22 \times 10^9/L$,停用肝素48~96 h血小板恢复正常。CVVH患者中2例发生HIT(发生率6.25%),其中1例在治疗第24 h发生HIT,血小板最低为 $15 \times 10^9/L$,停用肝素48 h血小板恢复正常;1例在治疗第28 h出现出血症状,血小板进行性下降,最低 $8 \times 10^9/L$,立即停用肝素,输入新鲜冰冻血浆、浓缩血小板后出血停止,72 h后血小板升至正常。CVVH+HP患者未发生HIT。**结论** 血液净化应用肝素抗凝时应密切观察病情变化,动态监测血小板,对HIT患者立即停用肝素、及时处理。对肝素“过敏”的高危患者应采用无肝素血液净化。

关键词: 肝素; 血液灌流; 连续性血液净化; 血小板减少症

中图分类号:R558.2

文献标识码:A

The Clinical Observation of Heparin-induced Thrombocytopenia of Patients Receiving Blood Purification

QING Guozhong, YIN Jianya, ZHANG Kena, et al

(The Staff Room of Emergency Medicine, Department of Emergency, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To observe incidence rate, occurrence time, recovery time and effects of treatment of heparin induced thrombocytopenia (HIT) during blood purification. **Methods** Select 341 cases of patients with hemoperfusion(HP) hospitalized in the First Affiliated Hospital of University of South China, 32 cases of patients with composite artificial kidney (CVVH + HP) during Jan. 2009 to Jan. 2012, and give them with continuous veno-venous hemofiltration(CVVH) and 5 cases of patients with heparin for anticoagulant. Then test the number of platelet before and after the treatment, the coagulation function, and observe bleeding and effects of treatment. **Results** There was 7 cases during the 4th ~ 36th hour of HP (HIT incidence rate of 2.05%), the lowest platelet was $22 \times 10^9/L$, resumed 48h ~ 96h hours after stopping heparin. Two cases of thrombocytopenia occurred in patients with CVVH (HIT incidence rate of 6.25%). One appeared HIT at the 24th hour, platelet turned to the lowest of $15 \times 10^9/L$, and recovered to normal 48 hours later after stopping heparin. The other case bled at the 28th hour, platelet continued reducing to the lowest of $8 \times 10^9/L$, heparin was immediately stopped, fresh frozen plasma and condensed platelets was infused, then bleeding ceased and platelets increased to normal 72 hours later. There was no case of thrombocytopenia occurred in patients with CVVH + HP. **Conclusions** It is essential to observe the changes of disease condition closely, and test platelet dynamically. For patients with HIT, the using of heparin must be stopped and prompt treatment must be taken immediately and patients who are sensitive to heparin should receive blood purification without heparin.

Key words: heparin; hemoperfusion; continuous blood purification; thrombocytopenia

和体外循环等。患者在接受肝素治疗过程中,出现不明原因的血小板减少,称为肝素诱导的血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia,HIT)^[1]。血液灌流(hemoperfusion,HP)及连续性血液净化中使用肝素也可并发 HIT,但报道较少,本院急诊部 2009 年 1 月~2012 年 1 月 378 例血液净化患者中有 9 例发生 HIT,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本院急诊抢救室 2009 年 1 月~2012 年 1 月行血液灌流治疗的急性中毒患者 341 例为血液灌流(HP)组;2010 年 10 月~2012 年 1 月急诊重症监护室(EICU)行连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)治疗的危重患者 32 例为 CVVH 组;行复合人工肾(composite artificial kidney, namely, CVVH + HP)治疗的危重患者 5 例为 CVVH + HP 组。3 组共 378 例患者,其中男性 227 例,女性 151 例,年龄 51.9 ± 10.3 岁;应用肝素前血小板计数为 (187 ± 71) × 10⁹/L (120 × 10⁹/L ~ 280 × 10⁹/L)。

1.2 血液净化方式

通路为股静脉或颈内静脉穿刺留置中心静脉导管。HP 组采用 JF-800 血液灌流机,健帆 HA-230 或 HA-330 树脂灌流器,血流量 200 mL/min,每次治疗 2 h; CVVH 组采用德国贝朗 CRRT 机, F-60 或 F-80 滤器,血流量 200 ~ 250 mL/min,置换液为南京军区总医院配方,置换速度 2 ~ 3 L/h,连续不间断 12 ~ 88 h; CVVH + HP 组采用 HA-330 或 HA330-II 树脂灌流器, F-60 或 F-80 滤器,先 CVVH 与 HP 同时进行 2 h 后再行 CVVH 治疗。

1.3 肝素应用方法

普通肝素(上海第一生化制药厂生产, 100 mg/支,均为相同批号),HP 组首剂肝素 0.5 ~ 0.8 mg/kg,于 HP 前 10 ~ 30 min 静脉推入,以后经肝素泵从动脉端追加 3 ~ 5 mg/h; CVVH 组首剂肝素 0.3 ~ 0.5 mg/kg,于 CRRT 前 10 ~ 30 min 静脉推入,以后经肝素泵从动脉端追加 2 ~ 3 mg/h; CVVH + HP 组则先按 HP 组方法使用肝素 2 h 后再按 CVVH 组方法使用肝素。CVVH 组与 CVVH + HP 组每 4 h 监测凝血酶时间(TT),根据凝血酶时间调整肝素用量,使凝血酶时间延长 2 ~ 3 倍。血液灌流或 CVVH 结束前 0.5 h 停用肝素。

1.4 观察方法和诊断标准

3 组治疗前查血小板、凝血全套;以后每 4 h 检测血常规血小板计数、凝血全套、肝肾功能等;观察生命体征的变化及出血情况。诊断标准^[2]:①经肝素治疗后出现血小板减少 < 10 × 10⁹/L,或比治疗前基础水平下降大于 30% ~ 50%;②无其他引起血小板减少的因素;③停用肝素后血小板减少症状缓解,血小板数于 1 周内恢复;④连续 3 天检测肝素依赖性血小板抗体阳性;⑤滤器和体外循环管路凝血。临床上具备前 3 项,即可诊为 HIT。

1.5 统计学处理

所用数据均采用 SPSS 13.0 统计分析软件进行统计分析,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 各组 HIT 发生情况的比较

HP 组 7 例并发 HIT, HIT 发生率 2.05%; CVVH 组 2 例并发 HIT, HIT 发生率 6.25%; CVVH + HP 组未发生 HIT。HIT 总发生率为 2.38% (见表 1)。

表 1 各组 HIT 发生情况

组别	n	HIT (例, %)	HIT 发 生时间	血小板 最低数	血小板 恢复时间
HP 组	341	7 (2.05)	4 ~ 36 h	22 × 10 ⁹ /L	48 ~ 96 h
CVVH 组	32	2 (6.25)	24 ~ 28 h	15 × 10 ⁹ /L	48 ~ 72 h
CVVH + HP 组	5	0	-	-	-

2.2 HIT 的临床特点及治疗

HP 组并发的 7 例 HIT 中男 2 例,女 5 例,最大年龄 75 岁,最小年龄 32 岁,4 例出现牙龈出血,3 例出现上消化道出血,3 例出现四肢皮肤出血点、出血斑及穿刺点瘀斑(见表 2),血小板减少在 HP 后 4 ~ 36 h 发生,血小板均比治疗前基础水平下降 30% 以上,最低 22 × 10⁹/L。治疗经过:给予鱼精蛋白(未用激素,未输注血浆和血小板),停用肝素 48 ~ 96 h 血小板恢复正常(见图 1)。

表 2 各组 HIT 的临床特点

组别	鼻出 血	牙龈 出血	皮肤出血点 或瘀斑	上消化 道出血	下肢深静脉 血栓
HP 组	-	+	+	+	-
CVVH 组	-	+	+	+	-
CVVH + HP 组	-	-	-	-	-

- : 未出现该症状; + : 出现该症状

CVVH 组并发的 2 例 HIT 中患者 1 在 CVVH 治疗第 20 h 血小板降至 $69 \times 10^9/L$, 第 24 h 血小板降至 $15 \times 10^9/L$, 但无出血症状。立即停用肝素, 因病情需要继续血液净化故改用无肝素化 CVVH 治疗, 56 h 后血小板升至正常。患者 2 在 CVVH 治疗第 28 h 出现牙龈出血, 深静脉穿刺置管处渗血, 继而从胃管内抽出大量血性液体, 血小板降至 $52 \times 10^9/L$, 凝血时间延长至 172 s, 滤器内出现血凝块。立即停用肝素, 停止 CVVH, 静脉注射鱼精蛋白 40 mg, 静注耐信 80 mg。出血继续, 血小板进行性下降, 最低达 $8 \times 10^9/L$, 立即静注地塞米松 10 mg, 输入新鲜冰冻血浆, 机采浓缩血小板后出血停止, 血小板回升, 72 h 后血小板升至正常 (见图 1)。

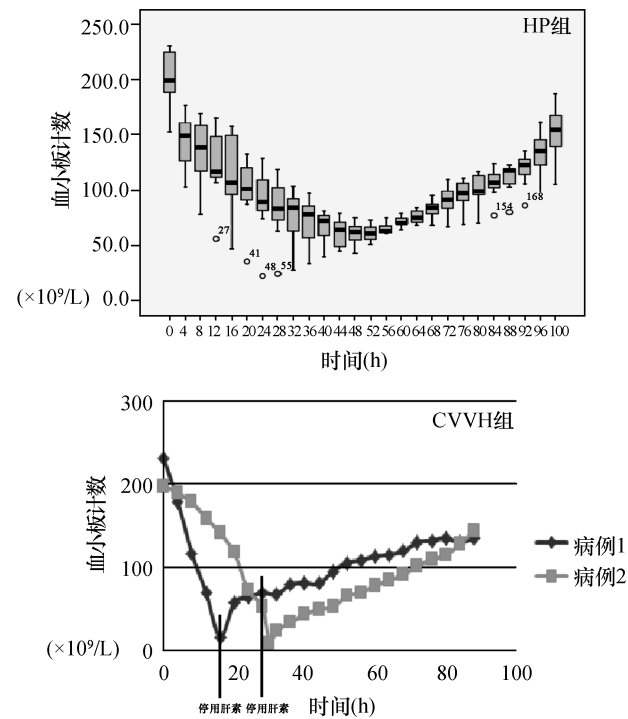


图 1 HIT 患者血小板数动态变化

3 讨 论

应用肝素或低分子肝素均可发生 HIT。西方国家 HIT 的发病率因应用普通肝素诱发的大约 1% ~ 5%^[3], 由低分子量肝素诱发的大约 0.1% ~ 1.0%^[4]。国内未见此类大规模统计资料报道。过去临床工作者重视血液透析患者中常见而严重的致残并发症, 如透析相关性淀粉样变^[5]等, 而容易忽视 HIT。毛晓玲等^[6]研究 57 例急性或慢性肾功能衰竭

首次接受血液透析的患者, 3 例在透析治疗后分别在第 11 天、第 16 天和第 5 天时透析过程中在透析器和体外循环管内有血凝块形成, HIT 发生率为 5.2%。本文血液净化患者 HIT 发生率为 2.38%, 其中血液灌流组 HIT 发生率为 2.05%, 连续性血液净化组 HIT 发生率为 6.25%。因此血净化中使用肝素时必须动态监测血小板数量和观察滤器凝血及皮肤黏膜出血情况, 以及时诊断 HIT 并作出相关处理。

临床上 HIT 可分 2 种类型: I 型一般发生于首次应用肝素 3 天内, 为一过性血小板减少, 常无临床症状, 即使继续使用肝素, 血小板也可自行恢复^[7], 通常认为是由肝素引起血小板和纤维蛋白原结合, 机体对血小板清除增多所致, 为非免疫性良性 HIT。II 型为迟发免疫介导血小板减少, 多于应用肝素 5 ~ 15 天后发病。若 3 个月内曾用过肝素者 HIT 可提前发生^[8], 剂量大的肝素容易引发。注射肝素部位有红斑、坏死等皮损者, 20% ~ 30% 可有血小板减少, 并增加血栓形成的危险。有心血管病者 HIT 易发生动脉血栓, 卧床者易发生静脉血栓。此型 HIT 临床表现出血者不多, 反有血栓形成者约占 35%。有血栓形成的 HIT 称为肝素相关性血栓形成血小板减少症 (heparin induced thrombocytopenia with thrombosis, HITT), 病死率高达 29%, 截肢率 21%^[9]。II 型 HIT 的发病与免疫反应有关, HIT 抗体应用肝素后血小板被激活, 释放出血小板因子 4 (platelet factor 4, PF4), 形成肝素-PF4 复合物, 通过免疫介导产生抗肝素-PF4 复合物抗体, 即 HIT 抗体, 此抗体可进一步激活血小板, 引起强烈的血小板聚集, 导致血小板减少和血栓形成^[10-11]。

本文 CVVH 组中患者 2 上述症状发生后停用肝素, 但血小板仍进一步下降, 虽无法证实但高度怀疑发生 II 型 HIT, 及时给予支持疗法: ①补充新鲜冰冻血浆, 因免疫球蛋白具有抑制单核巨噬细胞清除包被抗体血小板的作用; ②补充机采浓缩血小板; ③应用地塞米松针等改善血管通透性。血小板于停用肝素 72 h 后恢复, 综合救治获得成功。

HIT 的治疗原则为: 停用肝素并去除所有用肝素处理的物品如导管; 用直接抗凝药或其他抗凝药替代治疗, 使用糖皮质激素^[12]。如 HIT 无血栓形成, 仅停肝素即可, 血小板数于 1 周内恢复正常。HITT 可采取以下治疗: ①应尽早进行血浆置换去除患者血循环中肝素-PF4 复合物抗体、血小板活化释放的聚集和凝血因子; ②静脉滴注免疫球蛋白以取

代血小板表面的 HIT-IgG;③应用重组水蛭素、阿加曲班(argatroban)、达那肝素(danaparoid) 等替代抗凝药;④如有重度危险性血小板减少(血小板 $< 10 \times 10^9/L$) 可输注血小板,但应避免预防性输注血小板^[13]。对肝素“过敏”的高危患者实施无肝素血液净化可有效减少 HIT 的发生。

尽管国外已有关于 HIT 的指南^[14],但目前国内 HIT 的诊断和治疗均尚未规范化,替代抗凝治疗更是很少被应用,临床医师对 HIT 的认识程度尚且不够,在给予患者血液净化时需加强对 HIT 的警惕和认识,加强监测,及早发现及时治疗,尽量避免形成严重的血栓并发症。

参考文献:

- [1] Menajovsky LB. Heparin-induced thrombocytopenia: clinical manifestations and management strategies[J]. Am J Med,2005,118 (8):21-30.
- [2] 叶朝阳,赵久石,陆石. 血液透析管路通路技术及临床应用[M]. 上海:复旦大学出版社,2010:212.
- [3] Kannan, Meganathana, Ahmad, et al. Functional characterization of antibodies against heparin-platelet factor 4 complex in heparin-induced thrombocytopenia patients in Asian-Indians; relevance to inflammatory markers[J]. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 2008, 19(6):471-475.
- [4] Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia [J]. N Engl J Med, 2001, 344 (17):1286-1292.
- [5] 吴鹰,徐玉艳,周卫红. 不同血液净化方式对血 β_2 -微球蛋白清除的影响[J]. 南华大学学报:医学版,2008,

36(2):198-200.

- [6] 毛晓玲,郁知非,韦宏成. 血液透析时肝素相关性血小板减少症[J]. 中华血液学杂志,1999,20(3):161.
- [7] 黄馥菡,施向东. 100 例尿毒症血液透析患者肝素诱导的血小板减少症发病率及临床特点[J]. 浙江实用医学,2011,16(4):250-261.
- [8] Hassan Y, Awaisu A, Aziz NA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and recent advances in its therapy[J]. Clin Pharm Ther, 2007, 32(6):535-544.
- [9] Tsigirigotis P, Mantzios G, Makris F, et al. Bilateral renal artery thrombosis due to heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome. Successful treatment with longterm application of lepirudin[J]. Ulster Med, 2006, 75(1):88-90.
- [10] Posadas MA, Hahn D, Schleuter W, et al. Thrombocytopenia associated with dialysis treatments[J]. Hemodial Int, 2011, 15(3):416-423.
- [11] 高亚玥,赵永强,王书杰. 肝素制剂应用患者中血小板减少症的发病率及病因分析[J]. 中日友好医院学报,2010,24(4):198.
- [12] 王质刚,郑法雷,季大玺. 血液净化学[M]. 北京:科学技术出版社,2010:103.
- [13] 蒋兰萍,陈丽萌. 从血液透析的角度看肝素诱导的血小板减少症[J]. 中国血液净化,2011,10(12):681-685.
- [14] Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133 (6):340-380.

(此文编辑:朱雯霞)

医学小常识

耳朵与疾病

肾开窍于耳,而耳尖(耳朵最上端)代表心,耳廓代表脾,耳皮肉代表肺,耳背代表肝,耳垂代表肾。耳朵的情况可暗示身体多种疾病。如:冠心病:耳垂皱,耳褶(养生保健中已提及心脏不好,会出现斜线纹);肾精不足:耳朵里出现蝉鸣和嗡嗡响的耳鸣症状;外耳道毒菌:耳内瘙痒;动脉粥样硬化:耳内湿性过大;高血脂、脂肪肝:耳朵红厚,耳垂上翘;脑血栓:突然间耳鸣,伴有剧烈疼痛;糖尿病:耳垢增多,耳廓干枯焦黑。