

肝素诱导的血小板减少症研究进展

Progress of heparin induced thrombocytopenia

谷文静¹ 张磊¹

[关键词] 肝素;血小板减少症;肝素诱导的血小板减少症

Key words heparin; thrombocytopenia; heparin induced thrombocytopenia

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2017.01.002

[中图分类号] R558.2 [文献标志码] C



专家简介:张磊,医学博士,主任医师,博士研究生导师,“协和学者”特聘教授,2004年毕业于中国协和医科大学,2010—2011年匹兹堡医学中心访问学者。2016年度协和创新团队,2016年度天津市创新团队。中华医学会血液学分会止血与血栓组委员,《中华血液学杂志》通讯编委。任职于中国医学科学院血液病医院(血液学研究所),从事血液病的临床工作,包括出凝血疾病和血小板疾病的诊断与治疗。作为课题负责人已经承担国家自然科学基金3项、科技部863子课题1项、天津市自然科学基金重点项目2项和面上项目1项、协和青年基金2项和Bayer hemophilia awards program 1项以及Novo Nordisk Haemophilia Research Fund in China 1项。至今已在Blood、Leukemia、Haematologica、Experiment Hematology等国内外血液学杂志发表研究论文58篇。获国家级奖1项,获省部级奖4项。

肝素及其衍生物,包括普通肝素、低分子量肝素广泛应用于预防性抗凝治疗,出血是肝素治疗过程中最常见的并发症,而肝素诱导的血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia, HIT)是一种罕见、高危、具有潜在致命风险的免疫介导的药物不良反应,发病率为0.1%~5.0%^[1]。由于临床上血小板减少的患者可同时存在多种基础疾病,或同时接受多种药物或介入性治疗,HIT的鉴别诊断变得尤为困难。

1 病因及危险因素

HIT发病风险高低取决于以下因素:①肝素给药时间:长时间的肝素治疗(≥ 6 d)已被证实是导致血小板减少并继发HIT的常见危险因素^[2]。②肝素的类型与给药方式:普通肝素发展为HIT的风险是低分子量肝素的5~10倍。肝素的剂量与给药方式对HIT的影响尚未明确,但有研究表明,静脉给予治疗剂量的肝素比皮下注射预防剂量的肝素风险性更高。③患者类型:40岁以下的HIT患者极为罕见,女性患者则因其过强的免疫应答,发展为HIT的可能性是男性的2倍^[1-2]。④临床情况:体外循环(2%~3%)、骨科手术(5%)及遭受巨大创伤的患者,其HIT的发病率远高于

长期血液透析(1%)及妊娠患者($< 0.1\%$)。

2 发病机制及临床表现

HIT临床上可分为两型:I型HIT即非免疫介导的肝素相关的血小板减少症,简称HAT。其潜在机制为肝素与血小板的直接结合导致了血小板的轻度聚集,其发病率为10%~30%,在肝素用药最初2 d发生,以轻微、无症状的血小板减少为特征,不需要中断肝素治疗,血小板计数可自发恢复正常。II型HIT即通常所说的HIT,是由免疫机制介导,通常发生于肝素治疗后的5~14 d,发病率仅为0.1%~5.0%,但其临床表现多样,预后极差,有30%~75%的患者可能发展为血小板减少性血栓并发症(HITT)^[3]。上述两型比较详见表1。

HIT的发病涉及肝素-血小板因子4(PF4)复合物的形成,PF4是由巨核细胞合成的,储存于巨核细胞和血小板 α 颗粒中的带正电荷的蛋白质,带负电荷的肝素与之结合,使PF4构象改变,暴露出新的抗原表位,诱发机体产生免疫反应,形成肝素依赖性免疫球蛋白(主要为IgG)。新合成的肝素-PF4-IgG复合物激活血小板,使活化的血小板进一步释放PF4,形成瀑布样级联反应。同时,免疫复合物也可刺激单核细胞和内皮细胞,促使其释放组织因子,引起内皮损伤,刺激凝血酶的生成,引起血小板的聚集和血栓形成,最终形成高凝状态^[1,3]。

¹中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)(天津,300020)

通信作者:张磊,E-mail:zhangleil@ihcams.ac.cn

表 1 I 型与 II 型 HIT 鉴别要点

指标	I 型	II 型
发生率	10%~30%	0.1%~5.0%
发生时间	1~4 d	5~14 d
抗体	无	存在
血小板计数	100×10 ⁹ /L	(30~55)×10 ⁹ /L
血栓形成	无	30%~75%(HITT)
出血	无	罕见
处理原则	观察	停用肝素,替代性抗凝治疗

HIT 有 3 种发病形式:经典型、速发型、迟发型。约 70% 的患者呈经典的发病形式,血小板计数于用药 4 d 后开始减少。约 30% 的患者表现为速发型,此类患者多因既往 100 d 内接受过肝素治疗,体内可检测出残余的循环抗体。当其再次接受肝素治疗时, HIT 于短时间内迅速出现(平均 10.5 h)。另有少数患者表现为迟发型 HIT,即停止用药后 3 周才出现血小板计数下降及相关临床症状。

尽管 HIT 以血小板减少为特征,临床上出血罕见,多引起血栓形成倾向。它可导致严重的动静脉血栓栓塞并发症,包括肺栓塞、缺血性肠病、肢体坏疽、急性心肌梗死和卒中等。有 10%~20% 的患者于肝素注射部位出现了皮肤病变。其中,大部分患者肝素的皮内试验阳性,提示皮肤病变可能涉及

免疫机制。另有罕见的并发症被报道,如普通肝素注射后,注射点出现非坏死性红色斑疹,继而发生严重全身性过敏反应^[1,4]。此外,由于临床情况的复杂性,对于如急性肺栓塞、终末期肾病、败血症、接受介入治疗等危重患者,仍需多方面的分析以鉴别血小板减少的原因。

3 临床及实验室诊断

HIT 的临床评估方法包括“4T”评分系统、HIT 专家可能性评分(HEP)、CPB 术后评分系统(post-CPB)^[3,5]。后两种因信息获取及使用条件方面的限制,在临床上并不常用。“4T”评分系统是目目前临床诊断 HIT 的主要依据,采用以下 4 条标准进行评估(表 2):①血小板减少程度;②肝素用药至血小板开始减少的时间;③是否存在血栓或其他 HIT 后遗症;④其他引起血小板减少的诱因。所得总分将 HIT 的可能性划分为低、中、高等:高,6~8 分(21.4%~100%);中,4~5 分(7.9%~28.6%);低,0~3 分(0~1.6%)。“4T”评分系统具有极高的阴性预测价值,而阳性预测价值较低,是排除 HIT 的首选方法。低分患者若无血栓并发症,可继续给予肝素治疗,因替代性抗凝药物所致大出血风险远高于发展为 HIT 的可能。对于中、高评分的患者需进一步行实验室检测,必要时给予替代性抗凝治疗。

表 2 HIT“4T”评分系统

指标	2 分	1 分	0 分
血小板减少程度	血小板下降>50%或血小板计数下降≥20×10 ⁹ /L	血小板下降 30%~50%或血小板计数下降(10~19)×10 ⁹ /L	血小板下降<30%或血小板计数下降<10×10 ⁹ /L
用药至血小板开始减少时间	5~10 d 或≤1 d(近 30 d 内有肝素用药史)	>10 d 或≤1 d(近 30~100 d 内有肝素用药史)	≤4 d 且无近期肝素用药史
血栓或其他后遗症	新发血栓、皮肤坏死、静脉注射肝素后出现急性系统性反应	血栓加重或复发、非坏死性皮肤病变(如红斑)、可疑血栓(未证实)	无
其他引起血小板减少的诱因	无明显诱因	可疑诱因	明确诱因

对于临床评分疑诊 HIT 的患者,有必要进行实验室检查。目前有两类检测方法用于 HIT 的辅助诊断,免疫检测法和功能检测法。免疫检测法即酶联免疫吸附试验(ELISA),此法操作简便,敏感性高,有极好的阴性预测价值,是排除 HIT 的首选实验室检测法^[1,6]。功能检测法包括肝素诱导的血小板聚集试验和血小板血清素释放试验(SRA)。SRA 因极高的敏感性及特异性,被视为 HIT 诊断的金标准。SRA 也可检测非肝素依赖性的血小板活化,其往往预示罕见的重症 HIT,如迟发型 HIT、DIC 等消耗性凝血障碍。临床疑诊 HIT 的患者若 ELISA 法初筛阳性,随后 SRA 试验结果阳

性(血清素释放>50%),可使 HIT 的诊断准确率增加 100 倍^[7]。另有研究提出一种新型检测方法,PF4 依赖性 P-选择素检测法(PEA),其与 SRA 相比在诊断 HIT 上具有更高的准确性,且操作简便可行。然而,该法仍存在一些局限,需要进一步研究以证实其有效性^[8]。

4 治疗原则

一旦确诊为 HIT,应立即停用任何形式的肝素制品,并及早进行替代性抗凝治疗,待血小板计数恢复正常或接近正常后,逐渐向口服抗凝药转变。应避免在 HIT 早期使用香豆素类抗凝剂华法林,因其可产生 VitK 拮抗,导致蛋白 C 和蛋白 S 的耗

竭,增加 HIT 微血管血栓的风险^[1,9]。此外,目前不建议预防性输注血小板,以免增加血栓风险。然而,对于血小板严重减少的 HIT 患者或在出血风险极高的介入性操作期间,可在有效监测的前提下,适当输注血小板^[10]。

4.1 替代性抗凝药物治疗

目前,可用的替代性抗凝药物包括直接凝血酶抑制剂、Xa 因子抑制剂、肝素类似物及新型口服抗凝药。

4.1.1 直接凝血酶抑制剂 直接凝血酶抑制剂与凝血酶直接结合使其失活。因其半衰期短、起效快且与肝素无交叉反应,是目前 FDA 批准的唯一用于治疗 HIT 的药物^[3,11]。目前包括 3 种:阿加曲班、来匹卢定和比伐卢定。阿加曲班是一种人工合成的直接凝血酶抑制剂,其与凝血酶可逆性结合发挥作用。目前被批准用于 HIT 血栓形成的预防和治疗及 PCI 术中抗凝。研究表明,阿加曲班能显著降低 HIT 血栓形成相关的死亡、截肢的概率而不增加出血风险。其起效快,可在 1~3 h 内达到稳态血药浓度;半衰期为 40~50 min,停止用药后其抗凝作用迅速消失,因此中断治疗易致高凝状态的反弹^[12]。阿加曲班在体内由肝脏代谢并随胆汁排出,肾衰患者不需调整剂量。比伐卢定是 FDA 批准的用于 HIT 患者心脏手术或 PCI 术中的抗凝药物,但未被批准用于 HIT 的常规治疗^[13-15]。比伐卢定不与凝血酶以外的血浆蛋白结合,其半衰期仅为 20~30 s,蛋白水解作用(80%)为其主要清除方式,另有小部分(20%)由肾脏排泄^[1,16]。来匹卢定是一种重组水蛭素类似物,可用于 HIT 的治疗。其与凝血酶发生不可逆性结合,可显著减少 HIT 血栓形成相关的死亡、截肢和新发动静脉血栓栓塞并发症。其半衰期较长,约 80 min,代谢产物主要经由肾脏排泄,肾功能不全的患者应适当减慢输注速率。用药期间,每 4 h 监测一次 APTT,直至达到治疗水平的稳态血药浓度(1.5~2.5 倍基线值)^[17]。

4.1.2 Xa 因子抑制剂 磺达肝癸是一种人工合成的五糖,间接抑制 Xa 因子活性发挥作用。其与肝素制品有相似的结构与免疫原性,而研究表明其与 HIT 抗体在体内仅有微弱的交叉反应,因此引起 HIT 的风险极为罕见^[17-18]。

4.1.3 肝素类似物 达那肝素是硫酸肝素和氨基葡聚糖的复合物,兼有抗 Xa 因子及抗凝血酶活性(前者为主)。治疗浓度下,其可明显抑制 HIT 抗体所诱导的血小板活化,降低血栓栓塞及大出血风险。其半衰期长约 25 h,与磺达肝癸相似,停药极少发生 HIT 反弹^[17]。

4.1.4 维生素 K 拮抗剂 华法林:对于高度疑诊或确诊 HIT 的患者,血小板计数应至少恢复至

150×10⁹/L 才可开始华法林治疗,且应与之前的非肝素类抗凝药至少重叠使用 5 d 直至 INR 达到目标范围内(1.9~3.5)。

4.1.5 新型口服抗凝药 包括达比加群、利伐沙班、艾吡沙班、依杜沙班、贝曲沙班等,其与传统药物相比更加安全、有效且有固定的口服给药剂量,因其可预测的药效学及药代动力学,不需频繁实验室监测,尤其适用于出院患者^[19-20]。

4.2 血浆置换和丙种球蛋白输注

上世纪 80 年代有研究者使用血浆置换治疗 HIT,取得良好效果,随后的随机对照研究证实血浆置换治疗 4 d 内发生的血小板减少的 HIT 患者死亡率显著下降,目前认为血浆治疗 HIT 可以缓解临床症状和降低血栓风险。大剂量输注丙种球蛋白可以阻断血小板 Fcγ 受体,可能有助于 HIT 治疗,但目前证据尚不明确。

综上所述,HIT 是少见的肝素治疗相关的并发症,但由于其具有很高的致残率和致死率,应当引起高度关注。对于可疑的 HIT 患者,尽可能及早地做出诊断并处理,早期的抗凝药物治疗可以显著降低 HIT 的致残率和致死率。因此,加强医师对该病的认识,有助于提高 HIT 患者的生存率和痊愈。

参考文献

- [1] Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a comprehensive clinical review[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67: 2519-2532.
- [2] Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia[J]. Blood, 2012, 119: 2209-2218.
- [3] Kam T, Alexander M. Drug-induced immune thrombocytopenia[J]. J Pharm Pract, 2014, 27: 430-439.
- [4] Singla A, Amini MR, Alpert MA, et al. Fatal anaphylactoid reaction associated with heparin-induced thrombocytopenia[J]. Vasc Med, 2013, 18: 136-138.
- [5] 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.
- [6] Pouplard C, Leroux D, Regina S, et al. Effectiveness of a new immunoassay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and improved specificity when detecting IgG antibodies[J]. Thromb Haemost, 2010, 103: 145-150.
- [7] Warkentin TE, Arnold DM, Nazi I, et al. The platelet serotonin-release assay[J]. Am J Hematol, 2015, 90: 564-572.
- [8] 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.

- [2] Galli M, Ruggeri L, Barbui T. Differential effects of anti-beta2-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies on the anticoagulant activity of activated protein C [J]. *Blood*, 1998, 91:1999-2004.
- [3] Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368:1033-1044.
- [4] 陈晓微, 申艳, 孙传银, 等. 抗磷脂综合征 174 例临床特点及与欧洲数据的比较分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(6):394-397.
- [5] 李茹, 周云杉, 贾园, 等. 抗磷脂综合征患者血栓事件的危险因素分析[J]. *北京大学学报*, 2012, 44(5):788-791.
- [6] 谭立夫, 邱茜, 梁柳琴, 等. 抗磷脂综合征 55 例临床分析[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(15):2789-2791.
- [7] 张悦, 朱德生, 管阳太. 抗磷脂综合征 18 例临床分析[J]. *中国神经免疫性和神经病学杂志*, 2013, 20(3):156-159.
- [8] 许蕊苒, 赵伟, 胡红, 等. 抗磷脂综合征 57 例临床分析[J]. *解放军医学院院报*, 2014, 35(6):541-544.
- [9] 冷晓梅, 刘晓敏, 艾脉兴, 等. 抗磷脂综合征 61 例临床分析[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(16):1367-1370.
- [10] 吴庆军, 朱燕林, 唐福林, 等. 抗磷脂综合征 100 例临床特征分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11(11):675-678.
- [11] 徐娜, 张尧, 张文, 等. 抗磷脂综合征 165 例临床特征与分型[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(11):904-907.
- [12] 徐瑞焱, 高瑞通, 郭立琳, 等. 抗磷脂抗体综合征合并急性心肌梗死 10 例分析[J]. *中国心血管病杂志*, 2010, 15(2):113-115.
- [13] Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1 000 patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46:1019-1027.
- [14] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4:295-306.
- [15] Gardiner C, Hills J, Machin SJ, et al. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice [J]. *Lupus*, 2013, 22:18-25.
- [16] Donnan PT, McDonald MJ. Patients experiences of a diagnosis of Hughes' syndrome[J]. *Clin Rheumatol*, 2009, 28:1091-1100.
- [17] Asherson RA, Cervera R, Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines[J]. *Lupus*, 2003, 12:530-534.
- [18] Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis[J]. *J Am Med*, 1998, 104:381-385.
- [19] Sciascia S, Lopez-Pedreria C, Roccatello D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS)[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012, 26:535-541.
- [20] Aguiar CL, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2013, 5:305-314.

(收稿日期:2016-11-21)

(上接第 7 页)

- [9] Cosmi B. Current management of heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Expert Rev Hematol*, 2015, 8:837-849.
- [10] Goel R, Ness PM, Takemoto CM, et al. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality [J]. *Blood*, 2015, 125:1470-1476.
- [11] Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition[J]. *Br J Haematol*, 2012, 159:528-540.
- [12] Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368:737-744.
- [13] Bain J, Meyer A. Comparison of bivalirudin to lepirudin and argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72:S104-S109.
- [14] Joseph L, Casanegra AI, Dhariwal M, et al. Bivalirudin for the treatment of patients with confirmed or suspected heparin-induced thrombocytopenia [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12:1044-1053.
- [15] Skrupky LP, Smith JR, Deal EN, et al. Comparison of bivalirudin and argatroban for the management of heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30:1229-1238.
- [16] Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Annu Rev Med*, 2010, 61:77-90.
- [17] Warkentin TE. Agents for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2010, 24:755-775, ix.
- [18] Parlar AI, Sayar U, Cevirme D, et al. Successful use of fondaparinux in a patient with heparin-induced thrombocytopenia while on extracorporeal membrane oxygenation after mitral valve redo surgery[J]. *Int J Artif Organs*, 2014, 37:344-347.
- [19] Mavranakas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130:46-58.
- [20] Skelley JW, Kyle JA, Roberts RA. Novel oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42:172-178.

(收稿日期:2016-11-11)