

免疫性血小板减少症患者围手术期的评估与治疗*

李俊颖¹ 郭涛¹



专家简介:郭涛,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科主任医师、博士生导师。担任中国医师协会血液科医师分会委员,海峡两岸医药卫生交流协会血液病学专业委员会副主任委员,武汉血液学会主任委员,中国研究型医院协会生物治疗学组常务委员;《临床血液学杂志》《血栓与止血学》《国际输血及血液学杂志》及《临床急诊杂志》编委;湖北省噬血细胞综合征专家联盟理事长。

[摘要] 免疫性血小板减少症是临床上最常见的出血性疾病之一,部分患者因合并症有手术治疗的需要。为减少不良反应发生、保障患者安全,本文通过归纳总结国内外指南共识、临床研究及病例报道,分别针对免疫性血小板减少症患者围手术期的术前评估、治疗及术后管理进行介绍,并提出相应的建议。

[关键词] 免疫性血小板减少症;围手术期;评估;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.01.003

[中图分类号] R558.2 **[文献标志码]** A

Perioperative evaluation and treatment of immune thrombocytopenia

LI Junying GUO Tao

(Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: GUO Tao, E-mail: guotao1968@163.com

Abstract Immune thrombocytopenia (ITP) is a common clinical disorder with a variably increased risk of bleeding. Some ITP patients have complications and need surgery. From summarizing related guidelines, consensus, clinical trials and case reports, we make recommendation on preoperative assessment, perioperative treatment and postoperative management for ITP patients, aimed at minimizing adverse events and ensure safety.

Key words immune thrombocytopenia; perioperative period; evaluation; treatment

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性自身免疫性出血性疾病,以外周血血小板计数(PLT)减少为主要特点^[1-2]。其主要发病机制是血小板自身抗原免疫耐受性丢失、体液和细胞免疫异常活化并介导血小板破坏加速及巨核细胞产板不足。ITP患者可有不同程度的临床出血表现,而部分患者因为合并症有手术治疗的需要,为保证患者安全,需对围手术期 ITP 患者进行严格评估和治疗。

1 术前评估

为避免 ITP 患者围手术期出血的并发症,术前的全面评估非常重要。外周血 PLT 是首要评估的内容,还需综合考虑其他可能增加 ITP 患者出血风险的因素:高龄和长 ITP 病史,血小板功能缺陷,凝血障碍,高血压,感染,抗血小板、抗凝或非甾体类药物等^[1]。

对 ITP 患者临床常规操作或手术及接受药物治疗时 PLT 参考值^[1,3]:牙龈洁治术及深度清洁: $PLT \geq (20 \sim 30) \times 10^9/L$;拔牙或补牙: $PLT \geq (30 \sim 50) \times 10^9/L$;腰椎穿刺: $PLT \geq 40 \times 10^9/L$;小手术: $PLT \geq 50 \times 10^9/L$;硬膜外麻醉: $PLT \geq 80 \times 10^9/L$;大手术: $PLT \geq 80 \times 10^9/L$;神经外科大手术或眼科手术: $PLT \geq 100 \times 10^9/L$;单一抗血小板或

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81974008)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

通信作者:郭涛, E-mail: guotao1968@163.com

抗凝治疗: $PLT \geq (30 \sim 50) \times 10^9/L$; 抗血小板联合抗凝治疗: $PLT \geq (50 \sim 70) \times 10^9/L$ 。

多数情况下 ITP 患者出血症状与 PLT 有关, 但有时患者有明显的出血症状, 而 PLT 仍高于特定值, 仅依靠 PLT 制定治疗方案是片面的, 需对患

者进行有效的出血症状及风险评估, 依据 ITP 国际工作组 (IWG) 提出的 ITP 特异性出血评分工具 (ITP-BAT)^[4] 或中华医学会血液学分会推荐的 ITP 出血评分系统 (表 1)。

表 1 成人 ITP 出血评分系统

| 分值 | 年龄/岁 | | 皮下出血 (瘀点/瘀斑/血肿) | | 黏膜出血 (鼻腔/牙龈/口腔血疱/结膜) | | | 深部器官出血 | |
|----|-----------|-----------|--------------------|------|-------------------------|-----------|-----|--------------------------------------|----------------|
| | ≥ 65 | ≥ 75 | 头面部 | 其他部位 | 偶发、 可自止 | 多发、 难止 | 伴贫血 | 内脏 (肺、胃肠道、泌尿生殖系统) 无贫血 伴贫血 危及生命 | 中枢 神经 系统 |
| 1 | √ | | | √ | | | | | |
| 2 | | √ | √ | | √ | | | | |
| 3 | | | | | | √ | | √ | |
| 5 | | | | | | | √ | √ | |
| 8 | | | | | | | | | √ √ |

2 ITP 患者围手术期的治疗选择

对于拟接受手术的 ITP 患者的治疗选择, 目前尚缺乏有效的临床研究数据, 主要参考普通患者治疗策略的指南推荐和临床数据, 以及部分 ITP 手术患者的病例报道。不同手术类型对 PLT 及治疗反应时间的要求不尽相同, 且患者对不同治疗方法的反应、年龄、其他合并症、经济水平以及个人诉求等均存在差异, 应在遵照基本用药原则的基础上制定个体化的治疗策略, 治疗过程中注意对患者症状、体征及出血指标等进行密切监测。

2.1 紧急手术患者

ITP 患者需要急症手术时, 应尽可能迅速提升 PLT 水平, 但最重要的是手术过程中减少损伤和有效的物理止血。建议予以静脉注射免疫球蛋白 (IVIg) $1 g/kg/d \times (1 \sim 2) d$; 虽然 ITP 患者不需要预防性血小板输注, 但在紧急手术前仍建议输注, 联合 IVIg 效果更佳^[1,3,5]。

2.2 择期手术患者

对于择期手术的 ITP 患者, 在保证风险因素可控的前提下 (停用抗血小板药物、控制血压、抑制月经、尽可能减少创伤等^[6]), 主要在围手术期 PLT 维持在安全范围内 (具体数值见前述), 对常用治疗药物用法、用量及反应时间、维持方案列举如下, 供参考选择。

2.2.1 糖皮质激素或 IVIg ITP 患者首选一线治疗措施。对于常规患者在 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 且无症状或仅有少许皮肤/黏膜出血时一般予以临床观察, 但根据 2019 ASH 指南, 对于手术的初治患者仍推荐糖皮质激素治疗^[7]。需要指出的是, 糖皮质激素治疗应注意血压、血糖的监测以避免出血、术后感染及伤口愈合不良等并发症出现, 不良反应

较多^[1,7-8]; IVIg 平均起效时间快, 不良反应少, 主要是价格更为昂贵, 在经济成本可接受的情况下, 推荐手术患者首选 IVIg 治疗。

①强的松: $1 mg/kg/d$ (最大剂量 $80 mg/d$, 口服) $2 \sim 3$ 周, 起效后应尽快减量, 减停后不能维持者考虑其他治疗。初始有效率为 $70\% \sim 80\%$, 起效时间数天至数周, 6 个月时持续缓解率与大剂量地塞米松 (HD-DXM) 无明显差异, 但 HD-DXM 起效更快且不良反应发生率显著降低^[1,5,6,9-11]。②HD-DXM: $40 mg/d \times 4 d$, 口服或静脉给药, 无效或复发患者可重复 $1 \sim 2$ 个周期, 间隔 $2 \sim 4$ 周。初始有效率可达 90% , 起效时间数天至数周 (平均 $3 \sim 4 d$), 80% 的患者能在 $3 \sim 6$ 个月内保持有效状态^[1,5,6,9-10]。③IVIg: $400 mg/kg/d \times 5 d$ 或 $1 g/kg/d \times (1 \sim 2) d$, 初始有效率为 80% , 半数患者 PLT 能达到正常水平, 起效时间迅速 (一般 $2 \sim 4 d$, 平均 $24 \sim 48 h$), 但效果多为一过性, 治疗结束后 $2 \sim 4$ 周 PLT 可回落至治疗前水平, 少数患者可维持疗效达数月^[6,10]。

2.2.2 血小板生成素受体激动剂 ①罗普司亭: 起始剂量为 $1 \mu g/kg$ 每周 1 次皮下注射, 每周增加 $1 \mu g/kg$ (最大剂量 $10 \mu g/kg$) 直到目标值; 出血风险较高者可从 $3 \mu g/kg$ 起始并逐渐增加至 5 、 7 、 $10 \mu g/kg$ 。整体有效率在未行脾切除术的患者达 88% 、已切脾患者约为 79% , 起效时间 $1 \sim 4$ 周, 坚持用药维持疗效可达 4 年^[6,12]。一项回顾性研究结果显示, 多数患者使用 $3 \mu g/kg$ 罗普司亭 2 次可在 14 d 内达到手术目标 PLT 值, 部分患者术后需血制品输注, 并需警惕血栓形成风险^[13]。另一项研究罗普司亭剂量中位值手术时为 $3 \mu g/kg$ (范围 $1 \sim 6 \mu g/kg$), 中位治疗周期为 4.2 周, 中位提升

PLT 为 $98 \times 10^9/L$ ^[14]。②艾曲泊帕:25~50 mg/d, 空腹顿服,1~2 周无效者加量至 50 mg/d, 最大剂量 75 mg/d, 最大剂量应用 2~4 周无效者停药。口服 50 mg/d 患者的整体有效率可达 70%, 75 mg/d 者可达 81%, 超过 80% 的患者在 15 天左右起效, 坚持用药患者维持疗效时间可达 1.5 年^[6,14]。一项对围手术期 ITP 患者的多中心对照研究结果显示, 应用 IVIg 较艾曲泊帕达到术前目标血小板值的时间更短, 但艾曲泊帕总的有效率更高^[15]。此外, 艾曲泊帕可能增加血栓形成风险, 后续成本效益提示艾曲泊帕花费较 IVIg 更低^[16], 在临床实际决策中应综合考量。③阿伐曲泊帕: 目前在我国获批用于择期行诊断性操作或手术的成人慢性肝病相关血小板减少症, 在欧美国家还获批用于既往治疗反应不佳的成人慢性 ITP 患者。建议口服 20~40 mg/d, 操作或手术前 10~13 d 开始服用^[12,17], 可能导致门静脉血栓形成, 但风险低于其他血小板生成素受体激动剂。

2.2.3 其他药物 上述治疗无效的患者可考虑应用其他 ITP 常用治疗药物, 但因缺乏针对围手术期患者应用的相关数据及报道, 在此不做赘述, 可根据医师经验及患者状况进行个体化选择。

2.2.4 血小板输注 在其他治疗无效和(或)手术必须进行的情况下可酌情考虑血小板输注, 预防性血小板输注一般仅需要 1 个单位量, 常规的阈值难以通过单纯的血小板输注而达到, 具体的血小板输注目标值有待进一步归纳总结。PICC 置管、CVC 拔管、白内障手术前无需常规输注血小板^[1,3]。

3 术后评估及并发症管理

回顾性研究结果显示, ITP 患者出现术后并发症、住院时间延长、术后转入重症监护病房以及医疗花费增加的风险均高于非 ITP 的手术患者^[18], 提示术后的有效评估及并发症的管理对于 ITP 患者非常重要。

ITP 患者接受脾切除术后的相关并发症主要为出血、休克、肺炎、深部伤口感染等^[19], 发生率为 5.9%~24%。对于接受了多种不同大小手术的 ITP 患者, 主要并发症为急性肾功能衰竭、术后出血以及感染^[20]。ITP 患者存在本就有肾功能不全高风险, 手术的应激反应以及围手术期用药如 IVIg 等可能进一步增加术后急性肾功能衰竭的可能性^[20-21], 围手术期应注重患者尿量及肾功能监测, 必要时及时进行相应的处理。为避免术后出血等发生, 手术时应尽可能地减少组织损伤及创口大小, 保证术后至少 7 d 内的 PLT 安全水平(手术相关的血液稀释、术后感染、弥散性血管内凝血等均可能导致血小板进一步减少^[22]), 必要时联合血制品输注。ITP 患者术前的用药(糖皮质激素、免疫抑制剂等)、脾切除术本身以及各种手术相关的并

发症均可能增加患者感染风险^[23-25], 应注重术后患者体温及感染指标的监测, 保证抗感染药物及时有效的应用。

脾切除术后患者可能存在血栓形成风险, 因此对于脾切除术后 PLT 上升过高、过快者需进行血栓风险评估, 对中高危患者给予血栓预防治疗^[1]。部分 ITP 患者尤其是慢性 ITP 患者同时面临血栓形成的风险, 接受大剂量糖皮质激素、IVIg、rhTPO、血小板生成素受体激动剂治疗以及糖尿病、心血管疾病等合并症均可能导致风险进一步增加, 且部分手术患者存在术后高凝状态, 建议参考中华医学会血液学分会关于 ITP 患者合并血栓/栓塞的诊治专家共识对所有患者均进行风险评估和有效防治^[26]。

4 结语

为保证 ITP 患者围手术期安全, 需要进行全面细致的术前和术后评估, 针对 ITP 原发病选择个体化治疗方案, 更为有效的证据还有待进一步临床研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 617-623.
- [2] Bussel J, Cooper N, Boccia R, et al. Immune thrombocytopenia [J]. Expert Rev Hematol, 2021, 14(11): 1013-1025.
- [3] Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions [J]. Br J Haematol, 2017, 176(3): 365-394.
- [4] Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group [J]. Blood, 2013, 121(14): 2596-2606.
- [5] Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2019, 3(22): 3780-3817.
- [6] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2010, 115(2): 168-186.
- [7] Neuner C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2019, 3(23): 3829-3866.
- [8] Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing [J]. J Dent Res, 2010, 89(3): 219-229.
- [9] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working

- group[J]. *Blood*, 2009, 113(11): 2386-2393.
- [10] Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? [J]. *Blood*, 2017, 1(24): 2295-2301. Erratum in: *Blood Adv*, 2018, 2(15): 1817.
- [11] Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(10): e489-e496.
- [12] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 促血小板生成药物临床应用管理中国专家共识(2023年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(7): 535-542.
- [13] Al-Samkari H, Marshall AL, Goodarzi K, et al. Romiplostim for the management of perioperative thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(1): 106-113.
- [14] Marshall AL, Goodarzi K, Kuter DJ. Romiplostim in the management of the thrombocytopenic surgical patient[J]. *Transfusion*, 2015, 55(10): 2505-2510.
- [15] Arnold DM, Heddle NM, Cook RJ, et al. Perioperative oral eltrombopag versus intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenia: a non-inferiority, multicentre, randomised trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(9): e640-e648.
- [16] Kaur MN, Arnold DM, Heddle NM, et al. Cost-effectiveness of eltrombopag vs intravenous immunoglobulin for the perioperative management of immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(3): 785-792.
- [17] Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(3): 479-490.
- [18] Chang CC, Chang HC, Wu CH, et al. Adverse postoperative outcomes in surgical patients with immune thrombocytopenia [J]. *Br J Surg*, 2013, 100(5): 684-692.
- [19] Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications [J]. *Blood*, 2004, 104(9): 2623-2634.
- [20] Enger C, Bennett D, Forssen U, et al. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia[J]. *Int J Hematol*, 2010, 92(2): 289-295.
- [21] Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1997, 8(11): 1788-1794.
- [22] Skeith L, Baumann Kreuziger L, Crowther MA, et al. A practical approach to evaluating postoperative thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(4): 776-783.
- [23] Nørgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study [J]. *Blood*, 2011, 117(13): 3514-3520.
- [24] Cokkinos DD, Spanou E, Giannou S, et al. Pulmonary nocardiosis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *J Infect*, 2006, 52(2): e41-e43.
- [25] Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(8): 546-555.
- [26] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 原发免疫性血小板减少症合并血栓/栓塞诊断与防治中国专家共识(2023年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(1): 6-11.

(收稿日期: 2023-11-21)