

肝素诱导的血小板减少症诊治进展

齐微¹, 王悦¹, 王哲¹, 夜雪敏¹, 邢延芳^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属东关分院检验科, 陕西 延安

Email: 347068697@qq.com, *xingyanfang@126.com

收稿日期: 2020年11月1日; 录用日期: 2020年11月13日; 发布日期: 2020年11月20日

摘要

肝素诱导的血小板减少症(Heparin-induced thrombocytopenia, HIT)是使用肝素抗凝治疗后出现的一种严重不良反应, 可导致血栓形成, 造成器官或肢体血栓栓塞, 严重者危及生命。由于HIT临床过程隐匿, 且症状不典型, 易造成误诊和漏诊。然而, 国内对HIT的认知和诊疗严重不足。本文通过检索HIT相关文献, 对HIT的发病机制、临床表现、诊断及治疗作一综述, 旨在为临床医生早期诊断、鉴别和治疗提供参考。

关键词

肝素, 血小板减少, HIT抗体, 血栓栓塞, 抗凝药

Progress in the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia

Wei Qi¹, Yue Wang¹, Zhe Wang¹, Xuemin Ye¹, Yanfang Xing^{2*}

¹Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Laboratory Medicine, Dongguan Branch of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Email: 347068697@qq.com, *xingyanfang@126.com

Received: Nov. 1st, 2020; accepted: Nov. 13th, 2020; published: Nov. 20th, 2020

Abstract

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a common complication of heparin anticoagulant therapy, which can lead to thromboembolism in organs or limbs, and serious life-threatening. Due to

*通讯作者。

文章引用: 齐微, 王悦, 王哲, 夜雪敏, 邢延芳. 肝素诱导的血小板减少症诊治进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(11): 2582-2587. DOI: 10.12677/acm.2020.1011391

the clinical process of HIT is concealed and the symptoms are not typical, it is easy to cause missed and delayed diagnosis. However, there are serious insufficiency in the cognition and diagnosis of HIT in domestic. This article intends to describe the latest developments in the clinical manifestations, laboratory tests and diagnosis, in order to guide clinicians to early identify and diagnose of the syndrome.

Keywords

Heparin, Thrombocytopenia, HIT Antibody, Thromboembolism, Anticoagulant

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝素作为一种临床广泛使用的抗凝药,其所引起的不良反应逐渐引起人们的重视,其中最严重的并发症是肝素诱导的血小板减少症(Heparin-induced thrombocytopenia, HIT) [1],因此早期诊断并实施干预可以避免出现血栓栓塞等严重并发症。国外研究报道,在接受肝素治疗的患者中 HIT 发病率约为 0.5%~5% [2]。一旦发生,如果处理不及时将会造成严重后果。

既往将 HIT 分为两种类型,即 I 型 HIT 和 II 型 HIT。I 型是一种非免疫性疾病,一般在使用肝素治疗后的 2~3 天内出现血小板计数轻度下降,患者常无临床症状,并且无需停用肝素治疗,血小板计数可自行恢复正常,其机制是肝素与血小板表面 $\alpha IIb\beta 3$ 受体直接作用引起血小板活化、释放,从而导致血小板一过性减少[3]。II 型为免疫相关性,即本文所指的 HIT。本文通过检索 HIT 相关文献,就 HIT 的发病机制、临床表现、诊断及治疗作一简要综述。

2. 发病机制

生理情况下血小板因子 4 (PF4)储存于血小板 α 颗粒中,当血小板受到刺激时,PF4 释放入血,与体内带负电荷的葡胺聚糖生物分子肝素结合,使 PF4 构象发生改变从而暴露抗原表位,形成 PF4/肝素复合物,可刺激机体产生 PF4/肝素抗体(主要是 IgG) [4] [5]。该抗体的 Fab 片段可识别具有抗原性的 PF4/肝素,并与其特异性结合,同时 Fc 片段与血小板表面的 $Fc\gamma RIIa$ 受体结合进一步促进血小板活化与聚集,这种正反馈机制导致血小板不断减少和机体高凝状态[6]。此外,PF4/肝素抗体还可作用于单核细胞和内皮细胞,诱导组织因子释放,引起血管内皮损伤,导致血栓形成。

3. 临床表现

HIT 最主要的临床表现是血小板减少,通常出现在使用肝素治疗后的 5~14 天内,多数血小板计数降至基线值的 50%以下[7]。值得注意的是,一部分患者血小板计数下降了 50%,但绝对值仍在正常范围内,这就容易导致对 HIT 的漏诊[8]。如停用肝素后,血小板计数仍 $< 20 \times 10^9/L$ 时,应该考虑其他原因导致血小板减少[9],例如感染、药物等引起的血小板减少,免疫性血小板减少性紫癜,EDTA 诱导的血小板聚集等。血小板计数相对减少是诊断 HIT 的关键,所以动态监测血小板十分必要。HIT 引起的出血较少见,但其发生血栓的风险显著增高。静脉血栓是 HIT 最常见的并发症。研究发现静脉血栓的发生率高于动脉血栓(约为 4:1),虽然动脉血栓发生率较低,但可造成脑卒中和心肌梗塞等严重并发症[10]。HIT

也会引起局部皮肤损害和急性全身反应,部分患者在肝素注射部位会出现皮肤红斑,甚至坏死[11]。全身反应包括静脉注射肝素 5~30 min 后出现的如发热、寒颤、心动过速、胸痛、呼吸困难等症状[12]。

4. 临床诊断与实验室检查

4.1. 评分系统

临床诊断 HIT 主要依据评分系统,目前主要使用的有三种,分别为 4Ts 评分系统、HEP 评分系统(即 HIT 专家意见评分系统)、CPB 评分系统(即体外循环术后评分系统)。其中最常用的是 4Ts 评分,主要根据血小板减少的程度、与肝素暴露相关的时间、血栓并发症的存在及其他原因导致血小板下降来评估发生 HIT 的可能性[13]。4Ts 得分 0 至 3 分,4 至 5 分和 6 至 8 分分别对应于发生 HIT 的低、中、高概率。4Ts 评分有很高的阴性预测值(99.8%),但特异性较低。中、高概率 4Ts 评分的阳性预测值分别为 14%和 64% [14]。

HEP 评分系统是基于 26 位 HIT 相关领域专家的意见,HEP 评分由 8 个与 HIT 诊断相关的临床特征组成,分别是血小板计数下降幅度、血小板计数下降时间、血小板计数、血栓症、皮肤坏死、急性全身反应、出血、血小板减少的其他原因。由于 HEP 评分比 4Ts 评分相对复杂,故在临床中使用较少[15]。有研究发现,在临床经验较少的临床医生和患有严重疾病的患者中,HEP 评分可能优于 4Ts 评分[16]。

CPB 评分系统主要应用于体外循环术(CPB)后患者,通过动态监测血小板变化、体外循环术后持续时间、CPB 术后到疑似 HIT 的时间作为判断指标。一项回顾性分析显示,CPB 评分阴性预测值高达 97%,但仍需要大量的前瞻性研究[17]。然而,无论使用哪种评估系统,精准判断患者的临床表现才是评估的关键。

4.2. 实验室检测

除密切观察患者临床表现和 PLT 计数动态变化外,对于高度可疑的 HIT 患者进行进一步实验室检测很有必要。HIT 的实验室检查包括血小板功能检测和 HIT 抗体检测。功能性检测包括血清素释放实验(SRA)和肝素诱导的血小板活化实验(HIPA)。SRA 因其具有高灵敏度和特异性而被视为 HIT 的“金标准”,其原理是使用放射性标记来量化血清素的释放。将供体富含血小板的血浆与 ^{14}C 标记的血清素共同温育,被放射性标记的血清素进入血小板致密颗粒,然后洗涤血小板除去过量的 ^{14}C -血清素,将洗过的血小板与患者血清/血浆和肝素一起孵育,离心后测试上清液的放射量[18]。然而,该测定方法耗时、昂贵且具有放射性,很少有实验室能够进行。

HIT 抗体检测包括酶联免疫分析测定(ELISA)、全自动乳胶免疫比浊法(LIA)、化学发光免疫学分析法(CLIA)等。酶联免疫分析试验是目前实验室最常用的免疫检测方法,也是目前较为公认的 HIT 筛查方法,该方法操作简单且容易确定统一标准,目前在临床上应用广泛。但研究发现 ELISA 检测阳性的患者并不一定发生 HIT,周硕福等通过检测 315 例心脏手术患者围术期的 PLT、PF4、HIT,发现 HIT 抗体阳性率为 36.5%,而 HIT 发生率仅有 3.5% [19]。所以临床仅依据抗体检测结果将会导致 HIT 的过度诊断,还需与评分系统联合应用以排除 HIT。

4.3. HIT 的诊断

目前诊断 HIT 主要依靠临床评估和实验室检查。对所有使用肝素治疗的患者应动态监测血小板,尤其是近 3 个月内有肝素使用史的患者,如果出现血小板减少或急性血栓形成更应该警惕 HIT 发生,对于高度疑似患者可行 4Ts 评估。2018 年肝素诱导的血小板减少症中国专家共识建议将 4Ts 评分作为诊断 HIT 的初步筛查试验[20]。4Ts 评分有很高的阴性预测值,所以低概率临床评估患者可排除 HIT,对于中、

高概率临床评估患者，需检测 HIT 抗体。诊断 HIT 时应排除其他能引起血小板减少的因素。

5. HIT 的治疗现状

5.1. 立即停用肝素

对于临床诊断和高度疑似 HIT 患者应立即停止使用肝素，包括使用肝素、低分子肝素，并给以非肝素抗凝剂替代治疗[21]。尽管 HIT 患者血小板计数较低，但其出血风险小，应避免预防输注血小板，否则会加重血栓形成的风险[22]。

5.2. 替代抗凝

目前临床常使用的替代抗凝药有阿加曲班、比伐卢定、磺达肝癸钠。阿加曲班、比伐卢定为直接凝血酶抑制剂，可以快速结合凝血酶的活性中心，阻止纤维蛋白的形成而达到抗凝作用[23]。阿加曲班被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 HIT 及在禁忌肝素时进行经皮冠状动脉(PCI)治疗的患者的抗凝作用[24]，其半衰期为 40~50 min，主要通过肝脏代谢，可用于肾功能不全的患者[25]。比伐卢定是一种水蛭素类似物，20%经肾脏排泄，其药物代谢动力学特性也不受年龄和性别的影响[26]。晋辉等通过对 94 例 HIT-IgG 抗体阳性的 STEMI 患者 PCI 术后抗凝效果的观察，发现比伐卢定和阿加曲班的抗凝效果相当[27]。

磺达肝癸钠是一种合成的肝素分子类似物，通过抑制凝血因子 Xa 而发挥抗凝作用。有研究报道磺达肝癸钠用于高度疑似 HIT 患者的抗凝治疗是安全有效的[28]。然而也有病例报道发现磺达肝癸钠与抗血小板因子 4 抗体发生交叉反应，导致血小板持续降低，引起弥散性血管内凝血[29]。

近年来出现了一些新型口服抗凝剂(达比加群、利伐沙班、阿哌沙班)，但目前对该类药物治疗 HIT 的研究主要还是来自体外实验，仍需大量临床研究加以验证。尽管对于 HIT 的治疗主要是强调使用非肝素抗凝药物，但有研究发现可将大剂量静脉注射免疫球蛋白(intravenous immune globulin, IVIG)用于治疗严重或持续性的 HIT [30]。一项系统性回顾研究分析了有关使用 IVIG 治疗的 34 例 HIT 患者，发现使用 IVIG 后约 77% 的患者病情好转，且 Logistic 回归未发现任何预测 IVIG 不良反应的因素，因此 IVIG 对于 HIT 和难治性血栓形成似乎是一种安全有效的治疗选择[31]。

6. 结语

HIT 是在使用肝素治疗过程中出现的严重威胁生命的并发症，具有极高的致残率和致死率。目前血小板活化试验阳性或 HIT 抗体强阳性是诊断 HIT 的有力证据。但血小板活化试验难以开展，HIT 抗体检测不具有特异性，所以 HIT 诊断仍是一个具有挑战的临床问题。相信随着实验室检测技术的不断发展，会有一种高特异性和灵敏度的检测方法，能有效的区分致病性和非致病性抗体。在此之前，仍需要临床医师加强对 HIT 的认识，积累丰富的临床经验，随着对该疾病的深入了解，HIT 的诊治会更加规范化。

参考文献

- [1] 武东, 汪晓娟, 汪小五, 等. 104 例住院患者药源性血小板减少症不良反应报告分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(17): 1766-1771.
- [2] Warkentin, T.E., Sheppard, J.A., Horsewood, P., et al. (2000) Impact of the Patient Population on the Risk for Heparin-induced Thrombocytopenia. *Blood*, **96**, 1703-1708. https://doi.org/10.1182/blood.V96.5.1703.h8001703_1703_1708
- [3] Shen, Y.-M., Heather, W. and Stephen, B. (2018) Evaluating Thrombocytopenia during Heparin Therapy. *JAMA*, **319**, 497. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21898>

- [4] 郑永威, 袁榴娣. 肝素诱导性血小板减少症的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2014, 33(6): 815-819.
- [5] 雷迁, 陈雷. 肝素/血小板因子 4 抗体与肝素诱导的血小板减少症[J]. 中国实验血液学杂志, 2008(2): 457-460.
- [6] Rauova, L., Arepally, G., Poncz, M., et al. (2018) Molecular and Cellular Pathogenesis of Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT). *Autoimmunity Reviews*, **17**, 1046-1052. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.003>
- [7] 曹磊, 谭颖, 吕继成, 等. 肝素诱导的血小板减少症[J]. 中国血液净化, 2009, 8(3): 163-166.
- [8] 范庆坤, 张真路. 如何面对肝素诱导血小板减少症诊断的困惑[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(4): 227-231.
- [9] 门剑龙, 任静. 肝素诱导的血小板减少症的实验室诊断进展[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(10): 795-800.
- [10] Warkentin, T.E. (2012) HITlights: A Career Perspective on Heparin-Induced Thrombocytopenia. *American Journal of Hematology*, **87**, S92-S99. <https://doi.org/10.1002/ajh.23127>
- [11] Cohen, R.A., Castellano, M. and Garcia, C.A. (2012) Heparin Induced Thrombocytopenia: Case Presentation and Review. *Journal of Clinical Medicine Research*, **4**, 68-72. <https://doi.org/10.4021/jocmr751w>
- [12] Dasararaju, R., Singh, N. and Mehta, A. (2013) Heparin Induced Thrombocytopenia: Review. *Expert Review of Hematology*, **6**, 419-428. <https://doi.org/10.1586/17474086.2013.814446>
- [13] Cuker, A., Rux, A.H., Hinds, J.L., et al. (2013) Novel Diagnostic Assays for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Blood*, **121**, 3727-3732. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-479576>
- [14] Cuker, A., Gimotty, P.A., Crowther, M.A., et al. (2012) Predictive Value of the 4Ts Scoring System for Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood*, **120**, 4160-4167. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-443051>
- [15] Joseph, L., Gomes, M.P.V., Al, S.F., et al. (2015) External Validation of the HIT Expert Probability (HEP) Score. *Thrombosis and Haemostasis*, **113**, 633-640. <https://doi.org/10.1160/TH14-05-0472>
- [16] Pishko, A.M., Fardin, S., Lefler, D.S., et al. (2018) Prospective Comparison of the Hep Score and 4ts Score for the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Blood Advances*, **2**, 3155-3162. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018023077>
- [17] Lillo-Le, L.A., Boutouyrie, P., Alhenc-Gelas, M., et al. (2004) Diagnostic Score for Heparin-Induced Thrombocytopenia after Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **2**, 1882-1888. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00949.x>
- [18] Compton, F.B., Alrabeh, R., Nguyen, L.Q., et al. (2018) Pifa Pluss P4 Assay for Screening of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Laboratory Medicine*, **50**, 73-77. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmy048>
- [19] 周福硕, 黄凌瑾, 王锴, 等. 心脏手术患者围术期肝素诱导的血小板减少症[J]. 中南大学学报(医学版), 2015, 40(7): 790-796.
- [20] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会与编辑委员会. 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.
- [21] 于坤, 梁碧霞, 刘明政, 等. 肝素诱导的血小板减少症患者心脏外科手术期间抗凝治疗[J]. 中国体外循环杂志, 2018, 16(5): 297-301.
- [22] 张明哲, 姚允泰, 李立环. 心脏手术患者肝素诱导血小板减少症[J]. 中国体外循环杂志, 2018, 16(5): 293-296, 311.
- [23] 冯湧. 新一代抗凝血药阿加曲班的临床应用进展[J]. 医学信息, 2018, 31(2): 43-45.
- [24] Nutescu, E.A., Shapiro, N.L. and Chevalier, A. (2007) New Anticoagulant Agents: Direct Thrombin Inhibitors. *Cardiology Clinics*, **26**, 169-187. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2007.12.005>
- [25] Zhou, P., Yin, J.-X., Tao, H.-L., et al. (2020) Pathogenesis and Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis. *Clinica Chimica Acta*, **504**, 73-80. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.02.002>
- [26] 伍雪峰, 金至赓, 赖斌, 刘惠亮. 急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术中比伐卢定的研究进展[J]. 中华灾害救援医学, 2017, 5(2): 101-105.
- [27] 晋辉, 邱翠婷, 刘静, 等. 比较阿加曲班和比伐卢定在高出血风险且肝素诱导的血小板减少症-IgG 抗体阳性的 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗中的抗凝疗效[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(6): 545-551.
- [28] Marc, S., Julia, S., Jan, B.-W., et al. (2017) Use of Fondaparinux Off-Label or Approved Anticoagulants for Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 2636-2648. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1099>
- [29] Poudel, Ghimire, Dhital, et al. (2017) Spontaneous Hit Syndrome Post-Knee Replacement Surgery with Delayed Recovery of Thrombocytopenia: A Case Report and Literature Review. *Platelets*, **28**, 614-620. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1366973>
- [30] Tvito, A., Bakchoul, T., Rowe, J.M., et al. (2015) Severe and Persistent Heparin-Induced Thrombocytopenia Despite

Fondaparinux Treatment. *American Journal of Hematology*, **90**, 675-678. <https://doi.org/10.1002/ajh.23971>

- [31] Aryal, M.R., Gosain, R., Donato, A., *et al.* (2020) Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin Use in Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, **31**, 287-292. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000918>