

肝素诱导的血小板减少症中国专家共识解读

许俊堂

关键词 肝素; 血小板减少症

临床血小板减少症较常见, 对于临床抗栓治疗是个非常大的挑战, 认识肝素诱导的血小板减少症 (HIT) 对于血小板减少症的鉴别诊断和优化处理非常重要。HIT 在肝素暴露者发生率为 0.1%~5%, 患者静脉和动脉血栓栓塞发生率高达 30%~80%, 具有较高的致死率和致残率。为了更好地规范 HIT 患者的诊断和治疗, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员、《中华医学杂志》编辑委员会组织国内专家, 在参考国际相关指南、共识以及相关研究文献的基础上, 结合中国 HIT 的防治现状, 撰写了我国首部《肝素诱导的血小板减少症中国专家共识》(2017)^[1]。

1 肝素诱导的血小板减少症的定义与流行情况(表 1)

HIT 是在应用肝素类药物过程中出现的、由抗体介导的肝素不良反应, 临床上以血小板计数降低为主要表现, 可引发静、动脉血栓形成, 严重者甚至导致死亡。HIT 分为 I 型和 II 型, 两种类型在形成机制、发生时间、临床处理和结局等方面均显著不同。I 型为良性过程, 发生率约为 10%~20%, II 型为免疫相关性, 目前文献中、临床上和本共识所指的 HIT 是 HIT II 型。

2 病理生理机制

HIT 主要的病理生理变化是凝血酶产生和纤维蛋白血栓形成。血小板减少的原因包括抗体结合的血小板被网状内皮系统吞噬和血栓形成过程中被消耗。

血小板 α 颗粒中的血小板第 4 因子 (PF4) 与外源肝素分子以 1:1 结合形成 PF4-肝素复合物 (PF4-H) 后, 可刺激免疫细胞产生应答, 释放 HIT

抗体。IgG 型 HIT 抗体与 PF4-H 结合形成 IgG-PF4-H, 结合在血小板表面特异性 IgG 抗体的受体 (Fc γ R IIa) 上, 引起血小板持续活化形成微血栓, 并释放血小板微粒。血小板可通过 HIT 抗体与血管内皮细胞表面的硫酸乙酰肝素-PF4 复合物结合, 固定于血管壁形成附壁栓子, 并激活和损伤内皮细胞。IgG-PF4-H 还可通过 Fc γ R I 受体结合并刺激单核细胞释放组织因子, 激活凝血途径, 使凝血酶大量生成。以上三种机制共同参与, 导致血栓形成。

表 1 不同类型患者和肝素暴露情况下血小板减少症的发生率

患者类型(肝素暴露至少 4~6 d)	HIT 发生率 (%)
外科手术患者	
肝素, 预防剂量	1.0~5.0
肝素, 治疗剂量	1.0~5.0
肝素, 冲管*	0.1~1.0
LMWH, 预防或治疗剂量	0.1~1.0
心脏外科手术患者	1.0~3.0
内科患者	
癌症患者	1.0
肝素, 预防或治疗剂量	0.1~1.0
LMWH, 预防或治疗剂量	0.6
重症患者	0.4
肝素, 冲管	<0.1
产科患者	<0.1

注: HIT: 肝素诱导的血小板减少症; LMWH: 低分子肝素。*: 仅有病例报告

3 肝素诱导的血小板减少症的临床表现

HIT 以血小板计数减低, 伴血栓形成 (HITT) 或不伴血栓形成 (孤立 HIT) 为主要临床表现, 少数患者可出现急性全身反应, HIT 相关出血少见。

3.1 血小板减少

血小板计数减低是 HIT 患者最主要的临床

作者单位: 100044 北京市, 北京大学人民医院 心内科

通讯作者: 许俊堂 Email: thrombo@vip.163.com

中图分类号: R54 文献标识码: C 文章编号: 1000-3614 (2018) 增刊 -0117-04 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.增刊.028

表现，常见的变化特征是血小板计数下降至其基线值的 50% 以上（见于 90% 的 HIT 患者），降低 30%~50% 的比例不到 10%，且最低血小板计数一般 $\geq 20 \times 10^9/L$ （最低值平均为 $55 \times 10^9/L$ ）；应注意基线血小板计数较高的患者，即使血小板下降 50% 以上仍可在正常范围，但一般低于 $150 \times 10^9/L$ 。

按照血小板计数下降的时间顺序 HIT 可分为三种类型：(1) 经典型 HIT（60%），血小板计数明显降低发生于肝素给药后的 5~10 d（肝素给药的首日定为 0 d）。(2) 速发型 HIT（30%），患者血小板计数在接触肝素后 24 h 内（最早数分钟至数小时内）迅速降低，此类患者多于过去的 100 d 内（特别是 30 d 内）曾经使用肝素类药物，且血液中仍存在 HIT 抗体，再次接触肝素类药物时迅速引发免疫反应。(3) 迟发型 HIT（10%），患者血小板数量明显减低发生于停用肝素后 3 周之内，可能与患者循环血液中持续存在高浓度 HIT 抗体有关，在停用肝素后这些 HIT 抗体仍可激活血小板，通常在出院后数日到数周出现血栓栓塞表现，此型患者如未能及时诊断，病死率较高。

已经确诊 HIT 患者，血小板计数下降伴 HIT 抗体阳性为急性 HIT；如果血小板计数恢复正常，HIT 抗体仍为阳性，为亚急性 HIT。此外，就出血而言，HIT 导致的自发出血少见。

3.2 血栓形成

未接受非肝素类药物替代抗凝治疗的 HIT 患者，血栓形成的风险很高，约为 17%~55%。HIT 患者在静脉、动脉均可发生血栓，发生比例约为 4:1。临床多见下肢深静脉血栓形成，死亡多与肺栓塞有关。

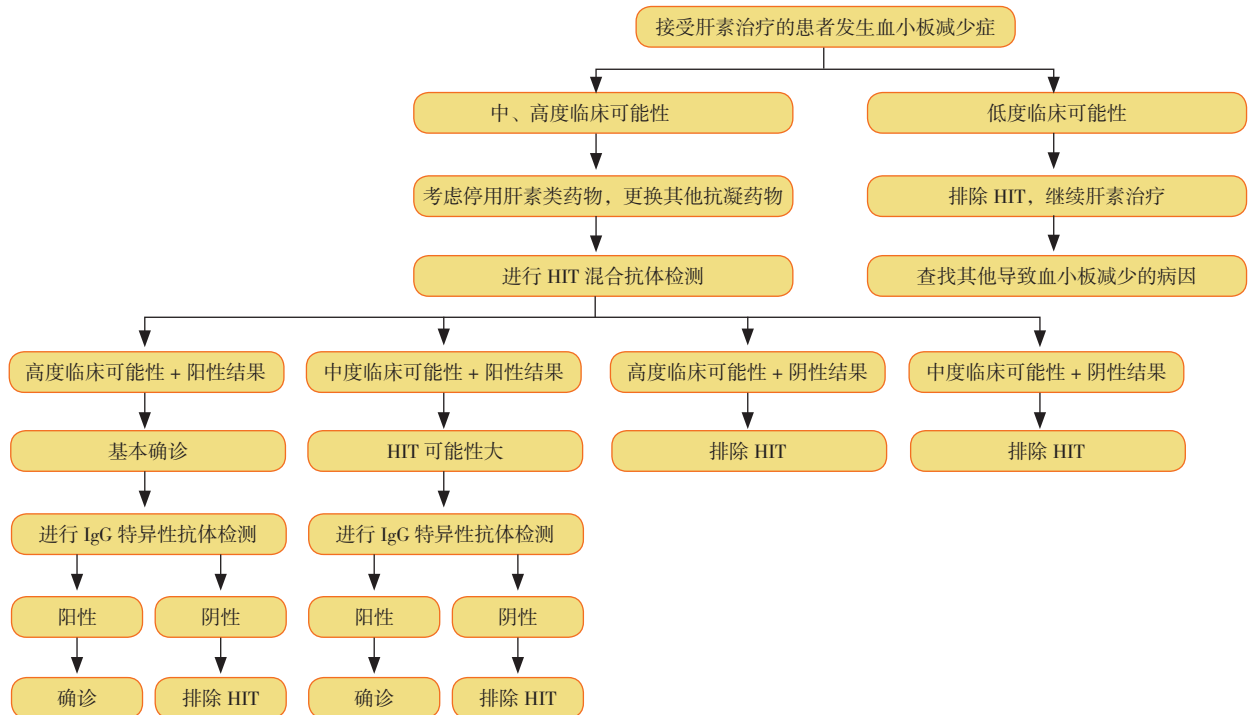
有研究显示，下肢深静脉血栓形成约占 50%，肺栓塞 25%，注射部位皮肤坏死 10%~20%，急性肢体缺血 5%~10%，华法林相关的静脉性肢体坏疽 5%~10%，急性血栓性脑卒中 / 心肌梗死 3%~5%。

3.3 急性全身反应

少数患者在静脉注射肝素 30 min 后出现急性全身反应，表现为肌肉僵直、寒战、发热、大汗、呼吸困难、心动过速或血压升高等，严重者可导致心脏、呼吸骤停。特殊情况下，可并发弥漫性血管内凝血，造成纤维蛋白原大量消耗和下降。此外，个别患者在使用肝素后发生全身性过敏反应，严重者可出现低血压和喉头水肿等临床表现。

4 肝素诱导的血小板减少症的诊断

肝素暴露的患者，如果出现血小板下降和（或）血栓形成应考虑到 HIT 的可能；首先进行临床可能性评估，采用 4T's 评分（验前概率评分）；中度和高度临床可能性患者应检测 HIT 抗体，不能确认和有条件可以进行血小板功能实验。诊断流程见图 1。



注：HIT：肝素诱导的血小板减少症

图 1 肝素诱导的血小板减少症的诊断流程

4.1 4T's 评分(表 2)

4T's 评分是由血小板减少的数量特征、血小板减少的时间特征、血栓形成类型以及是否存在其他导致血小板减少的原因四个要素构成, 四项评分相

加, 根据得分多少确定 HIT 的临床可能性。6~8 分为高度临床可能性, HIT 概率 30%~80%; 4~5 分为中度可能性, 患病概率 10%~30%; 0~3 分为低度可能性, 患病概率 <5%。

表 2 4T's 评分

评估要素	2 分	1 分	0 分
血小板减少的数量特征	同时具备下列两者: (1) 血小板减少 >50% (2) 最低值 $\geq 20 \times 10^9/L$	具备下列两者之一: (1) 血小板减少 30%~50% (2) 最低值处于 $10\sim 19 \times 10^9/L$ 间	具备下列两者之一: (1) 血小板减少不超过 30% (2) 最低值 $< 10 \times 10^9/L$
应用肝素后血小板计数减少的时间特征	具备下列两者之一: (1) 使用肝素 5~10 d (2) 再次接触肝素 ≤ 1 d (在过去 30 d 内曾接触肝素)	具备下列两者之一: (1) 使用肝素 >10 d (2) 使用肝素 ≤ 1 d (在过去 30~100 d 曾接触肝素)	使用肝素 <5 d (近期末接触肝素)
血栓形成的类型	新形成的静、动脉血栓; 皮肤坏死; 肝素负荷剂量后的急性全身反应	进展性或再发生的血栓形成, 皮肤红斑; 尚未证明的疑似血栓形成	无
其他导致血小板减少症的原因	没有	可能有	确定有

注: 肝素接触的首日为 0 d

4.2 实验室检查

血小板计数: 患者接受肝素治疗时, 不同 HIT 危险程度决定了血小板计数的监测频率。对于接受肝素治疗而临床医生预测其 HIT 风险 > 1.0% 的患者, 国外指南建议在用药 4~14 d 内, 至少每隔 2~3 d 进行血小板数量监测; 如已发现血小板下降, 应增加监测密度至 1~2 次/d。对接受肝素治疗而临床医生预测其 HIT 风险 < 1.0% 的患者, 不建议进行多次血小板数量监测。

HIT 抗体检测及其适应证: HIT 抗体检测包括混合抗体 (IgG、IgA、IgM) 检测和 IgG 特异性抗体检测; HIT 混合抗体诊断特异性较低, 但敏感性较高, 仅可用于排除诊断; IgG 特异性抗体诊断的特异性高, 在设定合理临界值的基础上, 结合临床评估可实现诊断。HIT 抗体检测的适应证包括: (1) 4T's 评分为中、高度临床可能性患者 (不包括心脏外科手术患者); (2) 心脏外科术后 5~14 d 患者血小板计数降至基线值的 50% 或更低时, 尤其伴血栓事件发生的患者。

结果评价如下: (1) HIT 抗体检测呈阴性, 可排除 HIT。 (2) 中度临床可能性 (4~5 分) 患者, IgG 特异性抗体呈阳性, 可基本确诊。 (3) 高度临床可能性 (6~8 分) 患者, IgG 特异性抗体呈阳性, 可确诊。 (4) 心脏外科术前 HIT 抗体检测结果, 不能预测术后血栓并发症或死亡风险。

4.3 鉴别诊断

鉴别诊断包括: 血栓性血小板减少性紫癜; 免疫性血小板减少性紫癜; 药物、感染等所致的血小板减少; 多种混杂因素情况下的血小板减少; EDTA 诱导的血小板聚集。

5 肝素诱导的血小板减少症的治疗

一经诊断或者临床高度怀疑 (中高度临床可能性), 应立即停用肝素类抗凝药物, 包括使用肝素冲管, 并使用非肝素类抗凝药物替代抗凝。替代药物包括阿加曲班、比伐芦定、磺达肝癸钠、新型口服抗凝药和华法林。

HIT 治疗分为初始治疗阶段和维持治疗阶段。可用于 HIT 的初始抗凝治疗的药物包括胃肠外给药的直接凝血酶抑制剂 (如比伐芦定、阿加曲班)、间接 Xa 抑制剂磺达肝癸钠等 (表 3)。需注意, 不论是否有血栓形成, 低分子肝素 (LMWH) 均不能用于 HIT 患者治疗。初始治疗不能使用华法林, 血小板 $\geq 150 \times 10^9/L$ 或恢复至基线水平方可换用华法林维持治疗; 个别情况下 (如妊娠女性) 可使用磺达肝癸钠。新型口服抗凝药利伐沙班可用于 HIT 的初始及维持治疗。

孤立性 HIT 抗凝至少 1 个月, HITT 抗凝至少 3 个月。停肝素和替代抗凝 7 d 内, 血小板减少的情况应该得到恢复。治疗过程中应监测血小板数量变化, 并注意发现和处理血栓栓塞事件。除非出血或者拟行大手术, 避免预防性输注血小板。

6 特殊临床情况处理

经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 干预: 证据显示, 比伐芦定和阿加曲班可以安全和有效地用于 PCI 术中抗凝。比伐芦定是 PCI 围手术期主要推荐的胃肠外药物。对于 PCI 术前发生急性 HIT 或亚急性 HIT 的患者, 建议 PCI 术中使用比伐芦定或者阿加曲班,

表 3 非肝素类(胃肠外)抗凝药物的特点

药物	阿加曲班	比伐芦定	磺达肝癸钠
靶点	直接凝血酶抑制剂	直接凝血酶抑制剂	间接因子 Xa 抑制剂
半衰期	40~50 min	25 min	17 h
清除途径	肝脏	肝脏 80%, 肾脏 20%	肾脏
HIT 获批适应证	HIT 治疗 /PCI	PCI/ 心外科手术	否
用法	静脉输注	静脉输注	皮下注射
监测项目	APTT、ACT	APTT、ACT	抗因子 Xa 活性
影响 INR	+++	++	-
免疫特点	无	与来匹卢定及重组水蛭素抗体潜在交叉反应	尚未确立磺达肝癸钠和 HIT 发生之间的因果关系
拮抗剂	无	无	无
胎盘透过	不清楚	不清楚	微量
血液透析清除	20%	25%	20%

注: HIT: 肝素诱导的血小板减少症; INR: 国际标准化比值; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; APTT: 活化部分凝血活酶时间; ACT: 活化凝血时间

不可使用肝素或者 LMWH。由于磺达肝癸钠对接触性血栓作用不佳, 所以不适于 PCI 术中应用。HIT 患者 PCI 术后需要继续抗凝, 短期内可以考虑使用比伐芦定或阿加曲班; 后续维持可以使用磺达肝癸钠, 并逐步过渡到华法林, 或从胃肠外给药直接过渡到华法林, 或考虑使用新型口服抗凝药物。对于既往发生过 HIT、HIT 抗体检测已经转为阴性的患者, 如果拟行冠状动脉造影和 PCI, 建议术后使用比伐芦定或者阿加曲班。

心脏及血管外科手术: 如果血小板计数于术后 4 d 开始显著下降, 并持续 4 d 以上, 应考虑 HIT 可能。心脏外科或体外循环手术前不建议进行 HIT 抗体检测。急性或者亚急性 HIT 患者行心脏或者血管外科手术, 推荐使用比伐芦定。急性 HIT 患者, 如无紧急心脏或血管外科手术适应证, 应尽量推迟手术时间, 直至 HIT 痊愈, 且抗体检测转为阴性(100 d 左右)。有 HIT 病史且 HIT 抗体检测阳性的患者, 行心脏或血管外科手术, 推荐使用非肝素类抗凝药物如比伐芦定。有 HIT 病史但 HIT 抗体检测阴性的患者, 术中仍可使用普通肝素或者换用非肝素类抗凝药物; 术前和术后如需抗凝, 建议使用非肝素类抗凝药物。

肾脏替代治疗: 肾脏替代治疗(透析或者超滤)患者, 如果透析前或在透析过程中发生急性 HIT,

或亚急性 HIT 患者, 均推荐应用阿加曲班作为替代抗凝药物。

妊娠期: 妊娠时一旦发生 HIT, 应即刻停用肝素类药物, 并应用非肝素类抗凝药物治疗。达那肝素不能通过胎盘屏障但此药国内未上市, 可审慎使用磺达肝癸钠。

既往 HIT 病史的患者抗凝药物选择: 既往发生过 HIT 的患者再次暴露于肝素类药物时, 发生 HIT 风险高于无 HIT 病史者; 无论血栓预防(如关节置换术后)或治疗(如已发生静脉血栓栓塞症), 使用磺达肝癸钠发生 HIT 的风险小于肝素或 LMWH。对于行 PCI 的患者, 即便 HIT 抗体检测已经阴性, 仍推荐术中使用的非肝素抗凝药。

HIT 伴出血: HIT 不建议常规预防性输注血小板, 以避免潜在的血栓栓塞风险。但若发生严重出血或需行有创干预措施或大手术, 仍可考虑输注血小板。如输注血小板, 必须在停用肝素后, 并积极采取非药物止血方式。

参考文献

- [1] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 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. DOI: 10.3760/cma. J. issn. 0376-2491.2018.06.003.

(收稿日期: 2018-11-10)

(编辑: 卢芳)