

肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(全文)

前言

肝素诱导的血小板减少症(heparin Induced thrombocytopenia , 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[1,2]。

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。HIT I 型为良性过程,发生率为 10%~20%,通常发生在使用肝素后的 1~2 d,血小板计数可轻度降低,一般不低于 $100 \times 10^9/L$,不会导致血栓或出血事件,在不停用肝素类药物的情况下可自行恢复,不需要停药和特殊处理,但应注意与其他类型血小板减少症相鉴别(详见下文鉴别诊断)。HIT II 型为免疫相关性,其主要特征是血小板计数显著降低、伴/不伴有严重血栓栓塞风险,其中血栓形成及栓塞并发症是导致 HIT 患者死亡和病残的主要原因,尽管现有治疗已经明显改善临床结局,但因 HIT 导致患者截肢及死亡的比例仍高达 20%~30%[3,4]。除非特别说明,目前文献中、临床上和本共识所指的 HIT 是 HIT II 型。

为更好地规范 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会组织国内专家，成立《肝素诱导的血小板减少症中国专家共识》(2017)(简称《共识》)编写委员会，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，撰写了本《共识》。期望本《共识》中所提出的指导性建议，有助于提升中国心血管及其他相关学科医师对 HIT 的认知、诊断与治疗水平，促进 HIT 临床干预更加科学与规范。

本共识为国内首部。考虑到我国 HIT 流行情况不详，相关研究不多，临床报道比较有限，本共识所有建议均基于国内外相关研究证据、指南推荐及权威专家意见，并经专家组充分讨论形成。

流行病学

由于诊断手段不足，HIT 的确切发生率尚不清楚，美国胸科医师学会 (ACCP)《抗栓治疗和血栓预防指南》第 9 版 (ACCP 9) 汇总的数据为 $<0.1\% \sim 5.0\%$ (表 1)。研究结果表明，在肝素暴露人群中，HIT 混合抗体阳性率可达 20% 以上，但临床 HIT 实际发病率很低。国内目前尚无关于 HIT 发病率的流行病学资料，2006 至 2016 年间在国内期刊上发表的 57 篇相关文献多为个案报道，以普通肝素 (unfractionated heparin, UFH) 诱发的 HIT 为主，少数为低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH)，其中仅有少数进行了 HIT 混合抗体检测，全部患者均未经确认性试验 (如 5-羟色胺释放试验或 IgG 特异性抗体检测) 验证。

患者类型(肝素暴露至少 4-6 d)	HIT 发生率(%) ^①
外科手术术后患者	
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: * 仅有病例报告; LMWH: 低分子肝素

表 1

不同类型患者和肝素暴露情况下 HIT 发生率[1]

相关危险因素

HIT 发生的风险与肝素类药物的类型、肝素暴露时间、暴露方式(静脉/皮下使用、体外循环和各种体外装置、肝素冲管或封管等)、剂量及治疗策略、患者人群、全身性炎症、创伤程度以及性别等有关(表 1)。此外,牛源性肝素高于猪源性肝素,治疗剂量可能高于预防剂量,接受 UFH 高于 LMWH,外科患者高于内科患者,其中心外科手术和骨科大手术患者应用 UFH 时 HIT 风险(1%~5%)高于内科和产科患者(0.1%~1%),严重创伤接受外科大手术治疗患者 HIT 风险高于其他患者,女性患者高于男性患者。

病理生理机制

血小板释放的血小板第 4 因子(platelet factor 4, PF4)是天然的肝素灭活剂,PF4 与肝素分子 1:1 结合形成 PF4-肝素复合物(PF4-H)后发生构象改变,可刺激免疫细胞产生应答,释放抗 PF4-H 抗体(即 HIT 抗体)。HIT 抗体主要类型是 IgG,循环血液中存留的时间为 50~90 d,一般不超过 100 d。

IgG 型 HIT 抗体与 PF4-H 结合形成大分子复合物 IgG-PF4-H,当其血浆浓度显著增高时,能大量结合在血小板表面特异性 IgG 抗体的受体(Fcγ R II a)上,引起血小板持续活化形成微血栓,并释放血小板微粒。血小板栓子可通过 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,并激活内皮细胞。另一方面,IgG-PF4-H 还可通过 Fcγ 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,最终形成纤维蛋白血栓[5]。除血浆中的 HIT 抗体外,患者自身合并高凝状态、血管损伤或血流动力学异常、Fcγ

R 基因多态性等，也是导致血栓形成的重要因素。HIT 患者血小板计数降低的原因包括抗体结合的血小板被网状内皮系统吞噬，以及在血栓形成过程中被消耗，但凝血酶产生和纤维蛋白血栓形成也是 HIT 的主要病理生理变化。

临床表现

HIT 以血小板计数减低，伴血栓形成(HIT with thrombosis, HITT)或不伴血栓形成(isolated HIT, 孤立 HIT)为主要临床表现，少数患者可出现急性全身反应(详见本节三)，HIT 相关出血少见。

一、血小板减少

血小板计数减低是 HIT 患者最主要的临床表现，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，即便血小板下降 50%以上仍可在正常范围[6]。

按照血小板计数下降的时间顺序可分为三种类型：(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。

二、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(HITT 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(DVT)，可发生致死性肺栓塞，严重 DVT 还可导致静脉性肢体坏疽，其他脏器及皮下浅表静脉亦可发生血栓。有 2%~3%的 HIT 患者发生单侧肾上腺静脉血栓形成，表现为肾上腺出血相关的腰腹部和胸部疼痛，如患者发生双侧肾上腺出血性坏死，可引起急或慢性肾上腺功能衰竭。HIT 可导致全身多处动脉血管发生血栓栓塞；在心外科手术患者中，HIT 还可引发心腔内血栓形成。

需注意血小板减少和血栓栓塞的时间并不完全同步。少数患者血栓栓塞事件发生早于血小板计数减低(20%~25%)，使用肝素患者，一旦出现血栓栓塞的临床表现，应尽早检查血小板数量。约 65%的 HIT 患者停肝素 1 周后血小板计数恢复到正常范围，但在诊断 HIT 后的 4~6 周以内都存在血栓形成风险。

三、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(DIC),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。

四、出血

HIT 导致的自发出血少见[1]。

HIT 的诊断

HIT 的诊断首先基于病史及临床表现，如既往或正在使用肝素、血小板计数明显下降，伴或不伴血栓栓塞并发症。在住院患者中，由于各种原因所致的血小板减少症和肝素暴露普遍存在，使疑似 HIT 患者显著多于确诊患者，因此如何准确识别、诊断和及时治疗 HIT，同时避免过度诊断，是临床医生面临的重要挑战。

目前，国际上对于 HIT 的主流诊断思路是，在 4T's 评分和血小板数量动态监测基础上，联合 HIT 抗体检测和(或)血小板功能试验进行排除诊断和确诊[7,8]。

一、4T's 评分

4T's 评分 (4T's HIT Score) 是由血小板减少的数量特征 (thrombocytopenia)、血小板减少的时间特征 (timing of onset)、血栓形成类型 (thrombosis)，以及是否存在其他导致血小板减少的原因 (other cause of thrombocytopenia) 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： ≤ 3 分为低度、4~5 分为中度和 6~8 分为高度临床可能性(表 2)。

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 $30\% \sim 50\%$ (2) 最低值处于 $(10 - 19) \times 10^9/L$ 间	具备下列两者之一 (1) 血小板减少不超过 30% (2) 最低值 $< 10 \times 10^9/L$
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 (近期未接触肝素)
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

表 2

4T's 评分[1]

建议疑似 HIT 患者首先使用 4T's 评分进行临床危险度分层,为排除诊断和早期临床干预提供初步依据。循证证据表明,4T's 评分诊断 HIT 的敏感性较高,具有较高的阴性预测值,低度临床可能性患者可以排除 HIT,不需进一步行 HIT 抗体检测和连续监测血小板计数;对于 4T's 评分为中、高度临床可能性患者,推荐检测 HIT 抗体,并持续监测血小板计数[7,8]

需注意:(1)4T's 评分诊断的特异性不足,单纯依赖 4T's 评分易造成过度诊断;(2)4T's 评分对心脏外科手术患者评估不够准确;(3)4T's 评分应与抗体检测和血小板功能评价联合用于确定诊断;(4)4T's 评分可能是动态变化的。

二、实验室检查

HIT 的实验室检查主要包括血小板计数,血小板功能分析试验和 HIT 抗体检测。功能试验多采用疑似患者的血浆诱导正常血小板发生功能改变以识别 HIT,包括 5-羟色胺释放试验、肝素诱导的血小板活化试验等。目前国内有商品化试剂的试验方法主要是基于免疫比浊、酶联免疫测定或化学发光技术的 HIT 抗体检测方法。

(一)血小板计数

血小板计数减少是识别疑似 HIT 患者重要的标志事件，多数情况下医生是基于血小板计数减少考虑 HIT 可能性的，因此所有接受肝素治疗的患者在用药前都应常规检查全血细胞计数，在肝素应用过程中，应复查血常规，及时观察血红蛋白含量(评估出血风险)和血小板数量(评估 HIT 风险)的变化。

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(表 1)，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(表 1)，不建议进行多次血小板数量监测[1,2]。

对于静脉推注肝素后发生急性全身反应(如发热、寒战)和循环、呼吸系统症状(如高血压、心动过速、呼吸困难、胸痛或心跳骤停)的患者，强烈提示急性 HIT 风险，应立即开始血小板计数监测。

对于正在接受肝素治疗或此前 2 周内曾经接受肝素治疗的患者，当血小板数量降低至基线值的 50%或更低时应属于疑似 HIT 患者；对于心脏外科手术后患者，基线血小板数量应以术后最高点为准，此后血小板数量降低至基线值的 50%或更低时，应结合血栓事件和手术后时间进行联合评估，以确定是否需要进行 HIT 抗体检测。

(二)HIT 抗体检测及其适应证

可在 4T's 评分或其他临床评估基础上，在普通实验室或床旁进行 HIT 抗体检测。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[9,10]。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。

需注意,HIT 混合抗体检测特异性差,仅用于排除诊断。建议有条件的地区,对于中、高度临床可能性(4~8分)患者,优先检测 IgG 特异性抗体。无条件检测的单位,建议送标本至有条件的单位检测;临床高度可能性(6~8分)患者,应在停用肝素的同时,启动非肝素类药物进行抗凝治疗。

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。

三、鉴别诊断

(一)血栓性血小板减少性紫癜

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic

purpura , TTP)以溶血性贫血、血小板计数减低、神经系统症状、发热和肾脏损害(五联征)为主要特征。该病病因不清,主要发病机制与各种病因所致的微血管内皮细胞损伤有关,表现为循环血液中 vWF(血管性血友病因子)多聚体浓度增加且清除不足,血小板显著激活并聚集,导致多发性微血管血栓形成。该病与 HIT 的主要鉴别点是,TTP 患者血小板严重减少伴皮肤、黏膜和内脏明显广泛出血,严重者颅内出血;而 HIT 患者少见出血。

(二)免疫性血小板减少性紫癜

免疫性血小板减少性紫癜(immune thrombocytopenic purpura , ITP)以往称为特发性血小板减少性紫癜,是临床上常见的出血性疾病,患者血浆和血小板表面多存在抗血小板抗体,该病根据病因、发病机制、疾病过程分为急性型和慢性型两类。

急性型 ITP 发病与多种病毒感染密切相关,常见于儿童,发病前 1~3 周多有呼吸道或其他病毒感染史,起病急骤,突然发生广泛而严重的皮肤黏膜紫癜,严重者可见大片瘀斑和血肿。该病与 HIT 的主要鉴别点是,ITP 患者全身性皮肤瘀点,下肢多见且分布均匀,鼻和牙龈黏膜出血,口腔可见血疱。

慢性型 ITP 常见于年轻女性,起病隐匿,症状较轻,出血反复发作,每次出血可持续数日到数月,皮肤紫癜以下肢远端多见,有鼻、牙龈和口腔出血。该病与 HIT 的主要鉴别点是,ITP 患者出血程度与血小板计数相关, $>50\times 10^9/L$ 时常为损伤后出血, $(20\sim 50)\times 10^9/L$ 之间可有不同程度自发性出血, $<20\times 10^9/L$ 时常有严重出血。

(三)药物、感染等所致的血小板减少

药物性因素导致的血小板减少多与药物抑制骨髓血小板生成、药物性抗体介导血小板免疫性破坏有关，严重者可引起皮肤紫癜，多数患者停药后血小板计数可恢复。导致血小板减少的药物包括血小板 GP IIb/III

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。

如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/045004313234012004>