

DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2019.09.1

如何协助诊断肝素诱导血小板减少症并监测其治疗?

范庆坤, 杨军, 张真路 (武汉亚洲心脏病医院 & 武汉亚心总医院检验医学中心, 武汉 430021)

摘要: 肝素诱导血小板减少症(HIT)是使用肝素抗凝治疗后严重的不良反应, 临床症状表现为不明原因的血小板计数减少, 伴或不伴有新发血栓。HIT 发病隐蔽、致残致死率高, 早期发现和积极干预治疗是患者获得良好转归的重要环节, 检验科应积极主动协助临床医生诊断 HIT, 并在 HIT 治疗监测上保驾护航。

关键词: 肝素诱导血小板减少症; 肝素; 血小板减少症; 血栓

中图分类号: R446

文献标志码: A

普通肝素从发现到临床广泛应用于预防和治疗血栓已有 100 多年历史^[1]。近几年各种新型抗凝药不断被开发并用于临床, 但肝素具有易获取、价格低廉、抗凝效果好、易被拮抗等特点, 目前乃至今后仍然是临床一线不可或缺的抗凝药^[1]。然而, 少数患者在使用肝素后出现肝素诱导血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT), 此时肝素不仅没有起到抗凝作用, 反而发挥促凝作用^[2]。未经早期诊治, 死亡率高于 30%^[3-5]。因此, 在肝素大量应用时, 临床医生须对 HIT 保持高度警惕。本文根据国内外研究介绍检验科在协助诊断 HIT 并监测其治疗中所发挥的作用。

HIT 是由 IgG 型抗体介导血小板活化的血栓高风险性疾病^[2]。当肝素进入体内后, 血小板释放的血小板第 4 因子(platelet factor 4, PF4)与肝素(heparin)结合形成 PF4-H 复合物, 随后 PF4-H 复合物出现重构, 体内 B 淋巴细胞将重构后 PF4-H 复合物识别为新的抗原, 并刺激产生相关抗体, 即抗 PF4-H 抗体(即 HIT 抗体, HIT-Ab)。HIT-Ab 有 IgG、IgM 和 IgA 三型, 目前研究显示致病性 HIT 是由 IgG 型 HIT-Ab 所致。IgG 抗体与血小板 Fc γ 受体(Fc γ R II A)相结合, 激活血小板, 活化的血小板释放富含促凝物质的微粒, 促凝物质激活凝血级联反应产生大量凝血酶, 体内出现血栓形成的高风险状态。另外, HIT-Ab 还与体内的血管内皮细胞和单核细胞结合, 刺激产生组织因子, 激活凝血级联反应, 加重血栓形成风险。活化的血小板在释放微粒后导致血小板分解, 出现血小板数量下降。因此, HIT 患者临床表现为血小板计数下降和伴或不伴有新发血栓的状态。这种出血高风险(血小板计数低)和高血栓形成共存的临床状态常给临床医生的诊断和治疗带来

干扰。

HIT 的发病率报道约 0.1%~5.0%不等^[6-7]。患病风险受患者使用肝素类型、肝素剂量、给药方式、肝素制剂的来源、患者类型、性别和个体基因多态性等因素影响^[8]。使用普通肝素和外科手术患者是 HIT 高风险人群^[6-7]。受诊断方法和临床医生的对疾病的认识程度, 目前国内 HIT 诊治仍处于认识不足的阶段。确诊的 HIT 仅是冰山一角^[6-7], 急待临床医生和检验科共同努力, 提高诊断率, 降低致死率。

1 如何协助早期发现 HIT

1.1 动态监测血小板计数(PLT)并提供动态变化趋势图

HIT 典型的临床表现即使用肝素后 5~14 天出现 PLT 下降。因此, 所有临床使用肝素患者均需要监测 PLT。使用肝素前必须检测 PLT 从而获取患者 PLT 基础水平。启用肝素治疗后, 结合患者可能患 HIT 的风险制定 PLT 的监测频率^[6]。如果患者的 HIT 患病风险 >1% (如静脉持续普通肝素治疗、心脏外科手术使用大剂量肝素、骨科手术患者等)时, 建议每 2 天监测 1 次 PLT。如果患者的 HIT 患病风险在 0.5%~1% (如血液透析患者使用肝素抗凝、使用普通肝素预防血栓等)时, 建议在使用肝素后第 4 天起每 3 天监测 1 次 PLT。如 HIT 患病风险 <0.5% (使用低分子肝素)时, 在使用肝素后 5~14 d, 至少复查 1 次 PLT。当患者接受肝素治疗后第 3 天起, PLT 出现不明原因持续下降或者持续升高期间突然出现下降且下降幅度 >30% 时, 应警惕 HIT 的发生^[9]。一旦出现异常, 应增加 PLT 监测频率。同时采用 4Ts 评分表^[10]评估患者的 HIT 发病风险。

PLT 下降的临床表现无特异性。出现 PLT 时,

作者简介: 范庆坤, 1982 年生, 男, 副主任技师, 学历, 从事血栓与止血疾病诊治相关实验室检测工作。E-mail: fqk@wahh.com.cn。

通信作者: 张真路, 主任技师, E-mail: zhenluzhangwh@163.com。

应与以下因素进行鉴别:使用抗血小板药物(如替罗非班)、特发性血小板减少症紫癜、血栓性血小板减少性紫癜、DIC、脓毒血症、抗生素以及使用侵入性辅助生命支持设备(如血液透析、体外膜肺氧合、主动脉球囊反搏术、体外循环等)和 72 h 内进行外科手术等^[7]。

当患者连续监测 PLT 时,检验科在检验报告单上应提供 PLT 的动态变化趋势图,方便临床医生了解整体病情变化情况。避免临床医生只看当天结果是否在参考区间内^[11]。

检验科发现患者出现 PLT 连续下降时,应提示临床医生积极查找 PLT 下降原因。PLT 下降 $>50\%$,或者 PLT 最低绝对值为 $(20\sim 100)\times 10^9/L$ 时,可提示临床医生警惕 HIT。

1.2 动态 D 二聚体检测 超过 50% 的 HIT 合并新发血栓。血栓以静脉血栓为主,少数患者出现动脉血栓或者混合血栓。静脉血栓与动脉血栓的发生比例约为 4:1^[4]。监测血栓相关指标有助于识别患者是否存在血栓风险。新发血栓如果没有完全堵塞血管时,患者可能没有疼痛或相关缺血表现,且超声等影像学对于少数细小血栓存在检测盲区。动态监测血栓相关指标(如 D 二聚体、纤维蛋白原降解产物、凝血酶-抗凝血酶复合物和血栓弹力图等)有助于判断患者是否存在血栓风险或高凝状态。超过 50% 的 HIT 患者的新发血栓出现在 PLT 降幅 $>50\%$ 前后 3 天期间^[12]。因此,当患者出现 PLT 下降同时伴有

D 二聚体持续上升时,需警惕患者出现新发血栓或者患者体内呈现高凝状态。应提醒临床医生查找 D 二聚体突然增高原因。有条件的实验室可提供动态趋势图,帮助临床医生更早发现异常结果的变化。

2 如何协助诊断 HIT

所有疑似 HIT 患者,临床医生一般首先用 4Ts 评分(表 1)评估 HIT 的患病风险^[6-7]。4Ts 评分由血小板减少数量特征(thrombocytopenia)、血小板减少的时间(timing of onset)、血栓形成类型(thrombosis)和是否存在其他导致血小板减少的原因(other cause of thrombocytopenia)4 个要素组成。每个要素分别赋予分值(0~2 分),依 4 项评估相加总分判断 HIT 可能性:0~3 分为低度、4~5 分为中度和 6~8 分为高度临床可能性。当 ≤ 3 分时,对 HIT 的阴性预测值达 99.8%^[13],评估 ≥ 4 分时,则需进一步进行实验室检测。4Ts 评分操作简便,可作为临床医生初级排除工具。

值得注意的是:单纯使用 4Ts 评分表时,易造成过度诊断^[7,14];4Ts 评分表可能并不适用于心脏外科患者的评估。4Ts 评分前 2 项要素为客观项,不同医生间评估一致性较好,而后 2 项为临床医生的主观判断,不同医生间存在差异,易造成评估过低或过高。有研究者认为,重症患者出现疑似 HIT 时,直接进行抗体筛查,无需进行 4Ts 评分^[15]。

表 1 4Ts 评分^[7]

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 $(10\sim 19)\times 10^9/L$	具备下列两者之一: 1) 血小板减少 $\leq 30\%$; 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(且过去 30 d 内曾接触肝素)	具备下列两者之一: 1) 使用肝素 >10 d; 2) 再次接触肝素 ≤ 1 d(且 30~100 d 内曾接触肝素)	使用肝素 <5 d(近期未接触肝素)
血栓形成的类型	新形成静、动脉血栓;皮肤坏死;肝素负荷剂量后急性全身反应	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。

2.1 HIT 抗体筛查 HIT 抗体检测是目前临床上鉴别诊断 HIT 最常用的诊断依据。临床上 HIT 抗体检测分类 2 大类,一类是 HIT 复合抗体(IgG、IgM 和 IgA)检测,另一类是特异性 IgG 型 HIT 抗体检测。前者检测敏感性高,但特异性稍差,适用于排除诊

断;后者诊断 HIT 的特异性较高,是临床上首选 HIT 抗体筛查项目。HIT 抗体的常见检测方法包括酶联免疫分析(ELISA)法、胶体金法、乳胶增强免疫比浊法、化学发光法等。胶体金法(如 STIc Expert[®] HIT-IgG)操作简便且无需特殊设备,适用于急诊床旁操

作。乳胶增强免疫比浊法(如 HemosIL@ HIT-Ab_{PF4-H})为半定量检测,检测速度快,可单个检测。研究显示,该方法对中国人群疑似 HIT 的诊断敏感性和特异性均>90%,但需要凝血检测分析仪,不适用于床旁检测。不同 HIT 抗体检测方法间比较见表 2。

HIT 抗体检测诊断 HIT 的敏感性和特异性受诊断阈值影响较大^[16]。诊断阈值越高诊断 HIT 的特异性越高。有专家建议 HIT 抗体筛查强阳性时,无

需进行功能试验即可确诊 HIT^[8]。HIT 抗体筛查阴性时,对 HIT 的阴性预测值接近 100%^[17]。HIT 抗体检测同时受采血时间点和患者免疫状态影响,通常患者在使用肝素后第 4 天才会检测到 HIT 抗体。HIT 抗体检测阴性时,也不能代表患者以后不发生 HIT。临床上应依据患者病情动态评估,必要时复查 HIT 抗体。HIT 抗体阳性时,应考虑进一步进行功能试验检测。

表 2 不同 HIT 实验室检测方法比较^[18]

检测方法	优点	局限性
免疫分析		
酶联免疫分析法	易操作;敏感性高;适用于批量样本	特异性有限;检测耗时;且不适用急诊;偶有漏诊
乳胶凝集免疫分析法	敏感性高;检测快(15 min),适用于急诊	定性,无法定量;结果受检测者判读影响;需特殊离心机;复合抗体,无法区分抗体类型;可能过度敏感;特异性有限
胶体金法(如 Stago STic)	敏感性高;检测快(15 min),适用于床旁检测;无需特殊设备	定性,无法定量;结果受检测者判读影响;特异性有限
自动乳胶增强比浊法(如 HemosIL HIT-Ab _(PF4-H))	高敏感性,检测快(15 min);适合急诊检测;可定量(高浓度者与 HIT 真阳性相关)	复合抗体,无法区别 IgG 还是 IgM;需要血凝仪
自动化学发光分析法(如 AcuStar HIT-IgG)	高敏感性,检测快(20 min);适合 24 h 检测,定量(高浓度者与 HIT 真阳性相关)	需要特殊检测设备
功能试验		
5-羟色胺释放试验(SRA)	特异性高;目前被认为是 HIT 检测的“金标准”	操作非常复杂且耗时;需要确认与 HIT 抗体有反应的健康人新鲜血小板;敏感性低需应用放射性材料与设施;不适用急诊
肝素诱导血小板活化试验(HIPA)	特异性高	操作非常复杂且耗时;需要至少 4 位健康人新鲜血小板;敏感性有限;不适用于急诊;可能需要特殊设备(如凝集计)
光透射比浊法(LTA)	特异性高	需要确认与 HIT 抗体有反应的健康人新鲜血小板;耗时;需要准备 PRP;敏感性有限;不适用于急诊;可能需要特殊设备(如凝集计)
全血凝集法(WBA)	特异性高;不需要制备 PRP	需要确认与 HIT 抗体有反应的健康人新鲜血小板;耗时;敏感性有限;不适用于急诊;需要特殊设备(如 Multiplate)
流式细胞法(Flow cytometry)	特异性高;使用全血;不需要制备 PRP	需要确认与 HIT 抗体有反应的健康人新鲜血小板;耗时;敏感性有限;不适用于急诊;需要特殊设备(如流式细胞仪)

注:PRP;富血小板血浆。

HIT 抗体检测可有助于临床早期排除和诊断 HIT,同时也可避免单纯依靠临床表现而造成 HIT 的过度诊断^[5]。根据作者诊治经验^[4-5]发现 HIT 抗体检测阳性要早于临床怀疑 HIT^[9]。如何能够更早期识别疑似 HIT 患者,仍有待进一步研究。

目前国内可检测 HIT 抗体的实验室仍然较少^[14]。有条件的医院应积极开展相关检测,或者遇到疑似 HIT 患者时,积极联系相关实验室筛查 HIT 抗体。

2.2 功能试验检测 “5 羟色胺释放试验(SRA)”是目前 HIT 诊断“金标准”^[19]。对 HIT 的诊断具有高敏感性和高特异性。但检测耗时,操作复杂,且需要筛选合适的健康捐献血小板以及放射性物质等因

素影响,目前可开展相关功能检测的实验室极少,这也限制 HIT 相关研究以及临床 HIT 的确诊率。有条件的实验室应积极开展血小板活化的功能试验。

单独依靠临床症状或单纯依靠实验室检查,都会导致过度诊断或漏诊。依据临床症状结合特异性实验室检测结果是诊断 HIT 的关键^[2,5,11]。

3 如何协助监测 HIT 的治疗

停用肝素,并启用替代抗凝治疗是临床治疗 HIT 的基本原则^[6-7]。

首先,评估患者体内是否有肝素残留。相比部分凝血活酶时间(APTT)检测, Anti-Xa 检测影响因素较少,是评估肝素浓度的最佳检测指标^[20-21]。

其次,根据患者特点选择不同的替代抗凝剂^[6]。如需要紧急侵入性操作时,首选比伐卢定,采用 APTT 监测调整用药浓度,维持 APTT 的时间在患者基础水平 1.5~3.0 倍。有肾功能损伤者,应调整用药剂量。如果患者是单独 HIT 或者伴有新发血栓时,可选择阿加曲班作为替代抗凝剂^[6-7],临床可以通过监测 APTT 来调整用药浓度,维持 APTT 是基础水平的 1.5~3.0 倍。

第三,当临床选择使用直接 Xa 抑制剂(如利伐沙班)时^[6],常规情况下,无需进行监测,但对于肾功能不全患者,应考虑监测利伐沙班的峰值浓度或 anti-Xa 活性,避免出血事件的发生^[22]。少数房颤患者合并 HIT 时,选择达吡加群作为替代抗凝剂时,可选择稀释凝血酶时间作为监测指标^[22]。如果选择华法林作为桥接抗凝剂时,应根据国际标准化比例(INR)进行药物剂量调整,有条件者可以进行华法林代谢相关基因检查,协助药物剂量调整。

研究显示,HIT 抗体浓度与患者新发血栓的发生率明显相关,提示临床医生在没有功能试验的情况下,当 HIT 抗体浓度高于正常时,同时临床上不能完全排除 HIT 时,应考虑停用肝素并启动预防血栓的治疗策略,避免发生血栓并发症^[4]。

综上所述,除了需要提高临床医生对 HIT 的认识外,在 HIT 诊治过程中,检验科发挥着极为重要的作用。检验科提供 PLT 动态趋势图是协助临床医生早期识别 HIT 的重要措施之一。HIT 抗体检测是疑似 HIT 鉴别诊断最重要的辅助工具。替代抗凝治疗时,应依据抗凝药物类型提供相对应的监测指标。通过对 HIT 诊治各个阶段的辅助支持,降低血栓并发症和不良事件的发生率。

4 参考文献

[1] Rice L. Hits and misses in 100 years of heparin [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, 2017(1): 667-673.

[2] Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2017, 129(21): 2864-2872.

[3] Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: A historical perspective [J]. *Blood*, 2008, 112(7): 2607-2616.

[4] 范庆坤,杜佳,李玲,等.Hit-ab 检测对肝素诱导血小板减少症新发血栓的预测价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(4): 250-254.

[5] 范庆坤,李玲,陈晓英,等.全自动免疫分析法检测肝素诱导性血小板减少症抗体的诊断效能研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(2): 109-113.

[6] Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism;

Heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22): 3360-3392.

[7] 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.

[8] Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(8): 737-744.

[9] Warkentin TE, Sheppard JI, Smith JW, et al. Timeline of heparin-induced thrombocytopenia seroconversion in serial plasma samples tested using an automated latex immunoturbidimetric assay [J]. *Int J Lab Hematol*, 2019, 41(4): 493-502.

[10] 范庆坤,张真路.肝素诱导性血小板减少症诊疗策略[J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(6): 408-412.

[11] 范庆坤,张真路.如何面对肝素诱导血小板减少症的诊断困惑[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(4): 227-231.

[12] Greinacher A, Warkentin TE. Risk of heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving thromboprophylaxis [J]. *Expert Rev Hematol*, 2008, 1(1): 75-85.

[13] Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, et al. Predictive value of the 4ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Blood*, 2012, 120(20): 4160-4167.

[14] Fan Q, Wu X, Liu X, et al. Serological investigation of suspected heparin induced thrombocytopenia in china: 69 hospitals [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2019, 3(S1): 626-627 (Abstract PB0373).

[15] Matsumura Y, Nakada TA, Oda S. Relationship between the 4ts scoring system and the antiplatelet factor 4/heparin antibodies test in critically ill patients [J]. *Acute Med Surg*, 2014, 1(1): 37-44.

[16] Nagler M, Bachmann LM, ten Cate H, et al. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Blood*, 2016, 127(5): 546-557.

[17] Sun L, Gimotty PA, Lakshmanan S, et al. Diagnostic accuracy of rapid immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia. A systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(5): 1044-1055.

[18] Favaloro EJ, McCaughan G, Pasalic L. Clinical and laboratory diagnosis of heparin induced thrombocytopenia: An update [J]. *Pathology*, 2017, 49(4): 346-355.

[19] Warkentin TE, Arnold DM, Nazi I, et al. The platelet serotonin-release assay [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(6): 564-572.

[20] Vera-Aguilera J, Yousef H, Beltran-Melgarejo D, et al. Clinical scenarios for discordant anti-Xa [J]. *Adv Hematol*, 2016, 2016: 4054806.

[21] Marlal RA, Clement B, Gausman J. Activated partial thromboplastin time monitoring of unfractionated heparin therapy: Issues and recommendations [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(2): 253-260.

[22] Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: A systematic review [J]. *Chest*, 2017, 151(1): 127-138.

(本文编辑:王海燕)

(收稿日期:2019-06-03)