

## • 综述 •

## 体外膜肺氧合支持下肝素诱导的血小板减少症研究进展

段安琪<sup>1</sup> 罗勤<sup>2</sup> 赵智慧<sup>2</sup> 赵青<sup>2</sup> 柳志红<sup>2</sup>

(1. 北京协和医学院, 北京 100730; 2. 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院心内科, 北京 100037)

**【摘要】** 肝素诱导的血小板减少症是在少数接受肝素治疗的患者中出现的一种严重不良反应。近年来,越来越多的研究证据提示接受体外膜肺氧合治疗的患者发生肝素诱导的血小板减少症的风险可能高于一般人群,而相关的血栓形成可能会对患者的预后带来不利影响。现就体外膜肺氧合支持下肝素诱导的血小板减少症的流行病学、危险因素、诊断方法和治疗策略等方面的相关研究进展做一综述,为临床诊疗提供参考。

**【关键词】** 体外膜肺氧合;肝素;血小板减少症;血栓形成

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.12.001

## Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation

DUAN Anqi<sup>1</sup>, LUO Qin<sup>2</sup>, ZHAO Zhihui<sup>2</sup>, ZHAO Qing<sup>2</sup>, LIU Zhihong<sup>2</sup>(1. *Peking Union Medical College, Beijing 100730, China*; 2. *Department of Cardiology, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100037, China*)

**【Abstract】** Heparin-induced thrombocytopenia is a serious adverse event in patients receiving heparin treatment. In recent years, accumulating evidence suggests that patients receiving extracorporeal membrane oxygenation treatment are at a higher risk of heparin-induced thrombocytopenia than the general population and heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis may have adverse effects on the prognosis. This article reviews the research progress of heparin-induced thrombocytopenia under extracorporeal membrane oxygenation support in epidemiology, risk factors, diagnostic methods and treatment strategies.

**【Key words】** Extracorporeal membrane oxygenation; Heparin; Thrombocytopenia; Thrombosis

肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 是在使用肝素过程中出现的一种免疫介导的不良反应,其特征为抗肝素-血小板因子 4 (heparin-platelet factor 4, H-PF4) 复合物抗体形成、血小板减少和血栓形成倾向,发生在静脉和动脉的 HIT 相关血栓形成可能造成危及生命的后果。HIT 分为两型, I 型为非免疫介导的良性过程,可自行恢复且预后良好,因此,目前临床上和研究中所提及的 HIT 多指免疫介导的 II 型 HIT。

体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 是对严重呼吸衰竭或心脏衰竭患者进行体外生命支持的设备,包括静脉-静脉体外膜肺氧合 (veno-venous ECMO, VV-ECMO) 和静脉-动脉体外膜肺氧合 (veno-arterial ECMO, VA-ECMO)。在接受 ECMO 治疗的患者中,出血与血栓是最常见的并发症

之一<sup>[1]</sup>,为防止患者体内以及膜肺管路内的血栓形成,在 ECMO 管理尤其是中晚期辅助时,常规进行凝血功能监测并持续给予抗凝药物<sup>[2]</sup>。考虑到普通肝素效果稳定、作用可逆和价格低廉,指南建议对接受 ECMO 治疗的患者使用普通肝素进行预防性抗凝,普通肝素在插管前首次给予,并在 ECMO 期间持续泵注<sup>[3]</sup>。近年来,ECMO 支持下的 HIT (ECMO-HIT) 随着体外生命支持技术的推广而引发了更多关注。

### 1 流行概况及危险因素

在不同的临床情境下, HIT 的发生率差异较大。据统计,在接受肝素治疗的人群中, HIT 的发生率为 0.1% ~ 5.0%<sup>[4]</sup>。在接受 ECMO 支持并常规进行全身抗凝的患者中, ECMO-HIT 的发生率为 0.36% ~ 8.30%<sup>[5-8]</sup>,可能高于一般人群。目前 HIT 比较明确的危险因素包括:肝素治疗时间 > 5 d、使用普通肝素、

女性、接受外科手术特别是使用体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 等<sup>[4]</sup>, 而接受 ECMO 支持的患者可能具有多个发生 HIT 的危险因素。

为了理解 ECMO 支持下 HIT 的发生风险, 可将 ECMO 与较为明确的 HIT 危险因素 CPB 进行对比。ECMO 最初是基于 CPB 的管路进行设计的, 在使用时患者血液会与人造管路的表面充分接触, 容易发生血小板的激活和消耗, 因此患者常规接受普通肝素抗凝治疗。使用 CPB 和 ECMO 的人群也具有相似的临床背景, 如接受心脏手术、使用心室辅助设备。然而, Arachchillage 等<sup>[7]</sup>发现, 使用 ECMO 的患者 HIT 发病率显著高于进行 CPB 的患者 (6.4% vs 0.6%,  $P < 0.0001$ ), 其原因可能与 ECMO 治疗中接受肝素抗凝的时间更长, 肝素的使用剂量和策略更易形成 H-PF4 复合物等有关。

首先, 与多数情况下仅在手术期间使用的 CPB 相比, ECMO 的治疗可持续数天乃至数月, 这也大大延长了使用肝素抗凝的时间。其次, 从发病机制上来看, 当机体内的血小板因子 4 (PF4) 和肝素达到最佳化学计量比时, HIT 更容易发生。Greinacher 等<sup>[9]</sup>发现, 当以预防剂量使用普通肝素且患者体内 PF4 水平较高时, H-PF4 复合物最容易形成, 而 CPB 期间大剂量使用肝素, 血药浓度可能高于形成 H-PF4 的最佳浓度。相比之下, 在 ECMO 治疗启动时, 患者在插管前先接受弹丸式注射的肝素 (通常为 75 U/kg), 随后则持续泵注肝素, 通过监测激活全血凝固时间、活化部分凝血酶时间、抗凝血因子 Xa 活性或血栓弹力图对剂量进行调整, 此过程中患者体内的肝素水平有一个较大的变化范围, 因此, ECMO 患者理论上比 CPB 患者更有可能达到化学计量上最佳的 H-PF4 比<sup>[7]</sup>。

另外, 在 ECMO 管路表面, 肝素与涂层中的白蛋白以共价键结合包覆在管路上, 患者的血液理论上有持续暴露于肝素的风险。不过, 肝素涂层在 HIT 发生中起到的作用尚不明确。Koster 等<sup>[10]</sup>对肝素涂层和非肝素涂层的 ECMO 管路进行对比后发现, 肝素涂层并未造成肝素-PF4-IgG 复合物相关免疫反应的增强。该研究表明, 由化学键结合在管路表面的肝素弥散入血液的可能性较小。尽管磷酸胆碱等新型材料涂层可以改善 ECMO 管路的生物相容性、耐久性和抗凝能力, 但多数病例报告和队列研究显示, HIT 患者无需更换 ECMO 管路, 停用肝素后血小板计数恢复良好<sup>[11-12]</sup>。然而, 即使忽略肝素涂层的影响, 接受 ECMO 治疗的患者仍具有发生 HIT 的多个危险因素, 可能是一个发生 HIT、HIT 相关血栓形成风险较高的独特人群, 临床医师对此应提高认识和警惕。

## 2 ECMO-HIT 的诊断

目前, HIT 的主流诊断思路是, 以 4T's 评分和动态监测血小板计数为基础, 联合 HIT 抗体检测和/或血小板功能试验进行排除诊断<sup>[13]</sup>。血小板减少症是 ECMO 治疗期间最常见的并发症之一, 有效的诊断工具应能够从不同原因引起的血小板减少中识别出 HIT。多数情况下, 这些患者血小板的减少与血液在流经 ECMO 时受到剪切力并与人工材料接触有关。此外, 导致血小板减少的其他因素如感染、出血、药物诱导的血小板减少和弥散性血管内凝血也在接受 ECMO 治疗的危重患者中普遍存在, 为此人群中 HIT 的诊断带来困难。ECMO-HIT 的诊断主要基于临床怀疑与进一步的实验室检查确认, 由于实验室检查结果常无法及时获得, 基于临床的评估对于迅速作出治疗决策十分重要。

4T's 评分是指南推荐的、在使用肝素的一般人群中评估 HIT 临床可能性的评分工具。然而, 多项研究表明, 现有的 4T's 评分并不适用于评估接受 ECMO 支持的这一特殊人群<sup>[7, 14-15]</sup>。首先, 患者在接受 ECMO 治疗后无论是否发生 HIT, 血小板计数不仅可能在上机 24 h 内减少, 在 5 ~ 10 d 也可能出现明显的减少<sup>[7]</sup>, 这恰好与多数 HIT 患者从暴露于普通肝素到血小板下降的时间间隔 (经典型 HIT) 相似, 因而对 4T's 评分中“血小板减少的时间特征”一项带来干扰。其次, 4T's 评分的最后一项“是否存在其他导致血小板减少症的原因”, 在接受 ECMO 治疗的患者中也十分明确。Arachchillage 等<sup>[7]</sup>对 298 例 ECMO 患者进行评估后发现, 4T's 评分在 ECMO 支持的患者中特异度较低, 阳性预测值为 25%。该研究中最终确诊为 HIT 的患者中位 4T's 评分是 4 分 (中度可能), 因此, 根据 4T's 评分排除低度可能的患者同样容易引发漏诊。早在 4T's 评分出现之前, Lillo-Le Louët 等<sup>[16]</sup>就提出了针对 CPB 人群的 HIT 临床评分。相比之下, 在接受 ECMO 治疗的人群中仍然缺乏准确、实用的临床评分, Renou 等<sup>[15]</sup>提出的修正 4T's 评分增加了对动脉闭塞性疾病、癌症的病史收集, 并将 ECMO 支持患者合并疾病纳入评估, 从而在初步应用中将 4T's 评分的特异度提高了 11%。但在投入临床使用前, 其诊断效能有待更大规模的前瞻性研究予以验证。

在缺乏有效临床评分的情况下, 实验室检查可能是更好的筛查和诊断方式。目前常用的实验室检查包括免疫学检测和功能检测, 其中, 5-羟色胺释放试验 (serotonin release assay, SRA) 被认为是一项可以作为金标准的确证性试验, 灵敏度和特异度均达到了 90% ~ 100%<sup>[17]</sup>, 但该检测复杂耗时, 在临床上难以普

及。相比之下,针对抗 H-PF4 复合物抗体进行的酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 价格低廉、操作便捷,更适合作为常规的临床诊断工具。然而,由于在 50% 接受体外生命支持的患者循环中都能检测出抗 H-PF4 抗体<sup>[7]</sup>,因此抗体检测阈值的确定对于 ELISA 法十分关键,Kataria 等<sup>[14]</sup>对 47 例在接受 ECMO 期间临床怀疑 HIT 的患者分别进行了 ELISA 和 SRA 检测并绘制受试者操作特征曲线 (ROC 曲线)。结果表明,ELISA 与 SRA 的诊断一致性良好,将 ELISA 检测的吸光度阈值从当前指南设定的 0.4 提高到 1.0,可以使血清学检测的特异度在 ECMO 人群中提高到 89%,相比 4T's 评分可以更好地对临床可疑患者进行排除诊断。

综上所述,为了迅速判断并作出治疗决策,有效的临床评分和简便的实验室检查必不可少。然而,在接受 ECMO 支持的患者中,可能引起血小板减少的干扰因素很多,4T's 评分的诊断效能也受到严重影响,因此,针对 ECMO 人群设计新的风险评分工具或使用调整诊断界值的实验室检查,更有助于作出科学的临床决策。

### 3 ECMO-HIT 的预防与治疗

尽管监测血小板计数、凝血功能,调整肝素剂量和适时更换抗凝剂可以降低 ECMO-HIT 的发生风险,但从根本上预防 HIT 需要重新评估使用肝素的获益与风险。普通肝素因其效果稳定、作用可逆,广泛用于 ECMO 患者的常规抗凝,但近年来这一观点受到了不少挑战。首先,离心泵、氧合器和生物兼容管路等的设备升级和技术进步,降低了血栓并发症的风险。此外,一些观察性研究也表明,改变抗凝策略或不进行常规抗凝,并没有造成更高的血栓风险,反而减少了患者对输血的需求<sup>[18-20]</sup>。

在此背景下,美国罗切斯特大学医学中心从 2016 年起停止对 VA-ECMO 患者常规全身抗凝,并对 2011—2018 年在该中心接受 VA-ECMO 治疗的 203 例成年患者(包括 75 例未全身抗凝的患者)进行了回顾性队列研究,以评估在 ECMO 期间是否进行抗凝治疗对出血、血栓并发症的影响<sup>[21]</sup>。研究显示,无抗凝组出现并发症的总体风险显著低于抗凝组。此外,抗凝组中 8% 的患者发生了 HIT,无抗凝组的患者则均未出现 HIT ( $P=0.015$ )。这项研究是已知最大的、对未接受全身抗凝的 VA-ECMO 患者进行的队列研究,该研究建议,当没有其他抗凝治疗的指征时,患者在接受 VA-ECMO 期间无需进行全身抗凝治疗。相似地,另一些小规模的临床研究显示,减少肝素剂量或者不进行常规全身抗凝同样适用于接受 VV-ECMO 治疗的患

者<sup>[22]</sup>。这些结论若在未来获得更高级别的证据支持,对抗凝策略的调整将从根本上降低患者发生 HIT 的风险。

在 ECMO 支持期间,患者发生 HIT 后应立即停用所有肝素类药物并启用非肝素抗凝治疗,如换用直接凝血酶抑制剂或直接 Xa 抑制剂。其中,阿加曲班因其半衰期短、肾脏清除率低、给药便捷和易于监测<sup>[23-24]</sup>,被认为是对 ECMO-HIT 患者较为安全的一种治疗选择,尤其适用于高出血风险和肾衰竭的重症监护室患者。Kim 等<sup>[25]</sup>发现,对疑似 HIT 的患者停用肝素并启用阿加曲班,血小板计数很快得到恢复,即使后续诊断结果表明患者并非 HIT,这一治疗仍然带来益处。此外,比伐卢定、达那肝素钠、来匹卢定和磺达肝癸钠在治疗 ECMO-HIT 中的效果也分别得到了一些研究的支持<sup>[26-28]</sup>,但多数仅限于病例报告,未得到大规模的研究证实。总之,预防和治疗 ECMO-HIT 的关键都在于抗凝药物的管理,重新评估预防性全身抗凝的获益与风险,在发生 HIT 后立即停用肝素并启用其他抗凝药物治疗,是减少 HIT 发生并降低血栓形成风险的根本措施。

### 4 总结

HIT 是在少数接受肝素抗凝治疗的患者中发生的一种不良反应,然而,由于 ECMO 治疗期间普通肝素的持续应用以及其他危险因素的存在,ECMO 患者发生 HIT 的风险可能高于一般人群。考虑到 HIT 伴血栓形成对患者预后可能带来的不利影响,重新评估肝素应用的指征与时机,开发更适合 ECMO 人群的风险评分工具,改进现有的实验室检查手段,建立规范系统的 ECMO-HIT 诊疗体系,从而准确识别并及时干预发生 HIT 的患者,对于提高 ECMO 患者的生存率至关重要。

### 参考文献

- [1] Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications [J]. *Transfus Med Rev*, 2015, 29 (2): 90-101.
- [2] Chlebowska MM, Baltagi S, Carlson M, et al. Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMO [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 19.
- [3] Extracorporeal life support organization. ELSO Anticoagulation Guideline [EB/OL]. (2015-05-01) [2021-07-05]. <https://www.elseo.org/Portals/0/Files/elsoanticoagulationguideline8-2014-table-contents.pdf>.
- [4] Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a comprehensive clinical review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (21): 2519-2532.
- [5] Sokolovic M, Pratt AK, Vukicevic V, et al. Platelet count trends and prevalence of heparin-induced thrombocytopenia in a cohort of extracorporeal membrane oxygenator patients [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (11): e1031-e1037.
- [6] Kimmoun A, Oulehri W, Sonnevill R, et al. Prevalence and outcome of heparin-

- 收稿日期:2021-07-05