

# 先天性心脏病封堵术后的血小板减少症及对策

陈 亮 单兴华 崔 玲 秦永文

**【摘要】** 血小板减少是先天性心脏病经导管封堵术后的常见并发症。在 3 种常见的先天性心脏病中,房间隔缺损和动脉导管未闭患者术后血小板减少的发生率显著高于室间隔缺损患者。女性、植入较大的封堵器、术后残余分流以及肺动脉压增高则是血小板减少的主要危险因素。其发生机制可能与封堵器结构、应用阿司匹林等相关。该文就先天性心脏病经导管封堵术后血小板数量和功能变化的特点及处理策略作一综述。

**【关键词】** 心脏缺损;先天性;心导管术;血小板减少

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.03.009

经导管封堵术因其创伤小、并发症少等优点,已经成为大多数先天性心脏病(CHD)的首选治疗方法。血小板减少作为封堵术后的并发症之一发生率超过 30%<sup>[1]</sup>,其危险性也随病情严重程度而递增,及时准确地诊断和干预对改善预后十分重要。然而至今鲜有研究对 CHD 封堵术后的血小板减少进行详细地随访观察,其发病机制仍不明确。本文就 CHD 封堵术后血小板减少症的发生、发病机制和处理策略作一综述。

## 1 发生率

目前国内外仅有个别中心随访观察了 CHD 经导管封堵术后血小板减少的发生特点。几项研究发现:299 例接受介入治疗的 CHD 患者中,有 100 例血小板计数轻度减少( $101 \sim 150 \times 10^9/L$ ),25 例中度减少( $50 \sim 100 \times 10^9/L$ )和 10 例重度减少( $<50 \times 10^9/L$ )<sup>[2]</sup>;336 例患者中有 238 例血小板计数较基线下降 10%~49%,21 例下降 $\geq 50\%$ <sup>[3]</sup>;在 149 例患者中 34.2%术后血小板计数较基线值下降超过 30%<sup>[1]</sup>。由此可见,血小板减少是 CHD 封堵术后比较常见的并发症。

在 3 种常见类型的 CHD 中,房间隔缺损(ASD)、动脉导管未闭(PDA)和室间隔缺损(VSD)患者术后血小板减少的发生率分别为 76.5%、19.6%和 2%<sup>[3]</sup>。就重度血小板减少而言,ASD、PDA、VSD 分别有 47.6%、52.4%和 0%患者的血

小板计数较基线下降 $\geq 50\%$ <sup>[3]</sup>。Li 等<sup>[2]</sup>的研究也证实,ASD 血小板减少的总发生率最高(56.8%),PDA 患者中、重度血小板减少的发生率最高(9.5%)。不同类型 CHD 血小板减少的发生率也不同,ASD 和 PDA 的总发生率和重度血小板减少的发生率均显著高于 VSD 患者。

## 2 危险因素

研究发现,封堵术后发生血小板减少患者的临床特点包括老年、女性、大的缺损、残余分流和肺动脉高压,而与基线血小板计数、手术和 X 线曝光时间无关。线性回归显示,封堵器直径每增加 10 mm,血小板减少的发生率增加 2.35 倍<sup>[2]</sup>。多因素相关分析显示,封堵器大小和残余分流是血小板减少的独立危险因素,而年龄、性别、缺损类型、缺损大小、跨缺损压差等均为相关因素<sup>[1]</sup>。另有研究提示,女性和肺动脉压增高的患者更易发生血小板减少;缺损直径和封堵器大小与血小板减少的程度有关<sup>[3]</sup>。因此,对女性、植入较大的封堵器、术后残余分流以及肺动脉压增高的患者术后应注意监测其血小板计数的变化。

## 3 发病机制

### 3.1 封堵器结构

封堵器由镍钛合金骨架和聚酯纤维膜组成,当封堵器在体内释放后可能促进血小板的激活和黏附,从而导致循环中血小板的减少。随着封堵器直径的增大,与循环血接触的面积也随之增大,更多的血小板聚集、黏附在封堵器表面,因此,血小板减少的程度也相应增加<sup>[4-5]</sup>。血小板计数在术后第 1 d 开始下降,第 3 d 达到谷值,术后第 4 d 开始回升,第 9 d 左右达到基线水平<sup>[2]</sup>,这与血小板再生的时间(5~10 d)大致吻合。可能是血小板的激活和黏附

基金项目:国家自然科学基金(31271381),长海医院“1255”转化医学项目(CH125550200)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院心血管内科

通信作者:秦永文,Email: chqinyw@163.com

导致了封堵术后血小板减少的发生。

按照 CHD 的类型区分, ASD 的平均缺损直径大于 VSD 和 PDA, 因此, 更大直径的封堵器可能是其术后总发生率最高的原因之一。对于 PDA 患者, 由于穿过封堵器残余分流通道的快速血流可能引起血细胞的机械性破坏, 术后中、重度血小板减少的高发生率可能与残余分流有关<sup>[6]</sup>。此外, PDA 封堵器的镍钛合金网与循环血接触的面积更大<sup>[7]</sup>, 也可能引起血小板减少。

### 3.2 肝素

由于所有患者术中均接受了肝素抗凝, 推测肝素具有诱导血小板减少的可能。血小板减少的诊断包括接受过肝素治疗、血小板计数  $< 100 \times 10^9/L$ 、持续 5~14 d、新发的血栓形成以及抗肝素-血小板因子 4 抗体(抗 H-PF4 抗体)阳性<sup>[8]</sup>。

目前相关研究并未发现使用肝素与血小板减少有关。(1)血小板减少组和对照组患者术前、术中均接受了相同的肝素抗凝治疗, 而临床结果却不同;(2)对中、重度血小板减少的患者采用 ELISA 检测抗 H-PF4 抗体, 仅 2.9% 的患者阳性;(3)多数患者的血小板计数从术后第 1 d 开始下降, 第 4 d 开始回升, 与血小板减少发生的时间规律不符;(4)随访观察抗 H-PF4 抗体阳性的患者均未发现新发血栓形成的证据<sup>[2]</sup>。根据上述依据, 目前可以基本排除肝素对术后血小板减少的作用。

### 3.3 阿司匹林

术后常规服用阿司匹林抗血小板聚集治疗是否影响血小板计数也值得讨论。已有研究证实阿司匹林通过抑制血小板聚集发挥抗血栓作用, 并不影响血小板计数和体积。对于接受经皮冠状动脉成形术和主动脉球囊反搏患者的研究也证实, 阿司匹林的使用与血小板减少之间不存在显著相关性<sup>[9-10]</sup>。另外, 研究发现, 与阿司匹林相关的血小板减少的发生率低于 2%<sup>[11]</sup>, 术后阿司匹林的使用可能增加主要出血事件的相对危险度, 而小剂量阿司匹林对出血事件的影响并不显著<sup>[12]</sup>。因此, 阿司匹林对 CHD 术后血小板减少的作用不大, 仅对于中、重度血小板减少的患者可能增加出血的风险。

### 3.4 免疫及血液系统异常

张晓春等<sup>[1]</sup>对封堵术后血小板较基线值减少  $\geq 80\%$  的患者进行了骨髓穿刺和血小板抗体(IgA、IgG、IgM)检查, 均未发现明显异常。Li 等<sup>[2]</sup>也发现仅 2.9% 的中、重度血小板减少患者抗 H-PF4 抗

体阳性。Zhou 等<sup>[3]</sup>对 4 例重度血小板减少的患者进行骨髓穿刺检查显示巨核细胞系增生活跃, 提示这些患者中血小板生成并不减少, 血小板的过度消耗是血小板减少的主要原因。上述研究均提示 CHD 封堵术后血小板减少与骨髓造血异常、免疫反应等均无显著相关性。

## 4 预后及治疗策略

多数患者的血小板减少是轻度且暂时的, CHD 封堵术后不论血小板是否减少, 均不发生大出血事件<sup>[3]</sup>, 一般预后较好, 不需要特殊干预。

由于血小板减少是出血性事件的独立危险因素, 重度血小板减少( $< 50 \times 10^9/L$ )的患者轻、中度出血事件的发生率显著增高(42.9%), 可能延长住院时间<sup>[3]</sup>。对重度血小板减少的患者应暂停抗血小板药物<sup>[3]</sup>, 并结合临床情况必要时给予升血小板治疗; 药物治疗可给予激素、免疫球蛋白、重组人血小板生成素等促血小板生成及其他对症治疗; 如存在活动性出血可予输注血浆或血小板悬液。对于常规药物治疗不能纠正且不合并其他危险因素(败血症、凝血障碍等)的患者, 当血小板计数  $< 10 \times 10^9/L$  时, 可考虑输注血小板悬液, 但对于已证实的血小板减少则是血小板悬液输注的禁忌证<sup>[13]</sup>。

在出血并发症方面, 血小板减少与术后出血并发症的发生密切相关。研究发现与对照组相比轻、中、重度血小板减少患者术后 30 d 出血事件的发生率分别是 8.0%、8.0%、60.0% 和 3.2%, 且大部分出血并发症发生在术后 10 d 内<sup>[2]</sup>。因此, 封堵术后应常规监测血小板计数, 尤其是对于植入的封堵器直径较大或存在残余分流的患者应重点密切监测。对于已经发生血小板减少的患者, 除上述必要的药物治疗以外, 由于术后 1 个月内是发生出血事件的高危期, 应密切随访。

## 5 结语

血小板减少作为 CHD 术后的常见并发症, 与出血事件和住院时间的延长显著相关。PDA 患者、大封堵器以及术后残余分流的患者血小板减少的风险较大。血小板的过度激活和黏附可能是其发病机制。尽管血小板减少是一种自限性疾病, 但如果不及时发现和干预可能会引起不良后果。鉴于目前对 CHD 封堵术后血小板减少的研究仍局限于个别中心的随访观察, 总体样本量较少。期待有更多前瞻性研究进一步阐明其临床特点、可能的发病机制, 从而为临床实践提供更多的理论依据。

(下转第 166 页)

- in patients with acute coronary syndrome: an analysis from the Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome (EARLY ACS) trial [J]. *Circulation*, 2011, 123 (7): 722-730.
- [10] Brugts JJ, Mercado N, Hu S, et al. Relation of periprocedural bleeding complications and long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary revascularization (from the Evaluation of Oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events [EXCITE] Trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(7): 917-922.
- [11] Shah R. Protease-activated receptors in cardiovascular health and diseases [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(2): 253-262.
- [12] Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15): 1404-1413.
- [13] O'Donoghue ML, Bhatt DL, Wiviott SD, et al. Safety and tolerability of atopaxar in the treatment of patients with acute coronary syndromes: the lessons from antagonizing the cellular effects of Thrombin-Acute Coronary Syndromes Trial [J]. *Circulation*, 2011, 123(17): 1843-1853.
- [14] Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9696): 1149-1159.
- [15] Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9784): 2193-2204.
- [16] Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial [J]. *Lancet*, 2009, 374(9683): 29-38.
- [17] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 9-19.

(收稿:2014-01-23 修回:2014-04-01)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 162 页)

## 参 考 文 献

- [1] 张晓春. 先天性心脏病介入封堵术后血小板减少的原因探讨 [D]. 复旦大学, 2011.
- [2] Li P, Chen F, Zhao X, et al. Occurrence and clinical significance of in-hospital acquired thrombocytopenia in patients undergoing transcatheter device closure for congenital heart defect [J]. *Thromb Res*, 2012, 130(6): 882-888.
- [3] Zhou D, Zhang X, Pan W, et al. Decline in platelet count after percutaneous transcatheter closure of congenital heart disease [J]. *Acta Cardiol*, 2013, 68(4): 373-379.
- [4] Zeng XC, Wu WF, Huang K, et al. Enhanced prothrombin formation and platelet activation in Chinese patients after transcatheter closure of atrial septal defect [J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33(7): E6-E9.
- [5] Knepp MD, Rocchini AP, Lloyd TR, et al. Long-term follow up of secundum atrial septal defect closure with the amplatzer septal occluder [J]. *Congenit Heart Dis*, 2010, 5 (1): 32-37.
- [6] Zhang P, Zhu XY. Severe thrombocytopenia complicating transcatheter occlusion of a patent ductus arteriosus [J]. *J Invasive Cardiol*, 2013, 25(5): E88-E92.
- [7] Yu ML, Huang XM, Wang JF, et al. Safety and efficacy of transcatheter closure of large patent ductus arteriosus in adults with a self-expandable occluder [J]. *Heart Vessels*, 2009, 24(6): 440-445.
- [8] Lee GM, Arepally GM. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013, 27(3): 541-563.
- [9] Vales L, Kanei Y, Ephrem G, et al. Intra-aortic balloon pump use and outcomes with current therapies [J]. *J Invasive Cardiol*, 2011, 23(3): 116-119.
- [10] De Labriolle A, Bonello L, Lemesle G, et al. Decline in platelet count in patients treated by percutaneous coronary intervention: definition, incidence, prognostic importance, and predictive factors [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31 (9): 1079-1087.
- [11] Bream-Rouwenhorst HR, Hobbs RA, Horwitz PA. Thrombocytopenia in patients treated with heparin, combination antiplatelet therapy, and intra-aortic balloon pump counterpulsation [J]. *J Interv Cardiol*, 2008, 21 (4): 350-356.
- [12] Casado-Arroyo R, Gargallo C, Lanás AA. Balancing the risk and benefits of low-dose aspirin in clinical practice [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26(2): 173-184.
- [13] Thiagarajan P, Afshar-Kharghan V. Platelet transfusion therapy [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013, 27(3): 629-643.

(收稿:2014-02-10 修回:2014-04-14)

(本文编辑:金谷英)