



(扫描二维码查看原文)

· 病例研究 ·

以肺血栓栓塞症为首发表现的再生障碍性贫血诊断及治疗策略一例报道

康世威, 孙佳伟, 宫小薇, 袁雅冬

【摘要】 肺血栓栓塞症是临床常见的危重症之一, 规范、足量的抗凝治疗是溶解肺动脉血栓、改善患者症状、降低死亡风险的重要手段。而对于同时合并血小板减少的肺血栓栓塞症患者, 查找病因并明确诊断、预防出血与抗凝治疗仍是诊治难点。本文报道 1 例以肺血栓栓塞症为首发表现的再生障碍性贫血患者的临床诊治经过, 以期提高临床工作者对该类疾病的认识。分析表明, 再生障碍性贫血患者发生静脉血栓栓塞症风险较高, 综合平衡抗凝获益及其出血风险、强化医患沟通是做出合理临床决策及治疗成功的关键。

【关键词】 贫血, 再生障碍性; 肺栓塞; 血小板减少; 抗凝治疗; 病例报告

【中图分类号】 R 556.5 R 563.5 **【文献标识码】** D DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.016

康世威, 孙佳伟, 宫小薇, 等. 以肺血栓栓塞症为首发表现的再生障碍性贫血诊断及治疗策略一例报道 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (1): 128-131. [www.syxnf.net]

KANG S W, SUN J W, GONG X W, et al. Diagnosis and treatment strategy of aplastic anemia with pulmonary thromboembolism as the first manifestation: a case report [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (1): 128-131.

Diagnosis and Treatment Strategy of Aplastic Anemia with Pulmonary Thromboembolism as the First Manifestation: a Case Report

KANG Shiwei, SUN Jiawei, GONG Xiaowei, YUAN Yadong

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: YUAN Yadong, E-mail: yuanyd1108@163.com

【Abstract】 Pulmonary thromboembolism is one of the common critical diseases in clinic. Standard and sufficient anticoagulant therapy is an important means to dissolve pulmonary artery thrombosis, improve patients' symptoms and reduce the risk of death. However, for patients with pulmonary thromboembolism complicated with thrombocytopenia at the same time, it is still difficult to find out the etiology and make clear diagnosis, prevent bleeding and anticoagulant therapy. This paper reports the clinical diagnosis and treatment of a aplastic anemia patient with pulmonary thromboembolism as the first manifestation, in order to improve the understanding of this kind of disease among clinical workers. The result shows that patients with aplastic anemia have a high risk of venous thromboembolism. Comprehensive balance of anticoagulant benefits and bleeding risk, and strengthening doctor-patient communication are the key to making reasonable clinical decisions and successful treatment.

【Key words】 Anemia, aplastic; Pulmonary embolism; Thrombocytopenia; Anticoagulation therapy; Case reports

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 是由多种病因及不同发病机制引起的一种骨髓造血功能衰竭性疾病, 主要表现为骨髓有核细胞增生低下、外周全血细胞减少以及由此导致的贫血、出血和感染等^[1]。虽有研究表明, AA 患者发生静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 的风险是健康人群的 2.56 倍^[2], 但目前在临床 AA 患者中出现血栓栓塞并发症者仍属罕见。临床 AA 诊治过程中需要平衡出血与

血栓风险, 而 VTE 的出现使诊治更为复杂。且对于同时合并血小板减少症的肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE) 患者, 查找病因并明确诊断、预防出血与抗凝治疗仍是诊治难点。本文通过分析 1 例以 PTE 为首发表现的 AA 患者的临床诊治经过, 以期提高临床工作者对 AA 合并 PTE 的认识, 为临床决策提供依据。

1 病例简介

患者, 男, 47 岁, 工人, 因“右下肢肿胀半年, 发作性晕厥伴胸闷 1 周”于 2021-05-05 入住河北医科大学第二医院。患者半年前无明显诱因出现右下肢肿胀, 行走费力, 自行采用外用药物治疗, 效果欠佳, 未进一步诊治。1 周前突发晕厥, 4~5 min 后意识转清, 伴右季肋区针扎样疼痛, 深吸气加重, 伴胸闷、气促。就诊于当地县医院, 肺动脉 CT 检查显示右肺

基金项目: 河北省中医药管理局 2016 年度中医药类科研计划项目 (2016045)

050000 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学二科

通信作者: 袁雅冬, E-mail: yuanyd1108@163.com

动脉主干及右下肺动脉栓塞,心脏超声检查显示右心房增大、三尖瓣重度反流、中度肺动脉高压,下肢超声检查显示右侧股浅、腘静脉血栓形成,血小板计数(platelet count, PLT)为 $22 \times 10^9/L$ (参考范围: $125 \times 10^9/L \sim 350 \times 10^9/L$)。诊断为:PTE,下肢静脉血栓形成,血小板减少。给予“抗感染、止痛”等治疗后急诊转入河北医科大学第二医院。患者自发病以来无发热、盗汗,无出血、皮疹及光过敏症状,饮食、睡眠欠佳,大小便及体质量无明显变化。既往20年前行阑尾切除术时即发现PLT偏低(具体数值不详),1年前查PLT为 $50 \times 10^9/L$ 。无食物、药物过敏史,无特殊个人史、家族史。

入院查体:体温 $36.7^\circ C$,脉搏96次/min,呼吸频率23次/min,血压125/87 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),血氧饱和度99%;体质量75 kg;意识清楚,无颈静脉怒张,双肺未闻及干、湿啰音,心尖搏动最强点位于左侧第V肋间锁骨中线内0.5 cm,叩诊心界不大,心率齐, $P2 > A2$,各瓣膜听诊区未闻及杂音,腹软,无压痛及反跳痛,双下肢皮肤色素沉着,右下肢轻度水肿,双下肢周径:髌骨上缘左侧为50.0 cm、右侧为52.0 cm,髌骨下缘左侧为37.0 cm、右侧为38.0 cm。血气分析:pH值为7.43,氧分压为79.20 mm Hg,二氧化碳分压为40.50 mm Hg(吸入氧流量为3 L/min)。白细胞计数为 $3.20 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值为 $1.30 \times 10^9/L$,PLT为 $33 \times 10^9/L$,血红蛋白为116 g/L;N末端脑钠肽前体为45.70 ng/L(参考范围:0~300 ng/L),肌钙蛋白I为0.01 $\mu g/L$ (参考范围:0~0.04 $\mu g/L$),D-二聚体为3.26 mg/L(参考范围:0~0.24 mg/L)。肿瘤标志物、易栓症筛查、自身抗体、血管炎谱及抗心磷脂抗体检查均无明显异常。心电图检查显示:窦性心动过速(心率106次/min),不完全性右束支传导阻滞,见图1。心脏超声检查显示:三尖瓣轻度关闭不全,最高反流速度为233 cm/s,估测肺动脉收缩压(pulmonary arterial systolic pressure, PASP)25 mm Hg;下肢静脉超声检查显示:右侧股总静脉、右侧股浅静脉、右侧腘静脉、右侧胫后静脉内存在血栓。初步诊断为:PTE、下肢深静脉血栓形成、白细胞计数减少、血小板减少。

入院后给予患者心电监护,患者保持绝对卧床,持续给予低流量吸氧、乳果糖以保持大便通畅。患者血小板减少合并PTE诊断明确,且入院前已有晕厥发作,致死性栓塞与出血发生风险均较高,简化肺栓塞严重程度指数(simplified pulmonary embolism severity index, sPESI)评分为0分,严重程度属低危,综合分析并权衡抗凝利弊,征得家属同意后,给予小剂量低分子肝素(4 100 U/次、1次/12 h)抗凝治疗,并密切监测患者周身皮肤黏膜出血及血常规变化情况;同时每日皮下注射重组人血小板生成素注射液(15 000 U/次、1次/d)以促进血小板生成,连续治疗4 d后因患者个人经济原因停药,患者PLT逐步上升至 $76 \times 10^9/L$ 。经血液科会诊后完善相关检查,并于入院第2日、第9日先后行左、右侧髂前上棘骨髓穿刺+活检术,骨髓涂片显示:骨髓有核细胞增生减低,粒系以中、晚期粒细胞为主,红系幼红细胞少见,巨核细胞未找到,血小板少见,脂肪空泡易见,淋巴细胞多见;骨髓病理活检显示:骨髓增生极度低下($< 10\%$),造血细

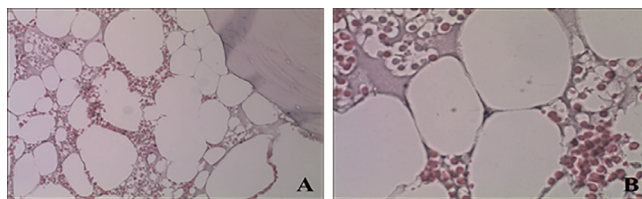
胞缺乏,脂肪细胞增生,淋巴细胞、浆细胞散在分布,网状纤维染色(MF-0级),见图2。明确诊断为:AA。治疗期间患者一度出现血红蛋白下降,最低85 g/L,查便隐血+,无便血及黑便,考虑存在消化道出血,因患者下肢静脉血栓负荷量大,若停用低分子肝素则其致死性栓塞风险较高,再次征得家属同意后,在低分子肝素抗凝治疗的基础上给予悬浮红细胞4 U及雷贝拉唑20 mg/次、2次/d抑酸保护胃黏膜治疗,患者血红蛋白稳定于116 g/L左右,便隐血转阴。因患者病情复杂且存在治疗矛盾,综合全院会诊意见,考虑患者长期处于PLT偏低状态,并稳定于 $20 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$,下肢静脉滤器置入存在出血风险,且入院后抗凝治疗有效,可继续在密切监测下进行抗凝治疗。于入院第17日停用低分子肝素,改为利伐沙班10 mg、1次/d口服治疗。患者胸闷、胸痛及右下肢肿胀情况逐步好转,入院第17日复查肺动脉CT检查显示右肺动脉主干及叶间动脉栓塞,右肺上叶后段及下叶背段局部肺不张伴周围炎症,见图3A、B;下肢静脉超声检查显示血栓较前明显缩小;于2021-05-24出院。院外患者口服利伐沙班进行抗凝治疗及口服达那唑以促进造血,定期门诊复诊。出院第79日肺动脉CT检查显示右肺动脉主干及叶间动脉栓塞范围较前缩小,右肺上叶后段及下叶背段病变范围较前明显缩小,见图3C、D。出院第123日测PLT为 $52 \times 10^9/L$ 、血红蛋白为118 g/L。院外治疗期间患者无胸闷、晕厥及出血情况发生。

2 讨论

AA作为临床常见的血液系统疾病,目前认为T淋巴细胞异常活化、免疫功能亢进造成骨髓损伤在原发性获得性AA的

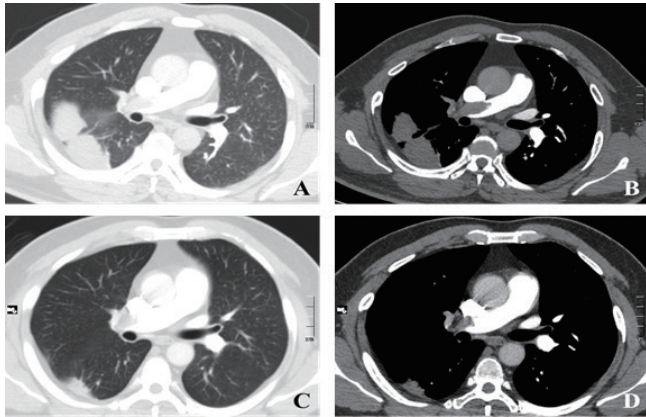


图1 患者心电图检查结果
Figure 1 ECG findings of the patient



注:A为 $\times 100$,B为 $\times 400$

图2 患者骨髓病理活检结果(HE染色)
Figure 2 Bone marrow biopsy findings of the patient



注：A、B 为右肺动脉主干及叶间动脉栓塞，右肺上叶后段及下叶背段局部肺不张伴周围炎症；C、D 为右肺动脉主干及叶间动脉栓塞范围较前减小，右肺上叶后段及下叶背段病变范围较前明显减小

图 3 患者肺动脉 CT 检查结果

Figure 3 CT pulmonary angiography findings of the patient

发病机制中占主要地位^[1]。VTE 包括 PTE 和深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT)，其年发病率为 0.1%^[3]，30 d 病死率为 11%~20%^[4-5]，严重威胁患者的生命健康。AA 虽表现为血小板减少及出血相关症状，但 LIN 等^[2]研究表明，AA 患者 VTE 发生率明显高于健康人群 (42.3/万比 10.2/万)。

AA 患者的血栓形成机制目前尚不清楚，可能与下列因素有关：人类细小病毒 B19 等病毒感染可导致血管内皮损伤及肿瘤坏死因子、白介素等细胞因子的释放，加速血液凝固，从而促进血栓形成；系统性红斑狼疮可导致获得性 AA，而抗磷脂抗体中的抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体与 $\beta 2$ 糖蛋白 I-磷脂复合物相互作用可引起血小板活化与血栓烷 A₂ 的合成，同时激活血管内皮细胞表达黏附分子、炎症因子，进而激活血小板，促进血栓形成^[6]；AA 患者机体的免疫反应可抑制糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白表达，并促进机体炎症反应及细胞因子表达，从而加速血栓形成^[7]；此外，长期卧床、高龄、肥胖、恶性肿瘤等常规危险因素亦可增加血栓事件的发生率。本例患者入院后完善了肿瘤标志物、易栓症筛查及自身免疫等血栓形成病因的相关检查，未见明显异常，考虑与患者合并 AA 且平日工作时间长、体位相对固定有关。患者入院后经系统性抗凝治疗后，胸闷、胸痛及右下肢肿胀情况逐步好转，同时肺血管及下肢静脉血栓负荷逐步减小，治疗期间虽有消化道出血情况发生，但在密切监测及充分支持治疗下，仍达到了 PTE 的治疗目标。

VTE 合并血小板减少症是临床抗凝治疗中的常见难题，查找 PLT 降低的原因同时制定合适的抗凝治疗方案是临床医师治疗成功的关键。血小板减少症可分为遗传性和获得性，故患者就诊时应询问患者既往是否有血小板减少症病史及血小板减少症家族史情况。此外，应当鉴别假性血小板减少、AA 等骨髓衰竭综合征和血液系统恶性肿瘤、病毒感染等致骨髓生成减少相关疾病及紫癜性疾病、自身免疫性血小板减少 (系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征等)、弥散性血管内凝血等血小板破坏/消耗增加相关疾病^[8]。针对 VTE 合并血小板

减少症患者，临床实践中应根据具体情况选择适宜的抗凝治疗方案，病情允许情况下可将 PLT 提高到相对安全水平，以保证抗凝治疗的安全进行。目前指南认为， $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ 时中心静脉导管等一般性操作的出血风险降低，对于活动性出血患者，应维持 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ ^[9]。普通肝素可与血小板第 4 因子结合，刺激免疫细胞应答，促使血小板持续活化、消耗并形成血栓，进而诱发血小板减少症，故 PLT 下降原因不明时慎用普通肝素；而低分子肝素对凝血酶的影响小于普通肝素，同时肝素诱导的血小板减少症发生率较低，因而其临床应用的安全性较高。新型口服抗凝药 (如利伐沙班、达比加群酯) 用药方便，不需要监测国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)。研究表明，口服小剂量利伐沙班 (10 mg/次，1 次/d，连续治疗 40 d) 的抗凝效果优于伊诺肝素 (40 mg/次，1 次/d，连续治疗 10~14 d)，且出血风险小^[10]。考虑足量低分子肝素 (7 500 U/次，1 次/12 h) 抗凝治疗的出血风险较高，本例患者先后应用小剂量低分子肝素 (4 100 U/次，1 次/12 h) 及利伐沙班 (10 mg、1 次/d) 进行抗凝治疗，治疗过程中无严重出血事件发生，抗凝治疗方案相对安全。华法林起效缓慢，治疗个体差异大，治疗窗窄，需要定期监测患者凝血指标，在患者血小板减少且必须抗凝治疗等病情紧急、复杂条件下应用受限，但其易于拮抗、可监测血药浓度等优点使得其在后续维持抗凝治疗阶段发挥重要作用。

综上所述，临床工作中遇到以 PTE 为首表现的 AA 患者时应注意避免忽视疾病间的联系，除了 PTE 常见病因外，还应考虑少见病因；此外，其抗凝治疗方案亦应个体化。血小板减少症作为临床常见疾病或疾病表现，临床实践中应结合实际情况分析查找 PLT 降低的原因，且客观综合评估、强化医患沟通是做出合理临床决策及治疗成功的关键。

作者贡献：康世威、袁雅冬进行文章的构思与设计；康世威进行文章的可行性分析，撰写论文；康世威、孙佳伟进行文献/资料的收集与整理；宫小薇、袁雅冬进行论文的修订；袁雅冬负责文章的质量控制及审校，并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识 (2017 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2017, 26 (1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [2] FU R. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of aplastic anemia (2017) [J]. Chinese Journal of Hematology, 2017, 26 (1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [2] LIN C L, LIN C L, TZENG S L, et al. Aplastic anemia and risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a nationwide cohort study [J]. Thromb Res, 2017, 149: 70-75. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.017.
- [3] BRAITHWAITE I, HEALY B, CAMERON L, et al. Venous thromboembolism risk associated with protracted work- and computer-related seated immobility: a case-control study [J]. JRSO Open, 2016, 7 (8): 2054270416632670. DOI:

- 10.1177/2054270416632670.
- [4] WELLS P S, FORGIE M A, RODGER M A. Treatment of venous thromboembolism [J]. JAMA, 2014, 311 (7): 717-728. DOI: 10.1001/jama.2014.65.
- [5] TAGALAKIS V, PATENAUE V, KAHN S R, et al. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort [J]. Am J Med, 2013, 126 (9): 832.e13-832.e21. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.02.024.
- [6] WILLIS R, PIERANGELI S S. Anti- β 2-glycoprotein I antibodies [J]. Ann N Y Acad Sci, 2013, 1285: 44-58. DOI: 10.1111/nyas.12080.
- [7] AFABLE M G 2nd, TIU R V, MACIEJEWSKI J P. Clonal evolution in aplastic anemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011, 2011: 90-95. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.90.
- [8] 中华医学会内科学分会, 王建祥, 张奉春, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2020, 10 (7): 498-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200424-00419.
- [9] 全军重症医学专业委员会, 中华医学会检验医学分会. 中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45 (5): 457-474. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.05.01. Critical Care Medicine Committee of Chinese PLA and Chinese Society of Laboratory Medicine, Chinese Medical Association. Expert consensus for diagnosis and treatment of thrombocytopenia in adult critical illness in China [J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2020, 45 (5): 457-474. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.05.01.
- [10] COULIS A A, MACKEY W C. A review of the efficacy and safety profiles of the novel oral anticoagulants in the treatment and prevention of venous thromboembolism [J]. Clin Ther, 2018, 40 (12): 2140-2167. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.10.009.
- (收稿日期: 2021-10-26; 修回日期: 2021-12-06)
(本文编辑: 崔丽红)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

《中国短暂性脑缺血发作早期诊治指导规范》发布

短暂性脑缺血发作 (TIA) 是脑、脊髓或视网膜局灶性缺血所致的、未发生急性脑梗死的短暂性神经功能障碍。为进一步推动国家卫生健康委脑卒中防治工程的顺利进行, 规范管理脑卒中高危人群, 特编写《中国短暂性脑缺血发作早期诊治指导规范》, 关于 TIA 早期诊断与评价, 文章主要涉及以下内容。

1. TIA 发病后 2~7 d 内为脑卒中的高风险期, 应优化医疗资源配置, 建立以 ABCD2 评分分层以及影像学为基础的急诊医疗模式, 尽早启动 TIA 的评估与二级预防。

2. 新发 TIA 按急症处理, 如果患者在症状发作 72 h 内, 并存在以下情况之一, 建议入院治疗: ABCD2 评分 ≥ 3 分; ABCD2 评分为 0~2 分, 但不能保证 2 d 内能在门诊完成系统检查; ABCD2 评分为 0~2 分, 并有其他证据提示症状由局部缺血造成。

3. 对新发 TIA 患者进行全面的检查及评估, 包括: (1) 一般检查: 包括心电图、全血细胞计数、凝血功能、血电解质、肾功能及快速血糖和血脂测定。(2) 血管检查: CT 血管成像 (CTA)、磁共振血管成像 (MRA)、血管超声、全脑血管造影 (DSA) 可发现重要的颅内血管病变。其中 DSA 是颈动脉内膜切除术 (CEA) 和颈动脉支架治疗 (CAS) 术前评估的金标准。(3) 侧支循环代偿及脑血流储备评估: 应用 DSA、脑灌注成像和/或经颅彩色多普勒超声 (TCD) 检查等评估侧支循环代偿及脑血流储备, 对于鉴别血流动力学型 TIA 及指导治疗非常必要。(4) 易损斑块的检查: 易损斑块是动脉栓子的重要来源。颈部血管超声、血管内超声、高分辨 MRI 及 TCD 微栓子监测有助于对动脉粥样硬化的易损斑块进行评价。(5) 心脏评估: 疑为心源性栓塞, 或 45 岁以下颈部和脑血管检查及血液学筛选未能明确病因者, 推荐进行经胸超声心动图 (TTE) 和/或经食管超声心动图 (TEE) 检查, 可能发现心脏附壁血栓、房间隔的异常 (房室壁瘤、卵圆孔未闭、房间隔缺损)、二尖瓣赘生物以及主动脉弓粥样硬化等多栓子来源。(6) 根据病史做其他相关检查由于非致残性缺血性脑血管病溶栓治疗虽然可能获益, 但证据不充分, 可根据医师及患者实际情况个体化选择是否进行溶栓治疗。

(来源: <https://view.inews.qq.com/a/20211214A09LP700>)