

文章编号 1006-8147(2018)06-0560-02

个案报道

## 下肢损毁伤合并骨盆骨折致单纯血小板减少 1 例

田端钢<sup>1</sup>, 孙凯<sup>2</sup>, 林毅<sup>1</sup>, 张园<sup>2</sup>

(天津医科大学总医院 1.泌尿外科;2.骨科, 天津 300052)

关键词 下肢损毁伤;骨盆骨折;血小板减少;免疫激惹

中图分类号 R683

文献标志码 B

临床上因严重创伤所致创伤性凝血病较为常见,早期可出现急性凝血功能紊乱,激活凝血、纤溶、抗凝途径,发生出血或血液高凝状态,疾病可进展为凝血功能障碍、低体温、酸中毒的严重不良预后<sup>[1]</sup>,三者相互作用,使病情进一步恶化,甚至最终导致死亡。在没有血制品输注和基本生理状态稳定的轻度损伤患者中,有约 11% 患者出现创伤性凝血功能障碍<sup>[2]</sup>。近些年研究表明,在严重创伤患者早期,未经补液前,约有 1/4~1/3 患者有凝血功能障碍,其病死率与无凝血障碍患者相比升高 4~6 倍<sup>[3]</sup>。创伤性凝血病是在严重创伤或者手术打击下,机体出现以凝血障碍为主要表现的临床症状<sup>[4]</sup>,但外伤致单纯血小板(PLT)减低造成出血的病例较为少见。现将病例报告如下。

## 1 临床资料

患者女,54岁,重物砸伤致全身多发伤9h入院。既往体健。查体:体温:36.7℃,脉搏:113次/min,呼吸:22次/min,血压:80/60 mmHg,患者意识清楚,神差,全身多发软组织挫裂伤,右踝关节以远肢体完全断离,右小腿严重开放毁损伤,皮肤及软组织损伤重、大部分坏死,肌肉颜色发黑,内外踝关节骨质缺损;右大腿近端外、后侧开放性伤口,两伤口相通,伤口较深较重,深达骨面,可及股骨干骨折断端,污染重;左小腿内后侧开放伤口,较深较重,深达骨面,污染重。X线:右足离断;右股骨干开放骨折右腓骨骨折;右内踝骨折。骨盆CT:(1)双侧耻骨上、下支,骶骨翼及右侧髂白缘前柱、股骨上段骨折。腹部CT平扫示:右下腹至会阴部血肿、积气;腹腔积液(血);骨盆多发骨折。入院诊断:(1)多发伤;(2)失血性休克;(3)多发骨折;(4)骨盆多发骨折;(5)右股骨干开放骨折;(6)腰椎横突骨折;(7)右腓骨头骨折;(8)右踝关节离断;(9)右小腿脱套伤;

(10)闭合性腹部损伤;(11)双下肢多发皮肤软组织挫裂伤。入院后急诊行右小腿脱套伤清创探查、右膝下截肢、伤口封闭负压引流、右股骨开放骨折清创探查伤口封闭负压引流、双下肢胫骨结节骨牵引、左小腿脱套伤清创探查伤口封闭负压引流。术后积极输血、补液、抗感染等治疗,住院期间并予间断清创,伤口封闭负压引流,定期监测血常规、凝血功能等未见明显异常。患者入院后第39天行第4次清创探查伤口封闭负压引流更换术,术后第1天出现鼻出血,血便,予肾上腺棉球填塞止血及促凝血治疗,化验回报:WBC:  $9.21 \times 10^9/L$ , HB: 98 g/L, PLT:  $1 \times 10^9/L$ , ALB: 34 g/L, K: 2.8 mmol/L, PT: 11.6, APTT: 28.4, INR: 1.06, FIB: 3.56 g/L, D-Dimer: 4 375 ng/mL。化验回报当日予输注单采血小板 2 个治疗量,治疗无效。后更改方案:丙种球蛋白 10 g、富含血小板白膜 12IU、配型血小板 1 个治疗量、地塞米松 5 mg<sup>[5]</sup>等治疗,后复查血常规,PLT:  $31 \times 10^9/L$ 。间隔一日仅加用激素,次日血小板再次降至  $7 \times 10^9/L$ 。再次输注丙种球蛋白 10 g、富含血小板白膜 12IU、配型血小板 1 个治疗量、甲泼尼龙 120 mg,血小板升至  $45 \times 10^9/L$ 。继续给予配型血小板及甲泼尼龙治疗,患者血小板逐渐回升至正常水平(图1)。患者连续输注配型血小板 1 个治疗量、丙种球蛋白 10 g、甲泼尼龙 120 mg 达 1 周,血小板逐渐回升,在血小板升至  $100 \times 10^9/L$  以上,停用配型血小板、丙种球蛋白,继续口服等量甲泼尼龙片,患者血小板未出现降低,激素逐渐减量至停用,患者血小板一直处于正常水平,未再次出现鼻出血、血便及血尿等情况。病情稳定后行右股骨干切开复位内固定术,术后未发生血小板降低。

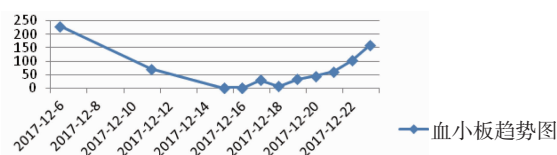


图1 血小板趋势图

注:血小板计数为  $n \times 10^9/L$ 

作者简介 田端钢(1992-),男,硕士在读,研究方向:泌尿系统肿瘤;通信作者:林毅,E-mail:wangyi\_liuhg@163.com;张园,E-mail:wangyi-i\_chenbl@163.com。

## 2 讨论

在此案例中,患者在术后1月余出现了迟发型血小板减少症,为了查询病因,我们进行了排查性检查,查双下肢B超、肺CTA排除血栓源性血小板减少,查抗血小板抗体、免疫全项、风湿抗体等除外常见免疫系统疾病,查巨细胞病毒、细小病毒B19、EB病毒、1-3- $\beta$ -D葡聚糖、CRP、PCT除外感染因素,查肿瘤全项除外肿瘤因素,以上检查均未见明显异常。

由于患者血小板较低,为避免出现穿刺后大量出血,无法有效止血,未予行骨穿刺检查。为排除血液系统本身引起的血小板降低,对既往血常规化验进行系谱分析,化验示:红系可见红细胞计数降低,中度贫血,但平均红细胞体积及平均血红蛋白含量正常,考虑创伤及手术出血所致;粒系及单核细胞在疾病发展中未见明显异常;巨细胞系中,患者血小板降低前后稳定在 $100\sim 350\times 10^9/L$ ,出现血小板降低时血小板计数、血小板体积及平均血小板宽度未测出。在引起血小板降低的血液系统疾病中,不排除存在特发性血小板减少性紫癜(ITP)。因此,需排除患者可能合并ITP。

对患者病情分析:(1)患者家族史中无相关血液系统疾病患者,工作性质为务农,不存在引发血液系统疾病相关致病因素,既往无紫癜、血尿、鼻出血等临床症状,入院检查无脾肿大<sup>[6-7]</sup>;(2)患者住院期间,在血小板降低前后,无外在激素或免疫抑制剂干预下,血小板稳定在 $100\sim 350\times 10^9/L$ ,处于正常范围,无临床出血倾向。在血小板恢复后,随访患者四个月,期间接受右股骨干切开复位内固定手术打击,血小板稳定在正常值。追踪1例ITP伴骨外伤患者:(1)ITP患者入院前即存在皮下瘀点、瘀斑,在长期口服激素及免疫抑制剂情况下,血小板稳定在 $10\sim 60\times 10^9/L$ ;(2)ITP患者入院时血小板降低至 $5\times 10^9/L$ ,在接受激素、丙种球蛋白、配型血小板治疗后,患者血小板可见明显回升,而后回落,范围在 $10\sim 50\times 10^9/L$ 呈现波浪式变化,与外在治疗呈现正相关。予配型血小板、丙种球蛋白、甲泼尼龙治疗1周,患者血小板仍未见明显改善。后转诊中国血液病研究所,随访患者血小板在免疫抑制剂干预下仅维持入院前水平。

通过如上病例可见,ITP患者在入院前即存在低血小板水平,且在外在药物干预下仍难以纠正,需长期维持;本病例患者入院前血小板正常,住院期间治疗好转后血小板正常,无需外在药物治疗,随访四个月,血小板稳定在正常值。因此不考虑存在ITP。

对于疾病初期出现的血小板输注无效,有文献报道示,血小板输注无效的发生率可高达30%~70%<sup>[8]</sup>。血小板输注无效<sup>[9]</sup>是指患者在输注保存时间少于72h足够剂量的血小板后,临床出血表现未见明显改善,血小板计数也没有明显的增长,甚至反而会下降,输注的血小板在患者体内存活期短。出现血小板输注无效的因素有很多,大体可分为免疫源性<sup>[10]</sup>和非免疫源性<sup>[11]</sup>。其中血小板输注无效70%为非免疫因素引起,20%~30%为免疫因素<sup>[12]</sup>,另外有15%为非免疫因素和免疫因素共同存在<sup>[13]</sup>而引起。在免疫因素引起的血小板输注无效中,HLA抗体单独引起的占79.9%,HLA与HPA抗体共存占17.5%,HPL抗体占2.6%;非免疫因素引起的血小板输注无效有很多,如年龄、脾功能亢进、血小板输注次数、弥漫性血管内凝血<sup>[14]</sup>、发热<sup>[15]</sup>、药物作用<sup>[16]</sup>、血小板制品等因素。

对于患者出现血小板降低且出现血小板减少、血小板输注无效,在排除相关干扰因素后,进行进一步系统分析。患者在多次下肢伤口清创后导致免疫激惹,免疫系统功能紊乱,产生类似超敏反应现象,靶器官为血小板,对体内血小板产生杀伤作用,显著降低血小板的存活时间,且造成体外输注的血小板无效。这种免疫激惹造成的血小板减少的存在时间可随着病情缓和而逐渐消失。相关文献论述自身免疫性血小板减少症、骨髓移植等可产生血小板抗体PAIgG,可与自身血小板发生反应,并且在接受原发病治疗过程中,该抗体常常会消失<sup>[17]</sup>。NK细胞早期产生的IFN- $\gamma$ 对于IgG抗血小板免疫有重要作用,CD8<sup>+</sup>T细胞对这一环节可以产生负性调节<sup>[18]</sup>。

在发生血小板减低后,最初给予患者补充单采血小板2个治疗量,间隔6h复查血常规未见疗效,夜间再次补充单采血小板1个治疗量,间隔6h复查血常规,仍然未见疗效。此时及时更改了治疗方案,改用丙种球蛋白、甲泼尼龙、配型血小板、富含血小板白膜支持治疗,血小板有所回升。患者出现血小板降低以后,应综合考虑血小板计数、出血情况及其他影响因素,临床上发生血小板输注无效可高达18%,在出现血小板输注无效时,应及时调整方案,避免滥用血小板,提高单采血小板的输注有效率<sup>[19]</sup>,如输注配型血小板或富含血小板白膜。对于非免疫源性血小板输注无效,在对症治疗的同时,应积极治疗原发病,去除病因,调整合适的治疗方案。此外,血小板输注无效的其他治疗还包括血浆置换、免疫抑制、大剂量静脉注射丙种球蛋白、激素

(下转第565页)

- 1199
- [19] Munehira Y, Yang Z, Gozani O. Systematic analysis of known and candidate lysine demethylases in the regulation of myoblast differentiation [J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(13): 2055
- [20] Kim D H, Rhee J C, Yeo S, et al. Crucial roles of mixed-lineage leukemia 3 and 4 as epigenetic switches of the hepatic circadian clock controlling bile acid homeostasis in mice [J]. *Hepatology*, 2015, 61(3): 1012
- [21] Kim D H, Kim J, Kwon J S, et al. Critical roles of the histone methyltransferase MLL4/KMT2D in murine hepatic steatosis directed by ABL1 and PPARgamma2 [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(6): 1671v
- [22] Lee J, Kim D H, Lee S, et al. A tumor suppressive coactivator complex of p53 containing ASC-2 and histone H3-lysine-4 methyltransferase MLL3 or its paralogue MLL4 [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(21): 8513b
- [23] Chen C, Liu Y, Rappaport A R, et al. MLL3 is a haploinsufficient 7q tumor suppressor in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5): 652
- [24] Zhang J, Dominguez-sola D, Hussein S, et al. Disruption of KMT2D perturbs germinal center B cell development and promotes lymphomagenesis [J]. *Nat Med*, 2015, 21(10): 1190
- [25] Guo C, Chen L H, Huang Y, et al. KMT2D maintains neoplastic cell proliferation and global histone H3 lysine 4 monomethylation [J]. *Oncotarget*, 2013, 4(11): 2144
- [26] Kim J H, Sharma A, Dhar S S, et al. UTX and MLL4 coordinately regulate transcriptional programs for cell proliferation and invasiveness in breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(6): 1705
- [27] Toska E, Osmabeyoglu H U, Castel P, et al. PI3K pathway regulates ER-dependent transcription in breast cancer through the epigenetic regulator KMT2D [J]. *Science*, 2017, 355(6331): 1324
- [28] Bogershausen N, Wollnik B. Unmasking Kabuki syndrome [J]. *Clin Genet*, 2013, 83(3): 201
- [29] Zaidl S, Choi M, Wakimoto H, et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease [J]. *Nature*, 2013, 498(7453): 220
- [30] Lawrence M S, Stojanov P, Mermel C H, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types [J]. *Nature*, 2014, 505(7484): 495
- [31] Jones D T, Jager N, Kool M, et al. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma [J]. *Nature*, 2012, 488(7409): 100
- [32] Juhlin C C, Stenman A, Haglund F, et al. Whole-exome sequencing defines the mutational landscape of pheochromocytoma and identifies KMT2D as a recurrently mutated gene [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2015, 54(9): 542
- [33] Morin R D, Mendez-Lago M, Mungall A J, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma [J]. *Nature*, 2011, 476(7360): 298
- [34] Lohr J G, Stojanov P, Lawrence M S, et al. Discovery and prioritization of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by whole-exome sequencing [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(10): 3879
- [35] Gao Y B, Chen Z L, Li J G, et al. Genetic landscape of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(10): 1097
- [36] Sausen M, Phallen J, Adleff V, et al. Clinical implications of genomic alterations in the tumour and circulation of pancreatic cancer patients [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7686
- [37] Grasso C S, Wu Y M, Robinson D R, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer [J]. *Nature*, 2012, 487(7406): 239

(2018-01-23 收稿)

(上接第 561 页)

冲击、 $\gamma$ 射线辐照血小板<sup>[20]</sup>等治疗,但疗效及安全性有待临床检验。

#### 参考文献:

- [1] Thorsen K, Ringdal K G, Strand K, et al. Clinical and cellular effects of hypothermia, acidosis and coagulopathy in major injury [J]. *Br J Surg*, 2011, 98:894
- [2] MacLeod J B, Winkler A M, McCoy C C, et al. Early trauma induced coagulopathy (ETIC): prevalence across the injury spectrum [J]. *Injury*, 2014, 45:910
- [3] Brohi K, Cohen M J, Ganter M T, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis [J]. *J Trauma*, 2008, 64(5): 1211
- [4] Brenner M, Stein D M, Hu P F, et al. Traditional systolic blood pressure targets underestimate hypotension-induced secondary brain injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(5): 1135
- [5] 黄坚, 黄盛, 钟媛. 丙种球蛋白治疗特发性血小板减少性紫癜合并血小板无效输注 18 例分析 [J]. *当代医学*, 2013, 19(10): 136
- [6] 刘厚强, 李娥成, 刘丽, 等. 老年特发性血小板减少性紫癜 16 例临床分析 [J]. *中国厂矿医学*, 2002, 15(5): 397
- [7] 姚乃中, 周霭祥, 柯微君, 等. 免疫性血小板减少性紫癜的诊治 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1992(5): 304
- [8] Legler T J, Fischer I, Dittmann J, et al. Frequency and causes of refractoriness in multiply transfused patients [J]. *Ann Hematol*, 1997, 74: 185
- [9] 杨润霞, 胡兆坤. 血小板输注无效的影响因素分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2004(14): 1857
- [10] Vassallo R R. Recognition and management of antibodies to human platelet antigens in platelet transfusion-refractory patients [J]. *Immunohematology*, 2009, 25(3): 119
- [11] 徐国莉, 马莉娜. 对血小板输注无效其非免疫因素的探讨 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2008, 18(12): 2805
- [12] Petz L D, Garratty G, Calhoun L, et al. Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity [J]. *Transfusion*, 2010, 40(12): 1446
- [13] Alcorta I, Pereira A, Ordinas A. Clinical and laboratory factors associated with platelet transfusion refractoriness: a case-control study [J]. *Br J Haematol*, 1996, 93(1): 220
- [14] Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, et al. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 1997, 23(4): 379
- [15] 王雪明, 邱骏, 卢艳, 等. 机采浓缩血小板质量及输注疗效的初探 [J]. *临床检验杂志*, 2002, 20(1): 56
- [16] George J N, Raskob G E, Shah S R, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports [J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129(11): 886
- [17] Mcgrath K, Wolf M, Bishop J, et al. Transient platelet and HLA antibody formation in multitransfused patients with malignancy [J]. *Br J Haematol*, 1988, 68(3): 345
- [18] Sayeh E, Sterling K, Speck E, et al. IgG antiplatelet immunity is dependent on an early innate natural killer cell-derived interferon-gamma response that is regulated by CD8+ T cells [J]. *Blood*, 2004, 103(7): 2705
- [19] 杨尊鲜, 唐万兵. 单采血小板输注无效 18 例临床观察 [J]. *中国医药导报*, 2010, 7(2): 28
- [20] 马金, 杨和. 血小板输注无效的病因和对策 [J]. *中国输血杂志*, 2012, 25(9): 906

(2018-04-19 收稿)