

临床研究

先天性心脏病介入封堵术后血小板急剧减少与机体器官出血的原因分析

杨婷, 田野, 刘晓桥, 王记培, 刘会, 罗依然

摘要

目的: 探索先天性心脏病(先心病)介入封堵术后患者血小板急剧减少与机体器官出血的原因。

方法: 先心病介入封堵术患者共 665 例, 其中房间隔缺损(ASD)患者 100 例(ASD 组)、室间隔缺损(VSD)患者 100 例(VSD 组)、动脉导管未闭(PDA)患者 465 例(PDA 组)。对比介入封堵术前后血小板数量变化, 及 PDA 封堵器直径与血小板计数相关性。随机测量部分患者封堵器伞盘两端压力差, 包括 ASD 组 50 例, VSD 组 50 例, PDA 组 102 例, 并根据 PDA 直径大小将 PDA 组分为巨大 PDA 患者 42 例和中小 PDA 患者 60 例, 对比封堵器伞盘两端导管压力差。

结果: ASD 组和 VSD 组患者无血小板重度降低及机体器官出血事件, PDA 组患者发生血小板计数重度降低 36 例(7.74%, 36/465), 机体器官出血 18 例(3.87%, 18/465), 且仅发生在巨大 PDA 患者中。PDA 组 PDA 封堵器直径与术后血小板计数呈负相关性($r=-0.659$, $P=0.001$)。封堵术前后封堵器伞盘两端压力差比较: 术后即刻与术前比, PDA 组收缩期、舒张期压差及平均压差均升高(P 均 <0.05); 收缩期压差 VSD 组(56.57 ± 15.33) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 中小 PDA 患者(58.33 ± 26.65) mmHg, 巨大 PDA 患者(94.66 ± 27.62) mmHg, 巨大 PDA 患者较 VSD 及中小 PDA 患者均显著升高(P 均 <0.01)。

结论: 先心病介入封堵术后发生血小板急剧减少与机体器官出血仅见于巨大 PDA 患者。封堵器两端的高压力差形成滤过封堵器的高速血流对血小板的冲刷性损伤是术后血小板急剧减少的主要原因。

关键词 心脏缺损, 先天性; 介入封堵术; 血小板减少

The Cause of Rapid Thrombocytopenia and Organ Hemorrhage in Congenital Heart Disease Patients After Interventional Occlusion

YANG Ting, TIAN Ye, LIU Xiao-qiao, WANG Ji-pei, LIU Hui, LUO Yi-ran.

Nursing Division, Zunyi Medical College Affiliated Guihang 300 Hospital, Guiyang (550006), Guizhou, China

Corresponding Author: LIU Xiao-qiao, Email: liuxq6400@sina.com

Abstract

Objective: To study the cause of rapid thrombocytopenia and organ hemorrhage in congenital heart disease (CHD) patients after interventional occlusion.

Methods: A total of 665 CHD patients received interventional occlusion in our hospital from 2011-01 to 2015-12 were enrolled. The patients were divided into 3 groups according to the defects: Atrial septal defect (ASD) group, $n=100$, Ventricular septal defect (VSD) group, $n=100$ and Patent ductus arteriosus (PDA) group, $n=465$. Pre- and post-interventional occlusion platelet levels, the relationship between PDA occluder diameter and platelet counts were compared. Pressure difference between both sides of occluder was randomly measured in a part of patients including 50 in ASD group, 50 in VSD group and 102 in PDA group. Based on occluder diameter, the 102 PDA patients were further divided into 2 subgroups: Giant PDA, $n=42$ and Medium-small PDA, $n=60$; pressure differences between both sides of occluder were compared between 2 subgroups.

Results: No severe thrombocytopenia and organ hemorrhage occurred in ASD group or VSD group. PDA group had 36/465 (7.74%) patients with severe thrombocytopenia, 18 (3.87%) with organ hemorrhage and all of them occurred in giant PDA subgroup; the diameter of PDA occluder was negatively related to post-operative to platelet counts ($r=-0.659$, $P=0.001$). For pressure difference on both sides of occluder, compared with prior operation, PDA group showed increased systolic and diastolic pressure differences

基金项目: 贵州省社会发展公共项目(黔科合 SY 字[2013]3018 号)

作者单位: 550006 贵州省贵阳市, 遵义医学院附属贵航三〇〇医院 护理部(杨婷); 贵州省人民医院 心内科(田野、刘晓桥、王记培、刘会、罗依然)

作者简介: 杨婷 副主任护师 主要从事护理管理、教学与科研工作 Email: Yangting1130@sina.com 通讯作者: 刘晓桥 Email: liuxq6400@sina.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-0993-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.011

and increased mean pressure difference at immediately post operation, all $P < 0.05$; systolic pressure difference in VSD group was (56.57 ± 15.33) mmHg, in Medium-small PDA subgroup was (58.33 ± 26.65) mmHg and in Giant PDA subgroup was (94.66 ± 27.62) mmHg which was much higher than those in VSD group and Medium-small PDA subgroup, all $P < 0.01$.

Conclusion: Rapid thrombocytopenia and organ hemorrhage in CHD after interventional occlusion only happened in giant PDA patients. High pressure difference formed high-speed filtration blood flow which may cause scouring damage on platelets and it was the main reason for thrombocytopenia occurrence.

Key words Heart defect Congenital; Interventional occlusion; Thrombocytopenia

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:993.)

目前,介入封堵术已经成为左向右分流型先天性心脏病(先心病)治疗的常用方法,但近年来介入封堵术后血小板减少渐渐引起国内外关注,尤其动脉导管未闭(PDA)所导致的小血小板减少合并相关器官出血,已经成为亟待解决的临床问题。本研究分析我院 2011-01 至 2015-12 行先心病介入封堵术后患者的临床资料,探讨血小板数量变化规律及机体器官出血的原因。

1 资料与方法

选取 2011-01 至 2015-12 在我院心内科行先心病介入封堵患者 665 例,男性 279 例,女性 386 例,平均年龄 (15.5 ± 5.22) 岁。其中房间隔缺损(ASD)患者 100 例(ASD 组),室间隔缺损(VSD)患者 100 例(VSD 组),PDA 患者 465 例(PDA 组)。

纳入标准:体重 > 5 kg,年龄 1~60 岁,确诊为左向右分流型先心病,并接受介入封堵的患者。排除标准:合并梗阻性肺动脉高压;合并依赖先心病生存的其他先天性心血管畸形;伴有活动性心内膜炎症或其他心导管操作的禁忌症;血常规或凝血功能异常,合并出血性疾病或既往有血液系统疾病的患者;术前正在使用抗血小板或抗凝药物。

全部手术均按先心病介入封堵指南进行介入封堵术^[1-3]。随机测量部分患者封堵器伞盘两端压力差,包括 ASD 组 50 例,VSD 组 50 例,PDA 组 102 例,并根据 PDA 直径大小将 PDA 组分为巨大 PDA 患者 42 例和中小 PDA 患者 60 例。具体标准为 14 岁以下儿童体重 < 8 kg 并 PDA 直径 > 6 mm,成人 PDA 直径 > 10 mm 患者为巨大 PDA^[4,5],其他为中小 PDA。

术后 48 h 全部患者进行超声心动图及血常规检查,观察患者有无机体器官出血(如鼻衄、牙龈出血、皮肤粘膜出血,大便隐血及泌尿消化道出

血)。根据血小板减少程度不同分为,轻度减少:血小板计数下降 $\leq 30\%$;中度减少:血小板计数下降 $31\% \sim 49\%$;重度减少:血小板计数下降 $\geq 50\%$ ^[6]。机体器官出血分为,轻度出血:瘀点,瘀斑,鼻衄时间小于 1 h,牙龈出血,轻度的口唇出血,体液潜血阳性,视网膜出血但不影响视力;中度出血:肉眼可见的出血,未导致血流动力学改变;重度出血:可导致血流动力学改变的大出血,或重要器官的出血。

统计学处理:采用 SPSS 统计软件进行数据分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间及自身前后对比采用 t 检验。计数资料用率表示,采用 χ^2 检验。用 Spearman 相关系数反映相关方向。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者封堵术前后血小板计数变化比较

3 组患者术后 48 h 与术前比,血小板计数均有不同程度降低($P < 0.05 \sim 0.01$,表 1)。ASD 组和 VSD 组患者无血小板重度降低及机体器官出血事件,PDA 组患者发生血小板重度降低 36 例(7.74%,36/465),机体器官出血 18 例(3.87%,18/465),且仅发生在巨大 PDA 患者中。18 例机体器官出血患者均为鼻衄,其中合并牙龈出血 3 例、合并上消化道出血 1 例,均予止血及输血小板治疗后,出血停止,血小板也逐渐恢复正常。另外,有 3 例血小板重度降低患者,虽未出血,但为避免发生内脏出血仍然予输血小板治疗。轻、中度血小板减少患者未予特殊治疗,进行临床观察未发现血小板进一步下降及机体器官出血。

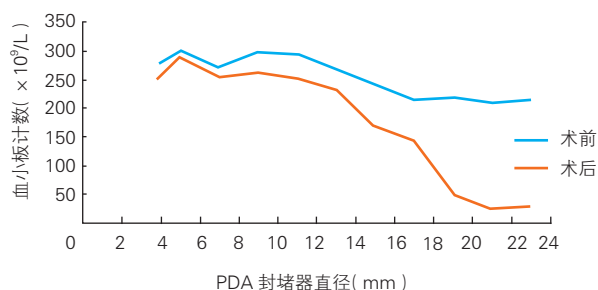
表 1 3 组患者手术前后血小板计数变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血小板计数($\times 10^9/L$)		
		术前	术后 48 h	P 值
ASD 组	100	302.87 \pm 99.00	261.57 \pm 88.66	< 0.01
VSD 组	100	248.28 \pm 91.29	211.62 \pm 70.56	< 0.05
PDA 组	465	270.34 \pm 93.21	181.57 \pm 92.49	< 0.01

注:ASD: 房间隔缺损;VSD: 室间隔缺损;PDA: 动脉导管未闭

2.2 PDA 组患者封堵器直径大小与血小板计数的相关性分析(图 1)

PDA 组患者封堵器直径与术后血小板计数呈负相关性($r=-0.659$, $P=0.001$)。



注: PDA: 动脉导管未闭

图 1 PDA 组患者封堵器直径大小与血小板计数的相关性分析

2.3 3 组患者封堵术前后封堵器伞盘两端压力差变化情况(表 2)

封堵术前后封堵器伞盘两端压力差比较: 术后即刻与术前比, PDA 组的中小 PDA 和巨大 PDA 患者收缩期压差、舒张期压差及平均压差均升高(P 均 <0.05)。收缩期压差, VSD 组(56.57 ± 15.33) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 中小 PDA 患者(58.33 ± 26.65) mmHg, 巨大 PDA 患者(94.66 ± 27.62) mmHg; 巨大 PDA 患者较 VSD 组及中小 PDA 患者均显著升高(P 均 <0.01)。

表 2 3 组患者封堵术前后封堵器伞盘两端压力差变化情况 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

项目	例数	收缩期压差		平均压差		舒张期压差	
		术前	术后即刻	术前	术后即刻	术前	术后即刻
ASD 组	50	5.22 ± 2.52	—	3.52 ± 2.19	—	2.12 ± 2.56	—
VSD 组	50	61.53 ± 18.57	56.57 ± 15.33	23.65 ± 8.82	22.57 ± 7.59	7.55 ± 4.56	8.25 ± 5.67
PDA 组							
中小 PDA	60	45.67 ± 18.35	$58.33 \pm 26.65^*$	41.35 ± 11.87	$53.22 \pm 15.68^*$	39.76 ± 12.52	$52.33 \pm 15.69^*$
巨大 PDA	42	37.23 ± 11.55	$94.66 \pm 27.32^{**\Delta}$	52.35 ± 6.53	$69.56 \pm 16.32^*$	44.87 ± 6.33	$57.68 \pm 13.22^*$

注: ASD: 房间隔缺损; VSD: 室间隔缺损; PDA: 动脉导管未闭; —: 未测。与术前比较 $^*P<0.05$ $^{**}P<0.01$; 与 VSD 组比 $^{\Delta}P<0.01$; 与中小 PDA 患者比较 $^{\Delta}P<0.01$ 。1 mmHg=0.133 kPa

3 讨论

本研究 3 组患者中, 仅巨大 PDA 患者中发生了严重血小板减少, 考虑与血小板自身的功能特性、封堵器的大小及术后封堵器两端压力变化有关。通常非阻力型 PDA 患者在封堵伞释放后肺动脉侧的压力下降, 而主动脉侧的压力则呈上升趋势^[7-9]。PDA 封堵器越大则术后主动脉与肺动脉两端的压差就越显著, 本研究也显示, 中小 PDA 术

后即刻收缩期压差为(58.33 ± 26.65) mmHg, 巨大 PDA 为(94.66 ± 27.32) mmHg, 差异有统计学意义($P<0.01$)。高压力差形成的高速血流可经过封堵器内聚酯涤纶填充物中的小腔隙从高压的主动脉面冲刷到低压的肺动脉内, 而血小板有极强的黏附、聚集功能, 当其进入封堵器聚酯涤纶纤维中的小腔隙后也可黏附聚集形成血小板血栓, 但在高速血流冲刷下会变形、损伤形成碎片后被冲刷掉, 新的血小板又黏附到封堵器的聚酯涤纶成分上, 部分血小板仍然再次被冲刷掉, 如此反复, 大量的血小板被持续不断地消耗, 大大超过了血小板的再生能力时, 临床就表现为急剧的血小板数量减少^[10]。

有资料显示先心病介入封堵术后血小板急剧减少易发生于巨大 PDA 的患者^[11-13], 与本研究相符。考虑封堵器直径越大, 可容纳血液分流与滤过的腔隙就越多, 主动脉与肺动脉的压差极大, 在高速血流的冲刷下, 血栓不易完全封堵分流通路, 导致血小板不断的冲刷消耗, 故而发生急剧的血小板下降。如果封堵器较小无明显残余分流时, 血小板可很快黏附在封堵器金属网眼及其内的聚酯涤纶网眼中, 启动外源性凝血途径, 形成相对固定血栓, 血小板损失的数量也较少, 且血小板的再生周期为 7~14 d, 每天能更新总量的 10%, 只要无持续性的血小板损耗, 则血小板的丢失与再生形成动态平衡。故临床上多数使用小封堵器的患者未表现出血小板的急剧下降, 只出现了轻、中度的血小板减少。

本研究发现血小板急剧下降及机体器官出血患者均发生在巨大 PDA 患者, 且以鼻衄及牙龈粘膜出血为主要表现。因为封堵术后主动脉流向肺动脉分流通道的关闭使进入主动脉的血流只能沿胸腹主动脉通道向远端行进, 机体短时间内未能适应这种血流动力学的变化易导致外周动脉痉挛。主动脉弓降部的压力较封堵术前升高, 头面部的血压也随之升高, 而鼻腔及牙龈粘膜血管较丰富、表浅、易损伤, 血压骤然升高后鼻腔牙龈粘膜小血管痉挛、充血、管壁脆性增加、弹性减退, 在血小板急剧减少时就极易引起鼻腔、牙龈毛细血管破裂出血。术后, 随着时间的推移, 由肺循环进入左心室及主动脉内的血流量下降, 机体外周血管也逐渐适应了 PDA 封堵术后的血流动力学改变, 外

周血管痉挛的程度随之减轻,封堵器两侧的压差减小,相对稳定的血栓在封堵器内形成,最后残余分流完全消失,血小板就停止下降,部分患者经过输血治疗血小板计数就可较快速的恢复到正常水平。但血小板低于 $50 \times 10^9/L$ 时机体器官有自发出血倾向,甚至危及生命。巨大 PDA 介入封堵术后输血小板的时机尚需进一步研究以明确。

ASD 组患者无一例发生急剧重度的血小板减少,考虑 ASD 患者左右心房间隔的压力差较小,一般小于 10 mmHg,故黏附于其上的血小板未受到高速血流的冲刷损伤,可较快诱发外源性凝血途径,形成较稳定的血栓阻断了封堵伞上的分流腔隙,无持续的分流束冲刷损伤就无显著的血小板下降。

VSD 时左右心室之间的压力差显然要高于 ASD,但同样未导致血小板的急剧重度减少,考虑与 VSD 封堵术后左右心室压力差值明显低于巨大 PDA 时主动脉与肺动脉之间的压力差值,故对血小板的冲刷性损伤程度就明显减弱。而且 VSD 封堵器的伞盘直径与腰部直径均较小,其内所含聚酯涤纶成分也明显减少,分流通道较易在血栓形成后发生完全封堵,故没有高速血流的冲刷损伤就没有血小板的急剧重度下降。

与文献报道使用肝素所致血小板减少的临床表现不同^[14],本研究中,血小板的急剧下降在 PDA 介入封堵术后 48 h 发生,难以自行恢复,无一例发生血栓栓塞。同期行 ASD 与 VSD 介入封堵患者均按 80~100 U/kg 应用肝素也未导致急剧重度的血小板减少与器官出血。接受冠状动脉支架置入或射频消融治疗患者,术中还需使用大剂量肝素,虽然术中、术后也偶有机体器官出血发生,但均为手术并发症或者因用抗血栓药物所致,出血前极少发生重度的血小板减少,与 PDA 术后血小板急剧减少基础上发生出血机制显然不同,故应用肝素诱发的血小板减少不能解释 PDA 介入封堵术后血小板的显著下降与机体器官出血。

在先天性 3 种常见类型 ASD、VSD、PDA 其金属网架及聚酯涤纶阻流体的材质均相同,而 ASD 与 VSD 介入封堵术后均无血小板的严重急剧下降,也无一例患者需要输血治疗,故对封堵器材质过敏也不能解释 PDA 介入封堵术后血小板的显著急剧下降。

综上所述,源于解剖位置的不同,先天性介入

封堵术后封堵器两端的压力差以巨大 PDA 为最高,PDA 封堵器两端的压力差越大则滤过封堵器网眼的血流速度越高,高速血流对血小板的冲刷性损伤是术后血小板减少的主要原因。术中选择恰当大小的封堵器保证封堵器与未闭动脉导管的贴合性与稳定性,提高封堵器内聚酯涤纶成份的密度与膨胀性,用聚酯涤纶纤维薄膜内衬并外包封堵器最大限度的减少封堵器上的分流通道或许是 PDA 介入封堵术后防治血小板急剧下降的有效措施^[15]。

参考文献

- [1] 中国医师协会心血管内科分会先天性心脏病工作委员会. 常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识房间隔缺损介入治疗. 介入放射学杂志, 2011, 20: 3-9.
- [2] 中国医师协会心血管内科分会先天性心脏病工作委员会. 常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识室间隔缺损介入治疗. 介入放射学杂志, 2011, 20: 87-92.
- [3] 中国医师协会心血管内科分会先天性心脏病工作委员会. 常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识-动脉导管未闭的介入治疗. 介入放射学杂志, 2011, 20: 172-176.
- [4] Kalavrouzidis G, Kourtesis A, Paphitis C, et al. Closure of a large patent ductus arteriosus in children and adults with pulmonary hypertension. Hellenic J Cardiol, 2010, 51: 15-18.
- [5] Wang JK, Wu MH, Lin MT, et al. Transcatheter closure of moderate-to-large patent ductus arteriosus in infants using Amplatzer duct occluder. Circulation, 2010, 74: 361-364.
- [6] 张坡,朱鲜阳. 先天性心脏病介入封堵术后血小板减少的发生率及特征. 中国循环杂志, 2015, 30 增刊: 104.
- [7] 郭炜华,史旭波,王国宏,等. 巨大动脉导管未闭合并肺动脉高压患者介入治疗的可行性和有效性研究. 临床荟萃, 2011, 26: 1473-1475.
- [8] 韩莉,肖宪杰,旅朝霞,等. 动脉导管未闭封堵术后即刻血压变化研究. 临床医学, 2014, 36: 160-163.
- [9] 张克成,袁杰,于波,等. 动脉导管未闭介入治疗后肺动脉压改变的研究. 心血管康复医学杂志, 2012, 21: 409-412.
- [10] 田野,刘晓桥,张萍,等. 动脉导管未闭介入封堵术后血小板急剧减少三例. 中华心血管病杂志, 2012, 40: 340-341.
- [11] 郑林琼,张伟华,鲁一兵,等. 动脉导管未闭介入封堵术后血小板减少 10 例临床分析. 中国介入心脏病学杂志, 2012, 20: 275-277.
- [12] 廖祁伟,张伟华,光雪峰,等. 动脉导管未闭介入封堵术后血小板减少的相关因素分析. 中华心血管病杂志, 2013, 41: 229-232.
- [13] 欧阳文斌,胡盛寿,王珊,等. 经胸微创封堵术治疗婴幼儿动脉导管未闭的临床研究. 中国循环杂志, 2015, 30: 967-970.
- [14] 解启莲,张密林,王震. 动脉导管未闭患儿介入封堵相关的心小板减少症三例. 中华医学杂志, 2005, 85: 2532.
- [15] 杨婷,田野,刘晓桥,等. 新型先天性心脏病动脉导管未闭介入封堵器. 临床心血管病杂志, 2016, 32: 12-14.

(收稿日期: 2016-01-21)

(编辑: 王宝茹)