

1 例复杂性病理产科 HELLP 综合征患者引发的思考

吴俊

作者单位:100044 北京市,北京大学人民医院检验科

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2012.03.016

患者,女性,24岁,主因“停经 30^w,发现胎死宫内半天”入院。

1 病程情况

1.1 现病史 患者孕 27^w 回广州过年,4 d 前出现腹泻、呕吐症状,每天腹泻 10 余次,稀薄、水样,无明显腹痛。就诊于当地医院,无明显腹痛,无阴道出血及排液,行产科 B 超检查未见明显异常,予头孢输注 3 d 后好转。入院前 2 d 乘火车回北京,乘车 22 h,第二天中午到北京。下午开始腹部不适,隐痛,无阴道出血及排液,未就诊。入院当天早晨阴道出血,量同月经量,就诊于区妇幼保健院,B 超提示胎死宫内,血常规显示 PLT $42 \times 10^9/L$,无牙龈出血,皮肤瘀斑等出血表现。后就诊于我院门诊,测血压 270/140 mmHg,患者自诉腹痛,阴道出血,稍有视物模糊,无头痛、头晕。B 超提示胎死宫内,胎盘位于子宫后壁,胎儿阻挡不易观察。急诊予硫酸镁 20 ml 双侧臀部注射,以“胎死宫内,重度子痫前期”收入院,孕周相当于 31^w。平素身体健康,孕期基础血压 110/70 mmHg。

1.2 既往史 平素身体健康,否认糖尿病、高血压、心脏病、肾病等慢性病史。否认肝炎、结核病史及密切接触史。无手术、外伤史,无输血及过敏史。

1.3 体格检查 体温:36.8℃,脉搏:116次/min,呼吸:20次/min,血压:230/170 mmHg,神志清楚,平车推入病房。全身皮肤无出血点、瘀斑,浅表淋巴结未触及肿大,双侧扁桃体不大,双肺呼吸音清,未闻及干湿性罗音。心音有力,心率 116次/min,律齐,全腹无压痛、反跳痛及肌紧张,肝脾肋下未触及,双下肢水肿(+)

2 实验室检查

血常规:WBC $24.26 \times 10^9/L$,HGb 126 g/L,PLT $20 \times 10^9/L$,尿常规:胆红素大量,尿胆原 16 $\mu\text{mol/L}$,尿蛋白 > 3.0 g/L,潜血大量。凝血功能指标:凝血酶原时间(prothrombin time, PT) 11.5 s, 国际标准化比值(international normalized ratio, INR) 1.04,纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)280.34 mg/dL,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT) 27.6

s, 纤维蛋白降解产物(fibrin degradation product, FDP)56.48 $\mu\text{g/mL}$,D-二聚体(D-Dimer, D-D) 8410 ng/mL。生化指标:标本溶血,黄疸,谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT) 267 U/L,谷草转氨酶(glutamic-oxalacetic transaminase, AST)561 U/L,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)3729 U/L,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) 171 U/L,肌酸激酶(creatine kinase, CK) 290 U/L,尿酸(uric acid, UA) 656 $\mu\text{mol/L}$,肌酐(creatinine, Cr) 162 $\mu\text{mol/L}$, α -羟丁酸脱氢酶 2284 U/L,总胆红素(total bilirubin, TBIL) 82.2 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)30.1 $\mu\text{mol/L}$ 。

3 诊疗经过

本例患者以“孕 30^w,胎死宫内,重度子痫前期,HELLP 综合征,胎盘早剥,高血压危象”收入院。入院当天下午入产房,行人工破膜,胎儿头皮牵引术,娩出死男婴,体重 1490 g,身长 41 cm。胎盘、胎膜自娩,胎盘面可见暗色血块压迹,占胎盘面积 1/4,可见暗色凝血块及钙化。分娩中开放 3 条静脉通路,硝普钠持续缓慢降压,分娩顺利。产后当晚,患者烦躁不能入睡,第二天晨起出现嗜睡、意识障碍、左侧巴氏征可疑阳性,右侧巴氏征不能引出。头颅 CT 提示:左侧额顶部及左侧额叶直回多发低密度影。查头颅核磁提示:双侧额叶、顶叶及颞叶白质内,双侧半卵圆中心及基底节区、桥脑多发腔隙性梗死灶,其中部分病灶为急性期-亚急性期病灶;双侧上颌窦及筛窦炎。神经内科会诊意见:考虑多发脑损害,高血压脑病。予积极控制血压,静脉输注醒脑静对症处理。

入院第 3 天,产科 B 超提示子宫内不规则回声。行 B 超引导下清宫术,取出残余组织,约 5 cm×5 cm×1 cm 大小。第 4 天患者神志清楚,查血常规:WBC $26.5 \times 10^9/L$,HGb 63.4 g/L,PLT $132.8 \times 10^9/L$,患者 PLT 回升,但是 HGb 下降。予输注压积红细胞 200 ml。患者产后第 7 天出现便血,稀糊状,约 500 ml,便潜血阳性。血常规:WBC $22.95 \times 10^9/L$,HGb 47 g/L,PLT $143 \times 10^9/L$,PT 9.6 s,INR 0.89, FIB 435 mg/dL,APTT 23.2 s, FDP 13.99 $\mu\text{g/mL}$,D-D 1635 ng/mL,血管性血友病因子裂解

酶 13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-motif-13, ADAMTS-13) 0.5ng/mL。患者 HGB 持续下降, 便血, 考虑存在消化道持续出血。行急诊胃镜检查: 提示十二指肠球部巨大溃疡, 小动脉活动性出血。予抑酸、补浓缩红细胞及血浆、补液、胃肠减压、抗感染治疗, 患者病情危重, 转入重症监护病房。胃肠减压管可见大量鲜红液体, 决定行介入动脉栓塞术。术后患者仍然存在出血, 考虑可能介入栓塞不成功。经多科会诊, 决定行外科剖腹探查, 于产后第 9 天手术, 术中诊断: 急性上消化道大出血, 十二指肠多发溃疡伴出血, 十二指肠降部溃疡穿孔, 行远端胃大部切除胃空肠吻合术, 十二指肠造瘘术。由于手术区域感染严重, 手术操作不顺利。术后第 2 天检查: WBC 22.10×10⁹/L, HGB 111.5 g/L (输压积红细胞后), PLT 83.2×10⁹/L, PT 9.7 s, INR 0.90, FIB 354 mg/dL, APTT 24.8 s, FDP 20.1 μg/mL, D-D 2882 ng/mL。术后患者止血效果不佳, 仍然存在消化道出血, HGB 下降。考虑患者存在弥漫性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 状态, PLT 下降, 且应激性溃疡严重, 患者难以接受再次手术, 以内科支持治疗, 补充血浆、浓缩红细胞, 进行大量血浆置换后患者出血停止, 肝肾功能逐步恢复。

4 病例分析

患者女性, 主因胎死宫内引发了多种病理产科并发症: 妊高症, 高血压危象, 消化道应激性溃疡, DIC 等。经积极对症及支持治疗, 患者病情好转。

4.1 主管医生分析 患者女性, 主因胎死宫内入院, 血压升高达 270/140 mmHg, 双下肢水肿, 伴视物模糊。患者溶血明显, PLT 下降, 肝酶升高, 考虑 HELLP 综合征, 进一步完善检查, 以明确诊断。

4.2 检验医师分析 HELLP 综合征是妊高症的严重并发症, 本病以溶血、肝酶升高及 PLT 减少为特点, 常危及母儿生命。

目前 HELLP 综合征的分类有两种方法: Tennessee 分类和 Mississippi 分类。Tennessee 分类将 HELLP 综合征分为: (1) 完全性: PLT < 100×10⁹/L, LDH ≥ 600 U/L, AST ≥ 70 U/L; (2) 不全性: 上述 3 项中至少 1 项或 2 项异常。根据 Mississippi 分类分为: I 型: PLT ≤ 50×10⁹/L; II 型: 50×10⁹/L < PLT ≤ 100×10⁹/L; III 型: 100×10⁹/L < PLT ≤ 150×10⁹/L; 除 PLT 计数外有溶血和肝功能异常: LDH ≥ 600 U/L, AST 或 ALT ≥ 40 U/L。完全性较不全性 HELLP 综合征更易发生其他并发症, 应在 48 h 内终止妊娠, 而不全性 HELLP 综合征可保守治疗; I 型较 II 型或 III 型的孕产妇患病率和病死率更高。本病例患者符合 HELLP 综合征的诊断。

本例患者 HELLP 综合征诊断明确, 经过降压、抗凝、补液治疗后患者症状有所好转, ALT、AST、LDH、Cr、TBIL、DBIL 在死胎娩出后第 5-6 天降到接近正常, 表明治疗有效。从临

床病理角度分析, HELLP 综合征是由于内皮细胞功能异常, 导致广泛微循环障碍, 肝功能异常出现肝酶升高, 微循环小血栓导致 PLT 快速消耗, 并存在病理性溶血。由于胎盘组织具有丰富的组织因子, 羊水也是良好的促凝血物质, 常常导致患者出现 DIC 状态。因此, HELLP 综合征常和 DIC 状态合并存在。

本病例患者在 HELLP 综合征有所好转后, 于产后第 7 天出现应激性溃疡, 出血量大, HGB 下降迅速。为快速止血进行了动脉介入封堵术, 但手术未成功。后于产后第 9 天行胃大部切除术及十二指肠溃疡切除术, 术后由于肠管炎症反应严重, 创口吻合不良, 仍有持续出血。患者术后 PT 一度缩短后延长, PLT 快速下降, FDP 及 D-D 明显升高 (正常手术后 D-D 应该逐渐减低), 考虑患者存在 DIC 的状况。予以补足血浆、纠正凝血异常治疗, 由于患者存在严重出血, 暂不给予抗凝血治疗。

DIC 是在特殊疾病病理情况下, 人体凝血系统激活, 导致弥漫性血管内血栓形成, 继而消耗凝血因子和 PLT, 导致微循环障碍, 器官功能衰竭。其实实验室诊断标准: 1、PLT 低于 100×10⁹/L 或进行性下降; 2、纤维蛋白原低于 1.5 g/L 或进行性下降; 3、FDP 大于 20 mg/L 或 D-D 水平升高; 4、PT 缩短或延长 3 s 以上。该患者符合上述诊断标准。

DIC 的诊断需要与血栓性 PLT 减少性紫癜 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)^[1] 相鉴别。TTP 为一种罕见的微血管血栓-出血综合征, 其典型的临床表现包括 1、PLT 下降引起的出血; 2、发热; 3、神经系统症状; 4、肾脏损害; 5、微血管溶血, 也可以只有其中的几项。该病也常继发于病理产科。TTP 的病理改变主要在于 ADAMTS13 的原发和继发性缺陷^[2], ADAMTS13 缺陷导致大分子量的血管性血友病因子的形成, 引发大量 PLT 黏附聚集消耗, 导致广泛微血管血栓及器官功能障碍。本例患者 ADAMTS13 浓度低于正常检测下限 (150 ng/mL~256 ng/mL), 血管性血友病因子活性为 245%, 且该患者存在 TTP 的临床表现, 故考虑本例患者同时存在 TTP 的可能。

查阅相关文献, 有 HELLP 综合征合并 TTP 的报道^[3,4], 也有 DIC 患者 ADAMTS13 活性下降^[5,6] 的病例。是否所有 DIC 患者都存在 ADAMTS13 活性下降未见报道, 但合并 ADAMTS13 下降的患者预后不良。

考虑该患者由于病理产科、应激性溃疡导致的 DIC 与妊娠继发的 ADAMTS13 降低同时存在。多种病理情况并存使临床救治相当复杂。对于本例患者, 不论 DIC 还是 TTP, 纠正微循环障碍, 改善凝血功能障碍都是必要的。与临床医生沟通, 建议对该患者进行大剂量换血疗法^[7] (输注红细胞、血浆置换), 稀释病理性促凝物质及 ADAMTS13 抗体, 最终患者出血逐渐停止, 肝肾功能逐步恢复。

5 小结

对于 HELLP 综合征重症患者,要连续观察相关检测指标的变化,参考范围已经没有意义,指标的变化和患者病情变化密切相关。

对于 DIC 的患者,应考虑有无合并 ADAMTS13 下降的可能,该情况下患者预后不良。

本例患者具有 DIC 合并严重溃疡出血(抗凝禁忌),同时合并 ADAMTS13 下降,血管性血友病因子升高消耗大量 PLT。血浆置换可以同时解决上述两项因素,补齐凝血因子,降低 ADAMTS13 抑制物。

6 参考文献

- 1 Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2008, 112: 1-8.
- 2 Bianchi V, Robles R, Alberio L, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2002, 100: 710-713.

- 3 Gallwas J, Ackermann H, Friedmann W. Thrombotic thrombocytopenic purpura—a rare and difficult differential diagnosis to HELLP syndrome in late pregnancy. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2008, 212: 64-66.
- 4 Kaiser C, Distler W. Thrombotic thrombocytopenic purpura and HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: differential diagnostic problems. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175: 506-507.
- 5 Habe K, Wada H, Ito-Habe N, et al. Plasma ADAMTS13, von Willebrand factor (VWF) and VWF propeptide profiles in patients with DIC and related diseases. *Thromb Res*, 2012, 129: 598-602.
- 6 Hyun J, HK Kim, JE Kim, et al. Correlation between plasma activity of ADAMTS-13 and coagulopathy, and prognosis in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res*, 2009, 124: 75-79.
- 7 Clark WF. Thrombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. *Semin Dial*, 2012, 25: 214-219

(收稿日期:2012-06-12)

(本文编辑:陈淑莲)

消 息

个体化医学检测质量保证与标准化研讨班暨高峰论坛

个体化医学是在医学领域内的“量体裁衣”,目前也已成为临床疾病诊疗实验室检测进展最快的一个领域,已有一些成熟的检测指标如 K-ras、EGFR、CYP2D6 和 CYP2C19、VKORC1 的 T6484C 和 CYP2C9 的 A1075C 等应用于结直肠癌、非小细胞肺癌等的个体化治疗和个体药物用量指导等方面,正发挥着重要的作用。我国目前一些临床实验室也正在或拟开展此类临床检测项目,但处于一个较为混乱的状况,除已通过临床基因扩增检验实验室技术审核验收的实验室外,大部分实验室(尤其是病理科、肿瘤科、药剂科、妇产科等科室的实验室)在开展个体化医学检测时,不符合卫生部于 2010 年发布的《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》和《医疗机构临床基因扩增检验实验室工作导则》(卫办医政发[2010]194 号)的要求,一是临床基因扩增检验实验室缺乏标准化规范化的设计;二是实验室技术人员缺乏规范化检测的培训;三是缺乏涉及分析前、分析中和分析后的质量保证意识。因此很容易得到错误结果,误导临床诊治。为规范全国涉及基因扩增的个体化医学检测实验室,统一相关非检验科室的思想,卫生部临床检验中心定于 2012 年 10 月 24 日至 25 日在成都市举办《个体化医学检测质量保证与标准化研讨班暨高峰论坛》,欢迎各已开展或拟开展个体化医学检测的实验室负责人、实验室技术骨干及相关临床医生参

加。

1 研讨内容

1、临床基因扩增检验实验室基本要求;2、个体化医学检测质量保证和标准化(分析前、分析中和分析后)的关键点;3、个体化医学检测所涉及的方法特点及性能验证;4、个体化医学检测实验室质量管理经验介绍等。

2 会议时间

2012 年 10 月 24 日至 25 日

3 会议地点

成都金牛宾馆芙蓉楼大厅(金牛宾馆总台:028-87306000)

4 其他事项

费用:会务费 800 元/人。食宿交通费自理,住宿费用标准:标准间 220 元/人(芙蓉楼)、150 元/人(西苑)、单人间:360 元/间(迎宾苑)。

会议回执:请于 9 月 28 日前将回执寄至卫生部临床检验中心免疫室;或在检验医学信息网在线填写;或发送传真。请您务必回执,以便安排住宿,多谢合作!

5 联系方式

检验医学信息网

传真:010-65212064