

阵发性睡眠性血红蛋白尿症合并暴发性紫癜一例及文献回顾

赵海峰¹ 王大为² 付研²

¹北京微医全科诊所有限公司 102600; ²首都医科大学附属北京同仁医院急诊科 100176

通信作者: 付研, Email: dr_fuyan@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.01.022

暴发性紫癜 (purpura fulminans, PF) 是一种罕见的危及生命的综合征, 以弥漫性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 和血管内血栓形成为特征而导致的皮肤紫癜^[1], 可发展为多器官功能衰竭和大血管栓塞, 病死率高达 18%~40%^[2]。阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 是一种罕见的获得性造血干细胞疾病, 主要发生于成人, 儿童也有报道^[3]。PNH 的中位发病年龄为 30~40 岁^[4]。其临床表现为非特异性, 其中血栓形成是 PNH 患者死亡的主要原因, 发生率高达 40%, 血栓形成通常累及静脉系统, 但静脉和动脉事件均有报道^[5]。PNH 合并 PF 临床罕见, 本文结合北京协和医院急诊科收治的一例 PNH 合并 PF 患者, 探讨 PNH 合并 PF 的诊断与治疗, 以提高对该病的认识。

1 资料与方法

患者男性, 49 岁, 职员。主因“发热、咳嗽伴四肢疼痛 6 d, 皮疹 4 d”于 2018 年 1 月 23 日入住北京协和医院急诊科。患者 6 d 前无诱因出现发热, 最高体温 38.8℃, 伴咳嗽、咳白痰及四肢疼痛, 予川贝枇杷膏等药物 (其他药物不详) 处理, 咳嗽好转, 体温下降。4 d 前体温反复, 最高体温 39.4℃, 伴头面、颈部散在大小不一的紫红色皮疹, 呈进行性增多并融合, 伴疼痛, 无瘙痒。外院考虑病毒感染可能, 予热毒宁、奥司他韦及人免疫球蛋白等治疗, 效果欠佳。既往史: PNH 22 年, 口服华法林抗凝治疗约 20 年, 近 2 年予低分子肝素 5 000 U 每日皮下注射抗凝治疗, 目前口服泼尼松 10 mg/d 治疗; 门静脉血栓 10 年。入院查体: T 38.8℃, P 140 次/min, RR 30 次/min, BP 105/66 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。神志清楚, 巩膜黄染, 头面、颈部可见多发片状暗紫红色不规则瘀斑, 边缘紫红色稍淡, 界清 (图 1); 左小腿外侧局部可见一大小约 1.0 cm × 1.0 cm 不规则瘀斑。心肺腹及神经系统查体未见明显异常。入院化验检查 (括号内为参考值): 血常规 白细胞 $15.98 \times 10^9/L$ [(3.5~9.5) × 10⁹/L], 红细胞 $3.3 \times 10^{12}/L$

[(4.0~5.5) × 10¹²/L], 血红蛋白 106 g/L (120~160 g/L), 血小板 $46 \times 10^9/L$ [(100~350) × 10⁹/L]。血涂片 中性分叶 93% (50%~70%), 淋巴细胞 1% (25%~40%)。尿常规 尿胆原 33 μmol/L (3~16 μmol/L), 其余指标 (-)。生化 谷丙转氨酶 25 U/L (9~50 U/L), 肌酐 47 μmol/L (59~104 μmol/L), 钾 3.9 mmol/L (3.5~5.5 mmol/L), 白蛋白 34 g/L (35~52 g/L), 总胆红素 50.3 pmol/L (5.1~22.2 pmol/L), 结合胆红素 18.1 μmol/L (0.0~6.8 μmol/L), 钙 2.08 mmol/L (2.25~2.75 mmol/L), 钠 131 mmol/L (135~145 mmol/L), 葡萄糖 6.2 mmol/L (3.9~6.1 mmol/L), 肌酸激酶 61 U/L (24~195 U/L), 肌酸激酶同工酶 0.1 μg/L (0~3.6 μg/L), 心肌肌钙蛋白 0.002 μg/L (0~0.056 μg/L), N 末端 B 型钠尿肽原 336 pg/mL (0~125 pg/mL)。凝血功能 凝血酶原时间 15.6 s (10.4~12.6 s), 国际标准化比值 1.3 (0.86~1.14), 凝血酶原活动度 62.6% (74%~120%), 活化部分凝血活酶时 28.9 s (22.7~31.8 s), 纤维蛋白原 5.22 g/L (1.8~3.5 g/L), D-二聚体 5.15 mg/L (0~0.55 mg/L)。血气分析 pH 7.529 (7.35~7.45), PCO₂ 29.5 mmHg (35~45 mmHg), PO₂ 44.0 mmHg (75~100 mmHg), Lac 1.9 mmol/L (<1.8 mmol/L), BE 1.8 mmol/L (-3~+3 mmol/L)。降钙素原 <0.5 ng/mL (<0.5 ng/mL)。病毒核酸五项 (外院) 未见异常。心脏超声未见明显异常。血、尿毒理检测未见异常。初步诊断: 发热、皮疹原因待查, 皮肤坏死, 药疹? 休克, DIC?

入院后予液体复苏、厄他培南 1.0 g/d 静脉滴注抗感染、低分子肝素 6 000 U/d 皮下注射抗凝治疗。查尿常规、病毒核酸五项、胸腹盆腔 CT、心脏超声等检查未见明确感染灶, 考虑皮肤坏死继发感染不排除。入院第 2 日将抗生素调整为头孢美唑 2.0 g/12 h 静脉滴注抗感染治疗。完善相关检查及皮肤病理。患者入院后出现黄疸加重、浓茶色尿、血小板进行性减低、肝脾肿大及腹水, 其他化验检查结果: 抗凝血酶 III (AT-III) 减低, 网织红细胞百分比升高、骨髓增生活跃; 肝素诱导的血小板减少症 (HIT) 抗体、活化蛋白 C 抵抗 (APC-R)、抗心磷脂抗体 (ACL)、抗 β 2

糖蛋白 1(B2GP1)、狼疮抗凝物(LA)、血清免疫固定电泳(IgA+G+M)、血清蛋白电泳均阴性。治疗上予输注血小板,新鲜冰冻血浆改善凝血功能,多烯磷脂酰胆碱、丁二磺腺苷蛋氨酸保肝,泼尼松 30 mg/d 口服控制溶血,补充白蛋白及利尿纠正低蛋白血症、减轻腹水等治疗,患者症状明显好转,血小板维持在 $50 \times 10^9/L$ 以上,凝血功能逐渐好转,转氨酶降至正常、胆红素水平逐渐下降,血白蛋白逐渐升高、腹水明显减少。CD55(衰变加速因子)/CD59(反应性溶血膜抑制物)结果回报明显低于正常,将低分子肝素调整为 6 000 U/12 h 皮下注射加强抗凝治疗。皮肤创面分泌物培养、血培养、腹水培养结果均阴性,继续头孢美唑抗感染治疗,入院第 13 天患者血常规正常,头面、颈部皮损范围较前缩小。入院第 15 天皮肤病理回报(图 2),表皮轻度角化过度,棘层萎缩变薄;真皮全层大部分血管内有纤维素样血栓形成,血管周围炎症浸润不明显,符合 PF 诊断。入院第 17 天患者体温正常,生命体征平稳。入院 28 d 患者皮肤出血性坏死明显好转,转至血液科进一步治疗,于 3 月 5 日好转出院(图 1)。



A: 患者发病初皮损情况; B: 患者就诊时皮损情况; C: 患者住院 30 d 皮损情况; D: 患者发病 60 d (出院 20 d) 皮损情况

图 1 患者发病后的皮损改变

2 讨论

PF 又名坏死性紫癜,最常发生于 1~3 岁婴幼儿及 16~18 岁的青少年^[6]。PF 是由 Guelliot 在 1884 年首先描述^[7],它最常发生于细菌或病毒所致的脓毒症,还见于蛋白 C 和蛋白 S 缺乏所致的遗传缺陷,以及获得性蛋白 C、蛋白 S 缺乏^[8]。蛋白 C 是一种在肝脏合成的维生素 K 依赖性蛋白质,活化蛋白 C(activated protein C, aPC)除具有抗凝功能外,还有抗炎活性及保护内皮细胞屏障功能^[9]。蛋白 S 也是维生素 K 依赖性蛋白质,其可显著增强 aPC 的抑制作用。PF 以严重感染的并发症出现,以促凝血途径的异常激活、抗凝血途径的功能障碍和内皮损伤为特征^[7],最终发展为 DIC,表现为微血管血栓和皮肤紫癜^[10]。

PNH 是由于造血干细胞的磷脂酰肌醇聚糖锚生物合成 A 类基因(PIGA)突变,导致糖基化磷脂酰肌醇(GPI)合成障碍,从而导致 GPI 锚定蛋白 CD55 和 CD59 缺乏,这些细胞膜蛋白具有补体调节作用,它们的缺陷导致补体敏感性增加,发生了血管内溶血、炎症介质活化及游离血红蛋白释放等一系列病理生理变化,从而促使血栓形成^[11]。PNH 血栓形成相关机制主要包括:(1)溶血相关机制。溶血致大量游离血红蛋白释放及 NO 损耗,而游离血红蛋白释放和 NO 损耗,又被视为血小板活化聚集的始动因素。(2)非溶血相关机制。内皮细胞受损伤;血小板活化和组织因子增多;CD55 和 CD59 缺乏;补体活化与炎症反应等^[12]。蛋白 C 和蛋白 S 能与补体蛋白 C4b 结合而发挥抗凝作用,在 PNH 患者因组织因子(TF)表达量增多、血栓形成或肝功损伤,导致蛋白 C 和 S 慢性消耗,因而促进或加重血栓形成^[13]。

本例患者,中年男性,急性起病,初始表现为发热、咳嗽、皮疹进行性加重,进而出现大片皮肤坏死,入院时出现休克、DIC,皮肤病理活检显示真皮全层大部分血管内有纤维素样血栓形成,血管周围炎症浸润不明显,符合 PF 诊断。患者无明确感染灶,CD55/CD59 明显减低,抗凝血酶 III、蛋白 C、蛋白 S 减低;既往 PNH、下肢 DVT 及门静脉血栓病史,否认家族遗传史,故考虑 PNH 相关 PF 诊断。但需与以下疾病鉴别:(1)肝素诱导的血小板减少症(HIT)。HIT 是一种免疫介导的疾病,通常发生于肝素治疗后 5~10 d,2 周后发作不常见。其确定诊断依靠 HIT 抗体检测,该患者 HIT 抗体阴性,故可排除该病。(2)华法林诱发的皮肤坏死。华法林治疗早期会诱发蛋白 C 减少,引起血液暂时性的高凝状态,最终导致广泛性坏死性紫癜。该患者已停用华法林 2 年,此病可以排除。(3)抗磷脂综合征(APS)。APS 是一种自身免疫性多系统疾病,特点是在持续存在抗

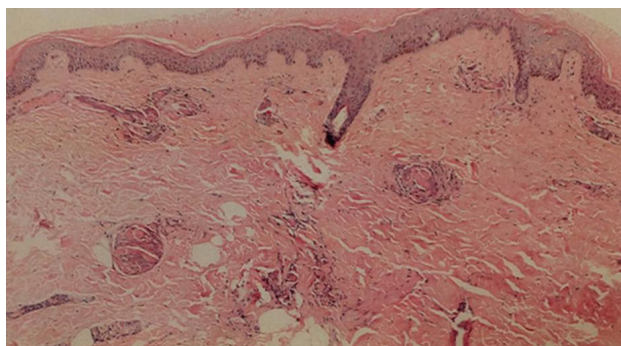


图2 本例患者左小腿坏死组织病理(HE×40)

磷脂抗体的情况下,出现动脉、静脉或小血管血栓栓塞事件和(或)病理妊娠。该患者抗心磷脂抗体(ACL)、抗 $\beta 2$ 糖蛋白1($\beta 2$ GPI)阴性;狼疮抗凝物(LA)1.13(≤ 1.2)阴性,根据修改版 Sapporo 标准^[14]可排除。(4)血栓性血小板减少性紫癜(TTP)。TTP是一种血管性血友病因子(VWF)裂解酶ADAMTS13活性重度降低引起的血栓性微血管病。其特征为微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经功能异常和肾疾病。皮肤表现多为瘀点或瘀斑,而非皮肤血管发生完全闭塞和损害导致的紫癜。与本病不符。(5)皮肤血管炎。皮肤血管炎可由感染、药物、结缔组织病、恶性肿瘤等多种疾病引起,表现为皮肤瘀点、可触性紫癜、出血性大疱、网状青斑、荨麻疹等,确诊需要通过皮肤活检病理:①纤维素样坏死;②侵入或破坏血管壁的炎性浸润。根据该患者皮肤病理表现可排除该诊断。

PF的治疗效果主要取决于对该病的认识、积极治疗原发病、凝血功能异常的控制^[8],以及预防感染、充分支持治疗。结合该患者的治疗,笔者认为主要治疗措施如下:(1)原发病治疗。PF的治疗有赖于纠正基础病因。该患者PNH多年,此次发病表现为皮肤静脉血栓形成及溶血。治疗方面:①艾库单抗(eculizumab)可以用于PNH溶血的治疗及改善PNH血栓形成倾向^[15],但价格昂贵。②糖皮质激素,该患者给予泼尼松控制溶血。糖皮质激素主要价值可能在于改善急性溶血的恶化,短期应用泼尼松龙可以减轻溶血的严重程度和持续时间。③抗凝治疗,急性血栓事件需要肝素抗凝;PNH常合并血小板减少,血小板减少是抗凝治疗的相对禁忌而不是绝对的,可通过输血将血小板维持在安全范围,而不应不进行抗凝治疗^[16]。2009英国DIC诊治指南推荐在DIC患者(包括PF)中应用肝素治疗^[17]。最近亦有研究支持PF患者进行肝素抗凝治疗^[1];肝素治疗可能会减少PF患者的皮肤坏死的数量^[18]。(2)抗感染治疗。急性感染性暴发性紫癜最常见,须积极寻找感染性因素。该患者无明确感染灶,但皮肤坏死继发感染不排除,故予头孢美唑抗感染治疗。(3)外科治疗。可根据患者皮损是否感

染、皮损恢复情况选用焦痂切开术、人工植皮等。该患者皮肤病变无明显感染,皮损逐渐缩小,暂不同意人工植皮,未予外科手术干预。(4)抗休克等对症支持治疗。该患者出现心率快、血压低、乳酸高等休克表现,予积极液体复苏、改善组织灌注;予多烯磷脂酰胆碱、丁二磺酸腺苷蛋氨酸保肝治疗;补充白蛋白及利尿纠正低蛋白血症、减轻腹水等治疗。

综上所述,该病例考虑为PNH相关的PF,在临床工作中罕见,对此病提高认识至关重要,从而尽早明确诊断和采取相应治疗是患者预后良好的关键。

参 考 文 献

- [1] Warkentin TE. Ischemic limb gangrene with pulses [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(7): 642-655. DOI:10.1056/nejmra1316259.
- [2] Campsall PA, Laupland KB, Niven DJ. Severe meningococcal infection [J]. *Crit Care Clin*, 2013, 29(3): 393-409. DOI:10.1016/j.ccc.2013.03.001.
- [3] Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59(3): 525-529. DOI:10.1002/pbc.23410.
- [4] Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry [J]. *Haematologica*, 2014, 99(5): 922-929. DOI: 10.3324/haematol.2013.093161.
- [5] Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside [J]. *Clin Transl Sci*, 2011, 4(3): 219-224. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2011.00262.x.
- [6] Veldman A, Fischer D, Wong FY, et al. Human protein C concentrate in the treatment of purpura fulminans: a retrospective analysis of safety and outcome in 94 pediatric patients [J]. *Crit Care*, 2010, 14(4): R156. DOI: 10.1186/cc9226.
- [7] Chalmers E, Cooper P, Forman K, et al. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management [J]. *Arch Dis Child*, 2011, 96(11):1066-1071. DOI: 10.1136/adc.2010.199919.
- [8] Colling ME, Bendapudi PK. Purpura fulminans: mechanism and management of dysregulated hemostasis [J]. *Transfus Med Rev*, 2017, 32(2):69-76. DOI: 10.1016/j.tmr.2017.10.001.
- [9] Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Protein C anticoagulant and cytoprotective pathways [J]. *Int J Hematol*, 2012, 95(4): 333-345. DOI: 10.1007/s12185-012-1059-0.
- [10] Ding H, Cao XY, Ma XG, et al. Endothelial cell injury with inflammatory cytokine and coagulation in patients with sepsis [J]. *World J Emerg Med*, 2013, 4(4): 285-289. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2013.04.008.
- [11] Dezern AE, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a complement-mediated hemolytic anemia [J]. *Hematol Oncol Clin*,

- 2015, 29(3): 479-494. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.01.005.
- [12] 杜亚丽, 龙章彪, 韩冰. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症与血栓发生的研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2017, 37(1): 128-132. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2017.01.026.
- [13] Piccin A, Murphy C, Eakins E, et al. Circulating microparticles, protein C, free protein S and endothelial vascular markers in children with sickle cell anaemia [J]. J Extracell Vesicles, 2015, 4(1): 28414. DOI: 10.3402/jev.v4.28414.
- [14] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(2): 295-306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- [15] Hillmen P, Muus P, Duhren U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Blood, 2007, 110(12): 4123-4128. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095646.
- [16] Ray JG, Burows RF, Ginsberg JS, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient [J]. Pathophysiol Haemost Thromb, 2000, 30(3): 103-117. DOI: 10.1159/000022532.
- [17] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation [J]. Br J Haematol, 2009, 145(1): 24-33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
- [18] Kuppermann N, Inkelis SH, Saladino R. The role of heparin in the prevention of extremity and digit necrosis in meningococcal purpura fulminans [J]. Pediatr Infect Dis J, 1994, 13(10): 867-872. DOI:10.1097/00006454-199410000-00004.

(收稿日期: 2018-05-10)

(本文编辑: 郑辛甜)

· 综述 ·

急诊分诊量表的研究进展

信跃文¹ 李晨¹ 柴艳芬¹¹ 天津医科大学总医院急诊医学科 300052

通信作者: 柴艳芬, Email: chaiyanfen2012@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.01.023

急诊分诊作为患者来院就诊的首要环节, 承担着对患者病情进行快速评估, 以便医生施予迅速急救的任务。建立一套完善的急诊分诊系统不仅可以保障患者的生命安全, 极大地提高医护人员的工作效率, 还可以减少资源浪费, 甚至可以降低患者病死率、减少患者的住院时间等。自 20 世纪 90 年代初, 欧美地区国家已经开始着手制定本国的急诊分诊量表并不断给予更新^[1-3], 发展至今已成为国标标准, 本文将对这些国际主流的急诊分诊系统进行具体阐述并对其应用效果进行综述。

1 急诊分诊量表评价的相关概念

研究表明, 调查表必需考评其效度和信度^[4]。国际分诊专家曾指明, 有效可靠的分诊工具在应用之前必须经过信效度检验^[5]。信度 (reliability) 即使用某种研究工具重复测量某一组研究对象所获得结果的一致性程度。用于观察测量工具能否稳定地测量所测事物或变量, 如果所得结果的一致性越高, 则该工具的信度就越好^[6-7]。分诊工具的信度主要由两种因素综合衡量, 即评分者间一致性 (inter-

reliability)、评分者内部一致性 (intra-reliability)^[6-7]。大多数量表的信度评价均通过评分者间信度测量, 并模拟分诊场景、盲法配对、回顾分诊记录法等, 对患者进行实际分诊, 以此来检验量表的信度^[8]。效度 (validity) 指测量结果的有效性或正确性, 即某一研究工具反映它所期望研究概念的程度, 如果反映期望研究概念的程度越高, 效度就越好^[9]。通常效度的测定根据评估患者住院资源利用率、住院率、病死率、急诊科滞留时间及分诊不准 (mis-triage) 的比例 (包括分诊等级过度和分诊等级不足) 来衡量^[10-11]。信度与效度的考评大多是计算各种相关系数 (如评估信度的 Kappa 值), 因此其取值越接近 1 越好, 越接近 0 则越差, 但还没有公认的判断标准^[4]。

2 国际常用分诊工具及应用效果评价

2.1 澳大利亚分诊量表 (Australasian triage scale, ATS)

ATS 是澳大利亚地区广泛使用的 5 级分诊量表。ATS 已被澳大利亚大学授权在其医院急诊科内推广使用并正式