

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.05.02

小儿体外膜氧合期间重度血小板减少与不良预后相关

李艺萱, 靳雨, 胡金晓, 童媛媛, 国胜文, 柏利婷, 张沛瑶, 高鹏, 刘晋萍

[摘要]:目的 探究先天性心脏病患儿接受体外膜氧合 (ECMO) 辅助期间重度血小板减少的发生规律及其与不良预后事件发生的相关性。方法 回顾性分析自 2010 年 1 月至 2018 年 12 月阜外医院接受 ECMO 辅助治疗的先天性心脏病术后患儿 (≤ 6 岁) 资料, 根据 ECMO 辅助治疗期间中位数血小板计数分为两组: 重度血小板减少组 (ST 组, $n=25$, 中位数血小板计数 $<50 \times 10^9/L$)、非重度血小板减少组 (非 ST 组, $n=51$, 中位数血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$)。收集并统计研究对象的一般资料、ECMO 期间相关指标及预后情况。结果 ECMO 辅助治疗期间两组患儿血小板均呈减少趋势, 两组中位数血小板计数及撤机时血小板计数差异显著 ($P < 0.001$)。ST 组人凝血酶原复合物 ($P = 0.043$)、人纤维蛋白原 ($P = 0.031$) 的输注率高于非 ST 组。ST 组血制品输注总量 ($P < 0.001$)、悬浮红细胞 ($P < 0.001$)、新鲜冰冻血浆 ($P = 0.002$) 及血小板 ($P = 0.006$) 的输注高于非 ST 组。ST 组患儿出血 ($P = 0.021$)、院内死亡 ($P = 0.001$) 事件发生风险更高。结论 接受 ECMO 辅助的先天性心脏病术后患儿发生重度血小板减少会引起血制品输注增加, 发生出血及院内死亡不良预后的风险增大, 关注并预防发生重度血小板减少对改善 ECMO 患儿预后具有重要意义。

[关键词]: 小儿; 先天性心脏病; 体外膜氧合; 血小板减少; 不良预后

Correlation between severe thrombocytopenia and poor prognosis in children with extracorporeal membrane oxygenation

Li Yixuan, Jin Yu, Hu Jinxiao, Tong Yuanyuan, Guo Shengwen, Bai Liting, Zhang Peiyao, Gao Peng, Liu Jinping

Department of Cardiopulmonary Bypass, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Liu Jinping, Email: jinpingsw@hotmail.com

[Abstract]: Objective To investigate the occurrence of severe thrombocytopenia and its correlation with adverse prognostic events during extracorporeal membrane oxygenation in children. **Methods** Retrospective analysis of children (≤ 6 years old) who received ECMO adjuvant therapy in Fuwai Hospital from January 2010 to December 2018 was conducted. Two groups were divided according to the median platelet count during ECMO: severe thrombocytopenia group (ST group, $n=25$, median platelet count $<50 \times 10^9/L$), nonsevere thrombocytopenia (non-ST group, $n=51$, median platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$). The general data related indexes and prognosis during ECMO were collected and counted. **Results** The platelet decreased in both groups during ECMO. Both groups had significant differences in median platelet count and platelet count during ECMO withdrawal ($P < 0.001$). The infusion rate of human prothrombin complex ($P = 0.043$) and human fibrinogen ($P = 0.031$) in ST group was higher than that in non-ST group. The total infusion of blood products ($P < 0.001$), suspended red blood cells ($P < 0.001$), fresh frozen plasma ($P < 0.002$) and platelets ($P < 0.006$) in ST group were higher than those in non-ST group. The risk of adverse prognostic events like bleeding ($P = 0.021$), hospital death ($P = 0.001$) in ST group were higher. **Conclusion** Severe thrombocytopenia in children with congenital heart disease assisted by ECMO can lead to increased transfusion of blood products, increased risk of bleeding and poor prognosis in hospital. Attention and prevention of severe thrombocytopenia is of great significance to improve the prognosis of children with ECMO.

[Key words]: Children; Congenital heart disease; Extracorporeal membrane oxygenation; Thrombocytopenia; Poor prognosis

基金项目: 国家自然科学基金 (81670375); 中国医学科学院临床与转化医学研究基金 (2019XK320051)

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院北京协和医学院国家心血管病中心阜外医院体外循环中心

通信作者: 刘晋萍, Email: jinpingsw@hotmail.com

血小板是一种具有释放、收缩、聚集、黏附功能的血液有形成分,主要参与机体凝血、调节血栓形成、参与炎症反应以及介导免疫调控,持续且严重的血小板减少反映严重的循环失衡^[1]。

体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一种重要的体外生命支持手段,通过动力泵将血液泵入氧合器,将经氧合的动脉血回输,由于在该过程中存在泵剪切力、异物接触、血小板活化、炎症和凝血级联活化等多方面因素,血小板不可避免地破坏^[2]。一篇针对多项研究的 Meta 分析指出,血小板减少是 ECMO 辅助治疗期间的一种常见现象,平均发生率约 21%^[3];同时,Griffin 等^[4]提出机械辅助治疗后血小板减少是不良预后事件发生的独立危险因素;Fatih Bolat 等人也发现:不同程度的血小板减少与不良预后的发生有着显著相关性:轻度、中度、重度和极重度血小板减少发生时,各组的死亡率分别为 3.1%、4.7%、18.2%和 42.9%,血小板计数未及时恢复的患者死亡率更高^[5]。因此,了解 ECMO 辅助治疗期间血小板减少的发展规律,有助于预测患者的预后情况。

本研究主要探讨先天性心脏病患儿 ECMO 辅助治疗期间血小板计数的变化规律以及重度血小板减少与不良预后事件发生的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组 回顾性研究 2010 年 1 月到 2018 年 12 月期间中国医学科学院阜外医院接受 ECMO 辅助治疗的 76 例先天性心脏病术后患儿(≤ 6 岁)临床资料。结合我国临床实际情况,血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 称为血小板减少,其中 $(50 \sim 100) \times 10^9/L$ 为轻度血小板减少, $<50 \times 10^9/L$ 为重度血小板减少^[6-7]。本研究根据 ECMO 辅助治疗期间的中位数血小板计数进行分组(中位数血小板为每日测得血小板计数中的最低值的中位数):重度血小板减少组(ST 组, $n=25$, 中位数血小板计数 $<50 \times 10^9/L$)和非重度血小板减少组(非 ST 组, $n=51$, 中位数血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$)。

1.2 临床资料采集与定义 收集研究对象的一般资料、ECMO 期间相关血小板计数、血制品输注以及预后情况。根据 4Ts 评分以及免疫学检查排除肝素诱导的血小板减少症。不良预后包括出血、溶血、血栓形成、急性肾损伤、术后感染以及院内死亡。出血是指临床手术部位或插管部位出血、消化道出血、肺出血和颅内出血,常需进行再次探查手术;血栓形成表现为肢体缺血、心内血栓、肺栓塞、颅内梗死或其

他部位血栓栓塞;溶血的诊断标准为血浆游离血红蛋白 $>500 \text{ mg/L}$;急性肾损伤指 KDIGO(改善全球肾脏病预后组织)标准的 3 期肾损伤^[8];感染需通过血培养、痰培养或病毒核酸检测证实。

1.3 ECMO 安装及管理 患儿均在开胸直视下通过右心房-升主动脉插管。ECMO 系统预充复方电解质平衡液,根据需要添加 20% 人血清白蛋白、浓缩红细胞、新鲜冰冻血浆、5% NaHCO_3 和 500~1 000 U 普通肝素。ECMO 系统包括离心泵(Rotaflow, 德国),膜肺为 Hilite 800/2400 Lillit(Medos, 德国),管道套包(惠普公司,北京)。初始流量一般设置为 80~120 ml/(kg·min)。

ECMO 安装后持续监测患儿心电图、经皮血氧饱和度、有创动脉压以及中心静脉压等血流动力学指标。ECMO 期间每日晨常规检测血常规、血生化及凝血全项,ECMO 系统每小时检查一次,查看是否有血栓形成和血浆泄漏等机械并发症,如有必要及时更换。普通肝素抗凝剂量维持活化凝血时间(activated clotting time, ACT)在 160~200 s、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)在 50~70 s,每 3 h 检测一次 ACT 和 APTT。出血风险高的患者应及时给予人凝血酶原复合物和人纤维蛋白原,输注新鲜冰冻血浆补充凝血因子,输注悬浮红细胞维持红细胞压积(hematocrit, HCT)在 0.30 以上,每 12 h 检测一次血小板计数,当血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 时输注血小板。

根据心功能恢复情况缓慢降低流量辅助并增加正性肌力药物支持,当流量降低至血流量的 10%~25%,且超声提示心脏搏动有力,即可考虑撤除 ECMO。

1.4 统计学分析 本研究采用 SPSS 21 统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示并进行 t 检验,分类变量用 $n(\%)$ 表示,卡方检验或 Fisher 精确检验进行分析,单因素 Logistic 回归分析重度血小板减少与不良预后发生风险。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 本研究纳入 76 例患儿,ST 组 25 例,非 ST 组 51 例,两组患者一般资料无统计学差异,具有可比性,见表 1。

2.2 ECMO 辅助期间血小板相关指标的变化分析 ECMO 运行期间两组血小板均会减少,两组初始血小板计数差异无统计学意义,中位数血小板计数以及撤机时血小板计数有统计学意义,见表 2。

2.3 ECMO 辅助期间两组患儿血制品输注情况
 在 ECMO 辅助治疗期间,ST 组的血制品总输注量、悬浮红细胞、新鲜冰冻血浆及血小板的输注量更多;ST 组人凝血酶原复合物、人纤维蛋白原的输注率高

于非 ST 组。见表 2。

2.4 重度血小板减少对不良预后的影响 ST 组出血、溶血、院内死亡发生率更高,见表 2。出血部位情况:ST 组手术及插管部位出血 21 例、胃肠道出血

表 1 患者临床一般资料比较

项目	ST 组(n=25)	非 ST 组(n=51)	P 值
男[n(%)]	18(72.0)	31(60.8)	0.446
年龄(月)	13.1(3.9,35.8)	9.6(6.4,31.3)	0.951
新生儿(≤28 d)[n(%)]	2(8.0)	1(2.0)	0.250
婴儿(>28 d & ≤1 岁)[n(%)]	10(40)	28(54.9)	0.329
幼儿(>1 岁 & ≤3 岁)[n(%)]	7(28.0)	11(21.6)	0.574
学龄前(>3 岁 & ≤6 岁)[n(%)]	6(24.0)	11(21.6)	1.000
体重(kg)	8.72±3.98	8.76±3.79	0.968
RACHS-1 评分	3.32±0.95	2.96±0.82	0.112
二次手术[n(%)]	5(20)	9(17.6)	1.000
体外循环时间(min)	259.08±166.17	278.59±158.10	0.628
阻断时间(min)	118.48±79.57	124.63±55.81	0.731
适应证			
体外循环无法停机[n(%)]	8(32.0)	27(52.9)	0.095
体外心肺复苏[n(%)]	10(40.0)	11(21.6)	0.108
低心排血量综合征[n(%)]	3(12.0)	8(15.7)	1.000
急性呼吸窘迫综合征[n(%)]	4(16.0)	5(9.8)	0.465
左心减压[n(%)]	17(68.0)	40(78.4)	0.400

注:RACHS-1;先天性心脏病手术复杂及风险分级

表 2 ECMO 期间两组血小板变化、血制品输注及不良预后比较

项目	ST 组(n=25)	非 ST 组(n=51)	P 值
术前血小板计数(×10 ⁹ /L)	255.20±107.14	266.61±113.17	0.670
血小板初始值(×10 ⁹ /L)	135.72±68.42	114.75±63.51	0.205
中位数血小板(×10 ⁹ /L)	41.48±7.17	80.06±26.41	<0.001
撤机血小板计数(×10 ⁹ /L)	42.32±21.19	69.20±32.36	<0.001
胸腔引流管时间(d)	9.51±8.34	11.28±10.92	0.437
胸腔引流管引流量[ml/(kg·d)]	22.18±14.32	19.52±11.90	0.428
输注血制品	68.52±46.60	47.58±21.15	<0.001
血小板[ml/(kg·d)]	16.88±13.93	9.63±8.46	0.006
悬浮红细胞[ml/(kg·d)]	40.64±24.91	27.62±12.21	<0.001
新鲜冰冻血浆[ml/(kg·d)]	14.35±12.87	10.78±6.45	0.002
输注人凝血酶原复合物[n(%)]	11(44.0)	11(21.6)	0.043
输注人纤维蛋白原[n(%)]	12(48.0)	12(23.5)	0.031
输注注射用重组人凝血因子Ⅶa(诺其)[n(%)]	2(8.0)	0(0)	0.420
不良预后			
出血[n(%)]	23(92.0)	33(64.7)	0.013
血栓[n(%)]	10(40.0)	13(25.5)	0.288
溶血[n(%)]	23(92.0)	36(70.6)	0.035
院内感染[n(%)]	9(36.0)	23(45.1)	0.625
急性肾损伤[n(%)]	23(92.0)	37(72.5)	0.051
院内死亡[n(%)]	21(84.0)	20(39.2)	<0.001

注:血小板初始值是 ECMO 运行后第一次的检测数值

4 例、肺出血 2 例、脑出血 1 例;非 ST 组手术和插管部位出血 29 例、胃肠道出血 3 例、肺出血 4 例。单因素 Logistic 分析不良预后的影响因素得出 ST 组的患儿发生出血、院内死亡的风险更大。见表 3。

表 3 重度血小板减少对不良预后的影响

变量	OR	95%CI		P 值
		上限	下限	
溶血	4.972	1.001	22.927	0.050
出血	6.273	1.325	29.698	0.021
血栓	1.949	0.704	5.395	0.199
急性肾损伤	4.351	0.905	20.922	0.066
感染	0.741	0.276	1.989	0.552
院内死亡	8.137	2.431	27.235	0.001

3 讨论

本研究中,所有患儿血小板计数在 ECMO 辅助治疗初期即会发生不同程度下降。直至 ECMO 辅助治疗的中后期阶段,ST 组血小板计数下降趋势较非 ST 组更加明显($P < 0.001$)。有文献报道能够支持解释该现象:ECMO 辅助治疗前的血小板计数通常显著高于 ECMO 运行期间的血小板计数^[9-10]。血小板在 ECMO 运行期间长时间遭受非生理性接触、机械破坏、炎症和血液稀释^[11-12]。这些因素都将造成血小板计数持续性减少。

本次回顾研究分析得出,ST 组患儿出血事件与院内死亡的发生率更高。Dalton 在一项前瞻性队列研究中发现,在 ECMO 支持期间,出血事件的发生率很高,514 名接受 ECMO 治疗的患者中,有 70.2% 的受试者发生了出血相关并发症,死亡率高达 45.1%^[13]。Opfermann 等发现血小板减少是接受 ECMO 辅助患者不良预后的独立危险因素,且减少程度越严重,患者 90 天死亡率越高^[14]。Aubron 等人提出:院内死亡率与血小板输注量独立相关,死亡患者常常伴有更严重的血小板减少,同时血小板减少持续的时间更长^[15]。在这些过程中,血小板减少和出凝血紊乱之间的影响是双向的,它们会互相促进彼此进展:在生理条件下,血小板的边缘化依赖于血液的层流,而机械辅助装置产生的湍流打破了血管内生理状态,血小板不再聚集于血管内皮边缘,改变血管内血小板正常的形态和功能,从而造成血小板止血能力降低,继而启动凝血机制更加消耗血小板,血小板进行性减少引发严重出血事件发生,使患者病情进一步加重甚至死亡^[16-17]。

本研究发现,ST 组患儿的血制品需求量以及促凝药物的输注量更大。本研究的结论与 Tauber 等的结论相似,在 ECMO 辅助治疗期间患者血小板计数普遍减少且治疗期间患者输血需求明显增加^[9]。主要原因可能是重度血小板减少往往伴随出血事件高发生风险、出血过程中凝血因子以及血容量的丢失,出凝血功能严重紊乱、使得病情更加危重。解决出血首先要避免血液继续丢失。因此在出血过程中人凝血酶原复合物、人纤维蛋白原作为促凝止血药物使用量更大。止血后应当及时补充丢失的血液成分,保证血容量,补充凝血因子改善自身出凝血功能障碍。输注血小板通常为了预防并治疗血小板减少;输注悬浮红细胞能够增加有效血容量、改善机体携氧功能;新鲜冰冻血浆用于纠正失血或大量输血造成的多种凝血因子缺乏,改善凝血功能紊乱。因此,出血更多则意味着输入的血小板、悬浮红细胞以及新鲜冰冻血浆也更多。

本研究为回顾性研究,存在一定局限性:未能深入研究血小板减少、输注血制品等可能伴有相关凝血指标的变化结果;医学研究的 ECMO 标准存在不同,这可能会限制本研究结果的普适性。

综上所述,患儿接受 ECMO 辅助治疗期间血小板会显著减少,重度血小板减少的患儿发生出血及院内死亡不良预后的风险更大。同时,血制品和止血药物的需求量更多。因此,ECMO 期间对患儿进行定期血小板计数监测,对早期识别血小板下降程度和保护血小板对降低不良预后发生风险具有重要意义。

参考文献:

- [1] Holinstat M. Normal platelet function[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36(2): 195-198.
- [2] Wang S, Griffith BP, Wu ZJ. Device-induced hemostatic disorders in mechanically assisted circulation[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2021, 27: 1420586394.
- [3] Jiritano F, Serraino GF, Ten Cate H, et al. Platelets and extracorporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(6): 1154-1169.
- [4] Griffin BR, Bronsert M, Reece TB, et al. Thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass is associated with increased morbidity and mortality[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110(1): 50-57.
- [5] Bolat F, Kilic SC, Oflaz MB, et al. The prevalence and outcomes of thrombocytopenia in a neonatal intensive care unit: a three-year report[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 29(8): 710-720.
- [6] Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K, et al. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome[J]. *Expert Rev Hematol*, 2014, 7(3): 387-395.