

实验室指标监测对 HELLP 综合征合并颅内静脉窦血栓形成和肝包膜下血肿破裂的指导意义

褚翔南¹ 王伟² 杨万杰³ 彭云香¹

¹天津市第五中心医院检验科, 天津 300450; ²泰达国际心血管病医院 ICU, 天津 300457; ³天津市第五中心医院重症医学科, 天津 300450

通信作者: 王伟, Email: wangwei_wzxy@sina.com

【摘要】 HELLP 综合征(溶血、肝酶升高、血小板减少)是子痫前期的严重并发症,其病理学改变的中心环节是血管内皮细胞损伤导致继发性微血管血栓形成。回顾性分析天津市第五中心医院收治的 1 例 HELLP 综合征并发颅内静脉窦血栓形成(CVST)和肝包膜下血肿破裂患者的临床资料及治疗措施。患者女性,31 岁,孕 26 周,因突发头痛伴呕吐于 2017 年 5 月 23 日入院,入院时患者一般情况可,双眼视物模糊,血管性血友病因子(vWF)抗原增高;磁共振成像(MRI)和数字减影血管造影(DSA)证实 CVST,给予静脉窦取栓及溶栓治疗后患者一般情况良好;5 月 24 日突发血压下降,心率加快,腹腔诊断性穿刺抽出不凝血,考虑存在腹腔活动性出血,在全麻下行剖腹探查可见肝包膜破裂出血,遂行肝包膜修补术+肝周纱布填塞术止血,产科会诊为胎死宫内,因患者凝血功能障碍,暂未行剖宫产取胎。术后转入重症监护病房(ICU)。实验室检查显示肝酶异常,综合诊断为 HELLP 综合征合并 CVST 和肝包膜下血肿破裂,给予机械通气、镇痛镇静、积极液体复苏、器官功能保护、抗感染、纠正内环境紊乱、营养支持、纠正低蛋白血症、硫酸镁解痉、预防下肢深静脉血栓形成等治疗及血浆置换,患者住院 81 d 后康复出院。后期随访已恢复正常生活。总结本例患者的救治经验:密切动态监测实验室指标并持续评估患者出血状态是抢救成功的关键;血栓弹力图(TEG)可以对凝血功能进行综合评价,在一定程度上可弥补传统实验室检查凝血功能的不足,能为临床决策提供更为精准的评估凝血状态的指标,对危重症产妇的出血治疗具有指导意义。

【关键词】 HELLP 综合征; 颅内静脉窦血栓形成; 肝包膜下血肿破裂; 实验室检查; 血栓弹力图

基金项目:天津市滨海新区科技项目(2016BWKY011)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.01.028

A report on one patient with HELLP syndrome complicated by intracranial venous sinus thrombosis and sub-hepatic hematoma rupture and guiding significance of monitoring laboratory indexes Chu Xiangnan¹,

Wang Wei², Yang Wanjie³, Peng Yunxiang¹

¹Department of Laboratory, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China; ²Department of Intensive Medicine, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China; ³Department of Intensive Medicine, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Corresponding author: Wang Wei, Email: wangwei_wzxy@sina.com

【Abstract】 HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia) is a serious complication of preeclampsia. The central link of its pathological changes is the formation of secondary micro-vascular thrombosis due to damage of vascular endothelial cells. The clinical data and treatment of a patient with HELLP syndrome complicated with intracranial venous sinus thrombosis and sub-hepatic hematoma rupture admitted to Tianjin Fifth Central Hospital were retrospectively analyzed. The patient was 31-year-old female, admitted to hospital on May 23, 2017 with sudden headache and vomiting, her general condition was fair at admission, the binocular vision was blurred, and the von Willebrand factor (vWF) antigen was increased; by magnetic resonance imaging (MRI) and digital subtraction angiography (DSA), the intracranial venous sinus thrombosis was confirmed. After intravenous sinus thrombectomy and thrombolysis, the patient's general condition was good. On May 24, the patient's blood pressure dropped suddenly, heart rate increased, and abdominal cavity diagnostic puncture showed the blood was not coagulated, the existence of active abdominal bleeding being considered. Under general anesthesia, laparotomy showed liver capsule rupture and bleeding, thus the liver capsule repair and gauze packing around the liver were immediately performed to stop bleeding. Obstetric consultation found the fetal death in uterus, and because of coagulation dysfunction, no cesarean section was performed. The patient was transferred to intensive care unit (ICU). Laboratory examination showed abnormal liver enzymes, and the comprehensive diagnosis was HELLP syndrome complicated with intracranial venous sinus thrombosis and rupture of hepatic sub-capsular hematoma. Treatments such as mechanical ventilation, analgesia and sedation, active fluid resuscitation, organ function protection, anti-infection, correction of internal environment disorder, nutritional support, correction of hypo-proteinemia, magnesium sulfate spasmolysis, prevention of deep venous thrombosis of lower extremities and plasma exchange were given. After 81 days of hospitalization, the patient was discharged, and later during follow-up she had resumed to normal life. The treatment experience of this case was summarized, indicating that close monitoring of laboratory indicators and continuous evaluation of the patient's coagulation status are the key points to the successful rescue of this patient. The thrombo-elastography (TEG) can comprehensively evaluate the coagulation function, to a certain extent, it can make up for the shortcomings of traditional coagulation laboratory tests, and can

provide more accurate indicators for evaluating coagulation status for clinical decision-making, which has guiding significance for the treatment of bleeding and blood coagulation in critically ill pregnant women.

【Key words】 HELLP syndrome; Intracranial venous sinus thrombosis; Rupture of sub-hepatic hematoma; Laboratory examination; Thromboelastography

Fund program: Tianjin Binhai New District Science and Technology Project (2016BWKY011)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.01.028

HELLP 综合征(溶血、肝酶升高、血小板减少)是子痫前期的严重并发症,主要以溶血、肝酶升高和血小板减少为特征,是妊娠期高血压的严重并发症,可导致孕产妇和围生儿病死率升高。2017 年 6 月在本院检验科、重症医学科、脑外科、肝胆外科、妇产科等多学科的合作下,成功救治 1 例 HELLP 综合征并发颅内静脉窦血栓形成(CVST)同时合并肝包膜下血肿破裂患者,现将诊治经过报告如下。

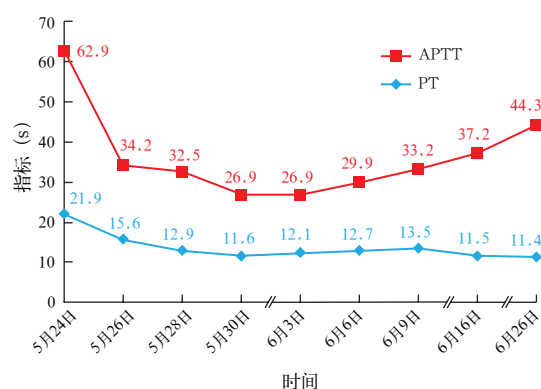
1 病例简介

患者女性,31 岁,孕 3 产 1,既往有吸烟史 10 年,每日约 20 支。3 年前曾有头痛病史和不良孕产史,孕 20 周时出现血压升高,最高达 160/100 mmHg (1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa)。本次主因孕 26 周,突发头痛伴呕吐 19 h,于 2017 年 5 月 23 日入院。

入院时患者意识清楚,查体:体温 36.5 $^{\circ}$ C,脉搏 78 次/min,呼吸频率 22 次/min,血压 154/91 mmHg;双眼视物模糊,瞳孔等大等圆,有光感,四肢肌力 5 级,腱反射(++),双侧巴宾斯基征(-),凝血功能正常,纤维蛋白降解产物(FDP)及 D-二聚体正常,血管性血友病因子(vWF)抗原增高;双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿啰音。腹部膨隆,宫底位于脐下 2 指;磁共振成像(MRI)提示 CVST,并经数字减影血管造影术(DSA)检查证实;遂给予静脉窦取栓及阿替普酶(rt-PA)溶栓治疗,术后转入本院神经重症监护病房(NICU),患者一般情况良好;5 月 24 日突发意识淡漠,血压下降至 55/35 mmHg,心率 145 次/min,腹部超声显示肝、脾、肾周积液,肝胆外科会诊行腹腔诊断性穿刺抽出不凝血,考虑存在腹腔活动性出血;全麻下剖腹探查可见肝包膜破裂出血,遂行肝包膜修补术+肝周纱布填塞止血术,术中出血约 12 000 mL,给予输注悬浮红细胞 24.5 U、新鲜冰冻血浆 2 720 mL、人纤维蛋白原 10 g、冷沉淀 10 U、浓缩血小板 20 U、白蛋白 20 g、自体血液 1 000 mL。术中产科会诊诊断为胎死宫内,因患者凝血功能障

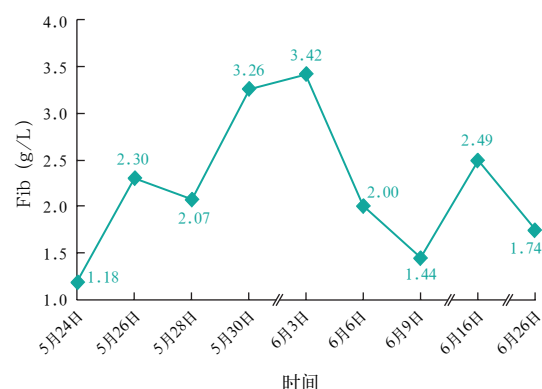
碍,暂未行剖宫产取胎。术后转入 ICU,查体:体温 35.0 $^{\circ}$ C,脉搏 120 次/min,血压 100/60 mmHg,脉搏血氧饱和度(SpO₂) 0.97,双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音;腹部手术置留肝下引流管,引流出淡血性液体;双下肢轻度水肿。胸部影像学检查显示双肺渗出性改变。下肢血管彩色超声未见明显异常。实验室检查显示:白细胞计数(WBC)19.5 $\times$ 10⁹/L,中性粒细胞比例 78%,血红蛋白(Hb)54 g/L,血小板计数(PLT)40 $\times$ 10⁹/L;白蛋白 21.4 g/L,丙氨酸转氨酶(ALT)2 351 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)1 780 U/L,总胆红素(TBil)17.6 μ mol/L,乳酸脱氢酶(LDH)91.47 μ mol $\cdot$ s⁻¹ $\cdot$ L⁻¹,血尿素氮(BUN)7.7 mmol/L,肌酐(Cr)109 μ mol/L,凝血酶原时间(PT)27.3 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)81.3 s,纤维蛋白原(Fib)1.71 g/L,抗凝血酶 31.7%,D-二聚体 5.62 mg/L, FDP 48.5 mg/L, vWF 抗原 74.9%,提示出现炎性改变、PLT 减少、肝酶升高、凝血功能异常、纤溶亢进,结合 CVST 及肝包膜下血肿破裂,综合诊断为:重度子痫前期,HELLP 综合征, CVST,肝包膜破裂,失血性休克,多器官功能障碍综合征(MODS)、肝功能障碍、凝血功能障碍,电解质紊乱,孕 3 产 1 孕 26 周,胎死宫内。

入 ICU 后即给予机械通气、镇痛镇静、积极液体复苏、器官功能保护、抗感染、纠正内环境紊乱及低蛋白血症、营养支持、硫酸镁解痉、预防下肢深静脉血栓形成等治疗,密切监测患者凝血功能及血小板变化(图 1~4);适时监测血栓弹力图(TEG)变化(图 5),根据监测结果给予输注血浆、冷沉淀、血小板及凝血酶原复合物纠正凝血功能障碍,输注悬浮红细胞纠正贫血,同时给予血浆置换联合血液滤过治疗。于术后第 2 天胎儿自行娩出,第 7 天取出腹腔内填塞纱布,同时密切监测患者肝肾功能指标变化(图 6),术后第 12 天患者肝肾功能恢复正常,停止血液滤过治疗,同时拔除股静脉导管,期间共行血浆置换 6 次,持续血液滤过 12 d。术



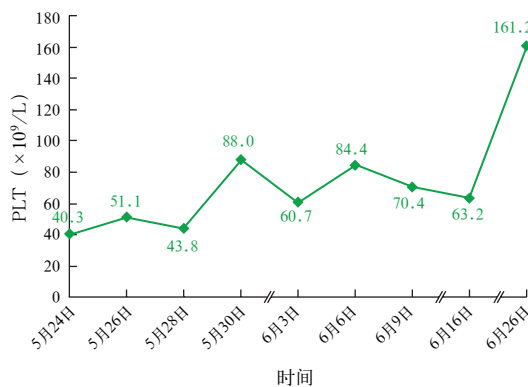
注: CVST 为颅内静脉窦血栓形成, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间

图 1 1 例 HELLP 综合征合并 CVST 和肝包膜下血肿破裂患者各时间点 PT、APTT 变化趋势



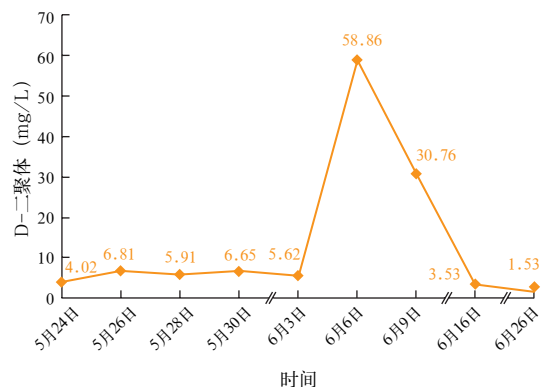
注: CVST 为颅内静脉窦血栓形成, Fib 为纤维蛋白原

图 2 1 例 HELLP 综合征合并 CVST 和肝包膜下血肿破裂患者各时间点 Fib 变化趋势



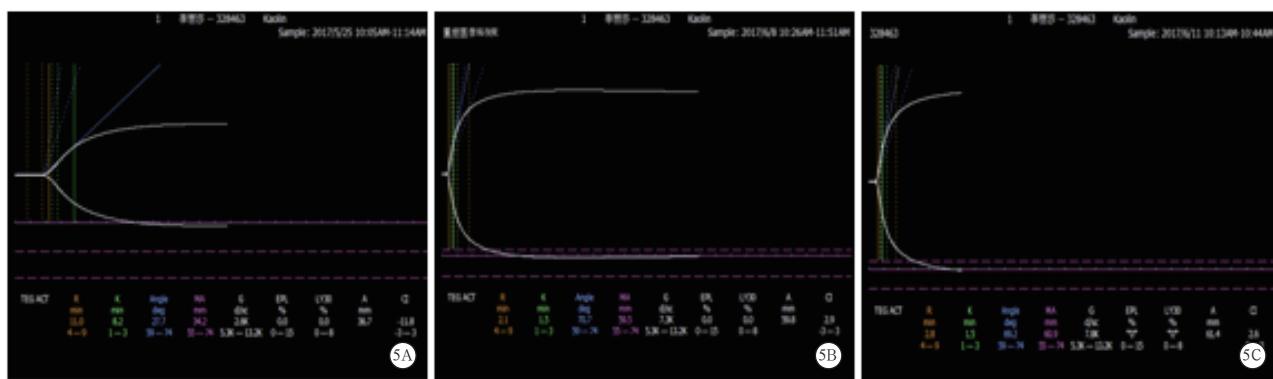
注: CVST 为颅内静脉窦血栓形成, PLT 为血小板计数

图 3 1 例 HELLP 综合征合并 CVST 和肝包膜下血肿破裂患者各时间点 PLT 变化趋势



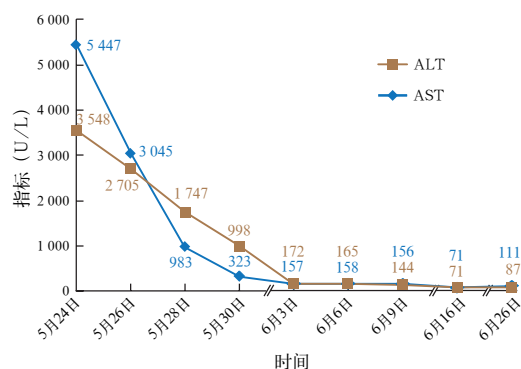
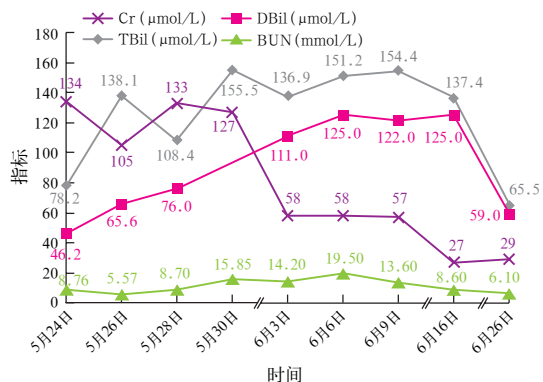
注: CVST 为颅内静脉窦血栓形成

图 4 1 例 HELLP 综合征合并 CVST 和肝包膜下血肿破裂患者各时间点 D-二聚体变化趋势



注: CVST 为颅内静脉窦血栓形成, TEG 为血栓弹力图; A 为 R 时间延长, 提示凝血因子缺乏, K 值增加, Angle 角减小, 提示纤维蛋白原功能减低, MA 值减小, 提示血小板功能减低; B~C 为 R 时间均缩短, 提示机体处于高凝状态

图 5 1 例 HELLP 综合征合并 CVST 和肝包膜下血肿破裂患者 TEG 变化趋势



注: CVST 为颅内静脉窦血栓形成, Cr 为肌酐, DBil 为直接胆红素, TBil 为总胆红素, BUN 为血尿素氮, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶

图 6 1 例 HELLP 综合征合并 CVST 和肝包膜下血肿破裂患者各时间点肝肾功能指标变化趋势

后第 20 天实验室检查显示 TBil 255.1 μmol/L, 直接胆红素 (DBil) 191.9 μmol/L, 间接胆红素 (IBil) 63.2 μmol/L, 继续行血浆置换治疗, 连续血浆置换 3 次后胆红素降至正常, 术后第 24 天停止血浆置换。治疗期间患者出现复杂性腹腔感染, 给予美罗培南、替加环素及卡泊芬净等抗感染治疗后好转, 检测 WBC 及中性粒细胞比例降至正常, 降钙素原 (PCT) 由 7.1 μg/L 降至 1.08 μg/L, 术后第 32 天转入肝胆外科继续治疗。患者住院 81 d 后康复出院, 后期随访已恢复正常生活。

2 讨论

HELLP 综合征是重度子痫前期的一种严重并发症, 其发病率占重度子痫前期患者的 2.7%~18.9%, 国外为 4%~16%, 极易发生母体器官功能不全或胎儿并发症, 如脑血管意外、肝包膜下血肿或肝破裂、肝肾功能及血液系统异常等^[1-2]。

HELLP 综合征的诊断主要依靠实验室检查。① 血管内溶血: 外周血涂片可见破碎红细胞、球形红细胞, 伴网织红细胞升高; 血清 TBil ≥ 20.5 μmol/L、血清结合珠蛋白 <

250 mg/L;严重的 HELLP 综合征可伴有弥散性血管内凝血(DIC);②肝酶升高:实验室检查 ALT $\geq$ 40 U/L 或 AST $\geq$ 70 U/L,LDH $>10.02 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 或 2 次高于正常参考值;③PLT 减少:PLT $<100 \times 10^9/\text{L}$ 。依据血小板减少程度将 HELLP 综合征分为 3 级:I 级为 PLT $<50 \times 10^9/\text{L}$;II 级为 PLT $(50 \sim 100) \times 10^9/\text{L}$;III 级为 PLT $(100 \sim 150) \times 10^9/\text{L}$ 。研究表明,LDH 和网织红细胞升高、血清结合珠蛋白降低是诊断 HELLP 综合征的敏感指标^[3]。LDH 水平和 PLT 与疾病严重程度有关,LDH $>10.02 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 可作为 HELLP 综合征前兆,也可作为监测疗效的指标。而溶血指标除了变形红细胞、TbIL、LDH、血清结合珠蛋白外,还有血红蛋白的下降,可作为判断溶血的首要指标。

HELLP 综合征病理改变的中心环节是血管内皮细胞损伤导致继发性微血管血栓形成,血管内皮细胞损伤后,胶原组织暴露,血管血栓形成纤维蛋白沉积,启动了内源性凝血机制^[4]。血小板与暴露的胶原组织接触、黏附并被激活,活化后的血小板释放内源性二磷酸腺苷(ADP)和血栓烷 A2(TXA2),促使血小板不可逆聚集,从而使 PLT 不断下降;同时,受损内皮细胞合成前列腺素的能力下降,加之活化后的血小板释放 5-羟色胺(5-HT)和 TXA2 增加,导致血管收缩,进一步损伤血管内皮。红细胞通过上述受损血管和纤维蛋白沉淀网时变形裂解,导致微血管溶血^[5-6]。肝窦内微血栓形成引起肝细胞缺氧坏死,转氨酶增高,肝血管痉挛进一步加重缺血、缺氧,进而影响肝脏功能,形成肝包膜下血肿^[7]。

CVST 是一种少见的特殊类型的脑血管疾病,在脑血管病中占 0.5%~1.0%,成年人的发病率为 5/100 万^[8]。在孕妇中发病率较高,首先主要与妊娠期女性凝血因子水平增加、凝血系统激活、血液处于高凝状态有关^[9];其次可能与妊娠期恶心、呕吐导致机体血容量减少、血液浓缩有关。而重度子痫前期患者由于小动脉痉挛,血管内皮细胞损伤,引起血小板聚集、活化、破坏和消耗增加,从而加速了凝血过程。同时由于胎盘缺血、缺氧及梗死,大量绒毛滋养细胞进入血液循环,导致凝血酶释放,从而进一步加重了凝血功能障碍。重度子痫起病急、病情凶险,如不及时治疗可能造成严重后果。实验室检查凝血功能表现为高凝状态,D-二聚体升高,TEG 可表现为反应时间缩短及两侧曲线最宽距离(MA)值增加等。

本例患者同时合并 CVST 和肝包膜下血肿,在临床上极其少见,且两种并发症在治疗上存在抗凝和出血的矛盾,给临床治疗带来了一定困难。常规实验室检查取血项目繁多,等待时间较长,有可能延误治疗时机,先利用 TEG 作出总体评估,判断可能原因,虽特异性稍差,但对总体凝血功能的评价有一定积极意义,可弥补常规凝血功能实验室检查中时效性差、总体性不足的问题。有研究表明,以 TEG 为理论基础的术中输血管理可明显降低输血的需求量^[10-11],特别是大量出血的患者,TEG 对指导抢救有一定优势^[12-13];同时还可用于输血后效果评估和临床合理用血^[14]、术中输液^[15]、止血药物应用的指导。在本例患者的处理过程中,术中止血不完善、凝血功能障碍未及时纠正、输血不足或严重感染均可

引发术后出血和凝血功能紊乱。在评估实际出血、降低手术风险方面,本研究采用 TEG 辅助常规监测方法通过血细胞计数、PT、APTT 等来评估患者情况和术后凝血及纤溶功能,诊断血性引流液的性质,鉴别渗血和出血,指导成分输血,为后续治疗及判断是否需要二次手术提供更加精准的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Krishna D, Savita S, Kriti A, et al. Antepartum eclampsia and partial HELLP syndrome in a patient with Bell's palsy [J]. World J Anemia, 2018, 11 (1): 34-35. DOI: 10.5005/jp-journals-10065-0026.
- [2] 朱莲萍. HELLP 综合征 14 例临床分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (1): 50. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.01.020. Zhu LP. Clinical analysis of 14 cases of HELLP syndrome [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2010, 17 (1): 50. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.01.020.
- [3] Stiefel P, Miranda ML, Macher H, et al. Description of a strong relationship among total cell-free DNA levels, LDH values, AST values and platelet count in patients with HELLP syndrome [J]. Hypertens Res, 2017, 40 (9): 843-845. DOI: 10.1038/hr.2017.41.
- [4] 刘凤霞,徐凤森,胡海燕. HELLP 综合征的临床研究进展 [J]. 西南国防医药, 2019, 29 (1): 93-95. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2019.01.035. Liu FX, Xu FS, Hu HY. Progress in clinical research of HELLP syndrome [J]. Med J Natl Defending Forces Southwest China, 2019, 29 (1): 93-95. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2019.01.035.
- [5] 李永梅,汪云. HELLP 综合征发病机理的相关概述 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (12): 2900-2903. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.12.76. Li YM, Wang Y. An overview of the pathogenesis of HELLP syndrome [J]. Matern Child Health Care China, 2019, 34 (12): 2900-2903. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.12.76.
- [6] 林靖凯. 重度妊娠高血压合并 HELLP 综合征的临床研究 [J]. 中医临床研究, 2019, 11 (8): 111-112. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2019.08.043. Lin JK. A clinical study on severe pregnancy-induced hypertension with HELLP syndrome [J]. Clin J Chin Med, 2019, 11 (8): 111-112. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2019.08.043.
- [7] Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome [J]. Acta Clin Belg, 2010, 65 (2): 91-97. DOI: 10.1179/acb.2010.020.
- [8] 罗求云,黄天清. 颅内静脉窦血栓形成的诊治研究进展 [J]. 中国医学创新, 2017, 14 (26): 141-144. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2017.26.037. Luo QY, Huang TQ. Progress in diagnosis and treatment of cerebral venous sinus thrombosis [J]. Med Innovation China, 2017, 14 (26): 141-144. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2017.26.037.
- [9] 黄普艳. 孕产妇合并颅内静脉窦血栓形成的诊治体会 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20 (14): 67-69. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.14.022. Huang PY. The diagnosis and treatment of pregnant and parturient with intracranial venous sinus thrombosis [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2017, 20 (14): 67-69. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.14.022.
- [10] Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice [J]. Transfus Med Rev, 2012, 26 (1): 1-13. DOI: 10.1016/j.tmr.2011.07.005.
- [11] Sun W, Jeleniowski K, Zhao X, et al. Thromboelastography (TEG)-based algorithm reduces blood product utilization in patients undergoing VAD implant [J]. J Card Surg, 2014, 29 (2): 238-243. DOI: 10.1111/jocs.12302.
- [12] Tapia NM, Chang A, Norman M, et al. TEG-guided resuscitation is superior to standardized MTP resuscitation in massively transfused penetrating trauma patients [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74 (2): 378-385. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827e20e0.
- [13] Bischof D, Dalbert S, Zollinger A, et al. Thromboelastography in the surgical patient [J]. Minerva Anestesiol, 2010, 76 (2): 131-137.
- [14] 傅云峰,赵国胜,高萌,等. 血栓弹力图在住院重症患者临床合理用血中的应用 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (5): 396-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.004. Fu YF, Zhao GS, Gao M, et al. Application of thromboelastogram in reasonable transfusion for hospitalized patients with critically illness [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (5): 396-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.004.
- [15] Turker G, Yilmazlar T, Mogol EB, et al. The effects of colloid pre-loading on thromboelastography prior to caesarean delivery: hydroxyethyl starch 130/0.4 versus succinylated gelatin [J]. J Int Med Res, 2011, 39 (1): 143-149. DOI: 10.1177/147323001103900115.

(收稿日期: 2020-06-12)