

慢性乙型肝炎合并血小板减少症1例

杨颖¹, 张璐², 李明慧² (1.邢台市第二医院肝病2科, 河北邢台 054001; 2.首都医科大学附属北京地坛医院肝病2科, 北京 100015)

摘要: 慢性乙型肝炎引起的血小板减少症较常见, 血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 时常需用药预防出血。临床中当患者血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$ 时, 病情往往比较危急。现报告1例慢性乙型肝炎患者在诊疗过程中出现血小板计数进行性下降至 $< 10 \times 10^9/L$, 但无出血表现, 骨髓穿刺病理结果显示骨髓造血无异常, 且随着肝病好转, 患者血小板计数逐渐上升。

关键词: 肝炎, 乙型; 血小板减少

A case of chronic hepatitis B complicated with thrombocytopenia

Yang Ying¹, Zhang Lu², Li Minghui² (1.Department of Hepatology 2, Xingtai Second Hospital, Xingtai 054001, Hebei Province, China; 2.Department of Hepatology 2, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Thrombocytopenia caused by chronic hepatitis B is common, medication intervention is often required to prevent bleeding when platelet count $< 30 \times 10^9/L$. When the platelet count $< 10 \times 10^9/L$ indicates that the condition is relatively critical. A case of chronic hepatitis B with a progressive decrease of platelet count to $< 10 \times 10^9/L$ during diagnosis and treatment was reported. The patient had no bleeding, the results of bone marrow aspiration showed no abnormalities in bone marrow hematopoiesis and with the improvement of hepatitis B, the platelet count gradually increased as follows.

Key words: Hepatitis B; Thrombocytopenia

血小板减少在临床上较常见, 血小板减少症是指外周血中血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$, 当血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$ 时, 则有皮肤黏膜出血的极高度危险性。血小板减少的原因较多, 如感染、肝硬化脾功能亢进、妊娠、手术肾脏疾病、酗酒及应用药物等^[1-3]。需要注意的是, 血小板减少有可逆性和假性血小板减少^[4-9]。现分享1例患者血小板进行性下降至 $6 \times 10^9/L$, 但全身无出血表现, 也未进行特殊治疗, 最后随病情好转血小板逐渐上升。

1 病例资料

1.1 主诉 患者男, 40岁, 主因乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) (+) 18年, 乏力、恶心、呕吐15 d于2021年10月29日收入院。

1.2 现病史 患者2003年体检发现HBsAg (+)、

乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg) (+)、乙型肝炎病毒核心抗体(anti-hepatitis B core antibody, HBcAb) (+), 未诊治。入院前15 d出现乏力、恶心、呕吐, 偶有右上腹不适感。入院前13 d化验肝功能: 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 181 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 114 U/L, 总胆红素(total bilirubin, TBil) 43.8 $\mu\text{mol/L}$, 白蛋白(albumin, ALB) 44.8 g/L; HBV DNA阳性(具体载量不详), 曾服用“甘草酸二胺胶囊、葡醛内酯片”保肝治疗。入院前2 d就诊于当地医院, 凝血功能: 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) 34%; 肝功能: TBil 94.3 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(direct bilirubin, DBil) 50.1 $\mu\text{mol/L}$, ALB 35.9 g/L; HBV DNA 3.52×10^8 IU/ml。血常规示血小板计数 $90 \times 10^9/L$, 余项未见明显异常。胃镜示: 反流性食管炎、慢性非萎缩性胃炎。诊断为“病毒性肝炎, 乙型, 慢性; 反流性食管炎; 慢性胃炎”。给予恩替卡韦0.5 mg, 每日1次、异甘草酸镁、血浆等抗病毒、对症等治疗, 住院2 d出院, 出院后于邢台市第二医院进一步诊治。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.02.003

基金项目: 国家科技重大专项(2017ZX10201201-001-006、2017ZX10201201-002-006、2018ZX10715-005-003-005); 北京市医院管理中心临床医学发展专项经费资助(XMLX202127); 北京市医院管理中心消化内科学科协同发展中心资助课题(XXZ0302、XXT28); 首都卫生发展专项公共卫生项目(首发2022-1-2172); 北京市科技计划项目(Z211100002921059); 北京市卫生健康委高层次公共卫生技术人才培养计划项目(2022-3-050)

通讯作者: 张璐 Email: zhanglu1218@126.com

1.3 既往史 患者2021年9月曾服用保健品1个月。

1.4 入院后诊疗经过及辅助检查 入院查体:皮肤、巩膜轻度黄染,肝掌阳性,颈部可见蜘蛛痣,墨菲征阳性,肝脾肋下未及,移动性浊音阴性,双下肢不肿。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)血清学指标:HBsAg为5061.00 COI,阳性;乙型肝炎病毒表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)为121.901 U/L,阳性;HBeAg为1544.00 COI,阳性;乙型肝炎病毒e抗体(hepatitis B virus e antibody, HBeAb)为6.06 COI,阴性,HBcAb为0.01 COI,阳性。HBV DNA: 1.4×10^8 IU/ml。血常规:PLT $70 \times 10^9/L$,余项未见明显异常。PTA 47.70%。肝功能:TBil 54.35 $\mu\text{mol/L}$,DBil 35.08 $\mu\text{mol/L}$,ALT 60.40 U/L,AST 55.70 U/L,ALB 32.90 g/L,甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP) 39.00 $\mu\text{g/L}$ 。肾功能、血糖、心肌酶谱、电解质未见明显异常。腹部超声示:肝实质损害表现;胆囊壁水肿,胆汁淤积;第一肝内多发低回声结节,考虑淋巴结(部分肿大);左肾小囊肿。肝硬度34.3 kPa,脂肪变213 dB/m。诊断为:病毒性肝炎,乙型,慢性,中度。继续给予恩替卡韦分散片0.5 mg,每日1次抗病毒治疗及其他对症治疗。上腹部加强磁共振示符合肝损伤表现。肝硬化,脾大,胆囊壁继发样变,食管、脾静脉迂曲。肝顶小囊肿。左肾小囊肿。腹腔及腹膜后多发肿大淋巴结。修正诊断:乙型肝炎后肝硬化。患者入院后出现腹泻,6~8次/d,为黄色稀便,不伴发热,无腹痛,多次化验便常规及潜血未见异常。肠镜示多发息肉。给予酪酸梭菌二联活菌散效果欠佳,血常规示PLT进行性下降,结合降钙素原(procalcitonin, PCT)、C反应蛋白(c reactive protein, CRP)考虑肠道感染,不排除细菌感染。试给予头孢曲松钠4 g,每日1次,联合左氧氟沙星0.5 g,每日1次抗感染治疗,腹泻好转,但血小板仍下降。血小板下降至 $6 \times 10^9/L$ 患者出

院,就诊于石家庄市第二医院,患者拒绝骨髓穿刺,自述给予保守治疗并输入血小板,血小板可升至 $60 \times 10^9/L$,稳定在 $30 \times 10^9/L$ 左右出院。1个月后(2021年12月28日)复查血常规血小板再次下降至 $6 \times 10^9/L$ 。2021年12月29日于本院肝病2科诊治,诊断为慢加急性肝衰竭;病毒性肝炎,乙型,慢性,中度。当日门诊血常规示血小板 $43 \times 10^9/L$,入院血常规示血小板 $5.0 \times 10^9/L$ 。PCT 0.2 ng/ml。空腹血糖9.04 mmol/L,PTA 51%,HBV DNA 1.09×10^5 IU/ml。AFP 209.98 $\mu\text{g/L}$ 。腹部超声示:肝弥漫性改变,肝门区淋巴结可见,胆囊增大,壁毛糙。门脉血流超声未见明显异常。腹部增强磁共振示:肝实质T2W1信号增强,门脉周围间隙增宽,肝门区增大淋巴结,肝脏炎性改变?脾略大。外周血细胞涂片中可见明显的血小板聚集。骨髓穿刺病理结果显示:骨髓增生活跃,M/E = 1.15 : 1,粒红比值减低;粒系其他各阶段细胞比值大致正常或偏低,巨核细胞增多,全片可见78个巨核细胞,其中原始、幼稚巨核细胞占4/78,颗粒巨核细胞占45/78,产板巨核细胞较多占10/78,裸核巨核细胞占19/78,血小板不少,可见较多聚集分布血小板及少量大血小板。检验诊断:结合临床考虑血小板减少与原发病及继发因素有关可能(血小板较血常规高),建议查免疫相关抗体、血常规(枸橼酸钠抗凝剂)等。骨髓穿刺结果显示骨髓造血无异常。考虑应用恩替卡韦抗病毒效果欠佳且血糖偏高,抗病毒药物换为富马酸丙酚替诺福韦片25 mg每日1次,并给予马来酸阿伐曲泊帕片20 mg每日1次,输入血小板等对症处理。2022年1月7日复查血常规(枸橼酸钠抗凝剂)示血小板 $64 \times 10^9/L$ 。2022年1月11日化验血常规(枸橼酸钠抗凝剂)示血小板 $32 \times 10^9/L$,随即出院。患者出院后继续服用富马酸丙酚替诺福韦片及甘草酸二铵肠溶胶囊进行抗病毒、保肝治疗。随患者肝病好转,血小板逐渐上升。患者治疗期间血常规变化见表1。

表1 患者治疗期间血常规变化

日期	WBC ($\times 10^9/L$)	NEUT (%)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	HGB (g/L)	血小板计数 ($\times 10^9/L$)	处置
2021-10-27	6.11	5.25	5.4	162	90	
2021-10-29	3.89	46.2	4.83	149	70	
2021-11-08	3.48	47.4	3.97	119	14	PCT 0.49 ng/ml, CRP 1.01 mg/L, 左氧氟沙星 + 头孢曲松钠 输入1个治疗量血小板
2021-11-11	3.70	38.9	4.66	140	9	
2021-11-13	5.93	68.4	4.40	131	29	
2021-11-15	3.65	46.0	3.94	119	6	出院
2021-12-28	4.38	51.5	4.5	150	6	
2021-12-30	3.58	44.9	3.69	123	5	
2022-01-07	3.24	47.5	3.19	110	64	枸橼酸钠管
2022-01-11	4.34	45.2	3.36	114	32	枸橼酸钠管

注:WBC为白细胞计数(white blood cell count),NEUT为中性粒细胞百分比(percentage of neutrophils),RBC为红细胞计数(red blood cell count),HGB为血红蛋白(hemoglobin)。

2 讨论

血小板来源于巨核细胞,生成受血液中的血小板生成素(thrombopoietin, TPO)调节, TPO主要由肝细胞产生^[9]。每个巨核细胞产生300~4000个血小板。新生血小板约有1/3贮存在脾脏, 2/3在末梢血循环中。贮存的血小板可与进入循环中的血小板自由交换,以维持血液中正常数量。血小板寿命为7~14 d,每天约更新总量的1/10,衰老的血小板大多在脾脏中被清除。病毒感染性疾病常伴血小板计数减少并有可能导致疾病进一步加重,主要原因有:血小板生成减少和血小板破坏或消耗增加,还包括分布异常和血液稀释^[1-3,10,11]。血小板减少在终末期肝病合并感染较多见,血小板还可诱导肝细胞再生,对肝病患者肝功能有潜在的改善作用,目前临床可采取的治疗措施有血小板输注、重组人血小板生成素、重组人白细胞介素11、阿伐曲泊帕等,阿伐曲泊帕对肝病患者疗效较确切^[12]。严重的血小板减少可致自发性出血,甚至出现内脏大出血。对于无明显出血倾向的血小板减少可先进行观察随访,有部分可能会出现自发缓解^[13]。该患者在住院期间血小板进行性减少,提示病情较重^[14,15],最初考虑可能与肠道病毒或细菌感染有关,给予抗生素治疗后腹泻症状缓解,对症治疗后血小板可上升至 $30 \times 10^9/L$ 左右,但不能维持,1个月后再次下降。患者在本院进行骨髓穿刺,报告显示:结合临床考虑血小板减少与原发病及继发因素有关可能(血小板数较血常规高),建议查免疫相关抗体、血常规(枸橼酸钠抗凝剂)等。患者原发病为慢性乙型肝炎,尚未发展至肝硬化。肝纤维化进展为肝硬化过程中继发脾大,脾功能亢进,引起血小板减少。该患者外周血血小板减少,骨髓穿刺未发现骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)或白血病等肿瘤证据,患者骨髓穿刺除外再生障碍性贫血,考虑不排除免疫性血小板破坏增多有关。肝细胞及骨髓细胞同为HBV的靶细胞,因机体受HBV的侵扰,产生了免疫功能紊乱,血小板相关免疫球蛋白水平升高,使血小板免疫破坏增加,从而导致血小板减少。有研究表明在乙型肝炎患者血液中可检测到抗血小板抗体和抗白细胞抗体^[16]。此外,HBV及肝脏代谢障碍产生的有害物质对骨髓造血细胞及微环境的抑制也可导致造血衰竭,引起血小板减少。肝功能损伤程度愈重血小板减少愈明显。血小板计数在短时间内急剧下降或持续减少,往往提示预后不良^[17-22]。本例患者血小板严重减少但查体皮肤黏膜未见瘀点瘀斑,结合骨髓穿刺结果及该患者血液易凝集,加

之有由乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K2)诱导血小板聚集、黏附引起假性血小板减少的案例^[23],为减少误差,故化验血常规时建议应用含有枸橼酸钠抗凝剂的试管。用此试管化验血常规显示血小板显著高于EDTA抗凝剂的检测结果。对于该患者血小板减少的原因还应考虑药物因素,恩替卡韦是慢性乙型肝炎的一线抗病毒药物,可快速抑制HBV复制、改善肝功能,耐药屏障高且不良反应小。国内外罕有恩替卡韦引起血小板减少症的个案报道,具体发病机制尚不明确。有研究者认为可能与恩替卡韦促进了机体细胞因子的释放和免疫反应有关^[24]。本例患者抗病毒药物已换为富马酸丙酚替诺福韦,目前尚无替诺福韦酯致血小板减少的报道,后期将给予随访,密切观察患者血小板变化。总之,该患者血小板下降的原因考虑主要与肠道感染后继发免疫反应有关,HBV、肠道病毒或细菌感染使血小板免疫破坏增加,不排除恩替卡韦也参与了其中的免疫反应,导致血小板明显减少。原发病加重造成肝细胞炎症、脾功能亢进、TPO产生减少,使血小板生成受限且在脾脏破坏增多;免疫紊乱状态下导致血液系统出现高凝状态,抗凝剂对检测结果等综合影响造成血小板下降。血小板严重下降需给予治疗,如血小板输注、重组人血小板生成素、重组人白细胞介素11、阿伐曲泊帕等,还有一些新型药物尚在临床研究阶段^[25,26]。考虑多次输入血小板易产生血小板抗体,可应用促血小板生成药物如重组人白细胞介素-11、血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)等^[12,27],TPO-RA能够减少特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)患者抗血小板抗体介导的体液免疫反应^[28]。有证据表明,10%~30%患者在逐渐减少或停用血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)后仍存在持续反应^[29]。随访发现患者随着肝病逐渐好转,血小板计数也逐渐上升。

参考文献

- [1] 李腊梅,朱琦,陈林,等.急性甲型肝炎伴血小板减少及溶血性贫血1例报告[J].临床肝胆病杂志,2021,37(4):902-904.
- [2] 竺枫,周忠豪,薛宏怡,等.乙型肝炎病毒感染与免疫性血小板减少症的临床研究[J].临床血液学杂志,2020,33(9):630-633.
- [3] 胡月,曹习平,杨莹,等.1例原发性干燥综合征患者伴长期咳嗽、咳痰及血小板减少症的分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(20):2549-2550.
- [4] 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟,中国临床肿瘤学会抗白血病联盟,中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会,等.重组人白介素-11防治血小板减少症临床应用中国专家共识(2021年版)[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(12):1129-1137.

- [5] ZHANG L, ZHANG M, DU X, et al. Safety and efficacy of eltrombopag plus pulsed dexamethasone as first-line therapy for immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*,2020,189(2):369-378.
- [6] WANG Y M, YU Y F, LIU Y, et al. The association between antinuclear antibody and response to rituximab treatment in adult patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Hematology*,2020,25(1):139-144.
- [7] 周鹏, 郑杭萍, 熊楠青, 等. 免疫性血小板减少症(ITP)合并胸闷1例[J]. *复旦学报(医学版)*,2020,47(4):637-640.
- [8] 井军虎. 哌拉西林他唑巴坦致重度血小板减少1例[J]. *中国新药与临床杂志*,2022,41(5):315-316.
- [9] NOMURA S, OGAMI K, KAWAMURA K, et al. Cellular localization of thrombopoietin mRNA in the liver by in situ hybridization[J]. *Exp Hematol*,1997,25(7):565-572.
- [10] 王萌, 张希越, 张春梅, 等. 病毒性感染性疾病中血小板减少机制的研究进展[J]. *心脏杂志*2022,34(1):108-112.
- [11] 易永祥. 血小板生成素受体激动剂治疗慢性肝病相关血小板减少[J]. *中国实用内科杂志*,2021,41(10):825-827.
- [12] 中华医学会感染病学分会. 终末期肝病合并感染诊治专家共识(2021年版)[J]. *临床肝胆病杂志*,2022,38(2):304-310.
- [13] 徐雨婷, 胡群. 《2019美国血液学会免疫性血小板减少症指南》儿童部分解读[J]. *中国实用儿科杂志*,2021,36(2):81-85.
- [14] 周南君, 汤展宏. 血小板减少症对脓毒症患者预后的影响: 系统回顾和Meta分析[J]. *中国实用内科杂志*,2021,41(3):238-242,256.
- [15] 程莲, 何鑫, 刘志武, 等. 脓毒症相关性血小板减少症的研究进展[J]. *中国感染控制杂志*,2021,20(10):955-960.
- [16] 罗娜, 冯青青. 急性乙型病毒性肝炎与周围血象变化[J]. *江西医学院学报*,1995,35(4):87-89.
- [17] AKBAYRAM S, DOGAN M, AKGUN C, et al. EDTA-dependent Pseudothrombocytopenia in a child[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011,17(5):494-496.
- [18] ONDER O, WEINSTEIN A, HOYER L W. Pseudothrombocytopenia caused by platelet agglutinins that are reactive in blood anticoagulated with chelating agents[J]. *Blood*,1980,56(2):177-182.
- [19] 全军重症医学专业委员会, 中华医学会检验医学分会. 中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识[J]. *解放军医学杂志*,2020,45(5):457-474.
- [20] LIPPI G, FAVALORO E J, BUORO S. Platelet transfusion thresholds: how low can we go in respect to platelet counting?[J]. *Semin Thromb Hemost*,2020,46(3):238-244.
- [21] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*,2020,41(8):617-623.
- [22] 侯明, 刘新光. 立足中国实际的原发免疫性血小板减少症诊治——2020版成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南解读[J]. *临床血液学杂志*,2021,34(1):1-4.
- [23] 刘娜, 李春霞, 东冰, 等. 乙型肝炎肝硬化脾功能亢进合并假性血小板减少1例[J]. *肝脏*,2018,23(12):1153-1154.
- [24] KIM J T, JEONG H W, CHOI K H, et al. Delayed hypersensitivity reaction resulting in maculopopular-type eruption due to entecavir in the treatment of chronic hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(42):15931-15936.
- [25] NEWLAND A C, SÁNCHEZ-GONZÁLEZ B, REJTÓ L, et al. Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*,2020,95(2):178-187.
- [26] 孔圆, 黄晓军. 《阿托伐他汀能够改善激素耐药型免疫性血小板减少患者的骨髓血管内皮细胞功能》解读[J]. *临床血液学杂志*,2020,33(1):1-5.
- [27] 刘莉, 黎玮明, 黄知平, 等. 艾曲泊帕治疗酪氨酸激酶抑制剂相关性血小板减少症5例临床分析[J]. *临床内科杂志*,2020,37(12):886-887.
- [28] KAPUR R, ASLAM R, SPECK E R, et al. Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) treatment raises platelet counts and reduces antiplatelet antibody levels in mice with immune thrombocytopenia (ITP)[J]. *Platelets*,2020,31(3):399-402.
- [29] ZAJA F, CARPENEDO M, BARATÉ C, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: real-world recommendations[J]. *Blood Rev*,2020,41:100647.

收稿日期: 2022-06-15

杨颖, 张璐, 李明慧. 慢性乙型肝炎合并血小板减少症1例[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2023,15(2): 14-17.