

登革熱-血小板的合理輸用

簡介

登革熱和登革出血熱已在近數十年演變成全球性的公共衛生問題，而登革熱患者常伴有血小板減少和出血的症狀，使臨床醫生關注到輸注血小板的治療和輸注指征的問題。

濃縮血小板由於其有效期短的特征，而使其供應量經常處於短缺的狀態。合理輸用血小板、避免不必要的血小板輸注，是確保真正需要血小板的病人能及時得到治療的重要措施之一。

本期『輸血新知』將重點總結新加坡於評估登革熱病人因血小板減少而接受血小板輸注合理性的研究，並據此為參考，建議本澳各醫院治療登革熱患者時，輸用血小板的重要注意事項。

登革熱患者的血小板計數與出血

登革熱出血的機制至今仍未被完全了解，但學術界相信這是由多因素引起的¹。多個研究證明，登革熱病人血小板數的減少和血小板數減少的程度，並不與登革熱病人出血傾向的發生率增加相關。

一份關於兒科登革熱休克綜合症 (DSS) 的前瞻性研究發現²，許多患者只表現為凝血酶原時間 (PT) 和部分凝血活酶時間 (PTT) 輕微延長。另一現象是患者休克越嚴重，其抗凝血因子蛋白C (protein C)、S和抗凝血酶III (Anti-thrombin III) 的濃度下降越急劇，估計是與毛細血管滲出的嚴重程度相關。另外，患者休克時，血栓調節蛋白 (Thrombomodulin)、組織因子 (Tissue factor) 和纖溶酶原激活抑制物-1 (Plasminogen activator inhibitor type 1 PAI-1) 的水平亦升高。其中，血栓調節蛋白 (Thrombomodulin) 升高與休克程度相關，PAI-1水平升高則與出血的嚴重程度相關。登革熱病毒可直接參與激活纖維蛋白溶解 (Fibrinolysis) 過程，這與典型的彌散性血管內凝血 (DIC) 所發生的出血過程不一樣。

發熱是登革熱伴嚴重血小板減少患者出現出血的另一誘因。嚴重的血小板減少一般發生在發熱期的末期。在其它的研究可見，登革熱患者的出血嚴重程度與血小板減少的程度並沒有明顯的相關性。

一份前瞻性研究顯示登革熱患者的出血程度與血小板數是不相關的，感染登革熱病毒既引起血管改變，也激活血小板，此兩因素共同作用導致登革熱患者出現出血及血小板減少的現象。

1. 新加坡一份回顧性群組研究分析了256名登革熱住院病人，研究按血小板計數共分七個組別，結果是：血小板計數 $>150 \times 10^9 / L$ 的病人，臨床出血的發病率是6%； $100-149 \times 10^9 / L$ ，是12%； $80-99 \times 10^9 / L$ 的病人是11%； $50-79 \times 10^9 / L$ 的病人是10%； $20-49 \times 10^9 / L$ 的病人是11%； $10-19 \times 10^9 / L$ 的病人是13%；血小板計數 $<10 \times 10^9 / L$ 的病人是0% ($P=0.22$)。以上數據明顯說明了血小板計數和臨床出血兩者之間並沒有顯著的關係。

¹ Ann Acad Med Singapore 2011;40:539-45

² Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, Daramola OA, Dung NM, Loan HT, et al. Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic Fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with Dengue shock syndrome. Clin Infect Dis 2002;35:277-85.

研究總結如下圖

血小板計數(x 10 ⁹ /L)	>150	100-149	80-99	50-79	20-49	10-19	<10
臨床出血發病率	6%	12%	11%	10%	11%	13%	0%

登革熱預防性血小板輸注

1. 預防性血小板輸注與沒有血小板輸注的出血發生率無顯著性差異

有一項對患登革熱綜合症(DSS)兒童的研究，將有預防性血小板輸注與同等人數沒有接受血小板輸注病童的出血發生率做比較，發現兩組的出血發生率並無顯著性差異 (P=0.136)，但病童的住院日數和有肺水腫併發症的機率，則於有預防性血小板輸注組明顯高於沒有接受血小板輸注組 (P<0.05)。

2. 預防性血小板輸注與未接受血小板輸注均出現嚴重出血

另一份新加坡回顧性群組研究，分析了256例血小板數 $<20 \times 10^9 / L$ 而沒有明顯出血的登革熱病人，其中，188例患者接受了預防性血小板輸注，發生臨床嚴重出血1例 (1/188)，其餘68例沒有接受預防性輸注血小板的病人，發生臨床嚴重出血為2例 (2/68)，兩組出血率無顯著差異 (P=0.17)。

3. 暫時性血小板數目的增加

登革熱病人與其它情況的病人不同，登革熱患者接受預防性血小板輸注後，血小板數目的增加及其它凝血因子的改善，是非常短暫的。登革熱綜合症(DSS)的病人，接受預防性血小板輸注後的5小時內，血小板數目、凝血酶原時間比值 (PTR) 和部分凝血活酶時間(PTT)即跌至輸注前的數值，說明給予登革熱病人預防性血小板輸注治療並不能維持病人的凝血功能，血小板減少並非登革熱病人出血的主要原因。臨床醫生若以輸用血小板使病人的血小板數達到一定的數值為目的來治療登革熱患者的出血，是沒有臨床療效的。

血小板輸注的風險

輸注血小板可帶來各式各樣的風險，包括異體免疫引起的血小板輸注無效；過敏性反應；非溶血性發熱反應；輸血相關的急性肺損傷、病毒、細菌和寄生蟲等感染。另外，由於血小板是於室溫條件下儲存的，因而，相對於儲存於2至零下30度的其它血液成分，血小板輸注有更多不可忽略的輸血不良反應，特別是細菌感染。估計每一至三千單位的血小板，有一單位受細菌感染，並估計約有十萬分之一接受血小板治療的病人發生嚴重的輸血不良反應，而即時死亡的發生率則約為五十萬分之一。

血小板中的白細胞產生的細胞酶(cytokines)，可使約 30% 至 40% 接受血小板輸注的病人發生非溶血性發熱反應；另外，血小板輸注可發生異體免疫反應，使病人隨後真正需要血小板時，產生血小板輸注無效的副作用。

另者，輸注血小板須通過帶負電的過濾器，此過程可令正服用血管緊張素轉換酶抑制劑(Angiotensin

converting enzyme inhibitors) 治療的病人產生大量的緩激肽(Bradykinin) · 而使血壓劇降。

總結

基於上述的總結 · Annals Academy of Medicine Singapore建議 · 登革熱病人在不伴有其它出血的危險因素如持續高熱、敗血症、循環不良、器官功能異常、凝血功能障礙、血流動力學不穩定、登革出血熱和嚴重登革熱的情況下 · 將預防性血小板輸注的指征設為血小板數 $5 \times 10^9 / L$ · 仍然是安全的臨界值。

另外建議 · 當登革熱病人沒有其它出血的誘因時 · 應把血小板輸注的治療留在有嚴重出血現象時(“世衛”出血分級II級或以上) · 對輕微的皮下出血如瘀點、瘀斑和口腔粘膜滲血(“世衛”出血分級I級)的病人 · 則密切觀察其病情發展而毋需輸注血小板；若病人有上述出血風險增加的情況存在 · 可根據臨床判斷適當提高輸注血小板的臨界值。

綜上所述 · 我們建議：

- 1、病情穩定而沒有額外出血風險的登革熱病人 · 應盡量避免預防性血小板輸注 · 將預防性血小板輸注的指征設為血小板數 $5 \times 10^9 / L$ · 對這一類病人來說 · 仍然是安全的臨界值。
- 2、只為了使血小板減少而沒有嚴重出血的登革熱病人的血小板數增加 · 並不會減少登革熱病人出血的發生率；
- 3、及早診斷和及時糾正登革熱病人的血流動力學參數(Hemodynamic Parameters) · 才能減少出血情況及保證臨床預後的關鍵點。

2013 年 9 月

參考

- 1、 Changa Kurukularatne, Frederico Dimatatac, Diana LT Teo, et al. When Less is More: Can We Abandon Prophylactic Platelet Transfusion in Dengue Fever? Ann Acad Med Singapore 2011;40:539-45
- 2、 Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control –World Health Organization, 2009. Available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf. Accessed July 1, 2011.
- 3、 Health Sciences Authority–Ministry of Health Clinical Practice Guidelines–Clinical Blood Transfusion, Singapore. February 2011, 3.5; p48.
- 4、 Fatal bacterial infections associated with platelet transfusions – United States, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;54:168-70.
- 5、 Lum LC, Abdel-Latif Mel-A, Goh AY, Chan PW, Lam SK. Preventive transfusion in Dengue shock syndrome – is it necessary? J Pediatr 2003;143:682-4.
- 6、 Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, Peat RA, Rothwell SW, Reid TJ, et al. Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. Am J Trop Med Hyg 2001;65:840-47.
- 7、 Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, Daramola OA, Dung NM, Loan HT, et al. Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic Fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with Dengue shock syndrome. Clin Infect Dis 2002;35:277-85.
- 8、 APBN(Asia Pacific Blood Network) white paper Dengue and the blood supply, 14, March, 2011
- 9、 Bianco C. Dengue and Chikungunya viruses in blood donations: risks to the blood supply? Transfusion 2008; 48:12791-81