

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.11.039

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200223.1437.002.html\(2020-02-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200223.1437.002.html(2020-02-23))

人流后并发溶血尿毒综合征 1 例并文献复习

张凌焱, 李百加

(浙江大学医学院附属邵逸夫医院下沙院区妇产科, 杭州 310016)

[关键词] 流产, 人工; 溶血尿毒综合征; 诊断; 治疗

[中图分类号] R714.69

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2020)11-1890-03

溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)是以溶血性贫血、血小板减少及急性肾功能衰竭“三联征”为临床表现的危重综合征,属于血栓性微血管性疾病,由多种因素诱发,包括感染、毒素、抗内皮细胞抗体、药物等因素,内皮损伤是发病的关键。根据病因不同,分为“典型”和“非典型”两类。其中,产后溶血尿毒综合征(postpartum hemolytic uremic syndrome, PHUS)是非典型 HUS 中的一种^[1],与妊娠密切相关,是妇产科罕见并发症,仅占 HUS 总发生人数的 0.37%^[2]。PHUS 绝大部分病例发生在产后 10 周及妊娠晚期^[3],妊娠早期发生者仅占 8%,而人工流产后溶血尿毒综合征更为罕见,现将本院诊治人流后并发 HUS 1 例报道如下。

1 临床资料

患者,女性,44 岁,孕 6 周合并子宫腺肌病于 2017 年 11 月 10 日在本院行人流手术。术前及术后实验室检查示血常规及凝血功能、肝肾功能均正常,仅补体 C3、C4 轻度降低,术时子宫异常增大如孕 5 月,手术顺利。术后第 3 天,患者出现阵发性下腹部痉挛性疼痛,伴阴道出血增多,后疼痛扩散至全腹部并明显加剧,第 4 天出现恶心呕吐及牙龈出血,无畏寒、发热、咳嗽、腹泻等其他症状,于 11 月 14 日急诊入院。体格检查:全身皮肤瘀点、瘀斑,子宫增大如孕 4 月,质硬,轻压痛,少量子宫出血。实验室检查:白细胞 $20.1 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 89.9%,血色素 103 g/L,血小板 $74 \times 10^9/L$;(2)活化部分凝血活酶时间 79.5 s,凝血酶原时间 23.7 s;(3)尿素氮 11.2 mmol/L,肌酐 $226.3 \mu\text{mol/L}$,尿酸 $394 \mu\text{mol/L}$,总胆红素 $45.9 \mu\text{mol/L}$,直接胆红素 $9.8 \mu\text{mol/L}$,间接胆红素 $36.1 \mu\text{mol/L}$,谷草转氨酶 73.7 IU/L。首先考虑感染、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)可能,予泰能抗感染、补充新鲜冰冻血浆。2 h 后血小板进行性下降至 $54 \times 10^9/L$,

患者外周抽血点不易止血,送检血出现溶血,尿量急速减少,24 h 后迅速发展至无尿。11 月 15 日复查肾功能严重受损,尿素氮升高至 13.96 mmol/L,肌酐升高至 $297 \mu\text{mol/L}$,尿常规发现红细胞 +++/HP、隐血 +++、尿蛋白 +++,外周血破碎红细胞达 5%,超声检查提示“双肾弥漫性肾病图像”。符合肾小球性急性肾损伤表现,诊断急性肾衰竭,排除 DIC,病因不明。复查血色素下降至 83 g/L,网织红细胞升高至 1.4%,异形红细胞形态检查示“外周血易见棘形、破碎红细胞,破碎红细胞 12%,异形红细胞比例 20%”,抗人球蛋白(Coomb)试验阴性,考虑机械性溶血,结合血小板进行性下降至 $39 \times 10^9/L$,乳酸脱氢酶升高至 1 562 U/L,明确患者系血栓性微血管疾病,因 AD-AM 试验阴性,排除血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP),确诊 HUS。

治疗上立即予以血浆置换及血透、输注新鲜冰冻血浆、输血及促进红细胞生长、甲强龙免疫抑制等,同时积极广谱抗炎、护胃、营养支持等。为寻找 HUS 病因,检测抗内皮细胞抗体可疑阳性,抗肾小球肾底膜抗体阴性,抗中性粒细胞胞质抗体阴性,抗核抗体阴性。治疗 20 d 后,患者尿量逐渐增多至 250 mL/24 h,血红蛋白、网织红细胞及血小板明显上升。治疗 29 d 后,患者 24 h 尿量维持在 3 200~3 500 mL,复查血常规白细胞 $9.9 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞(%)68.4%、血色素 95 g/L、血小板 $255 \times 10^9/L$,血肌酐下降维持至正常水平,临床痊愈出院。随访 1.5 年,患者肾功能正常,HUS 未出现复发迹象。

2 讨论

PHUS 发病机制尚不明确,可能与补体系统失调导致内皮细胞损伤有关^[4],以下因素可能参与其中。(1)先天性因素:编成补体系统 H 因子,膜辅助蛋白, B 因子和 C3 基因发生突变,补体系统活化,内皮受

损,血栓形成;(2)获得性因素:血中出现抗 H 因子抗体。近年有报道,PHUS 患者少见 H 因子基因突变,代之出现补体 C3 转化酶基因突变^[5]。PHUS 与其他非典型 HUS 的病理生理过程相同^[6],都是微血管内皮细胞受损和血管内血小板激活,引起血栓环素 A 和 5-羟色胺释放,促使小动脉收缩痉挛、血小板附着和聚集、微血栓形成,导致红细胞通过狭窄的微血管时发生变形、溶解等,最终引起溶血性贫血、血小板减少和急性肾功能衰竭及其他脏器血栓性微血管病变。在妊娠中晚期,血液呈高凝状态,容易发生局限性血管内凝血和微血栓,尤其是合并妊娠期高血压疾病的患者全身血管内皮细胞受损严重,因此,PHUS 绝大多数发生于妊娠晚期及产后,特别是妊娠期高血压疾病患者行剖宫产术后^[7]。本例患者人流术后发生罕见的 PHUS,主要考虑其合并子宫腺肌病,孕早期时子宫异常增大如孕 5 月,补体 C3、C4 出现轻度降低,人流手术后可能产生了抗内皮细胞抗体,引起内皮细胞广泛受损。

PHUS 临床表现为突然发生少尿甚至无尿、肾功能急剧损害,伴有微血管病性溶血性贫血、血小板减少和出血,继发高血压,以肾脏损害为突出表现,甚少出现神经系统症状,通常妊娠及分娩过程顺利,不存在发生急性肾衰竭的危险因素。血常规:血细胞正色素性贫血,血小板严重减少,白细胞增高伴核左移;外周血见破裂红细胞,呈盔形或带刺状,占 2%以上;网织红细胞升高;Coomb 试验阴性。尿常规:出现蛋白尿、血尿及管型。血生化检查:尿素氮及肌酐异常升高,胆红素增高,以间接胆红素为主,乳酸脱氢酶明显升高。凝血功能:出血时间延长,凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、抗凝血酶Ⅲ、血浆纤维蛋白原、纤维蛋白降解产物多正常,DIC 阴性。部分患者出现 H 因子缺乏和血中抗 H 因子抗体浓度增高。影像学检查:超声检查显示双肾体积增大。PHUS 发病罕见,起病快,病情进展迅速,不易与妊娠合并症鉴别,容易误诊。疾病早期诊断不明确,首先需要与 HELLP 综合征鉴别。HELLP 综合征以溶血、肝酶升高、血小板减少为特点,肾脏很少受累或轻度损伤,在终止妊娠后可很快缓解。其次,TTP 表现与 HUS 相似,但同时出现严重精神神经系统症状及发热,肾功能损害较轻,主要出现在产前,通常发生在妊娠 24 周内,ADAMTS13 活性明显降低^[8],而 HUS 患者 ADAMTS13 活性基本正常。

本例患者发生于妊娠早期人流手术后,以严重腹痛、出血为首发症状,后续出现少尿至无尿。血常规提示贫血、血小板减少,生化检查提示肾功能损害,尿常规提示血尿,进一步检查发现网织红细胞升高,外

周血破碎红细胞比例上升,明确贫血系微血管病性溶血性贫血。临床症状结合实验室检查,诊断基本锁定血栓性微血管性疾病。患者无神经系统症状,ADAM 试验阴性,明确 HUS。本例患者临床表现较易与 HELLP 综合征鉴别,与 TTP 表现类似,通过 ADAM 试验阴性,排除 TTP。

PHUS 目前无特效治疗方法,临床上多采用综合性治疗,包括血液透析、血浆置换、输注新鲜冰冻血浆、激素治疗、营养支持等。血浆置换和输注血浆是目前治疗 HUS 最有效的方法^[9]。血浆置换可能对循环蛋白缺乏的患者有效,同时减少血容量,为输注大量新鲜血浆创造条件。新鲜冰冻血浆输注可以去除血小板聚集物质,补充抗血小板聚集物质。对于 PHUS 患者,应该避免输注血小板,除非出现大出血危及生命的情况,因为其会增加血栓形成风险,造成病情恶化。糖皮质激素对于由免疫机制异常导致的病例可能有一定效果^[10]。近年来,国外有个案报道,对经过血浆治疗后肾功能不能恢复的 PHUS 患者,给予依库珠单抗治疗,取得了成功^[11]。依库珠单抗是人源单克隆 IgG,能够阻止 3 条补体通路活化,阻断不典型 HUS 发病过程^[12]。本例患者在入院 6 h 内即开始血浆输注,24 h 后诊断基本明确,立即开展血浆置换及血透,间断输注新鲜血浆,出现重度贫血及时输注悬浮红细胞,病情需要时积极进行血液滤过,治疗期间始终未输注血小板。治疗早期开展广谱抗感染、护胃、促进红细胞生长、改善微循环及营养支持等综合性治疗。在多次血浆置换及血浆输注后,肾功能情况明显好转,尿量开始增多,但外周血破损红细胞比例仍较高,加用甲强龙免疫抑制治疗,继续治疗 1 周后,患者肾功能恢复正常,临床痊愈出院。长期随访肾功能无后遗症,获得了良好结局。

以往报道,PHUS 预后差、病死率极高,生存者肾功能亦严重受损。近年来,PHUS 因为诊断及早期开展血浆置换及透析,生存率明显提高。本例患者获得良好结局,与早期诊断、早期血浆输注和血浆置换等治疗有关。对于危重孕产妇的诊治,积极开展多学科讨论^[13],早诊断、尽早开始血浆疗法等综合治疗,能够明显提高 PHUS 生存率。

参考文献

- [1] ROBSON J S, MARRLIN A M, RUCKLEY V A, et al. Irreversible postpartum renal failure [J]. *Quarterly J Med*, 1968, 37(147): 423-435.
- [2] NORIS M, REMUZZI G. Disease of the month: hemolytic uremic syndrome [J]. *Am Soc Neph-*

rol, 2005, 16(10):1035-1050.

- [3] MWITA J, VENTO S, BENTI T. Thrombotic thromboeytopenic purpura-haemolytic uremic syndrome and pregnancy[J]. Pan African Med J, 2014, 17(4):255.
- [4] TSAI H M. A mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome[J]. Transfus Med Rev, 2014, 28(4):187-197.
- [5] AKHOURI F, ROUMENINA L, PROVOT F, et al. Pregnancy associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 21(5):859-867.
- [6] BRUEL A, KAVANAGH D, NORIS M, et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(8):1237-1247.
- [7] ANACLEIO F E, CIFRA C L, ELISES I S. Postpartum hemolytic uremic syndrome in a 7-year-old filipina primigravid[J]. Pediatr Nephrol, 2003, 18(12):1283-1285.
- [8] AURENCE J, HAILER H, MANNUCCI P M, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2016, 14(11):2-15.
- [9] GEORGE J, NESTER C, MCINTOSH J. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015, 2015:644-648.
- [10] 闫莉, 汪云. 产后溶血性尿毒症综合征六例临床分析[J/CD]. 中华产科急救电子杂志, 2012, 1(2):38-42.
- [11] CAÑIGRAL C, MOSCARDÓ F, CASTRO C, et al. Eculizumab for the treatment of pregnancy-related atypical hemolytic uremic syndrome of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy [J]. Ann Hematol, 2014, 93(8):1421-1412.
- [12] SERVAIS A, DEVILLARD N, FRÉMEAUX-BACCHI V, et al. Atypical haemolytic uremic syndrome and pregnancy: outcome with ongoing eculizumab[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(12):2122-2130.
- [13] SAAD A F, ROMAN J, WYBLE A, et al. Pregnancy-associated atypical hemolytic-uremic syndrome[J]. AJP Rep, 2016, 6(1):125-128.

(收稿日期:2019-12-22 修回日期:2020-03-09)

(上接第 1880 页)

化训练联合实时反馈装置的 CPR 培训对教学效果影响的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(2):199-202.

- [8] WALLACE S K, ABELLA B S, BECKER L B, et al. Quantifying the effect of cardiopulmonary resuscitation quality on cardiac arrest outcome: a systematic review and meta-analysis [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013, 6(2):148-156.
- [9] NORD A, HULT H, KREITZ-SANDBERG S, et al. Effect of two additional interventions, test and reflection, added to standard cardiopulmonary resuscitation training on seventh grade students' practical skills and willingness to act: a cluster randomised trial[J]. BMJ Open, 2017, 7(6):e014230.
- [10] WEE J C, NANDAKUMAR M, CHAN Y H, et al. Effect of using an audiovisual CPR feedback device on chest compression rate and depth[J]. Ann Acad Med Singapore, 2014, 43(1):33-38.
- [11] WUTZLER A, BANNEHR M, VON ULMENSTEIN S, et al. Performance of chest compressions with the use of a new audio-visual feedback device: a randomized manikin study in health care professionals [J]. Resuscitation, 2015, 87(6):81-85.
- [12] CHENG A, BROWN L L, DUFF J P, et al. International network for simulation-based pediatric innovation, research, & education (INSPIRE) CPR investigators[J]. Am J Resp Crit Care Med, 2016, 193(7):801-802.

(收稿日期:2019-12-25 修回日期:2020-01-29)