

說明 5

血小板成分與輸注標準介紹

| 臨床使用的五種血小板成分 | | |
|--------------|---|--|
| 1 | 血小板濃厚液 (Platelet concentrate) | 每 1 (2) 單位係由 250 (500) 毫升新鮮全血分離出的血小板懸浮於少量血漿中製成，血漿量約 30~40 毫升。含 2.75×10^{10} 血小板以上，含少量紅血球和白血球。血品在血庫中於 20~24 °C 振盪保存，從領血出庫到病房等候輸血前仍應置於室溫，不可暫存於冰箱。 |
| 2 | 分離術血小板 (Apheresis platelets) | 單一捐血者利用血液成份分離機所分離出之血小板成品，每 1 袋約 $> 3 \times 10^{11}$ 血小板，懸浮於約 200~300 毫升的血漿中。不可放至冰箱。 |
| 3 | 減除白血球之血小板分離術 (Apheresis platelets leukocytes reduced) | |
| 4 | 人類白血球抗原 (Human leukocyte antigen ; HLA) 相合之分離術血小板 | |
| 5 | HLA 相合之減白分離術血小板 | |
| 輸注標準 | | |
| | 血小板 (包含分離術血小板以及血小板濃厚液) | <p>A. 血小板 $< 10,000 \sim 20,000 \times 10^6/L$</p> <p>B. 血小板 $< 50,000 \times 10^6/L$，具出血傾向，應提昇至 $50,000 \times 10^6/L$</p> <p>C. 血小板 $< 70,000 \times 10^6/L$，需接受外科手術者</p> <p>D. 血小板 $< 80,000 \sim 100,000 \times 10^6/L$，需進行腦部手術者</p> <p>E. 大量輸血及瀰漫性血管內凝血 (Disseminated intravascular coagulation ; DIC)，因血小板低下引起的出血、免疫性血小板低下紫斑症 (Immune thrombocytopenic purpura ; ITP) 下有危及生命的出血</p> <p>F. 先天性血小板機能不良者</p> |
| | 優先選擇 分離術血小板 | <p>A. 心臟手術使用體外心肺循環機引起血小板機能不良，且血小板數低於 $10,000 \sim 20,000 \times 10^6/L$</p> <p>B. 後天性血小板機能不良者</p> <p>C. 血小板數 $< 10,000 \times 10^6/L$ (新生兒為 $40,000 \times 10^6/L$) 之預防出血</p> <p>D. 新生兒有出血現象或需進行手術而血小板 $< 100,000 \times 10^6/L$</p> <p>E. 血小板功能障礙</p> <p>F. 大量輸血，即在 24 小時內有全血量 (達循環血量體積) 的輸注，而且血小板數 $< 100,000 \times 10^6/L$</p> <p>G. 視網膜或腦出血</p> <p>H. 體外循環機使用後</p> |

預防性 vs 治療性輸注

根據研究，預防性的血小板輸注 ($<10,000 \times 10^6/L$) 是目前仍應使用的策略，尤其是血液腫瘤疾病或器官移植。預防性輸注的劑量，根據 PLADO Trial 顯示低劑量的輸注 (每次 $1.1 \sim 4.4 \times 10^{11}/\text{體表 m}^2$) 能夠減少血小板用量。另外，使用治療性的輸注策略時，需注意針對不同疾病的病人依實證上輸注適當的閾值。

說明 6

血小板減少症的病生理 (Pathogenesis) 分類

| 假性血小板減少症 | 血小板製造減少 |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 血小板因抗凝劑依賴免疫球蛋白而結塊凝集 (假性血小板減少症) 2. 血小板衛星現象 (Platelet satellitism) 3. 巨大血小板綜合症 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 巨核細胞發育不良 2. 血小板生成無效 (Dysthrombopoiesis) 3. 血小板生成調節異常 4. 遺傳性血小板減少症 |
| 血小板破壞增加 | 血小板分配或匯集異常 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 免疫性機制造成 <ol style="list-style-type: none"> A. 自體免疫性： <ol style="list-style-type: none"> a. 特發性血小板減少性紫斑症 b. 次發性：感染、懷孕期、膠原血管疾病、淋巴增生性疾病、藥物使用、其他各式原因 B. 異體免疫性： <ol style="list-style-type: none"> a. 新生兒血小板減少症 b. 輸血後紫斑症 2. 非免疫性機制造成 <ol style="list-style-type: none"> a. 血管內瀰漫性凝血反應 b. 栓塞性血小板數低下紫斑症 3. 溶血性尿毒症因異常血管表面而造成血小板受損 4. 各式原因 <ol style="list-style-type: none"> A. 感染 B. 大量輸血 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 脾臟疾病 (腫瘤性、淤積性、浸潤性、感染性、未知原因) 2. 體溫低下 3. 因大量輸血導致血小板稀釋 |

說明 7

1. 目前捐血中心可依醫院端提供之 Human leukocyte antigen (HLA) – A、B 型別選擇血小板製品進行相容性比對，使用 Cross-reactive groups (CREGs) 人工判定、HLA Match maker 軟體、血小板交叉試驗、血小板抗體特異性偵測法判定，提供 B2UX 以上配對相容等級。馬偕紀念醫院會針對特殊病例輔以 Monoclonal antibody immobilization of platelet antigens (MAIPA) 檢測以瞭解抗原位的醣蛋白種類，助益血小板抗體檢定，但目前不發報告。
2. 血小板送至血庫之後的效期約一至三天，如開單血小板血品後發現原病患已不需輸注，可盡量即時通報血庫經交叉試驗相容後，使用於其他符合適應症之病患。

說明 8

導致血小板輸注無效的機轉

| 導致血小板輸注無效的機轉 | |
|--|--|
| 血小板數低下是瀰漫性血管內凝血 (Disseminated intravascular coagulation ; DIC) 病人最常見的檢驗數值 (出現在 93% 的 DIC 病例當中)。由於前述 Thrombin 以及 Tissue factor 等促凝因子不斷被製造，血小板也就不斷的被活化形成血栓消耗。另外，亦指出與 ADAMTS-13 (A disintegrin and metalloprotenase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) 在這類病人低下有關，造成 von Willebrand Factor (vWF) 的持續作用，使血小板對血管內皮的附著與聚集增加，其活化與消耗的過程亦不斷進行。 | |

說明 9

瀰漫性血管內凝血之致病機轉、症狀與治療方針

| 瀰漫性血管內凝血 (Disseminated intravascular coagulation ; DIC) | |
|---|--|
| 致病機轉 | DIC 的致病機轉來自於正常凝血 (coagulation) 以及纖維蛋白溶解 (Fibrinolysis) 的平衡被破壞，促凝機制的啟動、抗凝機制的損壞、以及內在血栓溶解因系統性發炎而被抑制時，就會造成血小板的活化以及纖維蛋白的沉積，而延伸出後續的各種症狀。如下圖： |

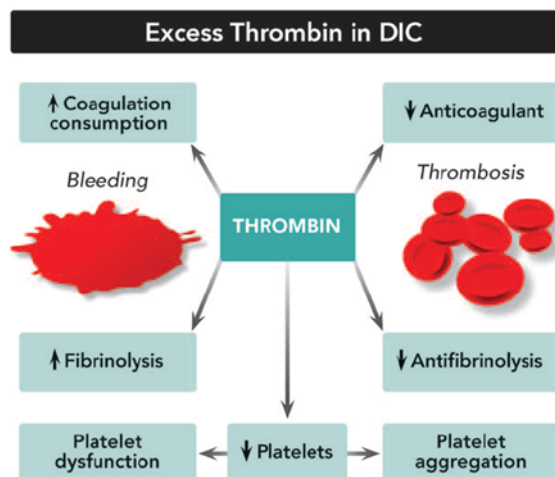


Fig. 1. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation (DIC): excess and unregulated thrombin generation in DIC will cause consumption of coagulation factors and increased fibrinolysis, which in conjunction with platelet dysfunction can lead to bleeding, while consumption of anticoagulant proteins with high antifibrinolytic activity and platelet aggregation also induced by thrombin can lead to thrombotic complications.

Thachil J. Disseminated intravascular coagulation: a practical approach. *Anesthesiology* 2016;125(1):230-6.

| | |
|------|---|
| 症狀 | 呈多處出血，即便初期的症狀可能在微小血管的栓塞造成腎臟、肺臟以及中樞神經的損害時即已呈現。 |
| 治療方針 | <p>指引（Levi, Toh, Thachil, & Watson, 2009）建議如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治療瀰漫性血管內凝血的潛在原因 2. 對於出血性病患，建議採用血液成分療法 <ol style="list-style-type: none"> （1）對於 DIC 且出血的病人，或有高出血風險且血小板數 $< 50,000 \times 10^6/L$ 者，考慮輸注血小板。（Grade C, Level IV） （2）DIC 病人，除非出血風險很高，否則不預先給予血小板。（Grade C, Level IV） （3）DIC 且出血中的病人，若 Prothrombin time (PT) 及 activated Partial thromboplastin time (aPTT) 有延長的狀況，給予 Fresh frozen plasma (FFP) 或許有幫助，但是應考慮輸注在正有出血或需要執行侵入性治療者。目前沒有證據顯示輸 FFP 會造成凝血機制的繼續活化。（Grade C, Level IV） <ol style="list-style-type: none"> A. 若因體液過多而不輸注 FFP，則考慮使用 Prothrombin complex concentrate。（Grade C, Level IV） B. 嚴重 Hypofibrinogenemia ($< 100 \text{ mg/dL}$) 且 FFP 輸注無效者，考慮使用 Fibrinogen 輸液或使用冷凍沉澱品。（Grade C, Level IV） |

| | |
|--|---|
| | <p>(4) 對 DIC 病人且呈現動脈或靜脈栓塞且有皮膚症狀表現者，考慮使用治療劑量的肝素。</p> <p>A. 同時可能有出血風險者建議使用 Unfractionated heparin (UFH) 的持續輸注以利用其短半衰期且可逆性的作用。持續監控 aPTT 不達到 1.5 倍以上並觀察出血性症狀是重要的。(Grade C, Level IV)</p> <p>B. 在重症且未出血的 DIC 病人，建議用 Heparin 或 Low molecular weight heparin (LMWH) 來預防 Venous thromboembolism (VTE)。(Grade A, Level IB)</p> <p>(5) 敗血症且 DIC 的病人考慮持續輸注 Recombinant human activated protein C。(Grade A, Level Ib)</p> <p>A. 目前原廠指引不建議在血小板 $<30,000 \times 10^6/L$ 者或高出血風險病人使用 Recombinant human activated protein C。若需進行侵入性處置，應先停止使用(半衰期 20 分鐘)，在處置之後繼續使用。(Grade C, Level IV)</p> <p>B. 不建議使用 Antithrombin 來取代 Heparin。(Grade A, Level Ib)</p> <p>(6) DIC 的病人不建議使用 Antifibrinolytic agents (Grade C, Level IV)。對於呈現出過度纖維蛋白溶解狀態 (Hyperfibrinolytic state) 且正在出血的 DIC 病人，宜考慮使用 Tranexamic acid。</p> <p>3. 改善無效凝血與纖維蛋白溶解的惡性循環</p> <p>(1) 嘗試使用大量類固醇以暫時停止細胞膜破壞。</p> <p>(2) 儘速施以新鮮冷凍血漿交換術，並輸注血小板和冷凍沉澱品。</p> |
|--|---|

Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol 2009;145(1):24-33.

說明 10

免疫性血小板低下紫斑症之發生率、盛行率與致病機轉

| 免疫性血小板低下紫斑症 (Immune thrombocytopenic purpura ; ITP) | |
|---|--|
| 發生率及盛行率 | 北美 ITP 的發生率在成人約為每十萬人年發生 3.3 新案例，盛行率約為每十萬人有 9.5 人患病。在台灣，發生率在 <15 歲、 $14 \sim 59$ 歲、 ≥ 60 歲分別為每十萬人年發生 4.0、2.0、5.4 例新病人。 |
| 致病機轉 | 血小板破壞增加、血小板生成抑制。ITP 可能和血小板表面 Human platelet antigen (HPA)、ABO、Human leukocyte antigen (HLA)、以及 CD36 的 Naka 抗原有相關。血小板表面的抗原引起 |

| | |
|--|---|
| | <p>抗原抗體反應而產生自體抗體與細胞毒殺型 T 淋巴球。</p> <p>病程：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 幼兒：急性 ITP 常常和病毒或細菌的感染相關，通常在六週內會自行緩解。有 20% 的病人則進展成為慢性的 ITP。 2. 成人：常為慢性病例。 |
|--|---|

說明 11

輸血後紫斑症之發生率與致病機轉

| 輸血後紫斑症 (Post-transfusion purpura ; PTP) | |
|---|---------------------------------|
| 盛行率 | 文獻目前僅 250 個案例。因懷孕或輸血接觸到抗原的女性居多。 |

說明 12

栓塞性血小板減少紫斑症之發生率與致病機轉

| 栓塞性血小板減少紫斑症 (Thrombotic thrombocytopenic purpura ; TTP) | |
|---|---|
| 發生率 | 每十萬人年發生 3 個病例 |
| 致病機轉 | ADAMTS-13 (A disintegrin and metalloprotenase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) 的缺乏，進而無法分解在內皮細胞上的 von Willebrand Factor (vWF)。多數致病原因為外在因素誘發攻擊 ADAMTS-13 的抗體。 |
| 診斷 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 在呈現出 Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA)、Hb < 10 g/dL、血小板低下以及症狀涉及 (多重) 器官，即需考慮 TTP。其中如臨床發現有 MAHA 合併 ADAMTS-13 低下就可以考慮 TTP 的診斷。 2. 在未測定 ADAMTS-13 的狀況下，則可藉由 PLASMIC Score 來推測 TTP 的可能性。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 血小板數 < 30,000×10⁶/L (2) 溶血 (定義為網狀紅血球 > 2.5 %，無法測得 Haptoglobin 或 Indirect bilirubin > 2 mg/dL) (3) 無活躍性癌症 (4) 無器官或幹細胞移植 (5) Mean cell volume (MCV) < 90 fL (6) International normalization ratio (INR) < 1.5 (7) Creatinine < 2.0 mg/dL 3. PLASMIC Score 在六到七分者 ADAMTS-13 的活性低於 10%。 |

說明 13

PLASMIC Score

| | Points* |
|---|---------|
| Platelet count $<30 \times 10^9$ per L | 1 |
| Haemolysis variable† | 1 |
| No active cancer | 1 |
| No history of solid-organ or stem-cell transplant | 1 |
| MCV <90 fL‡ | 1 |
| INR <1.5 | 1 |
| Creatinine <2.0 mg/dL | 1 |

INR=international normalised ratio. MCV=mean corpuscular volume. *Score of 0–4 denotes low risk for severe ADAMTS13 deficiency; score of 5 denotes intermediate risk; score of 6 or 7 denotes high risk. †Reticulocyte count $>2.5\%$, or haptoglobin undetectable, or indirect bilirubin >2.0 mg/dL. ‡ $<9.0 \times 10^{-14}$ L.

Table 3: The PLASMIC score for prediction of thrombotic microangiopathy associated with severe ADAMTS13 deficiency

Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017;4(4):e157-e164.

計算連結亦可參酌已下網站連結（輸入資料可計算分數）

<https://www.mdcalc.com/plasmic-score-ttp>

說明 14

肝素引起的血小板低下之發生率、致病機轉與臨床表徵

| 肝素引起的血小板低下（Heparin-induced thrombocytopenia；HIT） | |
|--|---|
| 發生率 | 每五千例住院病人當中發生一例，Heparin 使用超過 4 天的病人佔 5%，接受 Unfractionated heparin（UFH）七到十天的病人有最高的風險。發生率在輸注 UFH 的病人為輸注 Low molecular weight heparin（LMWH）者的十倍，其中以重大手術的發生比率居高。 |

| | |
|------|---|
| 致病機轉 | 血小板在活化情況下釋放出 Platelet factor 4 (PF4)，並且和 Heparin 結合形成多分子之聚集。之後免疫球蛋白 (IgG) 會透過 Fab 結合位與其形成免疫複合體。此免疫複合體又和血小板上的 Fc 受體結合，繼續活化血小板，而形成一個正回饋的循環。由於不斷的活化血小板，造成血小板的聚集與移除，在臨床上造成多發性的血栓現象。 |
| 臨床表徵 | HIT 並不導致出血反而產生栓塞的情形。容易發生的併發症包含下肢的大靜脈栓塞、肺部動脈栓塞、周邊動脈栓塞與中風。 |

說明 15

4T Score

| | Scoring | | |
|--|--|---|--|
| | 2 | 1 | 0 |
| Thrombocytopenia | >50% fall and plt nadir ≥20 | 30-50% fall or plt nadir 10-19 | <30% fall or plt nadir <10 |
| Timing of fall in plt count or other events | Clear onset between days 5 and 10; or <1 day if prev heparin exposure in last 30 days | Consistent with immunisation but not clear (e.g. missing counts); or Onset after day 10; or <1 day if prev heparin exposure in last 30-100 days | Onset <4 days from start of heparin (and no recent exposure) |
| Thrombosis or other events (e.g. skin) | New thrombosis | Progressive or recurrent thrombosis; or thrombosis suspected but not yet proven | None |
| Other cause for thrombocytopenia | No other cause | Possible other cause | Definite other cause present |
| Pre-test probability score: 6-8 = High 4-5 = Intermediate 0-3 = Low | | | |

計算連結亦可參酌以下網站連結 (輸入資料可計算分數)

https://qxmd.com/calculate/calculator_113/hit-4t-s-sc

說明 16

在消耗性血小板低下的病人輸注血小板之併發症

| |
|--|
| 在消耗性血小板低下的病人輸注血小板之併發症 |
| 血小板輸注被證實和心肌梗塞與中風等事件發生相關。國內回溯性研究比較具 Immune thrombocytopenic purpura (ITP)、Thrombotic thrombocytopenic purpura |

(TTP)、Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) 不同疾病的病人族群在住院期間接受血小板輸注後的後續發展。結論顯示在 HIT 與 TTP 病人當中，血小板輸注和動脈栓塞與死亡率有關。ITP 病人接受血小板輸注則未和任何併發症或預後有關聯。

說明 17

藥物導致的血小板低下症之致病機轉與臨床表徵

| 藥物導致的血小板低下症 (Drug-induced immune thrombocytopenia ; DITP) | |
|---|---|
| 致病機轉 | <p>分為兩種機制：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 非免疫性的抑制血小板製造：化學治療、Linezolid、Bortezomib 即為此機制。 2. 免疫性的破壞血小板： <ol style="list-style-type: none"> (1) Quinine、Heparin、Penicillin 為此機制。其中受到廣泛研究的為 Quinine。 (2) 研究推測，Quinine 以及其他造成 DITP 的藥物，可能會和身體內部原先即對血小板表面醣蛋白有微弱作用性的抗體結合，加強其結合位的親和力，進而造成血小板的破壞。 (3) 另外一種被推測的作用機制為藥物和血小板結合之後，造成血小板表面蛋白的結構變化，而刺激新的抗體產生來對抗血小板。 |
| 臨床表現 | <p>通常藥物使用的時間點和 DITP 發生的時間點不會超過兩週。透過檢視藥物史，可以確定病人是否曾經服用文獻上記載有高風險造成 DITP 的藥物，進而懷疑病人血小板低下為 DITP。</p> |