



## 血小板減少症

曾光毅<sup>1</sup> 曾嵩智<sup>2</sup>

### 前言

血小板是我們人體內三大主要血液細胞之一，由巨核細胞（megakaryocyte）細胞質的剝落互相黏附而成。巨核細胞在形成過程中只有細胞核的複製，但是細胞卻沒有分裂，因此聚集而成巨大的細胞，大小約 $2\sim 4\mu$ ，其主要是負責血液凝固及修補的工作，一旦有受傷部位產生時，血小板便會聚集形成血液凝塊黏附在受損的血管壁上，以達到止血的功效。然而當血小板凝血功能受到抑制、數量製造過少或是消耗增加時，便會導致血小板減少症（thrombocytopenia）的產生，身體局部便容易會有出血現象，例如點狀出血、瘀青或是瘀斑，嚴重者甚至導致自發性腦出血造成死亡！

### 定義

何謂血小板減少症呢？正常的血小板是在骨髓中製造後釋放於血管並循環於全身，存活期約為十天，之後再經由單

核吞噬系統（mononuclear phagocytic system）負責破壞與排除。一般血小板的正常值介於 $150\sim 400\times 10^3/\mu\text{L}$ 之間，新生兒稍微偏低一些，但是在三個月後便會上升至正常範圍。血小板數值一旦低於 $150\times 10^3/\mu\text{L}$ 時便可稱之為thrombocytopenia，當低於 $100\times 10^3/\mu\text{L}$ 時則有其臨床上的意義，若是低於 $20\times 10^3/\mu\text{L}$ 則可能會導致自發性的出血產生。

### 生理病理學

血小板與巨核細胞在形成過程中，主要是受到血小板生成素（thrombopoietin, TPO）的調節，然而體內其他的細胞激素（cytokines）例如interleukin-3等、血小板抑制因子的抑制性增加，或是位於megakaryocyte上的c-mpl出問題時也會受影響。

血小板生成素本身是調節megakaryocyte增生及分化的主要荷爾蒙，它會鍵結在血小板的c-mpl receptor上，而血液中尚未鍵結的TPO則會促進megakaryocyte增生。也就是說當血液中血小板的數量下降時，所增加的TPO會刺激megakaryocyte生成；相反地，當血小

1 嘉醫診所院長

2 堰新醫院家庭醫學科主治醫師

關鍵詞：athlete's heart, sudden cardiac death, adolescent



板的數量增加時，游離的TPO也就跟著減少而抑制megakaryocyte生成。

## 分類

造成血小板減少的情況大致上可分為四種情況：1.血小板的產量減少（骨髓造血幹細胞製造的血小板數量減少）；2.血小板的耗損增加（脾臟代謝血小板的功能增強或是罹患相關之疾病）；3.血小板不正常的分布或堆積；4.稀釋後的血小板減少症。

### 一.血小板的產量減少

又可分為先天性及後天性，後天性較為常見，特別是年長者。先天性血小板減少症則都是一些遺傳疾病所致，病因包括如下：

1. Autosomal dominant thrombocytopenia
2. Autosomal recessive thrombocytopenia
3. Wiskott-Aldrich syndrome
4. Fanconi's pancytopenia
5. May-Hegglin anomaly
6. Di Guglielmo's syndrome
7. Preleukemia
8. Bernard-Soulier syndrome
9. Grey platelet syndrome
10. Alport syndrome
11. Thrombocytopenic Absent Radius syndrome (TAR syndrome)
12. Cyclic thrombocytopenia
13. Infection (congenital rubella)

14. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT)

導致後天性血小板減少症的病因如下：

1. Leukemia or myelodysplastic syndrome
2. Vit B<sub>12</sub> or folic acid deficiency
3. Sepsis, systemic viral or bacterial infection.
4. Bone marrow damage (myelofibrosis)
5. Damage by medicines
6. Irradiation or chemotherapy
7. Malignancy (e.g: lymphoma)
8. Alcoholism
9. Aplastic anemia
10. Toxic damage (e.g: lead intoxication)
11. Marble bone disease (osteopetrosis)
12. Uremia
13. Myelodysplasia

### 二.血小板的耗損增加

是血小板減少最常見的原因，可再細分為：

#### A. 破壞增加

1. Drug-induced thrombocytopenic purpura (表一)
2. Post-transfusion purpura
3. Isoimmune neonatal purpura
4. Secondary immunologic purpura
5. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)
6. HIV infection (AIDS)
7. Systemic lupus erythematosus (SLE)
8. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria



表一 可能引發血小板減少症之治療性藥劑

1.直接抑制骨髓		
Antimetabolites	Antimitotic agents	Anti-tumor antibiotics
Nitrogen mustard	Chloramphenicol	Gold compounds
Estrogenic hormones	Ethanol	Tolbutamide
Chlorothiazides	Phenylbutazone	Interferons
2.確定經由免疫機轉		
Acetazolamide	Cambamazepine	Chlorothiazides
Digitoxin	Desipramine Methyldopa	Hydroxychloroquine
Gold salts	Quinine	Phenytoin
Quinidine		Rifampin
3.直接破壞循環中的血小板		
Heparin		
4.可能經由免疫機轉		
Acetaminophen	Aminopyrine	Aspirin
Allopurinol	Ampicillin	Amiodarone
Barbiturates	Bismuth	Carbutamide
Cephalothin	Chloroquine	Chlorpromazine
Codeine	Cimetidine	Diazepam
Dextroamphetamine sulfate	Disulfiram	Diltiazem
Diazoxide	Digitalis and digoxin	Ergot
Erythromycin	Furosemide	Gentamycin
Iopanoic acid	Isoniazid	Imipramine
Lidocaine	Meperidine	Meprobamate
Minoxidil	Morphine	Nitroglycerin
Paramethadione	Penicillin	Potassium iodine
Prednisone	Prochlorperazine	Promethazine
Procainamide	Propylthiouracil	Pyrazinamide
Ranitidine	Reserpine	Spironolactone
Streptomycin	Sulfonamides	Tetracycline
Trimethadione	Trimethoprim-sulfamethoxazole	
Valproic acid	Vancomycin	

(PNH)

9.Dengue fever infection

10.Pregnancy

B.消耗增加

1.Disseminated intravascular coagulation (DIC)

2.Acute infections

3.Cavernous hemangioma

4.Thrombotic thrombocytopenic purpura

5.Hemolytic-uremic syndrome

6.Cardiopulmonary bypass (extra-corporal circulation)

7.Artificial heart valves

8.Drug-induced in connection with anaphylaxis

9.Prematurity

10.Maternal pre-eclampsia



### 三.血小板不正常的分布或堆積

超過1/3以上的血小板堆積在脾臟內（脾臟在正常時含有體內全部血小板的1/3），主要發生在脾臟腫大的個案，原因如下：

- 1.Hypersplenism
- 2.Liver cirrhosis with congestive splenomegaly
- 3.Myelofibrosis
- 4.Gaucher's disease
- 5.Hypothermal anesthesia

### 四.稀釋後的血小板減少症

- 1.大量輸血後導致血小板暫時性減少（Massive blood replacement）
- 2.心肺繞道手術（Cardiopulmonary bypass surgery）

另外在某些受傷情況下的大量失血、疫苗接種、幼兒病毒性感染（如感冒病毒或腮腺炎病毒等），以及實驗室檢驗數據有誤差時，也是可能導致暫時性血小板減少症的產生或誤判。

#### 臨床症狀徵候

輕度的血小板減少症經常是沒有任何症狀的，血小板若低於20,000/uL以下則可能會產生自發性的出血，也就是說患者在未經過撞擊或受傷的情形下也會有出血現象。

皮膚下的出血可能是血小板減少症

的第一個症狀，下肢皮膚出現許多不痛不癢的紅色小出血點（瘀點petechia），而如果有輕微碰撞時，會使得皮下出血導致較大片的瘀斑（bruise）產生，因為是紫紅色的，因此又稱之為紫斑（purpura）。嚴重血小板減少症患者會有牙齦出血不止、流鼻血、視網膜出血、血尿、關節或是內臟血腫、胃腸道出血及月經過多等症狀，拔牙或接受手術時也有過度出血的現象，而大約有百分之一的病患可能會發生致命的自發性顱內出血（大多是蛛網膜下腔出血），特別是血小板數低於20,000/uL時。

#### 併發症

輕度血小板減少症通常是不會造成長期的影響，然而嚴重的血小板減少症則可能會導致腦部或腸胃道出血，雖然少見，但是卻會危及到生命的安全。

#### 診斷

如何確定診斷為血小板減少症呢？首先要排除血小板在試管內凝集所造成之假性血小板減少症（可做血液抹片檢查確定）。一旦身體發現有未曾受傷，卻有不明原因的出血或是瘀斑產生時，就必須要就醫檢查，檢查的內容包括詢問病患的疾病史、出血或是瘀斑的症狀，有無輸血以及最近的用藥紀錄、是否有感染現象等。



臨床血液檢測則包括：

- 1.CBC/DC
- 2.Bleeding time (BT)
- 3.Prothrombin time (PT)
- 4.Partial thromboplastin time (PTT)
- 5.Liver function
- 6.Renal function
- 7.Vit B<sub>12</sub> & folic acid level
- 8.Erythrocyte sedimentation rate (ESR)
- 9.Peripheral blood smear
- 10.Platelet associated antibody
- 11.Autoimmune antibody (C3、C4 & ANA…)

如果還是無法確定致病因時，則必須進行骨髓切片 (bone marrow biopsy) 及腹部超音波檢查來做最後的診斷。

## 治療

有時候針對血小板減少症的治療並不十分必要，特別是小孩子，除非是先天性的遺傳疾病所致，因為小孩子的骨髓會製造大量的血小板來補充體內短缺的現象，一直到致病因改善為止。但是如果接受手術或拔牙時則必須事先告知醫師，另外孕婦輕度的血小板減少症也會在生產後回復正常。

然而一旦病患體內的血小板數值非常低時，就必須住院治療，或是臥床休息以避免意外傷害，當出血嚴重時就要進行血小板輸血。

## 一.藥物

血小板減少症若是因為藥物所引起的，只要停藥後7~10天便可症狀改善。如果是因為ITP的抗體破壞血小板所致，則是以口服corticosteroid 1.0~2.0mg/Kg/day或是注射免疫球蛋白 (1000mg/Kg/day x 2days 或400mg/Kg/day x 5days，每2~3週重複使用) 來治療，而danazol (200mg~400mg/day) 的臨床治療效果也是與corticosteroid相當。

## 二.手術

對於免疫療法無效，或是難以忍受類固醇副作用的患者，可以考慮以內視鏡進行脾臟切除 (splenectomy) 來延長血小板在體內的時間，進而改善因血小板過低所造成的臨床症狀。手術後約70~80%患者的病況會有所改善，而有60%患者的血小板會回復至正常範圍內。不過因為考慮到手術後感染肺炎鏈球菌的危險性，因此建議不管是成人或小孩，在接受手術前1~2週要施打肺炎鏈球菌疫苗。

## 三.輸血療法

血小板低於25,000/uL時可能會有大出血的危險性，當低於10,000/uL時則會因為自發性或外傷性出血而增加死亡率。因此針對血小板低於10,000/uL或是有嚴重出血的個案，則必須緊急給予血小板濃縮液輸送，特別是罹患先天性血小板減少症的幼兒，或是癌症及接受化學治療的患者。



#### 四.血漿置換

罹患Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 的患者必須緊急地進行血漿置換術 (plasma exchange therapy)，或是治療性的血漿分離術 (plasmapheresis)，每次置換的量約為患者全身血漿的1.0~1.5倍，一直到血小板數目達到正常標準並持續2~3天。另外如果不幸併發hemolytic-uremic syndrome時，則必須進行洗腎合併輸血治療。

#### 五.骨髓移植

針對先天遺傳性疾病所引發的血小板減少症，唯一的治療方法只有骨髓或是幹細胞移植而已，移植前仍需間歇性輸血補充血小板，以避免患者因出血過度而危及性命。

#### 六.症狀療法

對於嬰幼兒因為病毒或是細菌感染所引發的血小板減少症通常無需任何治療，一般只要針對其感染致病因處理即可，且隨著病況改善時血小板也會逐漸回復至正常範圍內，除非因為嚴重感染導致DIC (disseminated intravascular coagulation) 的發生，才需緊急補充血小板以避免出血狀況產生。

針對難以治療的血小板減少症 (類固醇與手術療法無效者)，有人使用化療免疫抑制劑如cyclophosphamide (cytoxan) 1~2mg/kg/day或是azathioprine

(Imuran) 1~4mg/kg/day等，以抑制血小板抗體的產生來達到治療效果，所得的效果不錯，但是必需留意是否有導致白血球低下的現象。另外也有建議以anti-CD20的標靶治療劑 (targeted agent) 來進行治療，目前療效則尚待評估。

#### 預防

目前尚無任何方式可以預防血小板減少症的發生，然而一旦知道自身的血小板有偏低現象時，就必須避免服用aspirin及飲酒，選用特別軟的牙刷及電動刮鬍刀，對於尖銳器具，如針或剪刀等要特別小心使用，並且避免接觸性的劇烈運動。

#### 結語

當門診遇到有不明原因紫斑或是出血傾向的病患，應該要詳問其既往史且例行性地檢查血小板數、BT、PT及PTT等以確定致病因，必要時需轉介給血液專科醫師接受進一步的檢查，尤其是老年人或是曾經有過出血病史者。雖然傳統的藥物治療或是外科的脾臟切除對於大部分患者有其一定的療效，但是畢竟每一位血小板減少症病患的病因不盡相同，嚴重程度也各有所異，而且治療方式更是差異甚大，特別是血小板甚低的個案，因為有大出血的危險性存在，千萬不能等閒視之！



### 參考資料

1. Tsai H: Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14: 1072-81.
2. McMillan R : Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1997 ; 126:307-14.
3. George JN: Platelets. *Lancet* 2000 ; 355 : 1531-9.
4. Lechner K : Management of adult immune thrombocytopenia. *Rev in Clin & Exp Hematol* 2001 ; 5:222.
5. Beardsley DS : Pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *Blood Reviews* 2002 ; 16:13-4.

#### 更正說明：

基層醫學第23卷第三期第78頁右欄倒數第1-6行「……selective monoamine oxidase B inhibitor, MAO-B (selegiline)。其中最有效藥物是左多巴(levodopa)，為多巴胺(dopamine)前驅物，carbidopa是levodopa與decarboxylase inhibitor的複方，decarboxylase inhibitor可以阻止……」敘述有誤，正確應為「……selective monoamine oxidase B inhibitor ( MAO-B inhibitor)如selegiline。其中最有效藥物是左多巴(levodopa)，為多巴胺(dopamine)前驅物，carbidopa是decarboxylase inhibitor可以阻止……」

第79頁左欄第13-17行「……MAO-B的作用是抑制dopamine分解、amantadine可增加dopamine釋出，但這兩種藥效果並不好，不過由於MAO-B可能有神經保護的作用，……」敘述有誤，正確應為「……MAO-B inhibitor的作用是抑制dopamine分解、amantadine可增加dopamine釋出，但這兩種藥效果並不好，不過由於MAO-B inhibitor可能有神經保護的作用，……」。特此更正