

新冠肺炎引起之血液凝固異常：血栓與出血

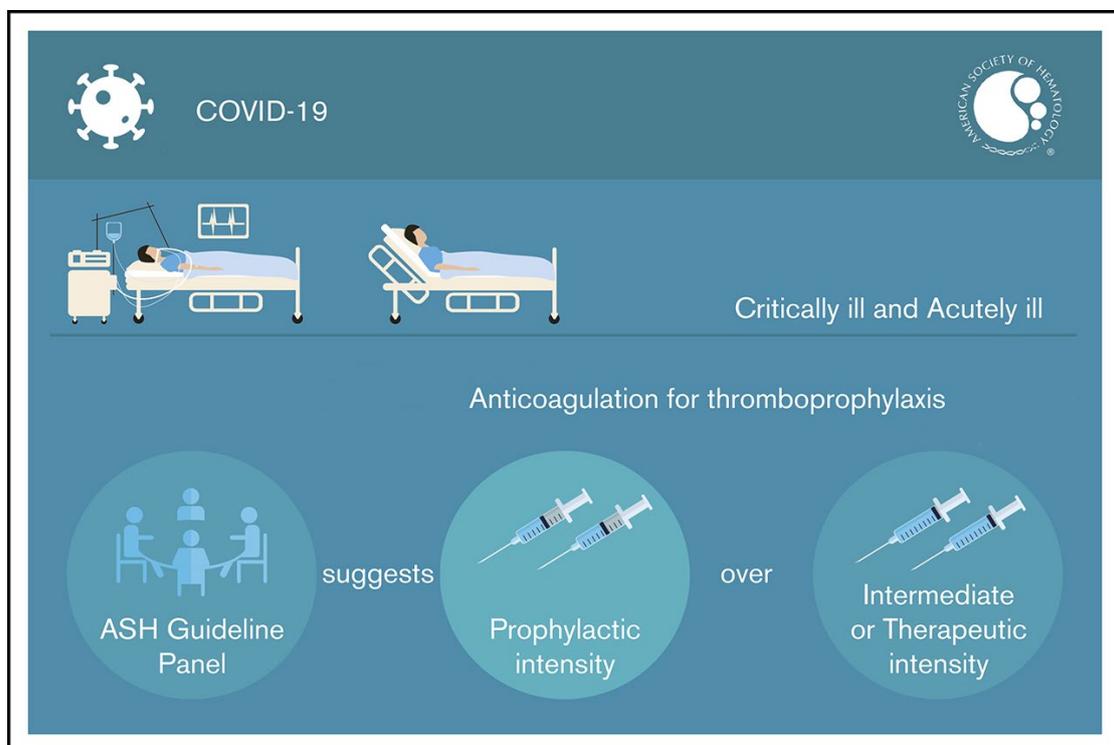
Hemorrhage/thrombosis in COVID-19 patients

翁德甫

中山醫學大學附設醫院 血液病中心

新冠肺炎自 2020 年爆發以來，以其獨特的棘蛋白(Spike protein)做為入侵人體的鑰匙，人類也利用棘蛋白開發出疫苗。然而新冠肺炎病毒在臨床上與過去人類所面對的冠狀病毒明顯不同，尤其是在血液凝固的併發症上。過去呼吸道感染病毒往往引發嚴重的肺炎，而由發炎引發的凝血功能障礙已被廣泛的研究，然而從國外的臨床發現則顯示新冠肺炎並不同於過往敗血症引發急性瀰漫性血管內凝血病變 (acute DIC, Disseminated intravascular coagulation)，以嚴重出血來表現。反而更多是以血栓來表現。其似乎經由一系列新的血栓機轉，導致重症病患出現血栓的情形 (約 14%)，其遠高於出血的 4.8% (多因於預防性使用抗凝血劑所導致)，其中以肺血栓 (Pulmonary embolism) 最為常見，也常同時合併深層靜脈血栓的發生。由此可知，在照顧新冠肺炎重症病患時，臨床醫師應該更警覺血栓併發症的發生，來即時給予病患正確的治療，避免因血栓導致病患死亡。而新冠肺炎引發血栓的成因，目前仍然在廣泛的研究中，其中主要以免疫血栓 (Immuno-thrombosis) 為主，在病毒感染後的發炎反應，其內皮細胞上做為抗凝血功能的 Tie2 受器失去功能，導致血管內皮細胞的活化，包括了肺部、心臟、腦部、腎臟等，而後續引發凝血內路徑、血小板活化與中性球的活化，而中性球在發炎過程中，釋放出由 DNA 所構成的 NETs (Neutrophil extracellular traps)，其如絲線般的結構，在大量產生的情況下，活化了許多血小板與凝血因子。因此在疾病過程中，當白血球明顯出現 Left shift 時，淋巴球的下降將導致中性球的調控失去抑制，NETs 大量的出現將伴隨著病情快速惡化與血栓的發生，最終將導致病患死亡。而另一方面，眾所周知，新冠疫苗會導致 anti-PF4 抗體的發生而導致血栓，而研究發現病毒棘蛋白本身也會直接與 PF4(Platelet factor 4)相結合，而刺激免疫系統產生抗體，這解釋在許多新冠肺炎病人身上可以發現 anti-PF4 抗體 (此抗體與疫苗所引發之 PF4 抗體完全不同，也無抗體交叉反應 antibodies cross-reactivity) 的原因。除了上述原因之外，自體免疫抗體 (如 Anti-phospholipid antibodies) 也在超過 50% 的病人被發現，30% 的病人則出現高強度的 Autoantibodies，而引發 Lupus-like 的血栓反應。上述這些由病毒棘蛋白、內皮細胞、血小板與中性球乃至於自體免疫抗體都在重症病患的血栓形成上，扮演了一定的角色。

面對重症病患時，倘若病患本身已在服用抗血栓藥物，則應該繼續服用。目前國際上的研究並沒有指出提高預防性的血栓治療劑量可以明顯改善預後，而且可能會有引發出血的風險，因此並不建議常規增加抗血栓藥物。然而面對病人病情惡化時（例如呼吸衰竭），一定要考慮到肺栓塞的可能性，而其他的器官因血栓而導致的急性併發症也應該列入考量，畢竟由血栓引發的器官衰竭往往不易診斷而錯失治療良機，而依照國際建議中，對於插管病患，在沒有 24-48 小時內出血的禁忌症下，給予預防劑量之抗凝血劑，或對於已經發生血栓的病患給予治療劑量，可以改善病人的預後。面對全新未知的疾病，只有更加瞭解致病機轉，才是治癒病人的不二法門。



American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19

Regimen	Prophylaxis
Apixaban	2.5mg PO BID (with intent for VTE prophylaxis)
Dabigatran	220mg, PO QD
Dalteparin	5000 U SC QD
Enoxaparin	30mg SC QD (for GFR 15-30)
	30mg SC BID (for BMI \leq 40kg/m ²)
	40mg SC QD
	40mg SC BID (for BMI > 40kg/m ²)
Fondaparinux	2.5mg SC QD
Rivaroxaban	10mg PO QD
Tinzaparin	3500-4500 U SC QD
	75U/kg SC QD

Blood Adv (2021) 5 (3): 872–888.